

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Oksaliplatin Ebewe 5 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala z liofiliziranim praškom vsebuje 50 mg, 100 mg ali 150 mg oksaliplatina.

Viala s 50 mg: Ena viala vsebuje 50 mg oksaliplatina za pripravo v 10 ml vehikla.

Viala s 100 mg: Ena viala vsebuje 100 mg oksaliplatina za pripravo v 20 ml vehikla.

Viala s 150 mg: Ena viala vsebuje 150 mg oksaliplatina za pripravo v 30 ml vehikla.

1 ml pripravljene raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg oksaliplatina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje
Kompakten prašek bele do skoraj bele barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

- adjuvantno zdravljenje raka na kolonu v III. stadiju (Dukes C) 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. Priprava mora potekati v pogojih, ki zagotavljajo intaktnost zdravila, zaščito okolja, še zlasti pa zaščito osebja, ki dela s temi zdravili, v skladu s smernicami bolnišnice. To zahteva poseben namenski prostor za pripravo. V tem prostoru je prepovedano kaditi, jesti ali piti (za podrobne informacije glejte poglavje 6.6).

Odmerjanje
SAMO ZA ODRASLE

Priporočeni odmerek oksaliplatina za adjuvantno zdravljenje je 85 mg/m² telesne površine intravensko v 12 ciklikih, po en ciklus na 2 tedna (skupaj 6 mesecev).

Priporočeni odmerek oksaliplatina za zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka je 85 mg/m² telesne površine intravensko na 2 tedna do pojava napredovale bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

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

Oksaliplatin je treba vedno dati pred fluoropirimidini, tj. 5-fluorouracilom (5-FU).

Oksaliplatin morate uporabiti v 2- do 6-urni intravenski infuziji v 250 do 500 ml 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze, tako da je koncentracija raztopine za infundiranje od 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml. Koncentracija 0,7 mg/ml je v klinični praksi največja koncentracija za odmerek oksaliplatina 85 mg/m². Oksaliplatin so v glavnem uporabljali v kombinaciji s terapevtskimi shemami, ki so temeljile na stalni infuziji 5-fluorouracila. Pri shemi zdravljenja na dva tedna so uporabljali sheme s 5-fluorouracilom (5-FU) v bolusu in stalni infuziji.

Posebne populacije

- Okvara ledvic:
Oksaliplatin se ne sme dajati bolnikom s hudo okvaro ledvic (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic se lahko zdravljenje začne z običajnim priporočenim odmerkom (glejte poglavji 4.4 in 5.2).
- Okvara jeter:
V študiji I. faze, ki je zajela bolnike z različno stopnjo okvare jeter, sta bili pogostnost in izrazitost bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov povezani z napredovalo boleznijo in izhodiščno nenormalnostjo testov delovanja jeter. Med kliničnim razvojem bolnikom z nenormalnimi testi delovanja jeter odmerkov niso posebej prilagodili.
- Starejši bolniki:
Med uporabo oksaliplatina v monoterapiji ali v kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU) pri starejših od 65 let niso opažali porasta hudih toksičnih učinkov. Zato posebna prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna.
- Pediatrični bolniki:
Za uporabo oksaliplatina pri otrocih ni ustreznih indikacij. Učinkovitost oksaliplatina kot samostojne učinkovine pri pediatričnih populacijah s čvrstimi tumorji ni bila ugotovljena (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Oksaliplatin se uporablja v intravenski infuziji.

Uporaba oksaliplatina ne zahteva hiperhidracije.

Oksaliplatin je treba razredčiti v 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze (50 mg/ml), tako da je dobljena koncentracija 0,2 mg/ml ali več, in ga infundirati po centralnem ali perifernem venskem kanalu od 2 do 6 ur. Oksaliplatin morate vedno infundirati pred 5-fluorouracilom (5-FU).

V primeru ekstrapilacije morate infundiranje nemudoma prekiniti.

Navodila za uporabo:

Liofilizirani oksaliplatin morate pred uporabo pripraviti in dodatno razredčiti. V ta namen smete uporabiti le priporočena sredstva za razredčenje (glejte poglavje 6.6, "Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom", priprava: voda za injekcije ali 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze, dodatno razredčenje: 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze).

4.3 Kontraindikacije

Oksaliplatin je kontraindiciran pri bolnikih, ki:

- imajo znano preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- dojijo,
- imajo mielosupresijo pred prvo uporabo zdravila (tj. izhodiščno število nevtrofilcev < 2 x 10⁹/l in/ali število trombocitov < 100 x 10⁹/l),
- imajo periferno senzorično nevropatijo s funkcijsko okvaro pred prvo uporabo zdravila,

- trpijo zaradi hude okvare delovanja 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 nadzorom izkušenega onkologa.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je potrebno skrbno spremljati morebiten pojav neželenih učinkov in jim odmerek prilagoditi glede na toksičnost (glejte poglavje 5.2).

Preobčutljivostne reakcije

Bolnikom z anamnezo alergijskih reakcij na spojine s platino morate zagotoviti posebni nadzor glede alergijskih simptomov. V primeru anafilaktičnih reakcij na oksaliplatin morate infuzijo nemudoma prekiniti in ustrezno simptomatsko ukrepati. Ponovna uporaba oksaliplatina pri takšnih bolnikih je kontraindicirana. Navzkrižne reakcije, ki so lahko tudi smrtne, so bile opažene pri vseh spojinah, ki vsebujejo platino.

V primeru ektravazacije oksaliplatina morate infundiranje nemudoma ustaviti in uvesti lokalno simptomatsko terapijo.

Nevrološki simptomi

Natančno je treba nadzirati nevrološke toksične učinke oksaliplatina, zlasti če je uporabljen z drugimi specifično nevrotoksičnimi zdravili. Nevrološki pregled je treba opraviti pred vsakim dajanjem zdravila, potem pa občasno.

Če se bolnikom med 2-urnim infundiranjem ali v nekaj urah po njem pojavi akutna laringofaringealna dizestezijska (glejte poglavje 4.8), morate nadaljevati z infuzijo oksaliplatina čez 6 ur.

Periferna nevropatija

Če se pojavijo nevrološki simptomi (parestezije, dizestezije), je priporočljivo odmerjanje oksaliplatina prilagoditi glede na trajanje in izrazitost simptomov:

- Če simptomi trajajo več kot 7 dni in so moteči, je treba naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m² (zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka) ali na 75 mg/m² (adjuvantno zdravljenje).
- Če parestezije brez funkcijske okvare trajajo do naslednjega ciklusa, je treba naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m² (zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka) ali na 75 mg/m² (adjuvantno zdravljenje).
- Če parestezije s funkcijsko okvaro trajajo do naslednjega ciklusa, je treba zdravljenje z oksaliplatinom ukiniti.
- Če se simptomi po ukinitvi zdravljenja z oksaliplatinom izboljšajo, pride v poštev nadaljevanje zdravljenja.

Bolnike je treba seznaniti s tem, da lahko ostanejo simptomi periferne senzorične nevropatije po koncu zdravljenja trajni. Lokalizirane zmerne parestezije ali parestezije, ki ovirajo funkcijsko aktivnost, lahko v primeru adjuvantnega zdravljenja trajajo še do 3 leta po koncu zdravljenja.

Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS)

O primerih sindroma reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS, znan tudi kot PRES, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije) so poročali pri bolnikih, ki so prejeli oksaliplatin v kombinirani kemoterapiji. RPLS je redko, reverzibilno, hitro razvijajoče se nevrološko stanje, ki lahko vključuje napade, hipertenzijo, glavobol, zmedenost, slepoto in druge očne in nevrološke motnje (glejte poglavje 4.8).

Potrditvev diagnoze RPLS temelji na slikanju možganov, po možnosti MRI (Magnetic Resonance Imaging).

Navzea, bruhanje, diareja, dehidracija in hematološke spremembe

Toksični učinki oksaliplatina na prebavila, tj. simptomi kot sta npr. navzea in bruhanje, zahtevajo profilaktično in/ali terapevtsko uporabo antiemetikov (glejte poglavje 4.8).

Huda driska ali bruhanje lahko povzročita dehidracijo, paralitični ileus, zaporo črevesa, hipokaliemijo, metabolično acidozo in okvaro ledvic, zlasti če je oksaliplatin uporabljen 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 hematološke spremembe (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 z oksaliplatinom 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 poročali o sepsi, nevtropenični sepsi in septičnem šoku, tudi s smrtnimi izidi (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi kateri od teh učinkov, je potrebno uporabo oksaliplatina prekiniti.

Bolnike morate ustrezno seznaniti s tveganjem za drisko, bruhanje, mukozitis, stomatitis in nevtropenijo po uporabi oksaliplatina in 5-fluorouracila (5-FU), da se lahko takoj obrnejo na svojega zdravnika za ustrezno zdravljenje.

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

V primeru kombinirane uporabe oksaliplatina in 5-fluorouracila (5-FU) (s folinsko kislino ali brez nje) je treba upoštevati običajne prilagoditve odmerka za toksične učinke, povezane s 5-fluorouracilom (5-FU).

V primeru driske 4. stopnje po SZO, nevtropenije 3. do 4. stopnje po SZO (število nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$), febrilne nevtropenije (zvišana telesna temperatura neznanega izvora brez klinično ali mikrobiološko dokumentirane okužbe in z absolutnim številom nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$, enkratna telesna temperatura $> 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ ali telesna temperatura $> 38 \text{ }^\circ\text{C}$ neprekinjeno več kot eno uro) ali trombocitopenije 3. do 4. stopnje po SZO (število trombocitov $< 50 \times 10^9/l$) morate odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 mg/m^2 na 65 mg/m^2 (zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka) ali na 75 mg/m^2 (adjuvantno zdravljenje); poleg tega je treba zmanjšati odmerek 5-fluorouracila kolikor je potrebno.

Dihala

V primeru nepojasnjenih dihalnih simptomov, npr. neproduktivnega kašlja, dispneje, krepitacij ali radiološko vidnih pljučnih infiltratov, morate uporabo 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 neželeni učinek (neznana pogostnost). 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, dušika sečnine v krvi ali LDH. Odpoved ledvic je lahko po prekinitvi zdravljenja ireverzibilna in utegne zahtevati dializo.

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 itd.

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, hipokalcemijo 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 testov delovanja jeter ali portalne hipertenzije, ki očitno niso posledica jetrnih metastaz, je treba posumiti na žilne motnje v jetrih, ki se lahko v zelo redkih primerih pojavijo zaradi zdravila.

Nosečnost

Za uporabo zdravila pri nosečnicah glejte poglavje 4.6.

Plodnost

V predkliničnih študijah so opazili genotoksične učinke. Zato moški bolniki med zdravljenjem z oksaliplatinom in še do 6 mesecev po zdravljenju ne smejo zaploditi otroka. Poleg tega morajo moški pred zdravljenjem opraviti posvet o shranitvi semen, 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 dobili en sam odmerek 85 mg oksaliplatina/m² tik pred aplikacijo 5-fluorouracila (5-FU), se koncentracija 5-fluorouracila (5-FU) v plazmi ni spremenila.

Naslednja zdravila *in vitro* niso pomembno izpodrinila oksaliplatina, vezanega 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 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 nobenih informacij o varnosti uporabe oksaliplatina pri nosečnicah. V študijah na eksperimentalnih živalih so opazili toksične učinke na sposobnost razmnoževanja. Posledično oksaliplatina ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

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

Prehajanje oksaliplatina v materino mleko ni raziskano. Dojenje je med zdravljenjem z oksaliplatinom 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

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

Vendar se med zdravljenjem z oksaliplatinom poveča tveganje za omotico, navzeo in bruhanje ter nevrološke simptome, ki prizadenejo hojo in ravnotežje. Zaradi tega je lahko sposobnost vožnje in upravljanja s stroji blago do zmerno prizadeta.

Motnje vida, zlasti prehodna izguba vida (reverzibilna po prekinitvi zdravljenja), lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Zato je treba bolnike opozoriti na morebitni učinek teh dogodkov na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

V celoti so ti neželeni učinki pogostejši in hujši, če je 5-FU/FA uporabljen v kombinaciji z oksaliplatinom, kot če je uporabljen sam.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

V spodnji tabeli navedene pogostnosti izvirajo iz kliničnih preskušanj pri zdravljenju metastaz in adjuvantnem zdravljenju (vključno s 416 bolniki, zdravljenimi zaradi metastaz, in 1.108 adjuvantno zdravljenimi bolniki v kraku z oksaliplatinom in 5-fluorouracilom (5-FU)/folinsko kislino (FA)) ter iz izkušenj po začetku trženja.

Pogostnosti neželenih učinkov v tabeli so opredeljene po naslednji konvenciji: zelo pogosti ($\geq 1/10$) pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Dodatne podrobnosti so navedene pod tabelo.

Razvrstitev po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
-----------------------	--------------	---------	---------	-------	------------	---------

Infekcijske in parazitske bolezni*	okužbe	rinitis, okužbe zgornjih dihal, nevtropenična sepsa+	sepsa+			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	anemija, nevtropenija, trombocitopenija, levkopenija, limfopenija	fibrilna nevtropenija		imunoalergijska trombocitopenija, hemolitična anemija		avtoimunska pancitopenija
Bolezni imunskega sistema*	alergija, alergijske reakcije++					
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija, hiperglikemija, hipokaliemija, hipernatriemija	dehidracija hipokalcemija	metabolična acidoza			
Psihiatrične motnje		depresija, nespečnost	živčnost			
Bolezni živčevja*	periferna senzorična nevropatija, zaznavne motnje, disgevizija, glavobol	omotica, motorični nevritis, meningizem		dizartrija, sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS, imenovane tudi PRES)**		
Očesne bolezni		konjunktivitis, okvara vida		prehodno zmanjšanje ostrine vida, motnje vidnega polja, nevritis vidnega živca, prehodna izguba vida (reverzibilna po prenehanju zdravljenja)		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			ototoksičnost	naglušnost		
Žilne bolezni		krvavitev, zardevanje, globoka venska tromboza, hipertenzija				
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja, kašelj, epistaksa	kolcanje, pljučna embolija		intersticijska pljučna bolezen (včasih smrtna), pljučna fibroza**		
Bolezni prebavil*	navzea, driska, bruhanje, stomatitis/mukozitis, bolečine v trebuhu, zaprtje	dispepsija, gastroezofagealni refluks, gastrointestinalne krvavitve, krvavitev iz	ileus, zapora črevesa	kolitis vključno z drisko zaradi <i>Clostridium Difficile</i> , pankreatitis		

		danke				
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					Sindrom sinusoidne obstrukcije jeter (glejte spodaj)	
Bolezni kože in podkožja	bolezni kože, alopecija	eksfoliacija kože (npr. sindrom dlani in podplatov), eritematozen izpuščaj, izpuščaj, hiperhidroza, bolezninohtov				preobčutljivost ni vaskulitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu	artralgija, bolečine v kosteh				
Bolezni sečil		hematurija, dizurija, nenormalna pogostnost mikcije				
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura+++ , utrujenost, astenija, bolečine, reakcije na mestu injiciranja++++					
Preiskave	zvišanje ravni jetrnih encimov, alkalne fosfataze v krvi, bilirubina v krvi, laktat-dehidrogenaze (LDH) v krvi, povečanje telesne mase (med adjuvantnim zdravljenjem)	zvišanje krvnega kreatinina, zmanjšanje telesne mase (v primeru metastaz)				

* Glejte podrobne informacije spodaj.

** Glejte poglavje 4.4.

+ Vključno s smrtnimi izidi.

++ Zelo pogoste alergije/alergijske reakcije, ki se običajno pojavijo med infundiranjem, včasih tudi smrtne. Pogoste alergijske reakcije vključujejo izpuščaj na koži, zlasti urtikarija, 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 (tremor) bodisi zaradi okužbe (s febrilno nevtropenijo ali brez nje) ali zaradi imunološkega mehanizma.
- ++++ Poročali so o reakcijah na mestu injiciranja, vključno z lokalno bolečino, pordelostjo, otekanjem in trombozo. Ekstravazacija lahko prav tako povzroči lokalno bolečino in vnetje, ki sta lahko hudi; posledično se lahko pojavijo zapleti, vključno z nekrozo, zlasti če je oksaliplatin infundiran skozi periferne vene (glejte poglavje 4.4).

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Incidenca po bolnikih (%) in stopnji

Oksaliplatin/ 5-FU/FA, 85 mg/m ² na 2 tedna	Zdravljenje metastaz			Adjuvantno zdravljenje		
	Vse stopnje	3. stopnja	4. stopnja	Vse stopnje	3. stopnja	4. stopnja
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).

Izkušnje z neznano pogostnostjo po začetku trženja zdravila:

hemolitični uremični sindrom
avtoimunska pancitopenija

Infekcijske in parazitske bolezni

Incidenca po bolnikih (%)

Oksaliplatin/5-FU/FA, 85 mg/m ² na 2 tedna	zdravljenje metastatskega raka vse stopnje	adjuvantno zdravljenje vse stopnje
Sepsa (<i>vključno sepsa in nevtropenična sepsa</i>)	1,5	1,7

Izkušnje z neznano pogostnostjo po začetku trženja zdravila:

septični šok, vključno s smrtnimi primeri

Bolezni imunskega sistema

Incidenca alergijskih reakcij po bolnikih (%) in stopnji

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

Bolezni živčevja

Oksaliplatin ima nevrološke toksične učinke, ki omejujejo odmerke. Med njimi je senzorična periferna nevropatija, za katero so značilne dizestezijske in/ali parestezijske okončin s krči ali brez njih; sprožilni dejavnik je pogosto mraz. Te simptome doživi do 95 % zdravljenih bolnikov. Med cikli zdravljenja ponavadi ti simptomi upadajo, vendar pa se njihovo trajanje podaljšuje s številom ciklusov zdravljenja.

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

Med takšnimi funkcijskimi motnjami so težave pri izvajanju finih gibov in so lahko posledica senzorične okvare. Tveganje za trajne simptome je pri kumulativnem odmerku 850 mg/m² (10 ciklusov) približno 10 %, pri kumulativnem odmerku 1,020 mg/m² (12 ciklusov) pa 20 %. V večini primerov so se nevrološki znaki in simptomi po prekinitvi zdravljenja izboljšali ali so povsem izginili. Pri adjuvantnem zdravljenju raka na kolonu 6 mesecev po koncu zdravljenja 87 % bolnikov ni imelo nobenih simptomov ali so imeli le blage. Po 3 letih spremljanja je približno 3 % bolnikov imelo ali lokalizirane parestezijske zmerne intenzitete (2,3 %) ali parestezijske, ki lahko ovirajo pri izvajanju finih gibov (0,5 %).

Opisane so akutne nevosenzorične manifestacije (glejte poglavje 5.3), ki so se pojavile v nekaj urah po uporabi in so bile pogosto povezane z izpostavljenostjo mrazu. Ponavadi se kažejo kot prehodne parestezijske, dizestezijske in hipestezijske. Za akutni sindrom faringolaringealne dizestezijske (njegova incidenca je med 1 in 2 %) so značilni subjektiven občutek disfagije ali dispneje brez objektivnih znakov dihalne stiske (brez cianoze in hipoksije) oz. subjektiven občutek laringospazma ali bronhospazma (brez stridorja ali piskanja). V takšnih primerih so sicer uporabili antihistaminike in bronhodilatatorje, vendar simptomi hitro minejo tudi brez zdravljenja.

Podaljšanje časa infundiranja pomaga zmanjšati incidenco teh neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Občasno so opazili tudi druge simptome, kot so spazem čeljusti/ spazem mišice/ nehotena mišična kontrakcija/ trzanje mišic/ mioklonus, nenormalna koordinacija/ nenormalna drža/ ataksija/ motnje ravnotežja, stiskanje/ pritisk/ nelagodje/ bolečina v grlu ali prsih. Zgoraj omenjenim dogodkom se lahko pridruži moteno delovanje lobanjskih živcev, lahko pa se pojavi tudi kot osamljen dogodek, npr. ptoza, diplopija, afonija, disfonija, hripavost, včasih opisana kot paraliza glasilk, nenormalno zaznavanje jezika ali dizartrijske, včasih opisane kot afazija, nevralgija trigeminusa, bolečine v obrazu, bolečina v očesu, zmanjšanje ostrine vida, prizadetost vidnega polja.

Med zdravljenjem z oksaliplatinom so opisani še drugi nevrološki simptomi, npr. dizartrijske, izguba globokih tetivnih refleksov in Lhermittov znak.

Opisani so posamezni primeri nevritisa vidnega živca.

Izkušnje z neznano pogostostjo po začetku trženja zdravila:

konvulzije

Srčne bolezni

Izkušnje z neznano pogostostjo po začetku trženja zdravila:

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

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastialnega prostora

Izkušnje z neznano pogostostjo po začetku trženja zdravila:

laringospazem

Bolezni prebavil

Incidenca po bolnikih (%) in stopnji

Oksaliplatin/	Zdravljenje metastaz	Adjuvantno zdravljenje
---------------	----------------------	------------------------

5-FU/FA, 85 mg/m ² na 2 tedna	Vse stopnje	3. stopnja	4. stopnja	Vse stopnje	3. stopnja	4. stopnja
Navzea	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Driska	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Bruhanje	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mukozitis/stomatitis	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Indicirana sta profilaksa in/ali zdravljenje z močnimi antiemetiki.
Huda driska ali bruhanje lahko povzroči dehidracijo, paralitični 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 z neznano pogostnostjo po začetku trženja zdravila:

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 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 in perisinusoidalno fibrozo. Klinične manifestacije so lahko portalna hipertenzija in/ali zvišanje transaminaz.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Izkušnje z neznano pogostnostjo po začetku trženja zdravila:

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

Bolezni sečil

Zelo redki (1/10.000):

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

Bolezni kože in podkožja

Izkušnje z neznano pogostnostjo po začetku trženja zdravila:

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.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Oksaliplatin je antineoplastična učinkovina, ki spada v novo skupino spojin na podlagi platine. Atom platine je v oksaliplatinu 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-)-kO¹,kO²] 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. Oksaliplatin deluje *in vitro* in *in vivo* 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 z biotransformacijo oksaliplatina nastanejo akva-derivati, ki reagirajo z DNA tako, da nastanejo navzkrižne vezi znotraj verige in med verigama. Posledica je motena sinteza DNA, kar povzroči citotoksične in protitumorske učinke.

Klinična učinkovitost in varnost

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

- V okviru zdravljenja prve izbire so v primerjalni študiji III. faze (de Gramont, A et al., 2000) z 2 krakoma 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 (Rothenberg, ML et al., 2003) s 3 kraki 821 bolnikov, neodzivnih na kombinacijo irinotekana (CPT-11) in 5-FU/folinske kisline, 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 (André, T et al., 1999) 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, de Gramont, A et al., 2000 (s terapijo prve izbire) in Rothenberg, ML et al., 2003 (pri predhodno zdravljenih bolnikih), sta pokazali značilno večji delež odziva in daljše preživetje brez napredovanja (PBN)/čas do napredovanja (ČDN) kot pri zdravljenju samo s 5-fluorouracilom (5-FU)/folinsko kislino (FA).

V študiji Rothenberg, ML et al., 2003, ki je vključila predhodno zdravljene neodzivne bolnike, razlika v medianem celotnem preživetju (CP) med kombinacijo oksaliplatina in 5-fluorouracila (5-FU)/folinske kisline (FA) ni dosegla statistične značilnosti.

Delež odziva v FOLFOX4 v primerjavi z LV5FU2

Delež odziva (%) (95 % IZ) neodvisen radiološki pregled z analizo z namenom zdravljenja (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Monoterapija z oksaliplatinom
zdravljenje prve izbire (de Gramont, A et al., 2000) Ocena odziva na 8 tednov	22 (16–27)	49 (42–56)	NP
Vrednost p = 0,0001			
predhodno zdravljeni bolniki: (Rothenberg, ML et al., 2003) (neodzivni na CPT-11 + 5-FU/folinsko kislino) Ocena odziva na 6 tednov	0,7 (0,00–2,7)	11,1 (7,6–15,5)	1,1 (0,2–3,2)
Vrednost p < 0,0001			
predhodno zdravljeni bolniki: (André, T et al., 1999) (neodzivni na 5-FU/folinsko kislino) Ocena odziva na 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

mediano PBN/ČDN, meseci (95 % IZ) neodvisin radiološki pregled z analizo z namenom zdravljenja (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Monoterapija z oksaliplatinom
zdravljenje prve izbire (de Gramont, A et al., 2000) (PBN)	6,0 (5,5–6,5)	8,2 (7,2–8,8)	NP
Vrednost p za log-rang = 0,0003			
predhodno zdravljeni bolniki (Rothenberg, ML et al., 2003) (ČDN) neodzivni na CPT-11 + 5-FU/folinsko kislino)	2,6 (1,8–2,9)	5,3 (4,7–6,1)	2,1 (1,6–2,7)
Vrednost p za log-rang < 0,0001			
predhodno zdravljeni bolniki (André, T et al., 1999) (neodzivni na 5-FU/folinsko kislino)	NP	5,1 (3,1–5,7)	NP

NP = ne pride v poštev

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

mediano SP, mesecev (95 % IZ)	LV5FU2	FOLFOX4	Monoterapija z oksaliplatinom
----------------------------------	--------	---------	----------------------------------

z analizo z namenom zdravljenja			
zdravljenje prve izbire (de Gramont, A et al., 2000)	14,7 (13,0–18,2)	16,2 (14,7–18,2)	NP
	Vrednost p za log-rang = 0,12		
predhodno zdravljeni bolniki (Rothenberg, ML et al., 2003) (neodzivni na CPT-11 + 5-FU/folinsko kislino)	8,8 (7,3–9,3)	9,9 (9,1–10,5)	8,1 (7,2–8,7)
	Vrednost p za log-rang = 0,09		
predhodno zdravljeni bolniki (André, T et al., 1999) (neodzivni na 5-FU/folinsko kislino)	NP	10,8 (9,3–12,8)	NP

NP = ne pride v poštev

Med predhodno zdravljenimi bolniki (Rothenberg, ML et al., 2003), ki so bili izhodiščno simptomatski, so se simptomi bolezni značilno bolj izboljšali tistim, ki so dobivali kombinacijo oksaliplatina in 5-fluorouracila/folinske kisline, kot tistim, ki so dobivali samo 5-fluorouracil/folinsko kislino (27,7 % v primerjavi s 14,6 %, $p < 0,0033$). Pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni (de Gramont, A et al., 2000), se med zdravljenima skupinama ni statistično značilno razlikoval noben parameter kakovosti življenja. Vendar so bile točkovne ocene kakovosti življenja v kontrolnem kraku boljše glede splošnega počutja in bolečin, v kraku z oksaliplatinom pa slabše glede navzee in bruhanja.

Adjuvantno zdravljenje so proučili v primerjalni študiji III. faze MOSAIC, v kateri so randomizirali 2.246 bolnikov (899 v stadiju II/Dukes B2 in 1.347 v stadiju III/Dukes C) po popolni resekciji primarnega raka na kolonu bodisi na samo 5-FU/folinsko kislino (LV5-FU2, 1.123 bolnikov; B2/C = 448/675) bodisi na kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/folinske kisline (FOLFOX4, 1.123 bolnikov, B2/C = 451/672).

MOSAIC, 3-letno preživetje brez bolezni (analiza ITT)* za celotno populacijo

Terapevtska skupina	LV5-FU2	FOLFOX4
Odstotek 3-letnega preživetja brez bolezni (95 % IZ)	73,3 (70,6–75,9)	78,7 (76,2–81,1)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,76 (0,64–0,89)	
Vrednost p (stratificirani log-rang test)	p = 0,0008	

*Mediano obdobje spremljanja 44,2 meseca (vse bolnike so spremljali vsaj 3 leta).

Študija je v celoti pokazala značilno boljše 3-letno preživetje brez bolezni med bolniki, ki so dobivali kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/folinske kisline (FOLFOX4), kot med bolniki, ki so dobivali samo 5-FU/folinsko kislino (LV5-FU2).

MOSAIC, 3-letno preživetje brez bolezni (analiza ITT)* glede na stadij bolezni

Stadij bolezni	Stadij II (Dukes B2)		Stadij III (Dukes C)	
Terapevtska skupina	LV5-FU2	FOLFOX4	LV5-FU2	FOLFOX4
Odstotek 3-letnega preživetja brez bolezni (95 % IZ)	84,3 (80,9–87,7)	87,4 (84,3–90,5)	65,8 (62,2–69,5)	72,8 (69,4–76,2)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,79 (0,57–1,09)		0,75 (0,62–0,90)	
Vrednost p (log-rang test)	p = 0,151		p = 0,002	

*Mediano obdobje spremljanja 44,2 meseca (vse bolnike so spremljali vsaj 3 leta).

Skupno preživetje (analiza ZNZ):

Triletno preživetje brez bolezni je bilo primarna končna točka študije MOSAIC. V času, ko je bila narejena analiza 3-letnega preživetja brez bolezni, je bilo živih še 85,1 % bolnikov v kraku FOLFOX4 in 83,8 % v kraku LV5-FU2. Tako je celotno zmanjšanje tveganja za umrljivost znašalo 10 % v korist FOLFOX4, vendar razlika ni dosegla statistične značilnosti (razmerje ogroženosti = 0,90). Ta delež je bil v podpopulaciji s stadijem II (Dukes B2) v FOLFOX4 92,2 % in v LV5-FU2 92,4 % (razmerje ogroženosti = 1,01), v podpopulaciji s stadijem III (Dukes C) pa v FOLFOX4 80,4 % in v LV5-FU2 78,1 % (razmerje ogroženosti = 0,87).

Pediatrična populacija

Oksaliplatin, kot samostojna učinkovina, je bil ocenjen pri pediatrični populaciji v 2. fazi I (69 bolnikov) in 2. fazi II (166 bolnikov) študij. Skupaj je bilo zdravljenih 235 pediatričnih bolnikov (7 mesecev, starost 22 let) s čvrstimi tumorji. Učinkovitost oksaliplatina, kot samostojne učinkovine, pri zdravljenju pediatrične populacije ni bila ugotovljena. Obe študiji v fazi II sta bili ustavljeni zaradi pomanjkljivega odziva tumorjev.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Farmakokinetika posameznih učinkovin ni ugotovljena. Farmakokinetika ultrafiltrabilne platine (ki predstavlja mešanico vseh nevezanih, aktivnih in neaktivnih vrst platine) po dnevni infuziji odmerku 130 mg/m² oksaliplatina na tri tedne od 1 do 5 ciklusov in 85 mg/m² oksaliplatina na dva tedna od 1 do 3 ciklusov je sledeča:

Povzetek farmakokinetičnih parametrov platine v ultrafiltratu po več odmerkih oksaliplatina 85 mg/m² na 2 tedna ali 130 mg/m² na 3 tedne

Odmerek	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0–48} (µg.h/ml)	AUC (µg.h/ml)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	t _{1/2γ} (h)	V _{ss} (l)	CL (l/h)
85 mg/m²	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
Povprečje	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
Std. odklon								
130 mg/m²	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
Povprečje	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07
Std. odklon								

Vrednosti povprečne AUC_{0–48} in C_{max} sta bili določeni za 3. ciklus (85 mg/m²) ali 5. ciklus (130 mg/m²).

Povprečne vrednosti AUC, V_{ss} in CL so bile določene za 1. ciklus.

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

Vrednosti t_{1/2α}, t_{1/2β}, t_{1/2γ} so bile določene z razdelčno analizo (ciklusi od 1 do 3 kombinirani).

Na koncu 2-urne infuzije je 15 % aplicirane platine v sistemskem obtoku, preostalih 85 % pa se hitro porazdeli v tkiva ali se izloči v urinu.

Zaradi ireverzibilne vezave na eritrocite in plazmo je razpolovni čas v teh matricah blizu času naravnega obrata eritrocitov in serumskega albumina. V ultrafiltratu plazme po odmerku 85 mg/m² na dva tedna ali 130 mg/m² na tri tedne niso ugotovili kopičenja platine; stanje dinamičnega ravnovesja je bilo v tej matrici doseženo v prvem ciklusu. Inter- in intraindividualna variabilnost je na splošno majhna.

Biotransformacija

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

Oksaliplatin se pri bolnikih izdatno biotransformira in na koncu 2-urne infuzije v ultrafiltratu plazme ni mogoče odkriti intaktne aktivne 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.

Izločanje

Platina se izloči pretežno v urinu, z glavnim očistkom v 48 urah po uporabi.

Do 5. dne so v urinu našli približno 54 % celotnega odmerka, v blatu pa manj kot 3 %.

Pri ledvični okvari je bilo opaženo pomembno zmanjšanje očistka iz $17,6 \pm 2,18$ l/h na $9,95 \pm 1,91$ l/h, skupaj s statistično značilnim zmanjšanjem volumna porazdelitve iz $330 \pm 40,9$ na $241 \pm 36,1$ l.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic na razporeditev oksaliplatina so proučevali pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične funkcije. Odmerek oksaliplatina 85 mg/m² so uporabili v kontrolni skupini z normalnim delovanjem ledvic ($Cl_{kr} > 80$ ml/min, $n = 12$) in pri bolnikih z blago ($Cl_{kr} = 50$ do 80 ml/min, $n = 13$) in zmerno ($Cl_{kr} = 30$ do 49 ml/min, $n = 11$) okvaro ledvic. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ($Cl_{kr} < 30$ ml/min, $n = 5$) so uporabili odmerek 65 mg/m². Mediana izpostavljenosti je bila 9, 4, 6, in 3 cikle, v tem zaporedju, in farmakokinetični podatki v ciklu 1 so bili pridobljeni pri 11, 13, 10, in 4 bolnikih.

Prišlo je do povečanja AUC plazemskega ultrafiltrata (PUF) platine, AUC/odmerek in zmanjšanje skupnega in ledvičnega Cl ter Vss z naraščajočo ledvično okvaro, še posebej pri (majhnih) skupinah bolnikov s hudo okvaro ledvic: točkovna ocena (90 % interval zaupanja) pridobljena iz razmerja med stanjem ledvic v primerjavi z normalno ledvično funkcijo za AUC/odmerek je bila 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) in 4,81 (3,49, 6,64), za bolnike z blago in zmerno ter hudo ledvično odpovedjo.

Izločanje oksaliplatina je značilno povezano z očistkom kreatinina. Celokupni PUF očistka platine je bil 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) in 0,21 (0,15, 0,29) ter za Vss 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) in 0,27 (0,20, 0,36) pri bolnikih z blago, zmerno in hudo ledvično odpovedjo.

Celokupni telesni očistek PUF platine je bil zato zmanjšan za 26 % pri blagi, 57 % pri zmerni in 79 % pri hudi okvari ledvic v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic.

Ledvični očistek PUF platine je zmanjšan pri bolnikih z blago okvaro ledvic za 30 % pri blagi, 65 % pri zmerni, in 84 % pri hudi okvari ledvic v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Ugotovili so povečanje v beta razpolovnem času platine PUF z večanjem stopnje ledvične okvare predvsem v skupini s hudo okvaro ledvic. Kljub majhnemu številu bolnikov s hudo okvaro ledvic, so ti podatki zaskrblijujoči predvsem pri bolnikih v hudo odpovedjo ledvic, in jih je treba upoštevati pri predpisovanju oksaliplatina pri bolnikih 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 med uporabo posamičnih in večkratnih odmerkov pri predkliničnih vrstah (miši, podgane, psi in/ali opice), so kostni mozeg, prebavila, ledvice, moda, živčevje in srce. Toksični učinki, ugotovljeni na teh ciljnih organih, se skladajo z učinki drugih zdravil, ki vsebuje platino, in citotoksičnih zdravil, ki poškodujejo DNA in se uporabljajo za zdravljenje rakavih bolezni pri človeku; izjema so učinki na srcu. Učinke na srce so opazili le pri psih in so vključevali elektrofiziološke motnje s smrtno fibrilacijo prekatov. Kardiotoksičnost velja za specifično za pse: ne le zato, ker so jo zabeležili samo pri psih, temveč tudi zato, ker so ljudje dobro prenašali odmerke, podobne odmerkom, ki so pri psih povzročili smrtne kardiotoksične učinke (150 mg/m²). Predklinične študije s podganjimi senzoričnimi nevroni kažejo, da so akutni nevrosenzorični simptomi zaradi oksaliplatina morda posledica interakcije z napetostno odvisnimi natrijevimi kanali.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Laktoza monohidrat.

6.2 Inkompatibilnosti

Razredčenega zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki ali infuzijskem kanalu. Oksaliplatin lahko aplicirate sočasno s folinsko kislino po nastavku Y, kot je opisano v poglavju 6.6.

- **NE UPORABLJAJTE** skupaj z alkalnimi zdravili ali raztopinami (zlasti 5-fluorouracilom (5-FU), pripravki folinske kisline, ki kot pomožno snov vsebujejo trometamol, in trometamolijevimi solmi drugih učinkovin). Alkalna zdravila ali pripravki vplivajo na stabilnost oksaliplatina (glejte poglavje 6.6).
- **NE PRIPRAVLJAJTE IN NE REDČITE** s fiziološko raztopino ali drugimi raztopinami, ki vsebujejo kloridne ione (vključno s kalcijevim, kalijevim ali natrijevim kloridom).
- **NE MEŠAJTE** z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki ali infuzijskem kanalu (glejte poglavje 6.6, Navodila o sočasni uporabi s folinsko kislino (FA)).
- **NE UPORABLJAJTE** injekcijskega pribora, ki vsebuje aluminij.

6.3 Rok uporabnosti

Zdravilo, kot je pakirano za prodajo: 3 leta

Pripravljena raztopina v originalni viali:
Pripravljeno raztopino je treba takoj razredčiti.

Raztopina za infundiranje:

Po razredčenju pripravljene raztopine s 5 % (50 mg/ml) glukozo sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 24 ur pri temperaturi od +2 °C do +8 °C.

Raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viale iz brezbarvnega stekla tipa 1 (s 50 mg, 100 mg ali 150 mg praška) s sivim gumijastim zamaškom iz klorobutilnega elastomera in zaščitnim plastičnim omotom (OncoSafe®) ali brez njega.

Aluminijasto tesnilo s flip-off ali enakovredno.

Velikost pakiranja: 1 viala na škatlo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Navodila za ravnanje z zdravilom

Pri delu 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. Priprava mora potekati v pogojih, ki zagotavljajo intaktnost zdravila, zaščito okolja, še zlasti pa zaščito osebja, ki dela s temi zdravili, v skladu s smernicami bolnišnice. To zahteva poseben namenski prostor za pripravo. V tem prostoru je prepovedano kaditi, jesti ali piti.

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

Z izločki in izbruhano vsebino je treba ravnati previdno.

Nosečnicam je treba povedati, da ne smejo delati s citotoksičnimi zdravili.

Enako previdno je treba ravnati tudi z vsakim poškodovanim vsebnikom; obravnavati ga je treba kot kontaminiran odpadke. Kontaminirane odpadke je treba upepeliti v ustrezno označenih trdih vsebnikih. Glejte poglavje "Odstranjevanje", spodaj.

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

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

Posebni varnostni ukrepi za dajanje zdravila

- **NE UPORABLJAJTE** materiala za injiciranje, ki vsebuje aluminij.
- **NE UPORABLJAJTE** nerazredčenega zdravila.
- Razredčiti ga smete le s 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze.
- **NE REDČITE** z natrijevim kloridom ali drugimi raztopinami, ki vsebujejo klorid za infundiranje.
- **NE MEŠAJTE** z nobenim drugim zdravilom v isti infuzijski vrečki in ne aplicirajte sočasno po istem infuzijskem kanalu.
- **NE UPORABLJAJTE** skupaj z alkalnimi zdravili ali raztopinami (zlasti 5-fluorouracilom (5-FU), pripravki folinske kisline (FA), ki kot pomožno snov vsebujejo trometamol, in trometamolijevimi solmi drugih učinkovin). Alkalna zdravila ali pripravki vplivajo na stabilnost oksaliplatina.

Navodilo za uporabo s folinsko kislino (kot kalcijevim folinatom ali dinatrijevim folinatom)

Intravensko infuzijo oksaliplatina 85 mg/m² v 250 do 500 ml 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze se daje hkrati z intravensko infuzijo folinske kisline v 5 % raztopini glukoze v teku 2 do 6 ur po kanalu Y, nameščenem tik pred mestom infundiranja.

Teh dveh zdravil **ne smete** dati v isto infuzijsko vrečko. Folinska kislina ne sme vsebovati trometamola kot pomožne snovi. Razredčiti jo smete le z izotonično 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze, nikoli pa v alkalnih raztopinah ali raztopinah, ki vsebujejo natrijev klorid ali klorid.

Navodilo za uporabo s 5-fluorouracilom

Oksaliplatin morate vedno dati pred fluoropirimidini – tj. 5-fluorouracilom.

Po aplikaciji oksaliplatina izperite kanal in nato dajte 5-fluorouracil.

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

Pripravljene raztopine, ki kaže znake precipitacije, ne smete uporabiti, temveč jo morate uničiti v skladu z zakonskimi pogoji za odstranjevanje nevarnih odpadkov (glejte spodaj).

Priprava praška

- Za pripravo raztopine morate uporabiti vodo za injekcije ali 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze.
- Za 50-mg vial: dodajte 10 ml vehikla, da boste dobili koncentracijo 5 mg oksaliplatina/ml.
- Za 100-mg vial: dodajte 20 ml vehikla, da boste dobili koncentracijo 5 mg oksaliplatina/ml.
- Za 150-mg vial: dodajte 30 ml vehikla, da boste dobili koncentracijo 5 mg oksaliplatina/ml.

Z mikrobiološkega in kemičnega stališča je treba pripravljeno raztopino takoj razredčiti s 5 % raztopino glukoze.

Raztopino pred uporabo preglejte. Uporabiti smete le bistro raztopino brez delcev.

Zdravilo je samo za enkratno uporabo. Vso neporabljeno raztopino morate zavreči (glejte "Odstranjevanje", spodaj).

Razredčenje za intravensko infundiranje

Potegnite potrebno količino pripravljene raztopine iz vial(e) in jo razredčite z 250 do 500 ml 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze, tako da bo koncentracija oksaliplatina v razponu od ne manj kot 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml; to je razpon koncentracij, za katerega je dokazana fizikalno-kemična stabilnost oksaliplatina.

Aplicirajte v intravenski infuziji.

Po razredčenju s 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 24 ur pri temperaturi od +2 °C do +8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravek za infundiranje uporabiti takoj.

Če ni uporabljen takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika.

Pripravka za infundiranje ne smete shranjevati več kot 24 ur.

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

Zdravilo je samo za enkratno uporabo. Vso neporabljeno raztopino morate zavreči (glejte poglavje "Odstranjevanje", spodaj).

Za pripravo ali razredčenje NIKDAR NE UPORABITE raztopine natrijevega klorida.

Združljivost raztopine oksaliplatina za infundiranje je preizkušena z reprezentativnimi aplikacijskimi kompleti na podlagi PVC.

Infundiranje

Uporaba oksaliplatina ne zahteva predhodne hidracije.

Oksaliplatin morate razredčiti v 250 do 500 ml 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze tako, da dobljena koncentracija ni manjša od 0,2 mg/ml. Nato ga **morate** infundirati skozi periferen ali centralen venski kanal; infundiranje mora trajati od 2 do 6 ur. Če oksaliplatin uporabite s 5-fluorouracilom, morate oksaliplatin infundirati prej kot 5-fluorouracil.

Odstranjevanje

Ostanke zdravila in vse materiale, uporabljene za pripravo, razredčenje in aplikacijo, je treba uničiti skladno s standardnimi bolnišničnimi postopki, ki veljajo za citotoksična zdravila, in upoštevaje lokalne zahteve za odstranjevanje nevarnih odpadkov.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach, Avstrija

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

H/08/02480/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. 07. 2008
Datum zadnjega podaljšanja: 09. 02. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 02. 2018