

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Oksaliplatin Lek 5 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

50 mg viala: Ena viala vsebuje 50 mg oksaliplatina za redčenje v 10 ml topila.

100 mg viala: Ena viala vsebuje 100 mg oksaliplatina za redčenje v 20 ml topila.

150 mg viala: Ena viala vsebuje 150 mg oksaliplatina za redčenje v 30 ml topila.

En ml pripravljene raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg oksaliplatina.

Pomožna snov: laktoza monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za infundiranje.

Bela do belkasta pogača ali prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

- adjuvantno zdravljenje stadija III (C po Dukesu) raka debelega črevesa po popolni kirurški odstranitvi primarnega tumorja,
- zdravljenje metastatske oblike raka debelega črevesa in danke.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

SAMO ZA ODRASLE

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

Priporočeni odmerek oksaliplatina pri zdravljenju metastatskega kolorektalnega raka je 85 mg/m² intravensko vsaka dva tedna.

Odmerek je potrebno prilagoditi glede na to, kako bolnik zdravilo prenaša (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Oksaliplatin Lek 5 mg/ml dajemo vedno pred fluoropirimidini, to je pred infundiranjem 5-fluorouracila.

Oksaliplatin dajemo v 2 do 6-urni intravenski infuziji, razredčeni z 250 do 500 ml 5% (50 mg/ml) raztopine glukoze za infundiranje, tako da je dobljena koncentracija med 0,20 in 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml je v klinični praksi najvišja koncentracija za odmerek oksaliplatina 85 mg/m².

Oksaliplatin se je v glavnem uporabljal v kombinaciji s terapevtskimi režimi, ki temeljijo na neprekinjeni infuziji 5-fluorouracila. Pri shemi zdravljenja na dva tedna so uporabljali režim zdravljenja s 5-fluorouracilom, pri katerem so kombinirali bolusne injekcije in neprekinjeno infuzijo.

Posebne skupine

Ledvična okvara

Oksaliplatin ni bil raziskan pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z zmerno okvarjenim delovanjem ledvic lahko zdravljenje pričnemo z običajnim priporočenim odmerkom (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z blago ledvično disfunkcijo odmerka ni potrebno prilagajati.

Jetrna okvara

V klinični raziskavi faze I, ki je vključevala bolnike z različnimi stopnjami jetrne okvare, so ugotovili, da je pogostnost pojavljanja in težavnost hepatobiliarnih motenj povezana s progresivno boleznijo in nenormalnimi izvidi testov delovanja jeter ob izhodišču. Med kliničnim razvojem zdravila odmerka za bolnike z nenormalnimi izvidi testov delovanja jeter niso posebej prilagajali.

Starostniki

Pri uporabi oksaliplatina v monoterapiji ali v kombinaciji s 5-fluorouracilom pri bolnikih, starejših od 65 let, niso opazili povečanja hude toksičnosti, zato odmerka pri teh bolnikih ni potrebno posebej prilagajati.

Način uporabe

Oksaliplatin dajemo v obliki intravenske infuzije.

Uporaba oksaliplatina ne zahteva hiperhidracije.

Oksaliplatin razredčimo v 250 do 500 ml 5% raztopine glukoze, tako da dobljena koncentracija ni manjša od 0,2 mg/ml, in infundiramo 2 do 6 ur po centralni venski liniji ali v periferno veno. Oksaliplatin moramo vedno infundirati pred infundiranjem 5-fluorouracila.

V primeru ekstravazacije je potrebno infundiranje takoj prekiniti.

Navodilo za uporabo

Oksaliplatin je potrebno pred uporabo rekonstituirati in nato še dodatno razredčiti. Za rekonstitucijo in nadaljnje redčenje liofilizata uporabljajte samo priporočene raztopine (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Oksaliplatin je kontraindiciran v naslednjih primerih:

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi za oksaliplatin ali katerokoli pomožno snov,
- pri doječih ženskah,
- pri bolnikih z mielosupresijo pred začetkom prvega ciklusa zdravljenja, ki so jo pokazale izhodiščne vrednosti nevtrofilcev $< 2 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$,
- pri bolnikih s periferno senzorično nevropatijo s funkcionalno prizadetostjo pred uvedbo zdravljenja,
- pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (kreatininski očistek manjši od 30 ml/min).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Oksaliplatin se sme uporabljati samo na specializiranih oddelkih za onkologijo in se sme dajati samo pod nadzorom izkušnega onkologa.

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti uporabe zdravila pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic se sme zdravilo uporabljati šele po ustrezni oceni koristi/tveganj za bolnika. V takem primeru je potrebno natančno spremljati delovanje ledvic in odmerke prilagoditi glede na toksičnost.

Bolnike z alergijskimi reakcijami na platinove spojine v anamnezi je potrebno opazovati zaradi morebitnega pojava simptomov alergijskih reakcij. V primeru reakcije na oksaliplatin, podobne anafilaktični, je potrebno infundiranje takoj prekiniti in pričeti z ustreznim simptomatskim zdravljenjem. Ponovna uvedba oksaliplatina je kontraindicirana.

V primeru ekstrapozicije je potrebno infundiranje takoj prekiniti in uvesti običajno lokalno simptomatsko zdravljenje.

Skrbno moramo spremljati nevrolško toksičnost oksaliplatina, še zlasti če se uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili s specifično nevrolško toksičnostjo. Pred vsakim dajanjem zdravila je potrebno opraviti nevrolški pregled, ki ga je potrebno občasno ponoviti.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavi akutna laringofaringealna disesteziya (glejte poglavje 4.8) med dvournim infundiranjem ali v naslednjih urah, je potrebno naslednjo infuzijo oksaliplatina dajati 6 ur.

Če se pojavijo nevrolški simptomi (paresteziya, disesteziya), je potrebno naslednji odmerek oksaliplatina prilagoditi trajanju in težavnosti simptomov:

- Če simptomi trajajo dlje kot sedem dni in so moteči, je potrebno naslednji odmerek zmanjšati s 85 na 65 mg/m² (zdravljenje metastatske bolezni) ali na 75 mg/m² (adjuvantno zdravljenje).
- Če paresteziya brez spremljajoče funkcionalne prizadetosti vztraja do naslednjega ciklusa, je potrebno naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m² (zdravljenje metastatske bolezni) ali na 75 mg/m² (adjuvantno zdravljenje).
- Če paresteziya, ki jo spremlja funkcionalna prizadetost, ne mine do naslednjega ciklusa, je potrebno zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti.
- Če se po prekinitvi zdravljenja z oksaliplatinom ti simptomi izboljšajo, pride v poštev nadaljevanje zdravljenja.

Bolnike je potrebno poučiti o možnosti trdovratnih simptomov periferne senzorične nevropatije po končanem zdravljenju. Lokalizirane zmerne parestezije ali parestezije, ki lahko motijo izvajanje določenih spretnosti, lahko trajajo do 3 leta po končanem adjuvantnem zdravljenju.

Gastrointestinalna toksičnost, ki se kaže kot navzea in bruhanje, upravičuje profilaktično in/ali terapevtsko antiemetično zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Huda diareja/bruhanje lahko povzroči dehidracijo, paralitični ileus, obstrukcijo črevesa, hipokaliemijo, metabolično acidozo in okvaro ledvic, še zlasti če se oksaliplatin uporablja v kombinaciji s 5-fluorouracilom.

Če se pojavi hematološka toksičnost (nevtrofilci < 1,5 x 10⁹/l ali trombociti < 50 x 10⁹/l), je potrebno odložiti naslednji krog zdravljenja, dokler se hematološke vrednosti ne vrnejo na sprejemljive ravni. Pred pričetkom zdravljenja in pred vsakim naslednjim zdravljenjem je potrebno opraviti popolno krvno sliko, vključno z diferencialno sliko belih krvnih celic.

Bolnike je potrebno ustrezno poučiti o tveganju za pojav diareje/bruhanja, mukozitisa/stomatitisa in nevtropenije po uporabi oksaliplatina in 5-fluorouracila, da se bodo lahko nemudoma obrnili na lečečega zdravnikom za ustrezno zdravljenje teh težav.

Če se pojavi mukozitis/stomatitis z nevtropenijo ali brez nje, je potrebno naslednje zdravljenje odložiti do izboljšanja mukozitisa/stomatitisa na stopnjo 1 ali nižjo in/ali dokler število nevtrofilcev ne doseže vrednosti $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Ko se oksaliplatin uporablja v kombinaciji s 5-fluorouracilom (s folinsko kislino ali brez nje), je potrebno upoštevati običajna priporočila za prilagoditev, odmerka zaradi toksičnosti, povezane s 5-fluorouracilom.

Če se pojavi diareja stopnje 4 (WHO), nevtropenija stopnje 3–4 (nevtrofilci < 1,0 x 10⁹/l) ali trombocitopenija stopnje 3–4 (trombociti < 50 x 10⁹/l), moramo odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65

mg/m² (zdravljenje metastatske bolezni) ali na 75 mg/m² (adjuvantno zdravljenje) poleg morebitno potrebnega zmanjšanja odmerka 5-fluorouracila.

Če se pojavijo nepojasneni dihalni simptomi, kot so neproduktivni kašelj, dispneja, pokaenje ali rentgensko vidni pljučni infiltrati, je potrebno zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti, dokler z nadaljnjimi preiskavami pljuč ne izključimo intersticijske pljučne bolezni (glejte poglavje 4.8).

V primeru nenormalnih izidov testov delovanja jeter ali portalne hipertenzije, ki ni očitna posledica jetrnih metastaz, je potrebno pomisliti na zelo redek primer jetrne žilne bolezni, povzročene z zdravili.

Za uporabo pri nosečnicah glejte poglavje 4.6.

V predkliničnih študijah so opazili genotoksične učinke oksaliplatina. Bolnikom moškega spola, ki se zdravijo z oksaliplatinom, je zato potrebno svetovati, da med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem ne zaplodijo otroka in da poiščejo nasvet o konzervaciji sperme pred pričetkom zdravljenja, saj ima lahko oksaliplatin negativen vpliv na plodnost, ki je lahko ireverzibilen.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri bolnikih, ki so prejeli enkratni odmerek 85 mg/m² oksaliplatina tik pred prejemom 5-fluorouracila, niso opazili spremembe v stopnji izpostavljenosti 5-fluorouracilu.

In vitro z naslednjimi učinkovinami niso opazili pomembnega izpodriva vezave oksaliplatina na plazemske proteine: eritromicin, salicilati, granisetron, paklitaksel in natrijev valproat.

4.6 Nosečnost in dojenje

Do danes ni razpoložljivih podatkov o varnosti uporabe oksaliplatina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost. Oksaliplatin zato ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, če ne uporabljajo učinkovitih metod kontracepcije.

O uporabi oksaliplatina se sme odločiti šele po ustrezni seznanitvi bolnice s tveganjem za plod in z njeno privolitvijo.

Med zdravljenjem in do 4 mesece po njem pri ženskah in do 6 mesecev pri moških je potrebno uporabljati učinkovite kontracepcijske metode.

Izločanje v materino mleko ni bilo raziskano. Med zdravljenjem z oksaliplatinom je dojenje kontraindicirano.

Oksaliplatin lahko škodljivo vpliva na plodnost (glej poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivih na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile opravljene. Zdravljenje z oksaliplatinom lahko poveča tveganje za omotico, slabost in bruhanje ter druge nevrološke simptome, ki vplivajo na hojo in ravnotežje, kar lahko blago ali zmero vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki oksaliplatina v kombinaciji s 5-fluorouracilom/folinsko kislino (5 FU/FA) so bili gastrointestinalni (diareja, navzea, bruhanje in mukozitis), hematološki (nevtropenija, trombocitopenija) in nevrološki (akutna in s kopičenjem zdravila povezana periferna senzorična nevropatija). Na splošno so bili neželeni učinki pogostejši in hujši pri kombinaciji oksaliplatina s 5-FU/FA kot pri zdravljenju samo s 5-FU/FA.

Podatki o pogostnosti, ki so navedeni v spodnji preglednici, izhajajo iz kliničnih raziskav zdravljenja metastatske bolezni in adjuvantnega zdravljenja (vključenih je bilo 416 oz. 1108 bolnikov v skupinah, zdravljenih z oksaliplatinom + 5-FU/FA) ter iz postmarketinških izkušenj.

Pogostnosti neželenih učinkov v spodnji preglednici so določene na podlagi naslednjih vrednosti: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100, ≤ 1/10), občasni (> 1/1000, ≤ 1/100), redki (> 1/10.000, ≤ 1/1000), zelo redki (≤ 1/10.000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Dodatne podrobnosti so navedene v nadaljevanju za preglednico.

MedDRA klasifikacija organskih sistemov	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Infekcijske in parazitske bolezni*	- okužba	- rinitis - okužbe zgornjih dihal - febrilna nevtropenija/ nevtropenična sepsa			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	- anemija - nevtropenija - trombocitopenija - levkopenija - limfopenija			- imunoalergijska trombocitopenija - hemolitična anemija	
Bolezni imunskega sistema	- alergija/ alergijske reakcije ⁺				
Presnovne in prehranske motnje	- anoreksija - motnje glikemije - hipokaliemija - nepravilnosti natriemije	- dehidracija	- metabolična acidoza		
Psihiatrične motnje		- depresija - nespečnost	- živčnost		
Bolezni živčevja*	- periferna senzorična nevropatija - senzorične motnje - disgevizija - glavobol	- omotica - motorični nevritis - meningizem		- disartriya	
Očesne bolezni		- konjunktivitis - motnje vida		- začasno zmanjšana ostrina vida - motnje vidnega polja - optični nevritis	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			- ototoksičnost	- gluhost	

Žilne bolezni	- epistaksa	- hemoragija - zardevanje - globoka venska tromboza - pljučna embolija			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	- dispneja - kašelj	- kolcanje		- intersticijska pljučna bolezen - pljučna fibroza**	
Bolezni prebavil*	- navzea - diareja - bruhanje - stomatitis/ mukozitis - bolečine v trebuhu - zaprtje	- dispepsija - gastro- ezofagealni refluks - rektalne krvavitve	- ileus - obstrukcija črevesa	- kolitis, vključno z diarejo, ki jo povzroča <i>Clostridium difficile</i>	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					- sindrom obstrukcije jetrnih sinusov, znan tudi pod imenom venookluzivna bolezen jeter ali patološke manifestacije, povezane z omenjeno jetrno boleznijo, vključno z jetrno peliozo, nodularno regenerativno hiperplazijo in perisinusoidalno fibrozo. Klinično se lahko bolezen kaže kot portalna hipertenzija in/ali povišane transaminaze.
Bolezni kože in podkožja	- kožne bolezni - alopecija	- ekfoliacija kože (tj. sindrom dlani in stopal) - eritematozni izpuščaj			

		- Izpuščaji - hiperhidroza - bolezninohtov			
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	- bolečine v hrbtu oz. križu	- artralgija - bolečine v kosteh			
Bolezni sečil		- disurija - nenormalna pogostnost uriniranja - hematurija			- akutna tubulointersticijska nefropatija, ki vodi v akutno ledvično odpoved
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	- utrujenost - povišana telesna temperatura ⁺⁺ - astenija - bolečina - reakcija na mestu injiciranja ⁺⁺⁺				
Preiskave	- zvišanje jetrnih encimov - zvišanje alkalne fosfataze v krvi - zvišanje bilirubina v krvi - zvišanje laktatdehidrogenaze v krvi - Povečanje telesne mase (adjuvantno zdravljenje)	- zvišanje kreatinina v krvi - zmanjšanje telesne mase (zdravljenje metastatske bolezni)			

* Glejte podrobnejši opis spodaj.

** Glejte poglavje 4.4.

- + Pogoste alergijske reakcije, kot so kožni izpuščaji (še zlasti urtikarija), konjunktivitis, rinitis. Pogoste anafilaktične reakcije, vključno z bronhospazmom, bolečino v prsnem košu, angioedemom, hipotenzijo in anafilaktičnim šokom.
- ++ Zelo pogosto povišana telesna temperatura, mrzlica (tremor) zaradi okužbe (s prisotnostjo febrilne nevtropenije ali brez) ali morda zaradi imunskih mehanizmov.
- +++ Poročali so o reakciji na mestu injiciranja, vključno z lokalno bolečino, rdečino, oteklino in trombozo. Tudi ekstravazacija lahko povzroči lokalno bolečino in vnetje, ki sta lahko huda in lahko povzročita zaplete, vključno z nekrozo, še zlasti če se oksaliplatin infundira v periferno veno (glejte poglavje 4.4).

Hematološka toksičnost

Pojavnost po bolnikih (%) in glede na stopnjo

Oksaliplatin/ 5-FU/FA 85 mg/m ² vsaka 2 tedna	Metastatska bolezen			Adjuvantno zdravljenje		
	Vse stopnje	Stopnja 3	Stopnja 4	Vse stopnje	Stopnja 3	Stopnja 4
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
febrilna 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

Digestivna toksičnost

Pojavnost po bolnikih (%) in glede na stopnjo

Oksaliplatin/ 5-FU/FA 85 mg/m ² vsaka 2 tedna	Metastatska bolezen			Adjuvantno zdravljenje		
	Vse stopnje	Stopnja 3	Stopnja 4	Vse stopnje	Stopnja 3	Stopnja 4
slabost	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
diareja	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 sta profilaksa in/ali zdravljenje z močnimi antiemetičnimi sredstvi.

Huda diareja/bruhanje lahko povzroči dehidracijo, paralitični ileus, obstrukcijo črevesa, hipokaliemijo, metabolno acidozo in okvaro ledvic, še zlasti če se oksaliplatin uporablja v kombinaciji s 5-fluorouracilom (glejte poglavje 4.4).

Živčni sistem

Velikost odmerka oksaliplatina je omejena z nevrološko toksičnostjo. Vključuje periferno senzorično nevropatijo, za katero sta značilni disestezija in/ali parestezija okončin, s krči ali brez njih, ki jo pogosto sproži mrz. Ti simptomi se pojavijo pri do 95 % zdravljenih bolnikov. Trajanje simptomov, ki običajno pojemajo med posameznimi zdravljenji, narašča s številom ciklusov zdravljenja.

Pojav bolečine in/ali funkcionalne motnje sta indikaciji za prilagoditev odmerka ali celo prekinitev zdravljenja, odvisno od trajanja simptomov (glejte poglavje 4.4).

Funkcionalna motnja vključuje težave pri izvajanju finih gibov in je možna posledica senzoričnih okvar. Tveganje za pojav dolgotrajnih simptomov za kumulativni odmerek 850 mg/m² (10 ciklusov) je približno 10% in 20% za kumulativni odmerek 1020 mg/m² (12 ciklusov).

V večini primerov se nevrološki znaki in simptomi izboljšajo ali popolnoma izginejo, ko se zdravljenje prekine. Pri adjuvantnem zdravljenju raka debelega črevesa 6 mesecev po končanem zdravljenju 87 % bolnikov ni imelo več simptomov ali so imeli le blage simptome. Po spremljanju v obdobju do 3 let je bila pri približno 3 % bolnikov navzoča dolgotrajna lokalizirana parestezija zmerne jakosti (2,3 %) ali parestezija, ki je lahko motila izvajanje določenih spretnosti (0,5 %).

Poročali so o pojavljanju akutnih nevrosenzornih motenj (glejte poglavje 5.3). Pojavijo se v nekaj urah po prejemu zdravila, pogosto ob izpostavljanju hladu. Kažejo se lahko kot prehodna parestezija, disestezija in hipoestezija. Akutni sindrom laringofaringealne disestezije se pojavi pri 1–2 % bolnikov. Zanj so značilna subjektivna občutenja disfagije ali dispneje/občutka dušenja brez kakršnihkoli objektivnih dokazov dihalne stiske (brez znakov cianoze ali hipoksije) ali laringospazma ali bronhospazma (brez stridorja ali piskanja). Čeprav so v takih primerih običajno dajali antihistaminike in bronhodilatatorje, simptomi hitro minejo tudi brez zdravljenja. Podaljšanje infuzije pripomore k zmanjšanju pojavnosti tega sindroma (glejte poglavje 4.4). Občasno so opazili tudi druge simptome, ki vključujejo spazem čeljusti/mišični spazem/nehotene mišične kontrakcije/trzanje mišic/mioklonus, nenormalno koordinacijo/nenormalno hojo/ataksijo/motnje ravnotežja, občutek stiskanja/pritiska/neugodja/bolečine v grlu ali prsih. Poleg tega je mogoča disfunkcija kranialnih živcev, ki se lahko pojavi tudi kot izoliran dogodek, kot na primer ptoza, dvojni vid, afonija/disfonija, hripavost, ki jo včasih opisujejo kot paralizo glasilk, nenormalno čutenje jezika ali disartrija, ki jo včasih opisujejo kot afazijo, nevralgija trigemina/ bolečina obraza / bolečina v očesu, zmanjšana ostrina vida in motnje vidnega polja.

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

Alergijske reakcije

Pojavnost po bolnikih (%) in glede na stopnjo

Oksaliplatin/ 5-FU/FA 85 mg/m ² vsaka 2 tedna	Metastatska bolezen			Adjuvantno zdravljenje		
	Vse stopnje	Stopnja 3	Stopnja 4	Vse stopnje	Stopnja 3	Stopnja 4
alergijske reakcije/ alergija	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

4.9 Preveliko odmerjanje

Za oksaliplatin ni znanega antidota. V primerih prevelikega odmerjanja lahko pričakujemo poslabšanje neželenih učinkov. Uvesti je potrebno spremljanje hematoloških parametrov in simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakokinetične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), platinove spojine.

Oznaka ATC: L01XA 03

Oksaliplatin je antineoplastična zdravilna učinkovina, ki spada v nov razred spojin na osnovi platine, v katerih je atom platine vezan na 1,2-diaminocikloheksan (DACH) in na oksalatno skupino.

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

Oksaliplatin ima širok spekter tako *in vitro* citotoksičnega učinka kot tudi *in vivo* protitumorskega delovanja v raznolikih tumorskih modelih, vključno s humanimi modeli raka debelega črevesa in danke. Oksaliplatin je bil *in vitro* ter *in vivo* aktiven tudi v različnih modelih, odpornih proti cisplatinu.

Opažali so sinergijsko citotoksično delovanje v kombinaciji s 5-fluorouracilom, tako *in vitro* kot *in vivo*.

Raziskave mehanizma delovanja oksaliplatina, čeprav ne popolnoma pojasnjene, kažejo, da pride do interakcije med vodnimi derivati, ki nastanejo pri biotransformaciji oksaliplatina, in DNK, pri čemer nastanejo tako medverižne kot tudi znotrajverižne navzkrižne vezi. Posledica so motnje v sintezi DNK, kar vodi do citotoksičnega in protitumorskega delovanja.

Pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke poročajo o učinkovitosti oksaliplatina (85 mg/m² na dva tedna) v kombinaciji s 5-fluorouracilom/folinsko kislino (5-FU/FA) v treh kliničnih študijah.

- V zdravljenju prve izbire je bilo v primerjalni študiji EFC2962 faze III naključno 420 bolnikov v razvrščenih dve skupini, ena skupina je prejela samo 5-FU/FA (LV5FU2, N = 210), druga pa kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 210).
- Pri predhodno zdravljenih bolnikih so v primerjalni študiji EFC4584 faze III 821 bolnikov, ki se niso odzivali na kombinacijo irinotekan (CPT-11) + 5-FU/FA, naključno razvrstili v tri skupine – skupino, ki je prejela samo 5-FU/FA (LV5FU2, N = 275), skupino, ki je prejela samo oksaliplatin (N = 275) ter skupino, ki je prejela kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 271).
- Nazadnje so v nekontrolirano študijo EFC2964 faze II vključili bolnike, ki se niso odzivali na zdravljenje samo s 5-FU/FA, in sicer so te bolnike zdravili s kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 57).

Randomizirani klinični študiji, EFC2962 z zdravljenjem prve izbire in EFC4584 s predhodno zdravljenimi bolniki, sta pokazali značilno višjo odzivnost in podaljšan čas preživetja brez znakov napredovanja bolezni (PFS = progression free survival)/čas do napredovanja bolezni (TTP = time to progression) pri zdravljenju s kombinacijo zdravil kot pri zdravljenju samo s 5-FU/FA. V študiji EFC4584, opravljeni na neodzivnih, predhodno zdravljenih bolnikih, ni bilo statistično značilne razlike v mediani celotnega preživetja (OS = overall survival) med skupino, ki je prejela kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA in skupino, ki je prejela samo 5-FU/FA.

Stopnja odziva pri zdravljenju s FOLFOX4 v primerjavi z LV5FU2

Stopnja odziva (%) (95% interval zaupanja) neodvisna radiološka pregledna (ITT) analiza	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin kot samostojno zdravilo
Zdravljenje prve izbire EFC2962 ocena odziva vsakih 8 tednov	22 (16–27)	49 (42–46)	NA*
	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)	NA*	23 (13–36)	NA*

*NA = Navedba tu ni mogoča.

Mediana preživetja brez znakov napredovanja bolezni (PFS)/Mediana časa do napredovanja bolezni (TTP)

FOLFOX4 v primerjavi z LV5FU2

Mediana PFS/TTP v mesecih (95% interval zaupanja) neodvisna radiološka pregledna ITT analiza	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin kot samostojno zdravilo

Zdravljenje prve izbire EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5–6,5)	8,2 (7,2–8,8)	NA*
	"Log-rank" vrednost P = 0,0003		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC4584 (TTP) (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)
	"Log-rank" vrednost P = 0,0001		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC2964 (neodzivni na 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1–5,7)	NA*

*NA = Navedba tu ni mogoča.

Mediana celotnega preživetja (OS) pri zdravljenju s FOLFOX4 v primerjavi z LV5FU2

Mediana OS, v mesecih (95% interval zaupanja) analiza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin kot samostojno zdravilo
Zdravljenje prve izbire EFC2962	14,7 (13,0–18,2)	16,2 (14,7–18,2)	NA*
	"Log-rank" vrednost P = 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)
	"Log-rank" vrednost p = 0,09		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC2964 (neodzivni na 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3–12,8)	NA*

*NA = Navedba tu ni mogoča.

Pri predhodno zdravljenih bolnikih (EFC4584) s simptomi ob izhodišču je bil večji delež tistih, pri katerih so se simptomi, vezani na bolezen, bistveno izboljšali, opažen v skupini, ki je bila zdravljena z oksaliplatinom in 5-FU/FA, kot v skupini, ki je bila zdravljena samo s 5-FU/FA (27,7% proti 14,6%, p = 0,0033).

Pri bolnikih, ki niso bili predhodno zdravljeni (EFC2962), niso opazili statistično pomembne razlike med obema skupinama pri nobenem merilu kakovosti življenja. Seveda pa so bile ocene kakovosti življenja glede splošnega zdravja in bolečin na splošno boljše v kontrolni skupini in slabše v skupini, ki je prejela oksaliplatin, zaradi slabosti in bruhanja.

Pri adjuvantnem zdravljenju so v komparativni študiji MOSAIC faze III (EFC3313) naključno razvrstili 2246 bolnikov (899 s stadijem II/B2 po Dukesu in 1347 s stadijem III/C po Dukesu) za dodatno zdravljenje po popolni resekciji primarnega tumorja raka debelega črevesa v skupino, ki je prejela samo 5-FU/FA (LV5FU2, N = 1123 (B2/C = 448/675), ali v skupino, ki je prejela kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 1123 (B2/C) = 451/672).

EFC 3313 3-letno preživetje brez boleznih (analiza ITT)* za celotno populacijo

Skupina	LV5FU2	FOLFOX4
Odstotek 3-letnega preživetja brez boleznih (95% interval zaupanja)	73,3 (70,6–75,9)	78,7 (76,2–81,1)
Razmerje tveganja (95% interval zaupanja)	0,76 (0,64–0,89)	
Stratificiran "log-rank" test	P = 0,0008	

* Mediana spremljanja 44,2 meseca (vsi bolniki so bili spremljani vsaj 3 leta).

Študija je pokazala pomembno prednost zdravljenja s kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4) v primerjavi z zdravljenjem samo s 5-FU/FA (LV5FU2) v 3-letnem preživetju brez bolezni.

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

Stadij bolezni	Stadij II (B2 po Dukesu)		Stadij III (C po Dukesu)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Skupina				
Odstotek 3-letnega preživetja brez bolezni (95% interval zaupanja)	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 tveganja (95% interval zaupanja)	0,79 (0,57–1,09)		0,75 (0,62–0,90)	
"Log-rank" test	P = 0,151		p = 0,002	

* Mediana spremljanja 44,2 meseca (vsi bolniki so bili spremljani vsaj 3 leta).

Celotno preživetje (analiza ITT):

V času analize 3-letnega preživetja brez bolezni, kar je bil osnovni cilj študije MOSAIC, je bilo živih še 85,1 % bolnikov v skupini FOLFOX4, in 83,8 % bolnikov v skupini LV5FU2. To pomeni celotno zmanjšanje umrljivosti za 10 % v korist skupine FOLFOX4, ki pa ni statistično značilno (razmerje tveganja = 0,90).

Izraženo v številkah, to predstavlja 92,2 % (FOLFOX4) proti 92,4 % (LV5FU2) v podskupini s stadijem II (B2 po Dukesu) (razmerje tveganja = 1,01) in 80,4 % proti 78,1 % v podskupini s stadijem III (C po Dukesu) (razmerje tveganja = 0,87) .

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti posameznih aktivnih spojin niso bile določene. Farmakokinetične lastnosti platine, ki jo je mogoče ultrafiltrirati in ki predstavlja zmes vseh nevezanih, aktivnih in neaktivnih vrst platine, po dvourni infuziji oksaliplatina v odmerku 130 mg/m² vsake tri tedne 1 do 5 ciklov in oksaliplatina v odmerku 85 mg/m² vsaka dva tedna 1 do 3 cikluse so naslednje:

Povzetek izračunanih farmakokinetičnih parametrov platine v ultrafiltratu po večkratnem odmerku oksaliplatina 85 mg/m² vsaka dva tedna in 130 mg/m² vsake tri tedne

Odmerek	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0–48} (µg·h/ml)	AUC (µg·h/ml)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	t _{1/2γ} (h)	V _{ss} (l)	CL (l/h)
85 mg/m ² povprečje	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
SD	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m ² povprečje	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
SD	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Povprečne vrednosti AUC_{0–48} in C_{max} so bile določene ob tretjem (85 mg/m²) ali ob petem (130 mg/m²) ciklu zdravljenja.

Povprečne vrednosti AUC, V_{ss}, CL in CL_{R0–48} so bile določene ob prvem ciklu zdravljenja.

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

Vrednosti t_{1/2α}, t_{1/2β} in t_{1/2γ} so bile določene z razdelčno analizo (združeni ciklusi 1–3).

Ob koncu 2-urne infuzije je 15 % danega odmerka platine prisotnega v sistemskem obtoku, ostalih 85 % pa se hitro porazdeli v tkiva ali izloči v urin. Ireverzibilna vezava na rdeče krvne celice in plazmo povzroči

razpolovne dobe v teh matricah, ki so blizu naravnemu obratu rdečih krvničk in serumskega albumina. Po odmerku 85 mg/m² vsaka dva tedna ali 130 mg/m² na vsake tri tedne niso opazili kopičenja v ultrafiltratu plazme in stanje dinamičnega ravnovesja v tej matrici je bilo doseženo v prvem ciklusu. Variabilnost med subjekti in znotraj njih je na splošno nizka.

Biotransformacijo *in vitro* si razlagamo kot rezultat neencimske razgradnje in ni dokazov o presnovi diaminocikloheksanovega (DACH) obroča preko citokroma P450.

V bolnikih se oksaliplatin izdatno biotransformira in ob koncu 2-urne infuzije v ultrafiltratu plazme ni bilo mogoče odkriti intaktnega zdravila. V sistemskem obtoku so kasneje identificirali več citotoksičnih produktov biotransformacije, vključno z monokloro-, dikloro- in diakvo-DACH spojinami platine, ter številne neaktivne konjugate.

Platina se izloča predvsem z urinom, z očištkom pretežno v 48 urah po aplikaciji zdravila.

Do 5. dneva se je približno 54 % celotnega odmerka pojavilo v urinu in < 3 % v blatu.

Pri okvari ledvic so opazili pomembno zmanjšanje očistka z vrednosti 17,6 ± 2,18 l/h na 9,95 ± 1,91 l/h skupaj s statistično pomembnim zmanjšanjem volumna porazdelitve z vrednosti 330 ± 40,9 na 241 ± 36,1 l. Učinek hude okvare ledvic na očistek platine ni bil ocenjen.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri živalskih vrstah (miši, podgane, psi in/ali opice), ki so bile uporabljene v predkliničnih študijah enkratnega ali večkratnih odmerkov, so bili ciljni organi kostni mozeg, prebavila, ledvice, moda, živčni sistem in srce. Toksičnosti opazovanih ciljnih organov se ujemajo s toksičnostmi, ki jih povzročajo druga zdravila, ki vsebujejo platino, ter citotoksična zdravila, ki poškodujejo DNK in se uporabljajo za zdravljenje raka pri ljudeh. Izjema so učinki na srce. Učinke na srce so opazovali samo pri psih. Vključevali so elektrofiziološke spremembe s smrtno ventrikularno fibrilacijo. Kardiotoksičnost velja kot specifična za pse, ne samo zato, ker so jo opazili samo pri psih, temveč tudi zato, ker so ljudje dobro prenašali odmerke, podobne tistim, ki so pri psih povzročali kardiotoksičnost s smrtnim izidom (150 mg/m²). Predklinične študije na senzornih nevronih podgan kažejo, da so akutni nevrosenzorni simptomi, ki so povezani z oksaliplatinom, morda posledica delovanja na napetostno odvisne Na⁺ kanalčke.

V testnih sistemih s sesalci sta bili ugotovljeni mutagenost in klastogenost oksaliplatina, oksaliplatin pa je povzročal tudi embriofetalno toksičnost pri podganah. Oksaliplatin velja za verjetno kancerogeno snov, čeprav študije kancerogenosti niso bile opravljene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Ker študije kompatibilnosti niso bile opravljene, rekonstituiranega in razredčenega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki ali isti infuzijski cevki. Po navodilih za uporabo, opisanih v poglavju 6.6, lahko oksaliplatin dajemo sočasno s folinsko kislino po vodu v obliki črke Y.

- NE mešajte z alkalnimi zdravili ali raztopinami, še zlasti ne s 5-fluorouracilom in pripravki folinske kisline, ki kot pomožno snov vsebujejo trometamol, in soli trometamola drugih zdravilnih učinkovin. Alkalna zdravila ali raztopine neugodno vplivajo na stabilnost oksaliplatina (glejte poglavje 6.6).
- NE redčite oksaliplatina s fiziološko raztopino ali z drugimi raztopinami, ki vsebujejo kloridne ione (vključno s kalcijevimi, kalijevimi ali natrijevimi kloridi).

- NE mešajte z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki ali v istem infuzijskem vodu (glejte poglavje 6.6 za navodila o sočasni uporabi s folinsko kislino).
- NE uporabljajte pribora za injiciranje, ki vsebuje aluminij.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rekonstituirana raztopina v originalni viali:

Z mikrobiološkega in kemijskega stališča je potrebno rekonstituirano raztopino takoj razredčiti s 5% raztopino glukoze.

Raztopina za infundiranje:

Po redčenju s 5% glukozo na koncentracijo od 0,20 do 0,70 mg/ml sta kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C v prozornih steklenih vialah ali polietilenskih vrečkah, zaščiteno pred svetlobo.

Z mikrobiološkega stališča je potrebno infuzijski pripravek porabiti takoj.

Če raztopine ne uporabite takoj po pripravi, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo. Čas hranjenja običajno ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bila raztopina pripravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo ne zahteva nobenih posebnih pogojev shranjevanja.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega in razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklena viala iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutila.

1 viala vsebuje 50, 100 ali 150 mg oksaliplatina.

Pakiranja: 1, 4, 5 in 10 vial.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za ravnanje z zdravilom in za odstranjevanje zdravila

Pri ravnanju z raztopinami oksaliplatina in pri njihovi pripravi je potrebna previdnost, kot velja za vse druge potencialno toksične spojine.

Navodila za ravnanje z zdravilom

Zdravstveno osebje mora s tem citotoksičnim sredstvom ravnati zelo previdno, da zaščiti sebe in okolico.

Raztopine citotoksičnih sredstev za injiciranje mora pripravljati usposobljeno, specializirano osebje, ki pozna uporabljena zdravila, in sicer v pogojih, ki zagotavljajo neoporečnost izdelka, zaščito okolja in predvsem zaščito osebja, ki dela z zdravili, v skladu z bolnišničnimi predpisi. Za ta namen je potreben poseben prostor. V tem prostoru ni dovoljeno kaditi, jesti in piti.

Osebje mora imeti na voljo ustrezno opremo za delo, predvsem halje z dolgimi rokavi, zaščitne maske, kape, zaščitna očala, sterilne rokavice za enkratno uporabo, zaščitna pregrinjala za delovno območje, vsebnike in

vreče za zbiranje odpadkov.

Z izločki in izbruhano vsebino je potrebno ravnati previdno.

Nosečnice je potrebno opozoriti, naj se izogibajo stiku s citotoksičnimi sredstvi.

Enako pazljivo je potrebno ravnati s poškodovanimi vsebniki. Obravnavati jih je treba kot kontaminirane odpadke. Kontaminirane odpadke je potrebno sežgati v ustrezno označenih trdih vsebnikih. Glejte poglavje »Odstranjevanje« v nadaljevanju.

Če pride prašek, rekonstituirana raztopina ali raztopina oksaliplatina za infundiranje v stik s kožo, jo takoj dobro sperite z vodo.

Če pride prašek, rekonstituirana raztopina ali raztopina oksaliplatina za infundiranje v stik s sluznico, jo takoj dobro sperite z vodo.

Posebni varnostni ukrepi za uporabo

- NE uporabljajte pribora za injiciranje, ki vsebuje aluminij.
- Za rekonstitucijo uporabljajte le vodo za injekcije ali 5% raztopino glukoze za infundiranje.
- NE uporabljajte nerazredčene rekonstituirane raztopine.
- Za redčenje uporabljajte le 5% raztopino glukoze za infundiranje. Za infundiranje NE redčite z raztopinami, ki vsebujejo natrijev klorid ali druge kloride.
- NE mešajte z nobenim drugim zdravilom v isti infuzijski vrečki in ne dajajte hkrati z drugim zdravilom skozi isti infuzijski vod, če študije kompatibilnosti niso bile opravljene.
- NE MEŠAJTE z alkalnimi zdravili ali raztopinami, še zlasti ne s 5-fluorouracilom in pripravki folinske kisline, ki kot pomožno snov vsebujejo trometamol, ter s solmi trometamola drugih zdravilnih učinkovin. Alkalna zdravila ali raztopine neugodno vplivajo na stabilnost oksaliplatina.

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

Oksaliplatin 85 mg/m² za intravensko infundiranje v 250 do 500 ml 5% raztopine glukoze dajemo sočasno s folinsko kislino za intravensko infundiranje v 5% raztopini glukoze; infundiranje traja od 2 do 6 ur po vodu v obliki črke Y, ki ga namestimo tik pred mestom infundiranja.

Teh dveh zdravil ne smemo dati v isto infuzijsko vrečko. Folinska kislina ne sme vsebovati trometamola kot pomožnega sredstva. Redčiti jo smemo le z izotonično 5% raztopino glukoze, nikoli pa z alkalnimi raztopinami ali raztopinami natrijevega klorida ali z raztopinami, ki vsebujejo klorid.

Navodila za uporabo s 5-fluorouracilom

Oksaliplatin je treba vedno dajati pred fluoropirimidini, to je pred 5-fluorouracilom.

Po uporabi oksaliplatina vod sperite in nato uporabite 5-fluorouracil.

Za dodatne informacije o zdravilih, ki se uporabljajo v kombinaciji z oksaliplatinom, glejte ustrezní povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Priprava raztopine

- Za pripravo raztopine uporabite vodo za injekcije ali 5% raztopino glukoze.
- Za 50 mg vialo: Dodajte 10 ml topila, da dobite koncentracijo 5 mg oksaliplatina/ml.
- Za 100 mg vialo: Dodajte 20 ml topila, da dobite koncentracijo 5 mg oksaliplatina/ml.
- Za 150 mg vialo: Dodajte 30 ml topila, da dobite koncentracijo 5 mg oksaliplatina/ml.

Z mikrobiološkega in kemijskega vidika je potrebno rekonstituirano raztopino takoj razredčiti s 5% raztopino glukoze.

Pred uporabo raztopino vizualno preglejte. Uporabiti smete le bistre raztopine, ki ne vsebujejo delcev.

Zdravilo je namenjeno samo enkratni uporabi. Neuporabljeno raztopino je potrebno zavreči.

Redčenje pred infundiranjem

Odvzemite potrebno količino rekonstituirane raztopine iz vial in nato razredčite z 250 do 500 ml 5% raztopine glukoze, tako da bo koncentracija oksaliplatina najmanj 0,20 mg/ml. Aplicirajte z intravensko infuzijo.

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je potrebno rekonstituirano raztopino in infuzijski pripravek porabiti takoj. Če raztopin ne uporabite takoj po pripravi, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo. Čas hranjenja običajno ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bila raztopina pripravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Zdravilo je namenjeno le enkratni uporabi. Vso neuporabljeno raztopino je potrebno zavreči.

Za redčenje **NIKOLI** ne uporabljajte raztopine natrijevega klorida ali raztopin, ki vsebujejo klorid.

Infundiranje

Uporaba oksaliplatina ne zahteva predhodne hidracije.

Oksaliplatin redčimo v 250 do 500 ml 5% raztopine glukoze, tako da dobimo koncentracijo, ki ni nižja od 0,2 mg/ml. Infundirati ga moramo v periferno veno ali v centralni venski vod v 2 do 6 urah. Če oksaliplatin dajemo v kombinaciji s fluorouracilom, je potrebno oksaliplatin infundirati pred fluorouracilom.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksična sredstva.

Ostanke zdravila ter material, ki ste ga uporabljali za rekonstitucijo, redčenje in aplikacijo zdravila, uničite v skladu s standardnimi bolnišničnimi postopki za citotoksična sredstva in v skladu z veljavnimi zakoni za odstranjevanje nevarnih odpadkov.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-2029/09 (1 viala s 50 mg praška)
5363-I-2030/09 (1 viala s 100 mg praška)
5363-I-2031/09 (1 viala s 150 mg praška)

9. DATUM PRVE PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

11.12.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18.3.2009