

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

ELOXATIN 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 koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg oksaliplatina.

20 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg oksaliplatina.

40 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 200 mg oksaliplatina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna tekočina

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

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

- adjuvantno zdravljenje stadija III (Duke's C) raka kolona po popolni resekciji primarnega tumorja;
- zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Raztopine citotoksičnih zdravil za injiciranje mora pripravljati usposobljeno specialistično osebje, ki pozna uporabljena zdravila, in v pogojih, ki zagotavljajo integriteto zdravila, zaščito okolja, predvsem pa zaščito osebja, ki rokuje s temi zdravili (v skladu z bolnišničnimi predpisi). Za to je potreben prostor, rezerviran v ta namen. V tem prostoru je prepovedano kaditi, jesti ali piti (glejte poglavje 6.6).

#### Odmerjanje

##### SAMO ZA ODRASLE

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

Priporočeni odmerek oksaliplatina za zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka je 85 mg/m<sup>2</sup> intravensko, s ponavljanjem na 2 tedna, vse do napredovanja bolezni oziroma do toksičnosti, ki ni več sprejemljiva.

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

## **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

### **Oksaliplatin je treba vedno aplicirati pred fluoropirimidini, to je 5 fluorouracilom (5 FU).**

Oksaliplatin je treba uporabiti v 2- do 6-urni intravenski infuziji v 250 do 500 ml 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze, tako da je dobljena koncentracija med 0,2 mg/ml in 0,7 mg/ml; 0,7 mg/ml je najvišja koncentracija v klinični praksi za 85 mg/m<sup>2</sup> odmerek oksaliplatina.

Oksaliplatin se v glavnem uporablja v kombinaciji s terapevtskimi shemami, ki temeljijo na stalni infuziji 5 fluorouracila (5 FU). Pri shemi zdravljenja na dva tedna se uporablja shema s 5 fluorouracilom (5 FU) v bolusu in stalni infuziji.

### Posebne populacije

#### *- Okvara ledvic:*

Oksaliplatin se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je priporočeni odmerek oksaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup> (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *- Jetrna okvara:*

V študiji faze I, v katero so bili vključeni bolniki z različnimi stopnjami jetrne okvare, je bila pogostost in resnost bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov povezana s progresivno boleznijo in poslabšanimi testi jetrne funkcije ob izhodišču. Med kliničnim razvojem pri bolnikih z nenormalnimi testi jetrnega delovanja odmerkov niso posebej prilagajali.

#### *- Starejši bolniki:*

Med uporabo oksaliplatina v monoterapiji ali v kombinaciji s 5 fluorouracilom (5 FU) pri bolnikih, starejših od 65 let, niso opažali povečanja hudih toksičnih učinkov. Zato posebna prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna.

#### *- Pediatrični bolniki:*

Ustreznih indikacij za uporabo oksaliplatina pri otrocih ni. Učinkovitosti oksaliplatina v monoterapiji pri pediatrični populaciji s solidnimi tumorji niso dokazali (glejte poglavje 5.1).

### Način uporabe

Oksaliplatin se daje v obliki intravenske infuzije.

Uporaba oksaliplatina ne zahteva hiperhidracije.

Oksaliplatin je treba razredčiti v 250 do 500 ml 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze, tako da dobljena koncentracija ni manjša od 0,2 mg/ml. Infundirati ga je treba po centralni venski liniji ali v periferno veno v teku 2 do 6 ur. Oksaliplatin je vedno treba infundirati pred aplikacijo 5 fluorouracila (5 FU).

V primeru ekstrasvazacije je treba aplikacijo nemudoma prekiniti.

### *Navodila za uporabo*

Oksaliplatin je treba pred uporabo razredčiti. Za razredčenje koncentrata za raztopino za infundiranje smemo uporabiti le 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze (glejte poglavje 6.6).

## **4.3 Kontraindikacije**

Oksaliplatin je kontraindiciran pri bolnikih/bolnicah:

- z znano preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino;
- ki dojijo;
- ki imajo pred začetkom prvega ciklusa mielosupresijo (izhodiščno število nevtrofilcev < 2x10<sup>9</sup>/l in/ali trombocitov < 100x10<sup>9</sup>/l);

## Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- ki imajo pred prvim ciklusom periferno senzorično nevropatijo s funkcijsko okvaro;
- s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 5.2).

## 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

Bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic je treba natančno nadzorovati glede neželenih učinkov in odmerek prilagoditi glede na toksičnost (glejte poglavje 5.2).

### Preobčutljivostne reakcije

Posebno je treba nadzorovati bolnike z anamnezo alergijskih manifestacij na druga zdravila, ki vsebujejo platino. V primeru anafilaktoidne manifestacije je treba infuzijo nemudoma prekiniti in začeti z ustrezno simptomatsko terapijo. Ponovna uporaba oksaliplatina je pri teh bolnikih kontraindicirana. Poročali so o navzkrižnih reakcijah, včasih s smrtnim izidom, z vsemi spojinami platine.

V primeru ekstrapazacije oksaliplatina je treba infuzijo nemudoma prekiniti in uvesti običajno lokalno simptomatsko terapijo.

### Nevrološki simptomi

Natančno je treba nadzirati nevrološke toksične učinke oksaliplatina, zlasti če ga uporabljamo sočasno z drugimi specifičnimi nevrotoksičnimi zdravili. Pred vsako aplikacijo, in občasno pozneje, je treba opraviti nevrološki pregled.

Bolnikom, ki se jim med 2-urnim infundiranjem ali v urah po njem pojavi akutna laringofaringealna disestezijska (glejte poglavje 4.8), je naslednjič treba oksaliplatin infundirati 6 ur.

### Periferna nevropatija

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

- če simptomi trajajo več kot sedem dni in so moteči, je treba naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m<sup>2</sup> (zdravljenje metastatskega raka) ali 75 mg/m<sup>2</sup> (adjuvantno zdravljenje);
- če parestezije brez funkcijske okvare trajajo do naslednjega ciklusa, je treba naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m<sup>2</sup> (zdravljenje metastatskega raka) ali 75 mg/m<sup>2</sup> (adjuvantno zdravljenje);
- če parestezije s funkcijsko okvaro trajajo do naslednjega ciklusa, je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti;
- če se ti simptomi po prekinitvi zdravljenja z oksaliplatinom izboljšajo, pride v poštev ponovna uvedba terapije.

Bolniki morajo biti seznanjeni s tem, da se po koncu zdravljenja lahko pojavijo trdovratni simptomi periferne senzorične nevropatije. Lokalizirane zmerne parestezije ali parestezije, ki lahko ovirajo pri izvajanju finih gibov, lahko trajajo tudi do 3 leta po prekinitvi adjuvantnega zdravljenja.

### Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS)

Poročali so o primerih sindroma reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS – Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome, znanem tudi kot PRES – Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije) pri bolnikih, ki so prejeli oksaliplatin v kombinaciji pri kemoterapiji. RPLS je redko, reverzibilno, hitro napredujoče nevrološko stanje, ki lahko vključuje napade, hipertenzijo, glavobol, zmedenost, slepoto in druge

## **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

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, dehidracija in hematološke spremembe

Gastrointestinalna toksičnost, ki se kaže kot navzeja in bruhanje, zahteva profilaktično in/ali terapevtsko uporabo antiemetikov (glejte poglavje 4.8).

Huda driska ali bruhanje lahko povročita dehidracijo, paralitični ileus, zaporo črevesa, hipokaliemijo, metabolično acidozo in okvaro ledvic, zlasti če oksaliplatin uporabljamo skupaj s 5 fluorouracilom (5 FU).

Med zdravljenjem z oksaliplatinom so poročali o primerih ishemije črevesa, tudi s smrtnimi izidi. Če se pojavi ishemija črevesa, je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti in ustrezno ukrepati (glejte poglavje 4.8).

Če se pojavijo hematološki toksični učinki (nevtrofilci  $< 1,5 \times 10^9/l$  ali trombociti  $< 50 \times 10^9/l$ ), je treba naslednji cikel terapije odložiti, dokler se hematološke vrednosti ne vrnejo na sprejemljivo raven. Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim naslednjim ciklusom je treba narediti celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko. Mielosupresivni učinki so lahko aditivni učinkom sočasne kemoterapije. Bolniki s hudo in dolgotrajno mielosupresijo imajo veliko tveganje za infekcijske zaplete. Pri bolnikih, zdravljenih z oksaliplatinom, so bili zabeleženi sepsa, nevtropenična sepsa in septični šok, tudi s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi kateri od teh učinkov, je treba uporabo oksaliplatina končati.

Bolnike je treba ustrezno seznaniti s tveganjem za drisko, bruhanje, mukozitis, stomatitis in nevtropenijo po uporabi oksaliplatina/5 fluorouracila (5 FU), tako da se za ustrezno obvladovanje teh težav lahko urgentno obrnejo na lečečega zdravnika.

Če se pojavi mukozitis ali stomatitis (z nevtropenijo ali brez nje), je treba naslednje zdravljenje odložiti, dokler se mukozitis/stomatitis ne zmanjša na 1. stopnjo ali manj in/ali dokler ni število nevtrofilcev  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ .

Kadar uporabljamo oksaliplatin skupaj s 5 fluorouracilom (5 FU) (s folinsko kislino (FA) ali brez nje) je treba upoštevati običajne prilagoditve odmerka za toksične učinke, povezane s 5 fluorouracilom (5 FU).

Če se pojavijo driska 4. stopnje, nevtropenija 3.–4. stopnje (število nevtrofilcev  $< 1,0 \times 10^9/l$ ), febrilna nevtropenija (zvišana telesna temperatura neznanega izvora brez klinično ali mikrobiološko dokumentirane okužbe in z absolutnim številom nevtrofilcev  $< 1,0 \times 10^9/l$ , enkratno telesno temperaturo  $> 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$  ali telesno temperaturo  $\geq 38 \text{ }^\circ\text{C}$  neprekinjeno več kot eno uro) ali trombocitopenija 3.–4. stopnje (število trombocitov  $< 50 \times 10^9/l$ ), je treba – poleg morebitnih zmanjšanj odmerka 5 fluorouracila (5 FU) – odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m<sup>2</sup> (zdravljenje metastatskega raka) ali 75 mg/m<sup>2</sup> (adjuvantno zdravljenje).

### Pljuča

V primeru nepojasnjenih dihalnih simptomov, npr. neproduktivnega kašlja, dispneje, krepitacij ali rentgensko vidnih pljučnih infiltratov, je treba dajanje oksaliplatina prekiniti, dokler dodatne pljučne preiskave ne izključijo intersticijske bolezni pljuč ali pljučne fibroze (glejte poglavje 4.8).

### Bolezni krvi

Hemolitično-uremični sindrom (HUS) je smrtno nevaren neželen učinek (pogostnost ni znana). Uporabo oksaliplatina je treba prekiniti pri prvih znakih ali kakršnih koli indicijah mikroangiopatske hemolitične anemije, npr. hitrem zniževanju koncentracije hemoglobina ob sočasni trombocitopeniji, zvišanju bilirubina v serumu, kreatinina v serumu, dušik sečnine v krvi ali LDH. Odpoved ledvic je lahko po prekinitvi zdravljenja ireverzibilna in potrebna utegne biti dializa.

## **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

Med zdravljenjem z oksaliplatinom so poročali o diseminirani intravaskularni koagulaciji (DIK), vključno s smrtnimi izidi. Če se pojavi DIK, je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8). Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki imajo z DIK povezana stanja, na primer okužbe, sepsa itn.

### Podaljšanje intervala QT

Podaljšanje intervala QT lahko poveča tveganje za ventrikularne motnje srčnega ritma, vključno s *torsade de pointes*, ki je lahko smrtna (glejte poglavje 4.8). Interval QT je treba skrbno redno kontrolirati pred uporabo oksaliplatina in po njej. Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo podaljšanja intervala QT ali nagnjenostjo k takšnemu podaljšanju, pri uporabnikih zdravil, ki podaljšajo interval QT, in pri bolnikih z elektrolitskimi motnjami, na primer s hipokaliemijo, hipokalicemijo ali hipomagneziemijo. Če se pojavi podaljšanje intervala QT, je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

### Rabdomioliza

Pri bolnikih, zdravljenih z oksaliplatinom, je bila opisana rabdomioliza, vključno s smrtnimi izidi. V primeru mišičnih bolečin in otekanja skupaj s šibkostjo, zvišano telesno temperaturo ali temnim urinom je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti. Če je rabdomioliza potrjena, je treba ustrezno ukrepati. V primeru sočasne uporabe oksaliplatina in zdravil, ki so povezana z rabdomiolizo, je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

### Razjeda v prebavilih/krvavitev in perforacija razjede v prebavilih

Zdravljenje z oksaliplatinom lahko povzroči razjedo v prebavilih in možne zaplete, na primer krvavitev in perforacijo, ki so lahko smrtni. V primeru razjede v prebavilih je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti in ustrezno ukrepati (glejte poglavje 4.8).

### Jetra

V primeru nenormalnih rezultatov testa jetrne funkcije ali portalne hipertenzije, ki ni očitna posledica jetrnih metastaz, je treba upoštevati možnost, da so jetrne vaskularne motnje v zelo redkih primerih posledica jemanja zdravila.

### Nosečnost

Za uporabo pri nosečnicah glejte poglavje 4.6.

### Plodnost

V predkliničnih študijah so opazili genotoksične učinke oksaliplatina. Zato je priporočljivo, da moški, ki se zdravijo z oksaliplatinom, ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in v obdobju šestih mesecev po koncu zdravljenja ter da pred začetkom zdravljenja poiščejo nasvet glede ohranitve sperme, saj oksaliplatin lahko povzroči neplodnost, ki bi lahko bila ireverzibilna.

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

Če je oksaliplatin uporabljen intraperitonealno (ta pot uporabe ni odobrena), se lahko pojavi peritonealna krvavitev.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Pri bolnikih, ki so tik pred aplikacijo 5 fluorouracila (5 FU) dobili en sam odmerek oksaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup>, se raven izpostavljenosti 5 fluorouracilu (5 FU) ni spremenila.

V *in vitro* razmerah naslednja zdravila niso pomembno izpodrinila vezave oksaliplatina na beljakovine v plazmi: eritromicin, salicilati, granisetron, paklitaksel in natrijev valproat.

Previdnost je potrebna v primeru zdravljenja z oksaliplatinom sočasno z drugimi zdravili, ki podaljšajo interval QT. V primeru uporabe s takšnimi zdravili je treba interval QT skrbno kontrolirati (glejte

## **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

poglavje 4.4). Previdnost je potrebna, če zdravljenje z oksaliplatinom poteka sočasno z drugimi zdravili, povezanimi z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Doslej ni informacij o varnosti uporabe pri nosečnicah. V študijah na živalih so ugotovili toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja. Uporaba oksaliplatina med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, zato ni priporočljiva. Uporaba oksaliplatina pride v poštev le, če je bolnica ustrezno seznanjena s tveganjem, ki ga zdravilo pomeni za plod, in z bolničnim soglasjem. Ženske morajo med zdravljenjem in 4 mesece po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo.

#### Dojenje

Izločanje v materinem mleku ni raziskano. Med zdravljenjem z oksaliplatinom je dojenje kontraindicirano.

#### Plodnost

Oksaliplatin lahko škodljivo vpliva na plodnost oz. povzroči neplodnost (glejte poglavje 4.4).

Zaradi možnih genotoksičnih učinkov oksaliplatina je treba ustrezno kontracepcijsko zaščito uporabljati med zdravljenjem in še 4 mesece po zdravljenju (ženske) oz. 6 mesecev po zdravljenju (moški).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar pa zdravljenje z oksaliplatinom poveča tveganje za omotico, navzejo in bruhanje ter druge nevrološke simptome, ki vplivajo na hojo in ravnotežje in imajo lahko manjši ali zmeren učinek na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

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

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki oksaliplatina v kombinaciji s 5 fluorouracilom (5 FU)/folinsko kislino (FA) so bili prebavni (driska, navzeja, bruhanje in mukozitis), hematološki (nevtropenija, trombocitopenija) in nevrološki (akutna in od kumulativnega odmerka odvisna periferna senzorična nevropatija).

V celoti so bili ti učinki pogostejši in hujši med uporabo kombinacije oksaliplatina in 5 fluorouracila (5 FU)/folinske kisline (FA) kot med uporabo 5 fluorouracila (5 FU)/folinske kisline (FA).

#### Tabelarni seznam neželenih učinkov

Pogostnosti neželenih učinkov, navedene v spodnji tabeli, izvirajo iz kliničnih preskušanj zdravljenja metastatskega raka in adjuvantnega zdravljenja (v roko oksaliplatin + 5 fluorouracil (5 FU)/folinska kislina (FA) je bilo vključenih 416 oziroma 1108 bolnikov) in iz post-marketinškega obdobja.

## Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Pogostnosti v tabeli so opredeljene po naslednji konvenciji:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ),

pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),

občasni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ),

redki ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ),

zelo redki ( $\leq 1/10000$ ),

neznani (ne morejo biti ocenjeni na osnovi razpoložljivih podatkov).

Dodatne podrobnosti so navedene za tabelo.

Neželeni učinki po organskih sistemih (MedDRA klasifikacija)				
	<u>Zelo pogosti</u>	<u>Pogosti</u>	<u>Občasni</u>	<u>Redki</u>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni *</b>	- okužba	- rinitis - okužba zgornjega respiratornega trakta - nevtropenična sepsa+	- sepsa+	
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema*</b>	- anemija - nevtropenija - trombocitopenija - levkopenija - limfopenija	- febrilna nevtropenija		- imunoalergijska trombocitopenija - hemolitična anemija
<b>Bolezni imunskega sistema*</b>	- alergija/alergijska reakcija++			
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	- anoreksija - hiperglikemija - hipokaliemija - hipernatriemija	- dehidracija - hipokalcemija	- metabolična acidoza	
<b>Psihiatrične motnje</b>		- depresija - nespečnost	- živčnost	
<b>Bolezni živčevja*</b>	- periferna senzorična nevropatija - senzorične motnje - disgevizija - glavobol	- omotica - motorični nevritis - meningizem		- disartrijska - sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS ali PRES) (glejte poglavje 4.4)
<b>Očesne bolezni</b>		- konjunktivitis - motnje vida		- prehodno zmanjšanje ostrine vida - motnje vidnega polja - optični nevritis - prehodna izguba vida, reverzibilna po prekinitvi terapije

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>			- ototoksičnost	- naglušnost
<b>Žilne bolezni</b>		- krvavitev - zardevanje - globoka venska tromboza - hipertenzija		
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	- dispneja - kašelj - epistaksa	- kolcanje - pljučna embolija		- intersticijska pljučna bolezen, včasih smrtna - pljučna fibroza**
<b>Bolezni prebavil*</b>	- navzeja - driska - bruhanje - stomatitis/ mukozitis - bolečine v trebuhu - zaprtje	- dispepsija - gastroezofagealni refluks - gastrointestinalna krvavitev - krvavitev iz rektuma	- ileus - zapora črevesja	- kolitis, vključno z drisko zaradi <i>Clostridium difficile</i> - pankreatitis
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	- bolezni kože - alopecija	- ekfoliacija kože (tj. Sindrom dlani in stopal) - eritematozni izpuščaj - izpuščaj - prekomerno znojenje - bolezni nohtov		
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	- bolečine v hrbtu	- artralgijska - bolečine v kosteh		
<b>Bolezni sečil</b>		- hematurija - dizurija - nenormalno pogosta mikturicija		
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	- utrujenost - zvišana telesna temperatura+++ - astenija - bolečina - reakcija na mestu injiciranja++++			
<b>Preiskave</b>	- zvišanje jetrnih encimov - zvišanje alkalne fosfataze v krvi - zvišanje bilirubina	- zvišanje kreatina v krvi - zmanjšanje telesne mase (zdravljenje metastatskega		



## Povzetek glavnih značilnosti zdravila

	v krvi - zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi - zvečanje telesne mase (adjuvantno zdravljenje)	raka)		
<b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>		- padec		

\* Glejte podroben opis spodaj.

\*\* Glejte poglavje 4.4.

+ Vključno s smrtnimi izidi.

++ Zelo pogoste alergije/alergijske reakcije, ki se pojavljajo predvsem med infundiranjem, včasih s smrtnim izidom.

Pogoste alergijske reakcije vključujejo izpuščaj na koži, zlasti urtikarijo, konjunktivitis in rinitis.

Pogoste anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije vključujejo bronhospazem, , angioedem, hipotenzijo, 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 (tresenje), bodisi zaradi okužbe (s febrilno nevtropenijo ali brez nje) ali morebiti zvišana telesna temperatura zaradi imunološkega mehanizma.

++++ Poročali so o reakcijah na mestu injiciranja, vključno z bolečino, rdečino, oteklino in trombozo. Ekstravazacija lahko povzroči tudi lokalno bolečino in vnetje, ki je lahko hudo in vodi do zapletov, vključno z nekrozo, zlasti če oksaliplatin infundiramo v periferno veno (glejte poglavje 4.4).

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

##### Incidenca po bolnikih (%), po stopnji

oksaliplatin/5 fluorouracil (5 FU)/folinska kislina (FA) 85 mg/m <sup>2</sup> na 2 tedna	zdravljenje metastatskega raka			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

*Redki (≥1/10.000 do <1/1.000)*

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), vključno s smrtnimi izidi (glejte poglavje 4.4).

Izkušnja pri trženju zdravila z neznano pogostnostjo

hemolitično-uremičen sindrom

avtoimunska pancitopenija

pancitopenija

sekundarna levkemija

## Povzetek glavnih značilnosti zdravila

### Infekcijske in parazitske bolezni

Incidenca po bolnikih (%)						
oksaliplatin/5 fluorouracil (5 FU)/folinska kislina (FA) 85 mg/m <sup>2</sup> na 2 tedna	zdravljenje metastatskega raka			adjuvantno zdravljenje		
	vse stopnje			vse stopnje		
Sepsa ( <i> vključno sepsa in nevtropenična sepsa</i> )	1,5			1,7		

*Izkušnja pri trženju zdravila z neznano pogostnostjo*  
septični šok, vključno s smrtnimi primeri

### Bolezni imunskega sistema

#### Incidenca alergijskih reakcij po bolnikih (%), po stopnji

oksaliplatin/5 fluorouracil (5 FU)/folinska kislina (FA) 85 mg/m <sup>2</sup> na 2 tedna	zdravljenje metastatskega raka			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

### Bolezni živčevja

Toksični učinki oksaliplatina, ki omejujejo odmerek, so nevrološki. Vključujejo senzorično periferno nevropatijo, za katero so značilne disestezija in/ali parestezije okončin s krči ali brez njih; sprožilni dejavnik je pogosto mraz. Te simptome doživi do 95 % zdravljenih bolnikov. Trajanje teh simptomov, ki med cikli zdravljenja ponavadi regresirajo, se povečuje s številom ciklov zdravljenja.

Pojav bolečin in/ali funkcijskih motenj je – odvisno od trajanja simptomov – indikacija za prilagoditev odmerka ali celo za prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Med takšnimi funkcijskimi motnjami so tudi težave pri izvajanju finih gibov, ki so možna posledica senzorične okvare. Tveganje za pojav trajnih simptomov je pri kumulativnem odmerku 850 mg/m<sup>2</sup> (10 ciklov) približno 10 %, pri kumulativnem odmerku 1020 mg/m<sup>2</sup> (12 ciklov) pa 20 %.

V večini primerov se nevrološki znaki in simptomi izboljšajo ali popolnoma popravijo po prekinitvi zdravljenja. Šest mesecev po koncu adjuvantnega zdravljenja raka kolona 87 % bolnikov ni več imelo simptomov ali so bili ti blagi. Po 3 letih spremljanja je približno 3 % bolnikov imelo ali lokalizirane parestezije zmerne intenzitete (2,3 %) ali parestezije, ki lahko ovirajo pri izvajanju finih gibov (0,5 %).

Poročali so o akutnih nevosenzoričnih pojavih (glejte poglavje 5.3). Ti se začnejo v nekaj urah po aplikaciji in se pogosto pojavijo ob izpostavljenosti mrazu. Ponavadi se kažejo kot prehodne parestezije, disestezija in hipestezija. Akutni sindrom faringolaringealne disestezije se pojavlja pri 1 %-2 % bolnikov – zanj so značilni subjektivni občutek disfagije ali dispneje/občutek dušenja brez vsakega objektivnega znaka dihalne stiske (brez cianoze in hipoksije) oz. laringospazma ali bronhospazma (brez stridorja ali piskanja). V takšnih primerih so sicer uporabili antihistaminike in bronhodilatatorje, vendar simptomi hitro minejo tudi brez terapije. Incidenco tega sindroma lahko zmanjšamo s podaljšanjem časa infundiranja (glejte poglavje 4.4). Občasno so opazili tudi druge simptome, kot so spazem čeljusti/ spazem mišice/ nehotena mišična kontrakcija/ trzanje mišic/ mioklonus, nenormalna

## Povzetek glavnih značilnosti zdravila

koordinacija/ nenormalna drža/ ataksija/ motnje ravnotežja, stiskanje/ pritisk/ nelagodje/ bolečina v grlu in prsih. Poleg tega se lahko pridružijo disfunkcije kranialnih živcev z zgoraj omenjenimi pojavi ali pa se le-te pojavljajo izolirano kot posamezni primeri kot so povešanje očesne veke, dvojni vid, popolna izguba glasu/ disfonija/ hripavost, včasih opisana kot paraliza glasilk, nenormalni občutki na jeziku ali disartrijska, včasih opisana kot afazija, trigeminalna nevralgija/ bolečina obraza/ očesna bolečina, zmanjšanje ostrine vida, nepravilnosti vidnega polja.

Med zdravljenjem z oksaliplatinom so opisani še drugi nevrološki simptomi, npr. dizartrijska, izguba globokih tetivnih refleksov in Lhermittov znak. Opisani so posamezni primeri nevritisa vidnega živca.

### Izkušnja pri trženju zdravila z neznano pogostnostjo

konvulzije  
ishemična ali hemoragična cerebrovaskularna motnja

## Srčne bolezni

### Izkušnje v obdobju trženja zdravila z neznano pogostnostjo

Podaljšanje intervala QT, ki lahko povzroči ventrikularne motnje srčnega ritma, vključno s *torsade de pointes*, ki je lahko smrtna (glejte poglavje 4.4).

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 mediastialnega prostora

### Izkušnja pri trženju zdravila z neznano pogostnostjo

laringospazm  
pljučnica in bronhopnevmonija, vključno s smrtnimi izidi

## Bolezni prebavil

### Incidenca po bolnikih (%), po stopnji

oksaliplatin/5 fluorouracil (5 FU)/folinska kislina (FA) 85 mg/m <sup>2</sup> na 2 tedna	zdravljenje metastatskega raka			adjuvantno zdravljenje		
	vse stopnje	stopnja 3	stopnja 4	vse stopnje	stopnja 3	stopnja 4
navzeja	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 sta profilaksa in/ali zdravljenje z močnimi antiemetiki.

Huda driska ali bruhanje lahko povzročita dehidracijo, paralični ileus, zaporo črevesa, hipokaliemijo, metabolično acidozo in okvaro ledvic, zlasti če oksaliplatin uporabljamo v kombinaciji s 5 fluorouracilom (5 FU) (glejte poglavje 4.4).

### Izkušnje v obdobju trženja zdravila z neznano pogostnostjo

## **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

Črevesna ishemija, vključno s smrtnimi izidi (glejte poglavje 4.4).  
Razjede ali perforacije v prebavilih, ki so lahko smrtne (glejte poglavje 4.4).  
Ezofagitis.

## **Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov**

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

Sindrom sinusoidne obstrukcije jeter, znane tudi kot veno-okluzivna bolezen jeter ali patološke manifestacije, povezane s takšnimi jetrnimi motnjami, vključno s hepatično purpuro (peliosis hepatis), nodularno regenerativno hiperplazijo, perisinusoidalno fibrozo. Klinične manifestacije so lahko portalna hipertenzija in/ali zvišanje transaminaz.

## **Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva**

*Izkušnje v obdobju trženja zdravila z neznano pogostnostjo*

Rabdomioliza, vključno s smrtnimi izidi (glejte poglavje 4.4).

## **Bolezni sečil**

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

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

## **Bolezni kože in podkožja**

*Izkušnje v obdobju trženja zdravila z neznano pogostnostjo*

preobčutljivostni vaskulitis

## **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**

### Simptomi

Za oksaliplatin ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je mogoče pričakovati poslabšanje neželenih učinkov.

### Ukrepanje

Začeti je treba z nadzorom hematoloških parametrov in uporabiti simptomatsko zdravljenje.

## Povzetek glavnih značilnosti zdravila

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe)

Oznaka ATC: L01XA03

#### Mehanizem delovanja

Oksaliplatin je antineoplastična zdravilna učinkovina, ki spada v novo skupino spojin na osnovi platine; atom platine je v njem kompleksiran z 1,2-diaminocikloheksanom ("DACH") in oksalatno skupino.

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

Oksaliplatin ima širok spekter citotoksičnega delovanja *in vitro* in protitumorskega delovanja *in vivo* v različnih sistemih tumorskih modelov, vključno z modeli kolorektalnega raka pri človeku. *In vitro* in *in vivo* deluje tudi v različnih modelih, odpornih proti cisplatinu.

V kombinaciji s 5 fluorouracilom (5 FU) so ugotovili sinergistično citotoksično delovanje *in vitro* in *in vivo*.

Mehanizem delovanja oksaliplatina še ni povsem pojasnjen. Študije tega mehanizma kažejo, da vodni derivati, ki nastanejo z biotransformacijo oksaliplatina, reagirajo z DNA; tako nastanejo navzkrižne vezi znotraj verige in med verigama. Posledica je motena sinteza DNA, kar ima citotoksične in protitumorske učinke.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom je bila učinkovitost oksaliplatina (85 mg/m<sup>2</sup> na dva tedna) v kombinaciji s 5 fluorouracilom (5 FU)/folinsko kislino (FA) opisana v treh kliničnih študijah:

- V okviru zdravljenja prve izbire so v primerjalni študiji III. faze EFC2962 z 2 rokama randomizirali 420 bolnikov ali samo na 5 fluorouracil (5 FU)/folinsko kislino (FA) (LV5FU2, n = 210) ali na kombinacijo oksaliplatina s 5 fluorouracilom (5 FU)/folinsko kislino (FA) (FOLFOX4, n = 210).
- Pri predhodno zdravljenih bolnikih so v primerjalni študiji III. faze EFC4584 s 3 rokami 821 bolnikov, neodzivnih na kombinacijo irinotekana (CPT-11) in 5 fluorouracil (5 FU)/folinske kisline (FA), randomizirali bodisi samo na 5 fluorouracil (5 FU)/folinsko kislino (FA) (LV5FU2, n = 275) ali na monoterapijo z oksaliplatinom (n = 275) ali na kombinacijo oksaliplatina s 5 fluorouracilom (5 FU)/folinsko kislino (FA) (FOLFOX4, n = 271).
- Nekontrahirana študija II. faze EFC2964 pa je vključila bolnike, neodzivne na samo 5 fluorouracil (5 FU)/folinsko kislino (FA), zdravljene s kombinacijo oksaliplatina in 5 fluorouracila (5 FU)/folinske kisline (FA) (FOLFOX4, n = 57).

Dve randomizirani klinični preskušnji, EFC2962 s terapijo prve izbire in EFC4584 pri predhodno zdravljenih bolnikih, sta pokazali pomembno večji delež odziva in daljše preživetje brez napredovanja (PBN)/čas do napredovanja (ČDN) kot pri zdravljenju s samim 5 fluorouracilom (5 FU)/folinsko kislino (FA).

V študiji EFC4584, narejeni pri predhodno zdravljenih neodzivnih bolnikih, razlika v medianem skupnem preživetju (SP) med kombinacijo oksaliplatina in 5 fluorouracilom (5 FU)/folinsko kislino (FA) ni dosegla statistične značilnosti..

#### **Delež odziva v FOLFOX4 v primerjavi z LV5FU2**

delež odziva, % (95 % IZ)	LV5FU2	FOLFOX4	oksaliplatin v
------------------------------	--------	---------	-------------------

13/21

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

<b>neodvisni radiološki pregled, analiza ZNZ</b>			<b>mono-terapiji</b>
<b>zdravljenje prve izbire</b> EFC2962 ocenitev odziva vsakih 8 tednov	22 (16–27)	49 (42–56)	np
vrednost p = 0,0001			
<b>predhodno zdravljeni bolniki</b> EFC4584 (neodzivni na CPT-11 + 5 FU/FA) ocenitev 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			
<b>predhodno zdravljeni bolniki</b> EFC2964 (neodzivni na 5 FU/FA) ocenitev odziva vsakih 12 tednov	np	23 (13–36)	np

np: ne pride v poštev

**Mediano preživetje brez napredovanja (PBN)/mediani čas do napredovanja (ČDN)  
v FOLFOX4 v primerjavi z LV5FU2**

<b>mediano PBN/ČDN, meseci (95 % IZ) neodvisni radiološki pregled, analiza ZNZ</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>oksaliplatin v mono-terapiji</b>
<b>zdravljenje prve izbire</b> EFC2962 (PBN)	6,0 (5,5–6,5)	8,2 (7,2–8,8)	np
log-rang vrednost p = 0,0003			
<b>predhodno zdravljeni bolniki</b> 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-rang vrednost p < 0,0001			
<b>predhodno zdravljeni bolniki</b> EFC2964 (neodzivni na 5 FU/FA)	np	5,1 (3,1–5,7)	np

np: ne pride v poštev

**Mediano skupno preživetje (SP) v FOLFOX4 v primerjavi z LV5FU2**

<b>mediano SP, mesecev (95 % IZ), analiza ZNZ</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>oksaliplatin v mono-terapiji</b>
<b>zdravljenje prve izbire</b> EFC2962	14,7 (13,0–18,2)	16,2 (14,7–18,2)	np
log-rang vrednost p = 0,12			
<b>predhodno zdravljeni bolniki</b> EFC4584* (neodzivni na	8,8 (7,3–9,3)	9,9 (9,1–10,5)	8,1 (7,2–8,7)

## Povzetek glavnih značilnosti zdravila

CPT-11 + 5 FU/FA)			
	log-rang vrednost p = 0,09		
<b>predhodno zdravljeni bolniki</b> EFC2964 (neodzivni na 5 FU/FA)	np	10,8 (9,3–12,8)	np

np: ne pride v poštev

Med predhodno zdravljenimi bolniki (EFC4584), ki so bili izhodiščno simptomatski, so se z boleznijo povezani simptomi pomembno bolj izboljšali pri tistih, ki so dobivali oksaliplatin/5 fluorouracil (5 FU)/folinsko kislino (FA), kot pri tistih, ki so dobivali samo 5 fluorouracil (5 FU)/folinsko kislino (FA) (27,7 % v primerjavi z 14,6 %,  $p < 0,0033$ ). Med bolniki, ki predhodno niso bili zdravljeni (EFC2962), med zdravljenima skupinama ni bilo statistične razlike pri nobeni dimenziji kakovosti življenja. Vendar je bil seštevek kakovosti življenja v kontrolni roki na splošno boljši, kar zadeva merjenje celotnega zdravstvenega stanja in bolečin, in slabši v oksaliplatinski roki, kar zadeva navzejo in bruhanje.

Adjuvantno zdravljenje: po popolni resekciji primarnega tumorja raka kolona: v primerjalni študiji faze III, MOSAIC (EFC3313), so randomizirali 2246 bolnikov (in sicer 899 bolnikov v stadiju II/Duke's B2 in 1347 bolnikov v stadiju III/Duke's C) na 5 FU/FA (LV5FU2,  $n=1123$ , B2/C = 448/675) ali na kombinacijo oksaliplatina in 5 FU/FA (FOLFOX4,  $n=1123$ , B2/C = 451/672).

### EFC3313: 3-letno preživetje brez boleznih (analiza ZNZ)\*, celotna populacija

roka	LV5FU2	FOLFOX4
<b>odstotek 3-letnega preživetja brez boleznih (95% IZ)</b>	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
<b>razmerje tveganj (95 % IZ)</b>	0,76 (0,64-0,89)	
<b>stratificirani log-rank test</b>	p=0,0008	

\* spremljanje: povprečno 44,2 mesecev (vse bolnike so spremljali vsaj 3 leta)

Študija je prikazala signifikantno prednost kombinacije oksaliplatina s 5 FU/FA (FOLFOX4) pred samo 5 FU/FA (LV5FU2) v 3-letnem preživetju brez boleznih.

### EFC3313: 3-letno preživetje brez boleznih (analiza ZNZ)\*, glede na stadij boleznih

stanje bolnika	stadij II (Duke's B2)		stadij III (Duke's C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
<b>odstotek 3-letnega preživetja brez boleznih (95% IZ)</b>	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
<b>razmerje tveganj (95 % IZ)</b>	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
<b>log-rank test</b>	p=0,151		p=0,002	

\* spremljanje: povprečno 44,2 mesecev (vse bolnike so spremljali vsaj 3 leta)

### Skupno preživetje (analiza ZNZ)

V času analiz 3-letnega preživetja brez boleznih, ki je bil osnovni cilj raziskave MOSAIC, je bilo v roki FOLFOX4 živih 85,1 % bolnikov v primerjavi z roko LV5FU2, kjer je bilo živih 83,8 % bolnikov. To

## Povzetek glavnih značilnosti zdravila

se je odražalo v 10 % zmanjšanju umrljivosti v roki FOLFOX4, ki pa ni bila statistično značilna (razmerje tveganj = 0,90).

V roki FOLFOX4 oziroma LV5FU2 je preživel 92,2 % oz. 92,4 % bolnikov v stadiju II (Duke's B2) (razmerje tveganj = 1,01) in 80,4 % oz. 78,1 % bolnikov v stadiju III (Duke's C) (razmerje tveganj = 0,87) v roki.

### Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji je bil oksaliplatin v monoterapiji proučevan v 2 študijah faze I (69 bolnikov) in v 2 študijah faze II (166 bolnikov). Zdravili so 235 pediatričnih bolnikov s solidnimi tumorji (starost 7 mesecev do 22 let). Učinkovitosti oksaliplatina v monoterapiji pri pediatrični populaciji s solidnimi tumorji niso dokazali. V obeh študijah faze II je bilo vključevanje novih bolnikov ustavljeno zaradi pomanjkanja tumorskega odziva.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorbcija in porazdelitev

Farmakokinetika posameznih učinkovin ni ugotovljena. Farmakokinetika ultrafiltrabilne platine (ki predstavlja mešanico vseh nevezanih, aktivnih in neaktivnih vrst platine) po 2-urni infuziji oksaliplatina v odmerku 130 mg/m<sup>2</sup> na tri tedne od 1 do 5 ciklov in oksaliplatina v odmerku 85 mg/m<sup>2</sup> na dva tedna od 1 do 3 tednov je takšna:

#### **Povzetek ocen farmakokinetičnih parametrov platine v ultrafiltratu po več odmerkih oksaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup> na dva tedna ali 130 mg/m<sup>2</sup> na tri tedne**

odmerek	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.h/ml	μg.h/ml	h	h	h	l	l/h
<b>85 mg/m<sup>2</sup></b>								
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
<b>130 mg/m<sup>2</sup></b>								
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

Vrednosti povprečne AUC<sub>0-48</sub> in C<sub>max</sub> sta bili določeni v 3. ciklusu (85 mg/m<sup>2</sup>) ali 5. ciklusu (130 mg/m<sup>2</sup>).

Vrednosti povprečne AUC, V<sub>ss</sub> in CL so bile določene v 1. ciklusu.

Vrednosti C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0-48</sub>, V<sub>ss</sub> in CL so bile določene z nerazdelčno analizo.

t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub> in t<sub>1/2γ</sub> so bili določeni z razdelčno analizo (kombinirani ciklusi 1.-3.).

Na koncu 2-urne infuzije je 15 % aplicirane platine v sistemskem obtoku, preostalih 85 % pa se hitro porazdeli v tkiva ali se izloči v urin. Posledica ireverzibilne vezave na eritrocite in plazmo je, da je razpolovni čas v teh matricah blizu časa naravnega obrata eritrocitov in serumskega albumina. V ultrafiltratu plazme po odmerku 85 mg/m<sup>2</sup> na dva tedna ali 130 mg/m<sup>2</sup> na tri tedne niso ugotovili kopičenja; stanje dinamičnega ravnovesja v tej matrici je bilo doseženo v prvem ciklusu. Inter- in intra-individualna variabilnost je na splošno majhna.

### Biotransformacija

Biotransformacija *in vitro* velja za posledico neencimske razgradnje. Ni znakov za presnovo diaminocikloheksanskega (DACH) obroča preko citokroma P450.

Oksaliplatin je pri bolnikih podvržen izdatni biotransformaciji in na koncu 2-urne infuzije v ultrafiltratu plazme ni bilo mogoče zaznati intaktne zdravilne učinkovine. Ob poznejših časih so v sistemskem obtoku ugotovili več citotoksičnih biotransformacijskih produktov, vključno z monokloro-, dikloro- in diakvo-DACH platino, ter številne neaktivne konjugate.



## Povzetek glavnih značilnosti zdravila

### Izločanje

Platina se izloči pretežno v urinu, z glavnim očistkom v 48 urah po aplikaciji. Do 5. dne se je približno 54 % celotnega odmerka pojavilo v urinu in < 3 % v blatu.

### Posebne populacije

#### *Okvara ledvic*

Vpliv okvare ledvic na odstranjevanje oksaliplatina so raziskali pri bolnikih z različno stopnjo delovanja ledvic. Oksaliplatin so v kontrolni skupini z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina > 80 ml/min, n = 12) ter pri bolnikih z blago (očistek kreatinina = 50 do 80 ml/min, n = 13) in zmerno (očistek kreatinina = 30 do 49 ml/min, n = 11) okvaro ledvic uporabili v odmerku 85 mg/m<sup>2</sup>, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min, n = 5) pa v odmerku 65 mg/m<sup>2</sup>. Mediana izpostavljenost v teh štirih skupinah je bila 9, 4, 6 in 3 cikluse, farmakokinetični podatki v 1. ciklusu pa so bili v teh štirih skupinah evidentirani pri 11, 13, 10 in 4 bolnikih.

S povečevanjem okvare ledvic sta se povečevala AUC platine v plazemskem ultrafiltratu (PUF) in razmerje AUC/odmerek, zmanjševala pa sta se ledvični očistek in V<sub>ss</sub>; to je bilo še zlasti opazno v (majhni) skupini bolnikov s hudo okvaro ledvic: točkovne ocene (90 % IZ) ocenjenih povprečnih razmerij glede na stanje ledvic v primerjavi z normalnim delovanjem ledvic za razmerje AUC/odmerek so bile pri bolnikih z blago odpovedjo ledvic 1,36 (1,08, 1,71), z zmerno 2,34 (1,82, 3,01) in s hudo 4,81 (3,49, 6,64).

Odstranjevanje oksaliplatina pomembno korelira z očistkom kreatinina. Pri bolnikih z blago, zmerno in hudo odpovedjo ledvic je bil očistek platine v PUF 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) in 0,21 (0,15, 0,29) ter za V<sub>ss</sub> 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) in 0,27 (0,20, 0,36). Celotni telesni očistek platine v PUF je bil tako (v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic) pri bolnikih z blago okvaro ledvic za 26 % manjši, pri bolnikih z zmerno okvaro 57 % manjši in pri bolnikih s hudo okvaro 79 % manjši.

Ledvični očistek platine v PUF je bil (v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic) pri bolnikih z blago okvaro ledvic za 30 % manjši, z zmerno okvaro za 65 % manjši in s hudo okvaro za 84 % manjši.

V skupini s hudo okvaro se je z naraščanjem stopnje okvare ledvic podaljševal beta-razpolovni čas platine v PUF. Kljub majhnemu številu bolnikov s hudo motenim delovanjem ledvic so ti podatki pomembni pri bolnikih s hudo odpovedjo ledvic in jih je treba upoštevati pri predpisovanju oksaliplatina bolnikom z okvaro ledvic (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Med ciljnim organi, ki so jih ugotovili v predkliničnih študijah posamičnih in večkratnih odmerkov pri različnih živalskih vrstah (miši, podgane, psi in/ali opice), so: kostni mozeg, prebavila, ledvice, moda, živčevje in srce. Toksični učinki na ciljnih organih, ki so jih ugotovili pri živalih, so skladni z učinki drugih zdravil, ki vsebujejo platino, in citotoksičnih zdravil, ki poškodujejo DNA in se uporabljajo za zdravljenje raka pri človeku; izjema so učinki na srcu. Učinke na srce so opazili le pri psih; vključevali so elektrofiziološke motnje s smrtno fibrilacijo prekatov. Kardiotoksičnost velja specifično za pse, ne le zato, ker so jo zabeležili le pri psih, temveč tudi zato, ker so ljudje dobro prenašali odmerke, podobne odmerkom, ki so pri psih povzročili smrtne kardiotoksične učinke (150 mg/m<sup>2</sup>). Predklinične študije s podganjimi senzoričnimi nevroni kažejo, da akutni, z oksaliplatinom povezani, nevrosenzorični simptomi morda vključujejo interakcijo z napetostno odvisnimi Na<sup>+</sup>-kanali.

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

Voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Razredčenega zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki ali infuzijski liniji. Po navodilih, opisanih v poglavju 6.6, se oksaliplatin lahko uporablja skupaj s folinsko kislino (FA) po liniji Y.

- NE MEŠAJTE z alkalnimi zdravili ali raztopinami, zlasti s 5 fluorouracilom (5 FU) in pripravki folinske kisline (FA), ki kot pomožno snov vsebujejo trometamol in soli trometamola drugih zdravilnih učinkovin. Alkalna zdravila bodo neugodno vplivala na stabilnost oksaliplatina (glejte poglavje 6.6).
- NE REDČITE oksaliplatina z raztopino soli ali drugimi raztopinami, ki vsebujejo kloridne ione (vključno s kalcijevimi, kalijevimi ali natrijevimi kloridi).
- NE MEŠAJTE z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki ali infuzijski liniji (glejte poglavje 6.6 za navodila o sočasni uporabi s folinsko kislino (FA)).
- NE UPORABLJAJTE injekcijskega pribora, ki vsebuje aluminij.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Po razredčenju s 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 48 ur pri temperaturi od 2 do 8°C in za 24 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 do 8°C, razen če je bilo razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja zdravila po razredčenju, glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta obojnine in vsebina

10 ml koncentrata v viali (iz brezbarvnega stekla tipa I) z zamaškom iz brombutilnega elastomera.

20 ml koncentrata v viali (iz brezbarvnega stekla tipa I) z zamaškom iz brombutilnega elastomera.

40 ml koncentrata v viali (iz brezbarvnega stekla tipa I) z zamaškom iz brombutilnega elastomera.

Velikost pakiranja: škatla z 1 vialo.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Pri ravnanju in pripravi raztopin oksaliplatina je potrebna previdnost, tako kot velja za vse druge potencialno toksične spojine.

Navodila za ravnanje z zdravilom

## **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

Med delom zdravstvenega osebja s tem citotoksičnim zdravilom je treba upoštevati vse varnostne ukrepe, ki zagotavljajo 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, predvsem pa zaščito osebja, ki dela s temi zdravili (v skladu z bolnišničnimi predpisi). Za to je potreben prostor, rezerviran v ta namen. 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 območje, vsebnike in zbirne vrečke za odpadke.

Z izločki in izbruhano vsebino je treba ravnati previdno.

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

Enako previdno je treba ravnati z vsakim poškodovanim vsebnikom; obravnavati ga je treba kot kontaminiran odpadek. Kontaminirane odpadke je treba sežgati v ustrezno označenih trdih vsebnikih. Glejte odstavek "Odlaganje", spodaj.

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

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

### Posebna opozorila za uporabo

- NE UPORABLJAJTE injekcijskega pribora, ki vsebuje aluminij.
- NE UPORABLJAJTE nerazredčenega zdravila.
- Za redčenje uporabljajte samo 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze. Za infundiranje NE REDČITE z raztopinami, ki vsebujejo natrijev klorid ali druge kloride.
- NE MEŠAJTE IN NE APLICIRAJTE z nobenim drugim zdravilom v isti infuzijski vrečki ali hkrati po isti infuzijski liniji.
- NE MEŠAJTE z alkalnimi zdravili ali raztopinami, zlasti ne s 5 fluorouracilom (5 FU) in pripravki folinske kisline (FA), ki kot pomožno snov vsebujejo trometamol in soli trometamola drugih zdravilnih učinkovin. Alkalna zdravila ali raztopine bodo neugodno vplivali na stabilnost oksaliplatina.

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

Oksaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> intravenska infuzija v 250 do 500 ml 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze se aplicira sočasno z intravensko infuzijo folinske kisline (FA) v 5 % (50 mg/ml) raztopini glukoze; aplikacija traja 2-6 ur, uporabljamo linijo Y, ki jo namestimo tik pred mestom injiciranja.

Obeh zdravil ne smete dati v isto infuzijsko vrečko. Folinska kislina (FA) ne sme vsebovati trometamola kot pomožno snov; razredčiti jo je treba samo z izotonično 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze, nikoli z alkalnimi raztopinami, z raztopinami natrijevega klorida ali z raztopinami, ki vsebujejo klorid.

### Navodila za uporabo s 5 fluorouracilom (5 FU)

**Oksaliplatin je treba vedno aplicirati pred fluoropirimidini, to je 5 fluorouracilom (5 FU).**

Po aplikaciji oksaliplatina splaknite linijo, nato aplicirajte 5 fluorouracil (5 FU).

Za dodatne informacije o zdravilu, ki se uporablja v kombinaciji z oksaliplatinom, glejte proizvajalčev povzetek glavnih značilnosti zdravila.

### Koncentrat za raztopino za infundiranje

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

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Ves neporabljeni koncentrat je treba zavreči (glejte odstavek 'Odlaganje' spodaj).

## **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

### Redčenje za intravensko infuzijo

Potrebno količino koncentrata potegnite iz vial(e) in ga razredčite z 250 do 500 ml 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze, tako da bo dobljena koncentracija oksaliplatina med 0,2 mg/ml in 0,7 mg/ml. Fizikalno-kemijska stabilnost oksaliplatina je bila dokazana v koncentracijskem območju med 0,2 mg/ml do 2,0 mg/ml.

Aplicirajte v intravenski infuziji.

Po razredčenju pripravljene raztopine s 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 48 ur pri temperaturi od 2 do 8°C in za 24 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 do 8°C, razen če je bilo razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

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

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Vso neuporabljeno raztopino za infundiranje je treba zavreči (glejte odstavek 'Odlaganje' spodaj).

Za redčenje NIKDAR ne uporabljajte raztopin natrijevega klorida ali drugih kloridov.

Kompatibilnost raztopine oksaliplatina za infundiranje je bila preverjena z reprezentativnimi pribori za aplikacijo iz PVC.

### Infundiranje

Uporaba oksaliplatina ne zahteva predhodne hidracije.

Oksaliplatin je treba razredčiti v 250 do 500 ml 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze, tako da dobljena koncentracija ni manjša od 0,2 mg/ml, in ga je treba infundirati po centralni venski liniji ali v periferno veno v teku 2 do 6 ur. Če oksaliplatin aplicirate s 5 fluorouracilom (5 FU), morate oksaliplatin infundirati prej kot 5 fluorouracil (5 FU).

### Odlaganje

Ostanke zdravila in vse materiale, uporabljene za razredčenje in aplikacijo, je treba uničiti skladno s standardnimi bolnišničnimi postopki, ki veljajo za citotoksična zdravila, in v skladu z lokalnimi predpisi o odstranjevanju nevarnih odpadkov.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

sanofi-aventis d.o.o., Letališka cesta 29A, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/06/00540/001 - 003

**Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 11.04.2006

Datum zadnjega podaljšanja: 04.11.2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

13. 12. 2018