

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Oksaliplatin Teva 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ena 4-ml viala vsebuje 20 mg oksaliplatina.

Ena 10-ml viala vsebuje 50 mg oksaliplatina.

Ena 20-ml viala vsebuje 100 mg oksaliplatina.

Ena 40-ml viala vsebuje 200 mg oksaliplatina.

Pomožna snov: laktoza monohidrat

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 45 mg laktoze monohidrata.

Ena 4-ml viala vsebuje 180 mg laktoze monohidrata.

Ena 10-ml viala vsebuje 450 mg laktoze monohidrata.

Ena 20-ml viala vsebuje 900 mg laktoze monohidrata.

Ena 40-ml viala vsebuje 1800 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna ali skoraj brezbarvna raztopina

pH: 4,0 - 6,0

Osmolarnost: 0,200 osmol/kg

### 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 (stadij C po Duksovi klasifikaciji) raka debelega črevesa po popolni resekciji primarnega tumorja,
- zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### SAMO ZA ODRASLE

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

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

Odmerek je potrebno prilagoditi bolnikovemu prenašanju (glejte poglavje 4.4).

### **Oksaliplatin je treba vedno infundirati pred fluoropirimidini, tj. 5-fluorouracilom (5-FU).**

Oksaliplatin dajemo v 2- do 6-urni intravenski infuziji, razredčeni z 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze, da dobimo koncentracijo oksaliplatina od 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml. 0,70 mg/ml je največja koncentracija oksaliplatina, ki jo uporabljamo v klinični praksi pri odmerku 85 mg/m<sup>2</sup>.

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

### Posebne skupine bolnikov

#### *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).

#### *Okvara jeter*

V študiji faze I, v katero so bili vključeni bolniki z različnimi stopnjami jetrne okvare, je bilo videti, da sta pogostnost in stopnja okvare jeter, žolčnika in žolčevodov odvisni od napredovanja bolezni in od stopnje nepravilnosti delovanja jeter pred pričetkom zdravljenja. Med kliničnim razvojem pri bolnikih z nenormalnim delovanjem jeter odmerkov niso posebej prilagajali.

#### *Starejši bolniki*

Pri uporabi oksaliplatina v monoterapiji ali v kombinaciji s 5-fluorouracilom pri bolnikih, starejših od 65 let, niso opazili povečanja hudih neželenih učinkov. Zato pri starejših bolnikih ni potrebna posebna prilagoditev odmerkov zdravila.

#### *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

Zdravilo Oksaliplatin Teva dajemo v obliki intravenske infuzije.

Uporaba oksaliplatina ne zahteva hiperhidracije bolnika.

Zdravilo Oksaliplatin Teva, razredčeno z 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze do koncentracije najmanj 0,2 mg/ml, infundirajte skozi centralno vensko linijo ali v periferno veno v času od 2 do 6 ur. Infuzijo zdravila Oksaliplatin mora bolnik vedno prejeti pred infuzijo 5-fluorouracila.

V primeru ekstravazacije morate infundiranje nemudoma prekiniti.

#### *Navodila za uporabo*

Zdravilo Oksaliplatin Teva 5 mg/ml je potrebno pred uporabo razredčiti. Za redčenje koncentrata za raztopino za infundiranje smete uporabiti le 5 % raztopino glukoze (glejte poglavje 6.6).

### 4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Oksaliplatin je kontraindicirano pri bolnikih:

- z znano preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- ki dojijo,
- ki imajo mielosupresijo že pred začetkom prvega ciklusa zdravljenja, kar kaže tudi število nevtrofilcev na začetku zdravljenja  $< 2 \times 10^9/l$  in/ali število trombocitov  $< 100 \times 10^9/l$ ,
- ki imajo pred prvim ciklusom periferno senzorično nevropatijo s funkcijsko okvaro,
- ki imajo močno zmanjšano delovanje ledvic (očistek kreatinina manj kot 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 odmerke 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 anafilaktične reakcije je treba infuzijo nemudoma prekiniti in začeti z ustrežno 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 morate nemudoma ustaviti infundiranje zdravila in uvesti običajno lokalno simptomatsko zdravljenje.

#### Nevrološki simptomi

Skrbno spremljajte nevrološke toksične učinke oksaliplatina, še posebej če ga uporabljate sočasno z drugimi zdravili, ki imajo tudi specifično nevrološko toksičnost. Pred vsakim infundiranjem zdravila je treba opraviti nevrološki pregled, kasneje pa jih opravljajte periodično.

Pri bolnikih, pri katerih se je pojavila akutna laringofaringealna disesteziya (glejte poglavje 4.8) med infundiranjem zdravila oziroma nekaj ur po 2-urni infuziji zdravila, mora naslednja infuzija oksaliplatina trajati 6 ur.

#### Periferna nevropatija

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

- Če simptomi trajajo dlje kot sedem dni in so težavni, naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšajte s 85 na 65 mg/m<sup>2</sup> (v primeru zdravljenja metastatskega raka) oziroma na 75 mg/m<sup>2</sup> (v primeru adjuvantne terapije).
- Če ima bolnik parestezije brez funkcijske okvare, ki trajajo do naslednjega ciklusa, mu zmanjšajte naslednji odmerek oksaliplatina s 85 na 65 mg/m<sup>2</sup> (v primeru zdravljenja metastatskega raka) oziroma na 75 mg/m<sup>2</sup> (v primeru adjuvantne terapije).
- Če pa ima parestezije s funkcijsko okvaro, ki trajajo do naslednjega ciklusa, morate zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti.
- Če se po prekinitvi zdravljenja z oksaliplatinom opisani simptomi izboljšajo, lahko po lastni presoji ponovno uvedete zdravljenje s tem zdravilom.

Bolnike obvestite o možnosti, da bodo imeli po koncu zdravljenja trdovratne simptome periferne senzorične nevropatije. Lokalizirane zmerne parestezije ali parestezije, ki lahko motijo različne dejavnosti, lahko namreč 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*) pri bolnikih, ki so prejeli oksaliplatin v kombinaciji pri kemoterapiji. RPLS je redko, reverzibilno, hitro napredujoče nevrološko stanje, ki lahko vključuje konvulzije, hipertenzijo, glavobol, zmedenost, slepoto in druge očesne in nevrološke motnje (glejte poglavje 4.8). Diagnoza RPLS se določa na osnovi potrditve možganske slike, po možnosti MRI (slikanje z magnetno resonanco).

#### Navzea, bruhanje, diareja, dehidracija in hematološke spremembe

V primeru gastrointestinalne toksičnosti zdravila, ki se kaže v obliki slabosti in bruhanja, je potrebna profilaktična in/ali terapevtska antiemetična terapija (glejte poglavje 4.8).

Huda driska oziroma bruhanje lahko vodi do dehidracije, paralitičnega ileusa, črevesne obstrukcije, hipokaliemije, metabolne acidoze in ledvične okvare, še posebej če oksaliplatin uporabljamo skupaj s 5-fluorouracilom.

Pri zdravljenju z oksaliplatinom so poročali o primerih črevesne ishemije, vključno s smrtnim izidom. V primeru črevesne ishemije je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti in začeti izvajati ustrezne ukrepe (glejte poglavje 4.8).

Če nastopi hematološka toksičnost (število nevtrofilcev  $< 1,5 \times 10^9/l$  ali število trombocitov  $< 50 \times 10^9/l$ ), morate naslednji ciklus terapije odložiti, dokler se hematološki parametri pri bolniku ne povrnejo na sprejemljive vrednosti. Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim naslednjim ciklusom pregledajte celotno krvno sliko, skupaj 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 potrebno uporabo oksaliplatina prekiniti.

Vsakega bolnika morate ustrezno poučiti o tveganju za pojav driske ali bruhanja, mukozitisa oz. stomatitisa ter nevtropenije po dajanju oksaliplatina in 5-fluorouracila, da se bo lahko nemudoma obrnil na svojega lečečega zdravnika za ustrezno zdravljenje.

Če nastopi mukozitis oz. stomatitis z ali brez nevtropenije, preložite naslednji ciklus zdravljenja na kasneje, dokler se ne bo mukozitis oz. stomatitis povrnil na 1. stopnjo ali manj in/ali dokler ne bo število nevtrofilcev  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ .

Kadar uporabljate oksaliplatin skupaj s 5-fluorouracilom (z ali brez folinske kisline), upoštevajte običajna priporočila za prilagoditev odmerka zaradi toksičnosti 5-fluorouracila.

Če ima bolnik drisko 4. stopnje po klasifikaciji WHO (Svetovne Zdravstvene Organizacije), nevtropenijo 3. do 4. stopnje (število nevtrofilcev  $< 1,0 \times 10^9/l$ ), febrilno nevtropenijo (povišana 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 trombocitopenijo 3. do 4. stopnje (število trombocitov  $< 50 \times 10^9/l$ ), morate odmerek oksaliplatina zmanjšati s  $85 \text{ mg/m}^2$  na  $65 \text{ mg/m}^2$  (v primeru zdravljenja metastatskega raka) oziroma na  $75 \text{ mg/m}^2$  (v primeru adjuvantne terapije), poleg morebitne prilagoditve odmerka 5-fluorouracila, če je potrebno.

#### Dihala

V primeru pojava nepojasnjenih simptomov dihal, na primer neproduktivnega kašlja, dispneje, krepitacij ali radiološko vidnih pljučnih infiltratov, je treba uporabo oksaliplatina prekiniti, dokler ne boste z nadaljnjimi preiskavami pljuč izključili intersticijske pljučne bolezni (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 indicij mikroangiopatske hemolitične anemije, npr. hitrem zniževanju koncentracije hemoglobina ob sočasni trombocitopeniji, zvišanju bilirubina v serumu, kreatinina v serumu, dušika sečnine v krvi ali LDH. Odpoved ledvic je lahko po prekinitvi zdravljenja ireverzibilna in potrebna utegne biti dializa.

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 QT intervala lahko privede do povečanega tveganja za ventrikularne aritmije, vključno s *torsade de pointes*, kar se lahko konča s smrtjo (glejte poglavje 4.8). Interval QT je potrebno redno spremljati pred in po dajanju oksaliplatina. Potrebna je previdnost 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, kot so hipokaliemija, hipokalcemija ali hipomagneziemija. V primeru podaljšanega intervala QT je potrebno zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti (glejte poglavje 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, povišano 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 izvidov delovanja jeter ali portalne hipertenzije, ki očitno ni nastala zaradi jetrnih metastaz, ne smete pozabiti na možnost zelo redkih motenj jetrnega ožilja, ki jih lahko povzročijo to zdravilo.

#### Imunosupresivni učinki/povečana dovzetnost za okužbe

Dajanje živih ali živih oslavljenih cepiv bolnikom z oslavljenim imunskim sistemom zaradi kemoterapevtikov lahko povzroči resne ali smrtne okužbe. Cepljenju z živim cepivom se je treba izogibati pri bolnikih, ki prejemajo oksaliplatin. Mrtva ali inaktivirana cepiva se lahko dajejo, vendar je odziv na takšna cepiva lahko zmanjšan.

#### 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 prejeli enkratni odmerek 85 mg/m<sup>2</sup> oksaliplatina tik pred 5-fluorouracilom, niso opazili nikakršne spremembe v stopnji izpostavljenosti 5-fluorouracilu.

*In vitro* niso opazili nikakršnega bistvenega izpodrivanja oksaliplatina iz vezave na plazemske beljakovine pri sočasni uporabi z naslednjimi zdravili: eritromicin, salicilati, granisetron, paklitaksel in natrijev valproat.

Pri sočasni uporabi oksaliplatina z drugimi zdravili, za katera je znano, da povzročajo podaljšanje intervala QT, je potrebna previdnost. V primeru sočasnega zdravljenja s takšnimi zdravili je potrebno interval QT skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4). Pri sočasni uporabi oksaliplatina z drugimi zdravili, za katera je znano, da so povezana z rabdomiolizo, je priporočljiva previdnost.

Cepljenju z živimi ali živimi oslabljenimi cepivi se je treba izogibati pri bolnikih, ki prejemajo oksaliplatin (glejte poglavje 4.4).

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

##### Nosečnost

Do sedaj ni na voljo podatkov o varnosti uporabe oksaliplatina pri nosečnicah. Pri raziskavah na živalih so opazili škodljiv 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 šele, ko bolnico natančno seznanite s tveganji zdravila za plod in pridobite njeno soglasje.

Ženske morajo med zdravljenjem in 4 mesece po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo.

##### Dojenje

Izločanje zdravila v materino mleko 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 strojev**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Vendar pa zdravljenje z oksaliplatinom poveča tveganje za omotico, navzeo in bruhanje ter druge nevrološke simptome, ki

lahko vplivajo na bolnikovo hojo in ravnotežje in imajo lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

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

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki oksaliplatina v kombinaciji s 5-fluorouracilom in folinsko kislino (5-FU/FA) so bili učinki na prebavila (driska, slabost, bruhanje in mukozitis), hematološki učinki (nevtropenija, trombocitopenija) in nevrološki učinki (akutna periferna senzorična nevropatija in periferna senzorična nevropatija zaradi kumulativnih odmerkov). V celoti ti so bili neželeni učinki pogostejši in hujši med uporabo oksaliplatina s 5-fluorouracilom/folinsko kislino (5-FU/FA) kot med uporabo samega 5-fluorouracila/folinske kisline (5-FU/FA).

##### Tabelarični seznam neželenih učinkov

V spodnji preglednici podane pogostnosti izvirajo iz kliničnih preskušanj zdravljenja metastatskega raka in adjuvantnega zdravljenja, v katera je bilo vključenih 416 bolnikov in 1108 bolnikov v skupinah, zdravljenih z oksaliplatinom in 5-fluorouracilom (5-FU)/folinsko kislino (FA), ter iz izkušenj pri trženju zdravila.

Pogostnosti v spodnji preglednici so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100, 1/10), občasni (> 1/1.000, 1/100), redki (> 1/10.000, 1/1.000), zelo redki (1/10.000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Dodatne podrobnosti so navedene za preglednico.

<b>MedDRA klasifikacija po organskih sistemih</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Neznana</b>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	okužba	rinitis, okužba zgornjih dihal, nevtropenična sepsa <sup>+</sup>	sepsa <sup>+</sup>		
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema*</i>	anemija, nevtropenija, trombocitopenija, levkopenija, limfopenija	febrilna nevtropenija		imuno-alergijska trombocitopenija, hemolitična anemija	
<i>Bolezni imunskega sistema*</i>	alergija/ alergijska reakcija <sup>++</sup>				

<b>MedDRA klasifikacija po organskih sistemih</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Neznana</b>
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	anoreksija, hiperglikemija, hipokaliemija, hipernatriemija	dehidracija, hipokaliemija	metabolna acidoza		
<i>Psihiatrične motnje</i>		depresija, nespečnost	živčnost		
<i>Bolezni živčevja*</i>	periferna senzorična nevropatija, senzorične motnje, disgevizija, glavobol	omotica, motorični nevritis, meningizem		disartrija, sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS ali PRES) (glejte poglavje 4.4)	
<i>Očesne bolezni</i>		konjunktivitis, motnje vida		prehodno zmanjšanje ostrine vida, motnje vidnega polja, optični nevritis, prehodna izguba vida (povratna po prekinitvi zdravljenja)	
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>			oto-toksičnost	gluhost	
<i>Srčne bolezni</i>					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;



<b>MedDRA klasifikacija po organskih sistemih</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Neznana</b>
<i>Žilne bolezni</i>		krvavitev, zardevanje, globoka venska tromboza, hipertenzija			
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	dispneja, kašelj, epistaksa	kolcanje, pljučna embolija		intersticijska pljučna bolezen, včasih smrtna, pljučna fibroza**	
<i>Bolezni prebavil*</i>	navzea, driska, bruhanje, stomatitis/mukozitis, bolečine v trebuhu, zaprtje	dispepsija, gastroezofagealni refluks, gastrointestinalna krvavitev, krvavitev iz rektuma	ileus, zapora črevesa	kolitis, vključno z drisko zaradi <i>Clostridium difficile</i> , pankreatitis	ezofagitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>					fokalna nodularna hiperplazija
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	kožne motnje, alopecija	luščenje kože (tj. sindrom dlani in stopal), eritematozni izpuščaj, izpuščaj, hiperhidroza, spremembe nohtov			
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	bolečine v hrbtu	artralgija, bolečine v kosteh			
<i>Bolezni sečil</i>		hematurija, disurija, nenormalna pogostnost uriniranja			
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	utrujenost, zvišana telesna temperatura <sup>+++</sup> , astenija, bolečine, reakcija na mestu injiciranja <sup>++++</sup>				

MedDRA klasifikacija po organskih sistemih	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
<i>Preiskave</i>	povečanje vrednosti jetrnih encimov, povečanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi, povečanje vrednosti bilirubina v krvi, povečanje vrednosti laktatne dehidrogenaze v krvi (LDH), pridobivanje telesne mase (adjuvantna terapija)	povečane vrednosti kreatinina v krvi, hujšanje (zdravljenje metastatskega raka)			
<i>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</i>		padec			

\* Glejte podroben opis spodaj.

\*\*\* Glejte poglavje 4.4.

+ Vključno s smrtnimi izidi.

++ Zelo pogoste alergije/alergijske reakcije, ki se pojavijo v glavnem med infundiranjem, včasih s smrtnim izidom. Med pogostimi alergijskimi reakcijami so izpuščaji na koži, zlasti urtikarijo ter konjunktivitis in rinitis. Med pogostimi anafilaktičnimi ali anafilaktoidnimi reakcijami so bronhospazem, angioedem, hipotenzija, bolečina 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 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 stopnjah jakosti**

Oksaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> in 5-FU/FA na 2 tedna	Zdravljenje metastatskega raka			Adjuvantna terapija		
	vseh stopenj	3. stopnje	4. stopnje	vseh stopenj	3. stopnje	4. stopnje
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, <1/1.000)*

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

Izkušnje v obdobju trženja zdravila z neznano pogostnostjo:

Hemolitično-uremičen sindrom

Avtoimunska pancitopenija

Sekundarna levkemija

Pancitopenija

*Infekcijske in parazitske bolezni*

**Incidenca po bolnikih (%)**

<b>Oksaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> in 5-FU/FA na 2 tedna</b>	<b>Zdravljenje metastatskega raka</b>	<b>Adjuvantno zdravljenje</b>
	<b>vseh stopenj</b>	<b>vseh stopenj</b>
Sepsa (vključno sepsa in nevtropenična sepsa)	1,5	1,7

Izkušnje v obdobju trženja zdravila z neznano pogostnostjo:

Septični šok, vključno s smrtnimi primeri

*Bolezni imunskega sistema*

**Incidenca alergijskih reakcij po bolnikih (%), po stopnjah jakosti**

<b>Oksaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> in 5-FU/FA na 2 tedna</b>	<b>Zdravljenje metastatskega raka</b>			<b>Adjuvantna terapija</b>		
	<b>vseh stopenj</b>	<b>3. stopnje</b>	<b>4. stopnje</b>	<b>vseh stopenj</b>	<b>3. stopnje</b>	<b>4. stopnje</b>
Alergijske reakcije/ alergija	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

*Bolezni živčevja*

Nevrološki toksični učinki oksaliplatina omejujejo odmerek zdravila. Gre za periferno senzorično nevropatijo, za katero je značilen pojav disestezije in/ali parestezij na udih z ali brez krčev, ki jih pogosto sproži mraz. Ti simptomi se pojavijo pri do 95 % zdravljenih bolnikov. Trajanje teh simptomov, ki se običajno zmanjšajo med posameznimi cikli zdravljenja, pa narašča s številom ciklusov.

Pojav bolečin in/ali funkcionalnih motenj je indikacija za prilagoditev odmerjanja ali celo za ukinitvev zdravljenja s tem zdravilom, odvisno od njihovega trajanja (glejte poglavje 4.4).

Med funkcionalne motnje sodijo na primer težave pri izvajanju natančnih gibov, ki bi lahko nastale kot posledica senzoričnih motenj. Tveganje za pojav trdovratnih simptomov pri kumulativnem odmerku 850 mg/m<sup>2</sup> (10 ciklusov) je približno 10 %, pri kumulativnem odmerku 1020 mg/m<sup>2</sup> (12 ciklusov) pa 20 %.

V večini primerov se po ukinitvi zdravljenja nevrološki znaki in simptomi izboljšajo ali popolnoma minejo. Pri adjuvantni terapiji raka debelega črevesja 6 mesecev po koncu zdravljenja kar 87 % bolnikov ni imelo nobenih simptomov ali pa so imeli samo blage simptome. Po do 3 letih spremljanja bolnikov je imelo 3 % bolnikov bodisi trdovratne lokalizirane parestezije zmerne jakosti (2,3 %) ali pa parestezije, ki lahko ovirajo vsakdanje dejavnosti (0,5 %).

Poročali so o akutnih nevrosenzoričnih znakih (glejte poglavje 5.3). Ti znaki nastopijo v nekaj urah po dajanju zdravila in se pogosto pojavijo pri izpostavljenosti mrazu. Običajno nastopajo v obliki prehodnih parestezij ter disestezije in hipoestezije. Akutni sindrom faringolaringealne disestezije se pojavlja pri 1 % do 2 % bolnikov in zanj so značilni subjektivni občutki disfagije ali dispneje oz. občutek dušenja, brez kakršnihkoli objektivnih znakov dihalne stiske (bolnik nima cianoze ali hipoksije) oziroma laringospazem ali bronhospazem (brez stridorja ali piskanja v pljučih pri dihanju).

Čeprav so v takšnih primerih uporabljali antihistaminike in bronhodilatatorje, pa ti simptomi hitro minejo tudi brez zdravljenja. Incidenco tega simptoma lahko zmanjšamo s podaljšanjem časa infundiranja (glejte poglavje 4.4). Med občasne druge simptome, ki so jih opazili, sodijo krč čeljustnih mišic, mišični krči ali nehotne mišične kontrakcije, trzanje mišic ali mioklonus, motnje koordinacije, nenormalna hoja, ataksija, motnje ravnotežja, tiščanje v žrelu ali prsni ter občutek pritiska, neugodja ali bolečin. Ob tem se lahko pojavijo motnje delovanja možganskih živcev skupaj z zgoraj omenjenimi pojavi, lahko pa se le-te pojavijo tudi samostojno, na primer ptoza, diplopija, afonija, disfonija ali hripavost, ki jo včasih opisujejo kot paralizo glasilk, nenormalni občutki v jeziku ali disartrija, ki jo včasih opisujejo kot afazijo, nevralgija trigemina, obrazne ali očne bolečine, zmanjšanje ostrine vida in nepravilnosti vidnega polja.

Med zdravljenjem z oksaliplatinom so poročali tudi o drugih nevroloških simptomih, kot so disartrija, izguba globokih kitnih refleksov in Lhermittov znak. Prijavljeni so bili posamični primeri optičnega nevrinitisa.

Izkušnje v obdobju trženja zdravila z neznano pogostnostjo

Konvulzije

Ishemična in hemoragična cerebrovaskularna motnja

*Srčne bolezni*

Izkušnje v obdobju trženja zdravila z neznano pogostnostjo

Podaljšan interval QT, ki lahko privede do ventrikularne aritmije vključno s *torsade de pointes*, kar se lahko konča s smrtjo (glejte poglavje 4.4).

*Bolezni dihal, prsnega koša in mediastialnega prostora*

Izkušnje v obdobju trženja zdravila z neznano pogostnostjo:

Laringospazem

Pljučnica in bronhopnevmonija, vključno s smrtnimi primeri

*Bolezni prebavil*

**Incidenca po bolnikih (%), po stopnjah jakosti**

Oksaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> in 5-FU/FA na 2 tedna	Zdravljenje metastatskega raka			Adjuvantna terapija		
	vseh stopenj	3. stopnje	4. stopnje	vseh stopenj	3. stopnje	4. stopnje
Navzea	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Driska	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Bruhanje	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mukozitis oz. stomatitis	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Indicirana sta profilaksa in zdravljenje z močnimi antiemetiki.

Zaradi hude driske oz. bruhanja lahko nastopi dehidracija, paralitični ileus, črevesna obstrukcija, hipokaliemija, metabola acidoza in ledvična okvara, še posebej če oksaliplatin kombiniramo s 5-fluorouracilom (5-FU) (glejte poglavje 4.4).

Izkušnje v obdobju trženja zdravila z neznano pogostnostjo:

Črevesna ishemija, vključno s smrtnimi izidi (glejte poglavje 4.4).

Razjede ali perforacije v prebavilih, ki so lahko smrtne (glejte poglavje 4.4).

*Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Zelo redki (<1/10.000)

Sindrom obstrukcije jetrnih sinusov, ki je znan tudi pod imenom venska okluzivna bolezen jeter, oziroma patološki znaki, povezani s takšnimi motnjami jeter, vključno s *peliosis hepatis*, nodularno regenerativno hiperplazijo in obsidusno fibrozo. Med klinične znake tega sindroma sodijo tudi portalna hipertenzija in/ali povečane vrednosti 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 intersticialni 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

**4.9 Preveliko odmerjanje**Simptomi

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

Spremljanje

Začeti je treba s spremljanjem hematoloških parametrov in uporabiti podporno zdravljenje.

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI****5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

Oznaka ATC: L01XA03

### Mehanizem delovanja

Oksaliplatin je antineoplastična zdravilna učinkovina, ki spada v novo skupino spojin s platino. Atom platine je kompleksiran z 1,2-diaminocikloheksanom ("DACH") in oksalatno skupino. Oksaliplatin je en sam enantiomer, to je cis-[oksalat (trans-1,2- DACH) platina].

Oksaliplatin ima širok spekter citotoksičnega delovanja *in vitro* in protitumorskega delovanja *in vivo* v različnih sistemih tumorskih modelov, vključno z modelom raka debelega črevesa pri človeku. Oksaliplatin je pokazal aktivnost *in vitro* ter *in vivo* tudi pri različnih modelih z rezistenco na cisplatin.

Pri kombiniranju zdravila s 5-fluorouracilom so opazili sinergistično citotoksično delovanje tako *in vitro* kot *in vivo*.

Raziskave mehanizma delovanja oksaliplatina, ki sicer še ni popolnoma pojasnjeno, so pokazale, da vodni derivati, ki nastanejo pri biotransformaciji oksaliplatina, reagirajo z DNA. Tako nastanejo navzkrižne povezave med obema vijačnicama in tudi v okviru posamezne vijačnice, kar ovira sintezo DNA in je osnova za citotoksično in protitumorsko delovanje zdravila.

### Klinična učinkovitost in varnost

Pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesja in danke so v treh kliničnih raziskavah poročali o učinkovitosti oksaliplatina (85 mg/m<sup>2</sup>, ponovljeno na dva tedna) v kombinaciji s 5-fluorouracilom/folinsko kislino (5-FU/FA):

- Pri zdravljenju s prvo linijo so v primerjalni randomizirani klinični raziskavi III. faze EFC2962 z dvema skupinama naključno razvrstili 420 bolnikov bodisi v skupino, ki je prejela samo 5-FU/FA (LV5FU2, n = 210) ali pa v skupino, ki je prejela kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 210).
- Pri predhodno zdravljenih bolnikih so v primerjalni randomizirani klinični raziskavi III. faze EFC4584 s tremi skupinami naključno razvrstili 821 bolnikov z rakom, neodzivnim na zdravljenje s kombinacijo irinotekana in 5-FU/FA, bodisi v skupino, ki je prejela 5-FU/FA (LV5FU2, n = 275), v skupino, ki je prejela oksaliplatin v monoterapiji (n = 275), ali pa v skupino, ki je prejela kombinacijo oksaliplatina s 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 271).
- V randomizirani klinični raziskavi II. faze EFC2964 so proučevali bolnike z rakom, neodzivnim na zdravljenje samo s 5-FU/FA (LV5FU2), ki so jih zdravili s kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 57).

Dve randomizirani klinični preskušnji, EFC2962 z zdravljenjem prve linije in EFC4584 pri predhodno zdravljenih bolnikih, sta dokazali bistveno višjo stopnjo odziva na zdravljenje in podaljšanje preživetja bolnikov brez napredovanja bolezni (PFS) oziroma časa do napredovanja bolezni (TTP) v primerjavi z zdravljenjem s 5-FU/FA (LV5FU2). V preskušnji EFC4584, ki so ga opravili pri predhodno zdravljenih bolnikih, ki so bili neodzivni na prejšnje terapije, pa razlika v mediani vrednosti skupnega preživetja (OS) med kombinacijo z oksaliplatinom in 5-FU/FA (FOLFOX4) ni dosegla statistične značilnosti.

### **Odziv na zdravljenje z oksaliplatinom in 5-FU/FA (FOLFOX4) v primerjavi z zdravljenjem samo s 5-FU/FA (LV5FU2)**

<b>Delež odziva, % (95 % IZ) neodvisni radiološki pregled, analiza ITT</b>	<b>5-FU/FA (LV5FU2)</b>	<b>Oksaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4)</b>	<b>Monoterapija z oksalipatinom</b>
--	-----------------------------	---	---

<b>Zdravljenje prve linije</b> EFC2962 Ocena odziva na zdravljenje na vsakih 8 tednov	22 (16-27)	49 (42-56)	NA*
	vrednost P = 0,0001		
<b>Predhodno zdravljeni bolniki</b> (neodzivni na irinotekan + 5-FU/FA) EFC4584 Ocena odziva na zdravljenje na 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> (neodzivni na 5-FU/FA) EFC2964 Ocena odziva na zdravljenje na vsakih 12 tednov	NA*	23 (13-36)	NA*

IZ interval zaupanja

5-FU 5-fluorouracil

FA folinska kislina

ITT nameravano zdravljenje (Intention to treat)

\*NA ne pride v poštev (not applicable)

**Mediana vrednost preživetja brez napredovanja bolezni (PFS), mediana vrednost časa do napredovanja bolezni (TTP) oksaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4) v primerjavi z zdravljenjem samo s 5-FU/FA (LV5FU2)**

Mediana vrednost PFS/TTP, meseci (95 % IZ) neodvisni radiološki pregled, analiza ITT	5-FU/FA (LV5FU2)	Oksaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Monoterapija z oksaliplatinom
<b>Zdravljenje prve izbire</b> EFC2962 - (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
	log-rang vrednost P = 0,0003		
<b>Predhodno zdravljeni bolniki</b> EFC4584 - (TTP) (neodzivni na irinotekan + 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)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

IZ interval zaupanja

5-FU 5-fluorouracil

FA folinska kislina

ITT nameravano zdravljenje (Intention to treat)

\*NA ne pride v poštev (not applicable)

**Mediana vrednost skupnega preživetja (OS) pri zdravljenju z oksaliplatinom + 5-FU/FA (FOLFOX4) v primerjavi z zdravljenjem samo s 5-FU/FA (LV5FU2)**

Mediana vrednost OS; meseci (95 % IZ) analiza ITT	5-FU/FA (LV5FU2)	Oksaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Monoterapija z oksaliplatinom
<b>Zdravljenje prve izbire</b> EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
	log-rang vrednost P = 0,12		
<b>Predhodno zdravljeni bolniki</b> EFC4584 (neodzivni na irinotekan + 5-FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	log-rang vrednost P = 0,09		

<b>Predhodno zdravljeni bolniki</b> EFC2964 (neodzivni na 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*
--	-----	-----------------	-----

IZ interval zaupanja

5-FU 5-fluorouracil

FA folinska kislina

ITT nameravano zdravljenje (Intention to treat)

\*NA ne pride v poštev (not applicable)

Pri predhodno zdravljenih bolnikih (EFC4584), ki so imeli simptome že ob začetku zdravljenja, so pri večjem odstotku tistih, ki so bili zdravljeni z oksaliplatinom in 5-FU/FA (FOLFOX4), ugotovili bistveno izboljšanje simptomov, povezanih z boleznijo, kot pa pri tistih, ki so bili zdravljeni samo s 5-FU/FA (LV5FU2) (27,7 % v primerjavi s 14,6 %,  $p = 0,0033$ ).

Pri predhodno nezdravljenih bolnikih (EFC2962) niso ugotovili nikakršne statistično značilne razlike med obema vrstama zdravljenja za nobenega od parametrov kakovosti življenja, vendar so bile ocene kakovosti življenja na splošno boljše v kontrolni skupini študije, v katerem so ocenjevali splošno zdravstveno stanje bolnikov in pojavljanje bolečin, slabše pa glede slabosti in bruhanja v skupini zdravljeni z oksaliplatinom.

Pri adjuvantni terapiji so v randomizirani primerjalni klinični študiji III. faze (EFC3313), MOSAIC, naključno razporedili 2246 bolnikov (899 bolnikov v stadiju II oziroma B2 po Dukesevi klasifikaciji in 1347 bolnikov v stadiju III oziroma C po Dukesevi klasifikaciji) za popolno resekcijo primarnega tumorja pri raku debelega črevesa, bodisi v skupino, ki je prejela samo 5-FU/FA (LV5FU2),  $n=1123$  (B2/C = 448/675) ali pa 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 zdravljenja	5-FU/FA (LV5FU2)	Oksaliplatin + 5-FU/FA (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>Stratificiran test log-rang</b>	P = 0,0008	

\*Mediana dolžina spremljanja bolnikov je bila 44,2 mesecev (vse bolnike so spremljali najmanj 3 leta).

Ta raziskava je na splošno pokazala bistveno prednost zdravljenja kombinacije oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4) pred zdravljenjem s 5-FU/FA (LV5FU2) glede na 3-letno preživetje brez boleznih.

#### **EFC 3313 3-letno preživetje brez boleznih (analiza ITT)\* glede na stadij boleznih**

Bolnikov stadij	Stadij II (Dukes B2)		Stadij III (Dukes C)	
	5-FU/FA (LV5FU2)	oksaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4)	5-FU/FA (LV5FU2)	oksaliplatin + 5-FU/FA (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>Test log-rang</b>	P = 0,151		P = 0,002	

\*Mediana dolžina spremljanja bolnikov je bila 44,2 mesecev (vse bolnike so spremljali najmanj 3 leta).

*Skupno preživetje (analiza ITT)*



V času analize 3-letnega preživetja brez bolezni, kar je bil primarni cilj študije MOSAIC, je bilo še vedno živih 85,1 % bolnikov zdravljenih z oksaliplatinom + 5-FU/FA (FOLFOX4), v primerjavi s 83,8 % bolnikov, zdravljenih s 5-FU/FA (LV5FU2). To je pomenilo 10 % skupno zmanjšanje tveganja za umrljivost v korist oksaliplatinu + 5-FU/FA (FOLFOX4), ki pa ni doseglo stopnje statistične značilnosti (razmerje tveganj = 0,90). Številke so bile naslednje: 92,2 % v primerjavi z 92,4 % za podskupino v II. stadiju (Dukes B2) (razmerje tveganj = 1,01) in 80,4 % v primerjavi z 78,1 % za podskupino v III. stadiju (Dukes C) (razmerje tveganj = 0,87) za oksaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4) oziroma za 5-FU/FA (LV5FU2).

### 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 oksaliplatinu 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

Farmakokinetike posameznih učinkovin niso proučevali. Farmakokinetika ultrafiltrabilne platine, ki sestoji iz mešanice vseh nevezanih, aktivnih in neaktivnih vrst platine, po dveurni infuziji oksaliplatinu v odmerku 130 mg/m<sup>2</sup> na vsake tri tedne za 1 do 5 ciklov oziroma oksaliplatinu v odmerku 85 mg/m<sup>2</sup> na vsaka dva tedna za 1 do 3 cikle je bila naslednja:

### **Povzetek ocen farmakokinetičnih parametrov platine v ultrafiltratu po večkratnih odmerkih oksaliplatinu 85 mg/m<sup>2</sup> na vsaka dva tedna ali 130 mg/m<sup>2</sup> na vsake tri tedne:**

Odmerek	C <sub>max</sub> µg/ml	AUC <sub>0-48</sub> µg.h/ml	AUC µg.h/ml	t <sub>1/2α</sub> h	t <sub>1/2β</sub> h	t <sub>1/2γ</sub> h	V <sub>ss</sub> l	Cl 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

Povprečne vrednosti AUC<sub>0-48</sub> in C<sub>max</sub> so bile določene v 3. ciklusu (85 mg/m<sup>2</sup>) ali v 5. ciklusu zdravljenja (130 mg/m<sup>2</sup>).

Povprečne vrednosti 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, vrednosti t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub> in t<sub>1/2γ</sub> pa z razdelčno analizo (ciklusi 1 do 3 skupaj).

Ob koncu 2-urne infuzije je le 15 % dane platine navzoče v sistemskega krvnem obtoku, preostalih 85 % pa se hitro porazdeli v tkiva ali izloči s sečem. Zaradi ireverzibilne vezave zdravila na eritrocite in plazmo so razpolovne dobe v teh matricah blizu naravni premeni eritrocitov in serumskega albumina. V ultrafiltratu plazme niso opazili nikakršnega kopičenja zdravila po dajanju odmerka 85 mg/m<sup>2</sup> na vsaka dva tedna ali odmerka 130 mg/m<sup>2</sup> na vsake tri tedne, stanje dinamičnega ravnovesja pa je bilo pri tej matrici doseženo že v 1. ciklusu. Razlike pri posamezniku in med posamezniki so na splošno majhne.

### Biotransformacija

Menijo, da biotransformacija zdravila *in vitro* temelji na neencimski razgradnji, saj ni znakov za presnovo diaminocikloheksanskega (DACH) obroča s pomočjo citokroma P450.

Oksaliplatin je v človeškem telesu podvržen obsežni biotransformaciji in v ultrafiltratu plazme ob koncu 2-urne infuzije niso našli nespremenjene učinkovine. V sistemske krvnem obtoku so ugotovili več citotoksičnih produktov biotransformacije, vključno z monokloro-, dikloro- in diakvo-DACH platino, kasneje pa tudi več neaktivnih konjugatov platine.

### Izločanje

Platina se izloča predvsem s sečem in se večinoma odstrani iz telesa v 48 urah po prejemu zdravila.

Do 5. dne najdemo približno 54 % celotnega odmerka v seču 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**

Tarčni organi, ki so jih ugotovili pri predkliničnih vrstah živali (to je pri miših, podganah, psih in/ali opicah) v raziskavah uporabe enkratnih ali večkratnih odmerkov, so bili kostni mozeg, prebavila, ledvice, moda, živčevje in srce. Toksični učinki na tarčne organe, ki so jih opazili pri živalih, so podobni tistim, ki jih povzročajo druga zdravila s platino in citotoksična zdravila, ki vodijo do nastanka poškodb DNA in jih uporabljamo za zdravljenje raka pri človeku, z izjemo učinkov na srce. Učinke na srce so namreč opazili le pri psih, na primer elektrofiziološke motnje s fibrilacijo ventriklov, ki povzročijo smrt živali. Kardiotoksičnost torej štejemo med vrstno specifične učinke pri psih, ne le zato, ker so jih opazili samo pri psih, ampak tudi zato, ker ljudje običajno dobro prenašajo odmerke, podobne tistim, ki so povzročili smrtno kardiotoksičnost pri psih (150 mg/m<sup>2</sup>). Predklinične študije, opravljene na podganjih senzoričnih nevronih, kažejo, da je lahko pojav akutnih nevrosenzoričnih simptomov ob uporabi oksaliplatina posledica njegovega delovanja na napetostno odvisne Na<sup>+</sup> kanalčke.

Oksaliplatin se je v testnih sistemih sesalcev izkazal za mutageno in klastogeno snov in je pri podganah povzročil toksičnost za zarodek in plod. Oksaliplatin lahko torej štejemo med snovi, ki so verjetno kancerogene, čeprav študije njegove kancerogenosti niso bile opravljene.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Laktoza monohidrat (45 mg/ml)  
voda za injekcije.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Razredčenega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki ali v infuzijskem sistemu. V poglavju 6.6 so podana navodila za sočasno uporabo oksaliplatina in folinske kisline s pomočjo linije Y.

- Zdravila NE mešajte z alkalnimi zdravili ali raztopinami, še posebej s 5-fluorouracilom, pripravki, ki kot pomožno snov vsebujejo trometamol, in trometamolijevimi solmi drugih učinkovin. Alkalna zdravila ali raztopine negativno vplivajo na stabilnost oksaliplatina (glejte poglavje 6.6).
- Pri pripravi za infundiranje zdravila NE smete redčiti s fiziološko raztopino ali z raztopinami, ki vsebujejo kloride (vključno s kalcijevim, kalijevim ali natrijevim kloridom).
- Zdravila NE mešajte z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki ali v istem infuzijskem sistemu (glejte poglavje 6.6 za navodila glede sočasne uporabe zdravila s folinsko kislino).
- NE uporabljajte pripomočkov za injiciranje, ki vsebujejo aluminij.

### **6.3 Rok uporabnosti**

*Viale pred odprtjem*  
2 leti

*Stabilnost med uporabo*

Dokazali so, da je po redčenju s 5 % raztopino glukoze zdravilo med uporabo kemično in fizikalno stabilno 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C ter 6 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj.

Če ni uporabljena takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in za pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in naj običajno ne bi presegli 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C, razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po razredčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

1 viala s 4 ml koncentrata (brezbarvno steklo tipa I) ter z zamaškom iz bromobutilnega kavčuka, aluminijasto zaporko in polipropilenskim natičnim pokrovčkom.

1 viala z 10 ml koncentrata (brezbarvno steklo tipa I) ter z zamaškom iz bromobutilnega kavčuka, aluminijasto zaporko in polipropilenskim natičnim pokrovčkom.

1 viala z 20 ml koncentrata (brezbarvno steklo tipa I) ter z zamaškom iz bromobutilnega kavčuka, aluminijasto zaporko in polipropilenskim natičnim pokrovčkom.

1 viala s 40 ml koncentrata (brezbarvno steklo tipa I) ter z zamaškom iz bromobutilnega kavčuka, aluminijasto zaporko in polipropilenskim natičnim pokrovčkom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Kot pri drugih potencialno toksičnih spojinah je potrebna previdnost tako pri pripravi raztopin oksaliplatina kot pri ravnanju z njimi.

### Navodila za ravnanje z zdravilom

Pri ravnanju s tem citotoksičnim zdravilom mora zdravstveno osebje uporabljati vse previdnostne ukrepe, da bi bila zagotovljena zaščita zdravstvenega delavca in njegovega okolja.

Raztopine citotoksičnih zdravil za injiciranje mora pripravljati ustrezno usposobljeno in specializirano osebje, ki dobro pozna uporabljena zdravila, v pogojih, ki zagotavljajo integriteto zdravila in ki zagotavljajo zaščito okolja, še posebej pa zaščito osebja, ki ravna s temi zdravili (v skladu z bolnišničnimi predpisi). Za to je potreben poseben namenski prostor za pripravo zdravil, v katerem je prepovedano kaditi, jesti ali piti.

Zdravstveno osebje mora imeti ustrezno opremo za ravnanje s tovrstnimi zdravili, predvsem pa halje z dolgimi rokavi, zaščitne maske, kape in zaščitna očala, sterilne rokavice za enkratno uporabo, zaščitna prekrivala za delovno območje, zbiralne posode in vrečke za odlaganje odpadkov.

Z izločki bolnikov in izbljuvano vsebino je treba ravnati previdno. Nosečnice opozorite, da ne smejo ravnati s citotoksičnimi zdravili.

Tudi pri razbitju vsebnikov morate uporabljati enake previdnostne ukrepe in jih šteti med kontaminirane odpadke. Kontaminirane odpadke sežgite v primerno označenih trdih posodah - glejte poglavje "Odstranjevanje zdravila" v nadaljevanju.

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

### Posebni previdnostni ukrepi pri infundiranju zdravila

- NE uporabljajte pripomočkov za injiciranje, ki vsebujejo aluminij.
- NE infundirajte nerazredčenega zdravila.
- Za redčenje uporabljajte samo 5 % raztopino glukoze. Za infundiranje NE REDČITE z raztopinami, ki vsebujejo natrijev klorid ali druge kloride.
- Zdravila NE mešajte z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki in ga ne infundirajte sočasno z istim infuzijskim sistemom.
- Zdravila NE mešajte z alkalnimi zdravili ali raztopinami, še posebej s 5-fluorouracilom, pripravki folinske kisline, ki vsebujejo trometamol kot pomožno snov, in trometamoljevimi solmi drugih učinkovin. Alkalna zdravila ali raztopine negativno vplivajo na stabilnost oksaliplatina.

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

Oksaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. infuzija v 250 do 500 ml 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze se daje sočasno z intravensko infuzijo folinske kisline v 5 % (50 mg/ml) raztopini glukoze; aplikacija traja 2 do 6 ur, z uporabo linije Y, ki se namesti tik pred mestom injiciranja. Teh dveh zdravil pa ne smete uporabljati

sočasno v isti infuzijski vrečki. Folinska kislina tudi ne sme vsebovati trometamola kot pomožne snovi in jo smete redčiti le z izotonično 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze, NIKOLI pa z alkalnimi raztopinami, z raztopinami natrijevega klorida ali z raztopinami, ki vsebujejo kloride.

#### Navodila za uporabo tega zdravila skupaj s 5-fluorouracilom

**Oksaliplatin je morate vedno infundirati pred fluoropirimidini, tj. 5-fluorouracilom.** Po infundiranju oksaliplatina vedno najprej sperite infuzijsko cevko, šele potem lahko bolniku infundirate 5-fluorouracil.

#### Koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo pred uporabo vizualno preglejte. Uporabljajte samo bistre raztopine brez delcev. Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Morebitno neuporabljeno raztopino zavržite.

#### Redčenje za intravensko infundiranje

Posesajte potrebno količino raztopine iz vial (vial) in jo razredčite z 250 ml do 500 ml 5 % raztopine glukoze, da dobite koncentracijo oksaliplatina od 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml. Fizikalno-kemična stabilnost oksaliplatina je bila dokazana za razpon koncentracij od 0,2 mg/ml do 2,0 mg/ml.

Zdravilo dajemo z intravensko infuzijo.

Dokazali so, da je po redčenju s 5 % raztopino glukoze zdravilo med uporabo kemično in fizikalno stabilno 24 ur pri temperaturi 2 ° C – 8 ° C ter 6 ur pri temperaturi 25 ° C.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno infuzijo uporabiti takoj.

Če ni uporabljena takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in za pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in naj običajno ne bi presegli 24 ur pri temperaturi 2 ° C – 8 ° C, razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

Zdravilo pred uporabo vizualno preglejte. Uporabljajte samo bistre raztopine brez delcev (glejte poglavje »Odstranjevanje« spodaj).

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Morebitno neuporabljeno raztopino zavržite.

Za redčenje zdravila NIKOLI ne uporabljajte natrijevega klorida ali raztopin, ki vsebujejo kloride.

Kompatibilnost raztopine oksaliplatina za infundiranje so testirali z reprezentativnimi infuzijskimi sistemi na osnovi PVC.

#### Infundiranje zdravila

Uporaba oksaliplatina ne zahteva predhodne hidracije.

Oksaliplatin, razredčen z 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze do koncentracije najmanj 0,2 mg/ml, je treba infundirati bodisi v periferno veno ali pa skozi centralno vensko linijo v času od 2 do 6 ur. Če oksaliplatin uporabljamo sočasno s 5-fluorouracilom, bolniku najprej infundirajte raztopino oksaliplatina, nato pa raztopino 5-fluorouracila.

#### Odstranjevanje zdravila

Ostanke zdravila in vse pripomočke, ki so bili uporabljeni pri redčenju in dajanju zdravila bolniku, uničite v skladu z običajnimi bolnišničnimi postopki za ravnanje s citotoksičnimi zdravili in v skladu z lokalnimi zahtevami za odlaganje nevarnih odpadkov.

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

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

H/07/01150/001-004

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

Datum prve odobritve: 02.10.2007

Datum zadnjega podaljšanja: 22.02.2013

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

25.08.2022