

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Oksaliplatin Mylan 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

10 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg oksaliplatina.

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

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

pH vrednost raztopine je med 4,5 in 6,0, osmolarnost pa ne presega 305 mOsmol/l.

Prozorna, brezbarvna tekočina brez vidnih delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

- Adjuvantno zdravljenje kolorektalnega raka stadija III (C po Dukesu) po popolni resekciji primarnega tumorja.
- Zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

SAMO ZA ODRASLE

Priporočeni odmerek oksaliplatina za adjuvantno zdravljenje je 85 mg/m² intravensko. Zdravljenje se ponavlja na vsaka 2 tedna in traja 12 ciklov (6 mesecev).

Priporočeni odmerek oksaliplatina za zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka je 85 mg/m² intravensko. Zdravljenje se ponavlja na vsaka 2 tedna do upočasnitve napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti.

Odmerek je treba prilagoditi glede na bolnikovo prenašanje zdravila (glejte poglavje 4.4).

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

Oksaliplatin je treba aplicirati v obliki 2- do 6-urne intravenske infuzije v 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze (50 mg/ml), tako da je dobljena koncentracija v razponu od 0,20 mg/ml do 0,70 mg/ml. V klinični praksi je 0,70 mg/ml največja koncentracija pri uporabi oksaliplatina v odmerku 85 mg/m².

Oksaliplatin se je uporabljal predvsem v kombinaciji z režimi zdravljenja, ki temeljijo na kontinuirani infuziji 5-fluorouracila. Pri shemi zdravljenja na dva tedna se uporablja režim zdravljenja s 5-fluorouracilom v obliki bolusa in kontinuirane infuzije.

Posebne skupine bolnikov

- *Okvara ledvic*

Bolniki s hudo okvaro ledvic ne smejo prejemati oksaliplatina (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je priporočen odmerek oksaliplatina 85 mg/m² (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

- *Okvara jeter*

V študiji faze I, ki je vključevala bolnike z različnimi stopnjami okvare jeter, se je pokazalo, da sta bili pogostnost in izrazitost bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov povezani z napredovanjem bolezni in poslabšanimi izvidi testov delovanja jeter pred zdravljenjem. Med kliničnim razvojem pri bolnikih z nenormalnimi izvidi testov delovanja jeter odmerkov niso posebej prilagajali.

- *Starejši bolniki*

Pri uporabi oksaliplatina kot samostojnega zdravila ali v kombinaciji s 5-fluorouracilom pri bolnikih, starejših od 65 let, niso poročali o povečanju pogostnosti hudih škodljivih učinkov. Zato pri starejših bolnikih odmerka ni treba posebej prilagajati.

- *Pediatrična populacija*

Pri otrocih ni ustreznih indikacij za uporabo oksaliplatina. Učinkovitost oksaliplatina kot samostojne učinkovine pri pediatrični populaciji s čvrstimi tumorji ni bila dokazana (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Oksaliplatin se daje v obliki intravenske infuzije.

Pri uporabi oksaliplatina hiperhidracija ni potrebna.

Oksaliplatin je treba razredčiti v 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze (50 mg/ml), tako da dobljena koncentracija ni manjša od 0,20 mg/ml. Nastalo raztopino je nato treba infundirati skozi centralno vensko linijo ali v periferno veno v času od 2 do 6 ur. Oksaliplatin je treba vedno infundirati pred aplikacijo 5-fluorouracila.

V primeru ekstrasvazacije je treba aplikacijo nemudoma dokončno prekiniti.

Navodilo za uporabo:

Oksaliplatin je treba pred uporabo razredčiti.

Za razredčenje koncentrata za raztopino za infundiranje se sme uporabiti le 5 % raztopina glukoze. Za navodila glede redčenja zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba oksaliplatina je kontraindicirana pri bolnikih/bolnicah, ki:

- imajo preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. dojijo.
- imajo pred začetkom prvega cikla zdravljenja mielosupresijo, na kar kaže izhodiščno število nevtrofilcev $< 2 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$.
- imajo pred začetkom prvega cikla zdravljenja periferno senzorično nevropatijo s funkcionalno okvaro.
- imajo hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina manjši od 30 ml/min) (glejte poglavje 5.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Oksaliplatin se sme uporabljati le na specializiranih onkoloških oddelkih. Uporaba zdravila mora potekati pod nadzorstvom izkušenega onkologa.

Okvara ledvic

Bolnike z blago do zmerno okvaro delovanja ledvic je treba skrbno spremljati za pojav neželenih učinkov in odmerke prilagoditi glede na toksičnost (glejte poglavje 5.2).

Preobčutljivostne reakcije

Za bolnike z anamnezo alergijskih reakcij na druga platino vsebujoča zdravila je treba zagotoviti poseben nadzor. V primeru pojava anafilaktoidne reakcije je treba infuzijo nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje. Ponovna uvedba zdravljenja z oksaliplatinom takim bolnikom je kontraindicirana. O navzkrižnih reakcijah, ki so bile včasih usodne, so poročali pri vseh spojinah s platino.

V primeru ekstrasvazacije oksaliplatina je treba infundiranje nemudoma prekiniti in uvesti običajno lokalno simptomatsko zdravljenje.

Nevrološki simptomi

Nevrološke toksične učinke oksaliplatina je treba skrbno spremljati, še posebej, če se ga uporablja sočasno z drugimi zdravili s specifičnimi nevrološko toksičnimi učinki. Pred vsako aplikacijo zdravila je treba opraviti nevrološki pregled in ga po zdravljenju redno ponavljati.

Bolnikom, ki se jim med 2-urnim infundiranjem zdravila ali v nekaj urah po njem pojavi akutna laringofaringealna disestezijska (glejte poglavje 4.8), je treba pri naslednjem ciklu zdravljenja oksaliplatin infundirati tekom 6-ih ur.

Periferna nevropatija

V primeru pojava nevroloških simptomov (parestezije, disestezije) je treba upoštevati naslednja priporočila za prilagoditev odmerka oksaliplatina, glede na trajanje in glede na to, kako hudi so ti simptomi:

- če simptomi trajajo več kot sedem dni in so moteči, je treba naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m² (zdravljenje metastatskega raka) ali na 75 mg/m² (adjuvantno zdravljenje).
- če parestezija brez funkcionalne okvare traja do naslednjega cikla zdravljenja, je treba naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m² (zdravljenje metastatskega raka) ali na 75 mg/m² (adjuvantno zdravljenje).
- če parestezija s funkcionalno okvaro traja do naslednjega cikla zdravljenja, je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti.
- če se ti simptomi po prekinitvi zdravljenja z oksaliplatinom izboljšajo, se lahko razmisli o ponovni uvedbi zdravljenja.

Bolniki morajo biti seznanjeni s tem, da lahko simptomi periferne senzorične nevropatije ostanejo po zaključku zdravljenja in so trdovratni. Lokalizirane zmerne parestezije ali parestezije, ki lahko motijo izvajanje nekaterih dejavnosti, so lahko prisotne še do 3 leta po zaključku adjuvantnega zdravljenja.

Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS - Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome)

Poročali so o primerih sindroma reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS, ki je znan tudi pod imenom sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (*PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*)), ki se je pojavljal pri bolnikih, ki so prejeli oksaliplatin v kombinirani kemoterapiji. Do RPLS pride redko, gre pa za reverzibilno, hitro razvijajoče se nevrološko stanje, pri katerem lahko pride do konvulzij, hipertenzije, glavobola, zmedenosti, izgube vida ter drugih motenj vida ali nevroloških motenj (glejte poglavje 4.8). Diagnozo RPLS se lahko postavi le, če je le-ta potrjena s slikanjem možganov, po možnosti z magnetno resonanco.

Navzea, bruhanje, driska, dehidracija in hematološke spremembe

Škodljivost za prebavila, ki se kaže kot navzea in bruhanje, zahteva profilaktično in/ali terapevtsko uporabo antiemetikov (glejte poglavje 4.8).

Zaradi hude driske ali bruhanja, še posebej v primeru uporabe oksaliplatina v kombinaciji s 5-fluorouracilom, se lahko pojavijo dehidracija, paralitični ileus, zapora črevesa, hipokaliemija, metabolična acidoza in okvara ledvic.

Pri zdravljenju z oksaliplatinom so poročali o primerih intestinalne ishemije, vključno s smrtnimi izidi. V primeru intestinalne ishemije je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti in začeti z ustreznimi ukrepi (glejte poglavje 4.8).

V primeru pojava hematoloških škodljivih učinkov (nevtrofilci $< 1,5 \times 10^9/l$ ali trombociti $< 50 \times 10^9/l$) je treba naslednji cikel zdravljenja odložiti, dokler se hematološke vrednosti ne vrnejo na sprejemljivo raven. Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim naslednjim ciklom je treba narediti celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko. Mielosupresivni učinki se lahko dodatno pojavijo poleg učinkov, povezanih s sočasno kemoterapijo. Bolniki s hudo in peristentno mielosupresijo imajo večje tveganje za pojav zapletov pri okužbah. Pri bolnikih, ki so se zdravili z oksaliplatinom, so poročali o sepsi, nevtropenični sepsi in septičnem šoku, včasih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba ustrezno seznaniti s tveganjem za pojav driske/bruhanja, mukozitisa/stomatitisa in nevtropenije po uporabi oksaliplatina in 5-fluorouracila, da lahko urgentno poiščejo pomoč svojega zdravnika za ustrezno zdravljenje teh težav.

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

Če se oksaliplatin uporablja v kombinaciji s 5-fluorouracilom (s folinsko kislino ali brez nje), je treba upoštevati priporočene prilagoditve odmerka zaradi škodljivih učinkov, povezanih s 5-fluorouracilom.

Če se pojavi driska stopnje 4, nevtropenija stopnje 3-4 (število nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$), febrilna nevtropenija (povišana telesna temperatura neznanega vzroka brez klinično ali mikrobiološko dokazane okužbe z absolutnim številom nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$, enkratno povešano telesno temperaturo $> 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ ali stalno popovišano telesno temperaturo $> 38 \text{ }^\circ\text{C}$ več kot eno uro) ali trombocitopenija stopnje 3-4 (število trombocitov $< 50 \times 10^9/l$), je treba, poleg zmanjšanja odmerka 5-fluorouracila, odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m^2 (zdravljenje metastatskega raka) ali na 75 mg/m^2 (adjuvantno zdravljenje).

Vpliv na pljuča

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

Bolezni krvi

Hemolitično uremični sindrom (HUS) je življenje ogrožujoči neželeni učinek (neznana pogostnost). Oksaliplatin je potrebno ukiniti ob pojavu prvih znakov, ki nakazujejo mikroangiopatično hemolitično anemijo, kot so: hitro znižanje vrednosti hemoglobina s sočasno trombocitopenijo, zvečanje vrednosti serumskega bilirubina, serumskega kreatinina, dušika iz sečnine v krvi ali LDH. Kljub ukinitvi zdravljenja z oksaliplatinom odpoved ledvic morda ne bo reverzibilna in bo potrebna dializa. V povezavi z zdravljenjem z oksaliplatinom so poročali o diseminirani intravaskularni koagulaciji (DIK), vključno s smrtnimi izidi. Če je prisotna DIK, je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti in začeti z ustreznimi ukrepi (glejte poglavje 4.4). Previdnost je potrebna pri bolnikih s stanji, ki so povezana z DIK, kot so okužbe, sepsa, itd..

Podaljšanje QT intervala

Podaljšanje QT intervala lahko vodi do povečanega tveganja za ventrikularne aritmije, vključno z Torsade de pointes, ki je lahko smrten (glejte poglavje 4.8). QT interval je treba redno skrbno spremljati pred in po dajanju oksaliplatina. Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo in predispozicijo za podaljšanje QT intervala, pri tistih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo QT interval in pri tistih z motnjami elektrolitskega ravnovesja, kot so hipokaliemija, hipokalcemija ali hipomagnezija. V primeru podaljšanja QT intervala je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Rabdomioliza

Pri bolnikih, zdravljenih z oksaliplatinom, so poročali o rabdomiolizi, vključno s smrtnimi izidi. V primeru mišične bolečine in otekanja, v kombinaciji s šibkostjo, zvišano telesno temperaturo ali temnejšim urinom, je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti. Če je rabdomioliza potrjena, je treba ustrezno ukrepati. Previdnost se priporoča, če se sočasno z oksaliplatinom uporablja zdravila, povezana z rabdomiolizo (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Razjeda v prebavilih/razjeda v prebavilih s krvavitvijo in perforacijo

Zdravljenje z oksaliplatinom lahko povzroči razjedo v prebavilih in možne zaplete, kot sta krvavitev in perforacija, kar je lahko smrtno. V primeru razjede v prebavilih je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti in ustrezno ukrepati (glejte poglavje 4.8).

Vpliv na jetra

V primeru nenormalnih izvidov testov delovanja jeter ali portalne hipertenzije, ki niso očitna posledica jetrnih razsevkov, je treba upoštevati možnost, da so vaskularne motnje jeter lahko v zelo redkih primerih posledica uporabe zdravila.

Nosečnost

Za uporabo pri nosečnicah glejte poglavje 4.6.

Plodnost

V predkliničnih študijah so poročali o genotoksičnih učinkih oksaliplatina. Zato med zdravljenjem in še 6 mesecev po zdravljenju z oksaliplatinom moški, ki se zdravijo z oksaliplatinom, ne smejo zaploditi otroka. Pred začetkom zdravljenja z oksaliplatinom se morajo moški posvetovati o možnosti shranitve semena, saj lahko oksaliplatin povzroči neplodnost, ki je lahko ireverzibilna.

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

Če se oksaliplatin vnaša po intraperitonealni poti (neregistrirana (*off-label*) pot uporabe), se lahko pojavi peritonealna krvavitev.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri bolnikih, ki so neposredno pred aplikacijo 5-fluorouracila prejeli enkratni odmerek 85 mg/m² oksaliplatina, se raven izpostavljenosti 5-fluorouracilu ni spremenila.

Naslednje učinkovine v razmerah *in vitro* niso pomembneje izpodrinile vezave oksaliplatina na beljakovine v plazmi: eritromicin, salicilati, granisetron, paklitaksel in natrijev valproat. Previdnost se priporoča, če se oksaliplatin uporablja sočasno z drugimi zdravili, za katero je znano, da podaljšujejo QT interval. V primeru kombinacije s takimi zdravili je treba QT interval skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4). Previdnost se priporoča, če se oksaliplatin uporablja sočasno z drugimi zdravili, za katera je znano, da so povezana z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/ kontracepcija

V predkliničnih študijah so opazili genotoksične učinke oksaliplatina. Zato med zdravljenjem in še 6 mesecev po zdravljenju z oksaliplatinom moški, ki se zdravijo z oksaliplatinom, ne smejo zaploditi otroka.

Ženske med zdravljenjem z oksaliplatinom in še 4 mesece po njem ne smejo zanositi in morajo zato uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo.

Nosečnost

Doslej ni podatkov o varnosti uporabe zdravila pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Na osnovi študij na živalih ter glede na farmakološko delovanje spojine, uporaba oksaliplatina med nosečnostjo ni priporočljiva, zlasti ne v prvem trimesečju nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustreznih metod kontracepcije. O uporabi oksaliplatina se lahko razmisli le, če se predhodno oceni razmerje med koristjo in tveganjem za plod, in s predhodnim soglasjem bolnice.

Dojenje

Izločanja zdravila v materino mleko niso raziskali. Med zdravljenjem z oksaliplatinom je dojenje kontraindicirano.

Plodnost

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

Zaradi farmakološkega delovanja spojine, lahko oksaliplatin povzroči neplodnost. Bolniki moškega spola se morajo posvetovati o shranitvi sperme.

Zaradi možnih genotoksičnih učinkov oksaliplatina morajo bolniki/bolnice med zdravljenjem z oksaliplatinom uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije, moški pa tudi 6 mesecev po zaključku zdravljenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Pri zdravljenju z oksaliplatinom se lahko poveča tveganje za pojav omotice, navzee in bruhanja ter ostalih nevroloških simptomov, ki lahko vplivajo na hojo in ravnotežje. Zaradi teh neželenih učinkov se lahko sposobnost bolnika za vožnjo in upravljanje strojev malo do zmerno poslabša.

Motnje vida, predvsem prehodna izguba vida (vid se povrne po prekinitvi terapije), lahko vplivajo na sposobnost bolnika za vožnjo in upravljanje strojev. Zato je treba bolnike opozoriti na možnost vpliva teh dogodkov na sposobnost za vožnjo ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

so bili ti neželeni učinki pogostejši in hujši pri zdravljenju z oksaliplatinom v kombinaciji s 5-FU/FA kot pri zdravljenju samo s 5-FU/FA.

Preglednica z neželenimi učinki

Pogostnosti neželenih učinkov, navedene v spodnji preglednici, temeljijo na izsledkih kliničnega preskušanja zdravila za zdravljenje metastatskega raka in za adjuvantno zdravljenje raka (v krak preskušanja zdravila za zdravljenje metastatskega raka z oksaliplatinom in 5-FU/FA je bilo vključenih 416 bolnikov, v krak za adjuvantno zdravljenje z oksaliplatinom in 5-FU/FA pa je bilo vključenih 1108 bolnikov) ter v okviru izkušenj med časom po prihodu zdravila na trg.

Pogostnosti neželenih učinkov so v preglednici v nadaljevanju opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$), redki ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10000$), neznan (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Nadaljnje podrobnosti so navedene pod preglednico.

Organski sistemi po razvrstitvi MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni *	- okužba	- rinitis - okužba zgornjih dihal - nevtropenična sepsa	- sepsa+	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	- anemija - nevtropenija - trombocitopenija - levkopenija - limfopenija	- febrilna nevtropenija		- imunoalergijska trombocitopenija - hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema*	- alergija/alergijska reakcija ++			
Presnovne in prehranske motnje	- anoreksija - hiperglikemija - hipokaliemija - hipernatriemija	- dehidracija	- metabolična acidoza	
Psihiatrične motnje		- depresija - nespečnost	- živčnost	
Bolezni živčevja*	- periferna senzorična nevropatija - senzorične motnje - disgevizija - glavobol	- omotica - motorični nevritis - meningizem		- disartrija - sindrom reverzibilne posteriole levkoencefalopatije (RPLS ali PRES)**, (glejte poglavje 4.4)
Očesne bolezni		- konjunktivitis - motnje vida		- prehodno zmanjšanje ostrine vida - motnje vidnega polja - optični nevritis - prehodna izguba vida, reverzibilna po prekinitvi zdravljenja
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			- ototoksičnost	- gluhost
Žilne bolezni		- krvavitev - zardevanje - globoka venska tromboza - hipertenzija		

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	- dispneja - kašelj - epistaksa	- kolcanje - pljučna embolija		- intersticijska bolezen pljuč, včasih usodna - pljučna fibroza**
Bolezni prebavil*	- navzea - driska - bruhanje - stomatitis/ mukozitis - bolečine v trebuhu - zaprtje	- dispepsija - gastro-ezofagealni refluks - gastrointestinalna krvavitev - rektalna krvavitev	- ileus - zapora črevesa	- kolitis, vključno z drisko zaradi <i>clostridium difficile</i> - pankreatitis
Bolezni kože in podkožja	- bolezni kože - alopecija	- ekfoliacija kože (t. j. sindrom dlani in podplatov) - eritematozni izpuščaj - izpuščaj - hiperhidroza - bolezni nohtov		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	- bolečine v hrbtu	- artralgijska - bolečine v kosteh		
Bolezni ledvic in sečil		- hematurija - disurija - nenormalna pogostnost uriniranja		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	- utrujenost - povišana telesna temperatura+++ - astenija - bolečina - reakcija na mestu infundiranja++++			
Preiskave	- zvišane vrednosti jetrnih encimov - zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi - zvišane vrednosti bilirubina v krvi - zvišane vrednosti laktat dehidrogenaze v krvi - povečanje telesne mase (adjuvantno zdravljenje raka)	- zvišana vrednost kreatinina v krvi - zmanjšanje telesne mase (zdravljenje metastatskega raka)		
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		padec		

* Glejte podrobnejši opis spodaj.

** Glejte poglavje 4.4.

+ Pogosta nevtropenična sepsa, vključno s smrtnimi izidi.

++ Zelo pogoste alergije/alergijske reakcije, ki se pojavijo zlasti med infuzijo, in so včasih usodne. Pogoste alergijske reakcije vključujejo kožni izpuščaj, predvsem urtikarijo, konjunktivitis, rinitis.

Pogoste anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije, vključno z bronhospazmom, angiodemom, hipotenzijo, občutkom bolečine v prsnem košu ter anafilaktičnim šokom. Po infundiranju oksaliplatin so poročali tudi o zapozneli preobčutljivosti, lahko nekaj ur ali celo nekaj dni po infuziji.

+++ Zelo pogosto povišana telesna temperatura, mrzlica (tresenje), bodisi zaradi okužbe (s febrilno nevtropenijo ali brez nje) bodisi povišana telesna temperatura morebiti zaradi imunološkega mehanizma.

++++ Poročali so o reakcijah na mestu infundiranja, vključno z bolečino na mestu infundiranja, rdečino, otekanjem in trombozo. Ekstravazacija lahko povzroči tudi lokalizirano bolečino in vnetje, ki je lahko hudo in vodi do zapletov, vključno z nekrozo, še posebej, če se oksaliplatin infundira v periferno veno (glejte poglavje 4.4).

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Incidenca pri bolnikih (%), glede na stopnjo

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

Izkušnje neznane pogostnosti v obdobju po prihodu zdravila na trg

Hemolitično uremični sindrom

Avtoimunska pancitopenija

Pancitopenija

Sekundarna levkemija

Infekcijske in parazitske bolezni

Incidenca pri bolnikih (%)

Oksaliplatin in 5-FU/FA 85 mg/m² na vsaka 2 tedna	Zdravljenje metastatskega raka Vse stopnje	Adjuvantno zdravljenje Vse stopnje
sepsa (vključno s sepsa in nevtropenično sepsa)	1,5	1,7

Izkušnje neznane pogostnosti v obdobju po prihodu zdravila na trg

Septični šok, vključno s smrtnimi izidi.

Bolezni imunskega sistema

Incidenca alergijskih reakcij pri bolnikih (%), glede na stopnjo

Oksaliplatin in 5-FU/FA 85 mg/m² na vsaka 2 tedna	Zdravljenje metastatskega raka			Adjuvantno zdravljenje		
	Vse stopnje	St. 3	St. 4	Vse stopnje	St. 3	St. 4
Alergijske reakcije/alergija	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Bolezni živčevja

Škodljivi učinki oksaliplatina, ki omejujejo odmerek, so nevrološki. Vključujejo senzorično periferno nevropatijo, za katero sta značilni disestezijska in/ali parestezijska okončin s krči ali brez njih. Sprožilni dejavnik je pogosto mraz. Ti simptomi se pojavijo pri do 95 % zdravljenih bolnikov. Trajanje teh simptomov, ki se običajno ublažijo med posameznimi cikli zdravljenja, se povečuje s številom ciklov zdravljenja.

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

Med omenjene funkcionalne motnje sodijo težave pri izvajanju finih gibov, ki so možna posledica senzorične okvare. Tveganje za pojav trajnih simptomov je pri kumulativnem odmerku 850 mg/m² (10 ciklov zdravljenja) približno 10 %, pri kumulativnem odmerku 1020 mg/m² (12 ciklov zdravljenja) pa 20 %.

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

Poročali so o akutnih nevosenzoričnih pojavih (glejte poglavje 5.3). Ti se začnejo v nekaj urah po aplikaciji zdravila in se pogosto pojavijo ob izpostavljenosti mrazu. Ponavadi se kažejo kot prehodna parestezijska, disestezijska in hipoestezijska. Pri 1 do 2 % bolnikov se lahko pojavi akutni sindrom faringolaringealne disestezijske. Zanj so značilni subjektivni občutek disfagije ali dispneje/občutek dušenja brez kakršnih koli objektivnih znakov dihalne stiske (brez cianoze ali hipoksije), oziroma subjektiven občutek laringospazma ali bronhospazma (brez stridorja ali piskanja). V takšnih primerih so sicer uporabili antihistaminike in bronhodilatatorje, vendar pa ti simptomi hitro minejo tudi brez zdravljenja. Pojavnost tega sindroma se zmanjša s podaljšanjem časa infundiranja (glejte poglavje 4.4). Med občasno opaženimi drugimi simptomi so spazem čeljusti/nehotene mišične kontrakcije/trzanje mišic/mioklonus, nenormalna koordinacija/nenormalna hoja/ataksija/motnje ravnotežja, občutek tiščanja/pritiska/nelagodja/bolečine v grlu ali prsnem košu.

Pojavijo se lahko tudi disfunkcije kranialnih živcev, v povezavi z zgoraj navedenimi dogodki ali pa se disfunkcije kranialnih živcev pojavijo kot posamezni dogodki, kot so ptoza, diplopija, afonija/disfonija, hripavost, včasih opisana kot paraliza glasilk, nenormalni občutki na jeziku, disartrijska, včasih opisana kot afazija, nevralgija trigeminusa/bolečina na obrazu/bolečina v očeh, zmanjšanje ostrine vida in nepravilnosti vidnega polja.

Med zdravljenjem z oksaliplatinom so poročali tudi o drugih nevroloških simptomih, kot so disartrijska, izguba globokih tetivnih refleksov in Lhermittov znak. Poročali so tudi o posameznih primerih vnetja vidnega živca.

Izkušnje neznane pogostnosti v obdobju po prihodu zdravila na trg

Konvulzije

Ishemične in hemoragične možganskožilne bolezni

Srčne bolezni

Izkušnje neznane pogostnosti v obdobju po prihodu zdravila na trg

Podaljšanje QT intervala, ki lahko vodi do ventrikularnih aritmij, vključno s Torsade de pointes, ki je lahko smrten (glejte poglavje 4.4).

Akutni koronarni sindrom, vključno z miokardnim infarktom in koronarnim arteriospazmom in angino pectoris pri bolnikih, zdravljenih z oksaliplatinom v kombinaciji s 5-FU in bevacizumabom.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Izkušnje neznane pogostnosti v obdobju po prihodu zdravila na trg
Laringospazem
Pljučnica in bronholitična pljučnica, vključno s smrtnimi izidi

Bolezni prebavil

Incidenca pri bolnikih (%), glede na stopnjo

Oksaliplatin in 5-FU/FA 85 mg/m² na vsaka 2 tedna	Zdravljenje metastatskega raka			Adjuvantno zdravljenje		
	Vse stopnje	St. 3	St. 4	Vse stopnje	St. 3	St. 4
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

Indicirani sta profilaksa in/ali zdravljenje z močnimi antiemetiki.

Huda driska/bruhanje lahko povzročita dehidracijo, paralitični ileus, zaporo črevesa, hipokaliemijo, metabolično acidozo in okvaro ledvic, še posebej, če se oksaliplatin uporablja v kombinaciji s 5-fluorouracilom (glejte poglavje 4.4).

Izkušnje neznane pogostnosti v obdobju po prihodu zdravila na trg
Intestinalna ishemija, vključno s smrtnimi izidi (glejte poglavje 4.4).
Razjeda in perforacija v prebavilih, ki sta lahko smrtni (glejte poglavje 4.4).
Ezofagitis.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

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

Sindrom sinusoidne obstrukcije jeter, znan tudi kot veno-okluzivna bolezen jeter, ali patološki znaki, povezani s takšnimi boleznimi jeter, vključno s hepatično angiomaso (*peliosis hepatis*), nodularno regenerativno hiperplazijo in perisinusoidno fibrozo. Klinični znaki so lahko portalna hipertenzija in/ali zvišanje vrednosti transaminaz.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Izkušnje neznane pogostnosti v obdobju po prihodu zdravila na trg
Rabdomioliza, vključno s smrtnimi izidi (glejte poglavje 4.4).

Bolezni kože in podkožnega tkiva

Izkušnje neznane pogostnosti v obdobju po prihodu zdravila na trg
Preobčutljivostni vaskulitis

Bolezni sečil

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Za oksaliplatin ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja se lahko pričakuje poslabšanje neželenih učinkov.

Zdravljenje

Potrebno je začeti spremljanje hematoloških parametrov ter uvesti simptomatsko zdravljenje.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), platinove spojine
Oznaka ATC: L01XA03

Mehanizem delovanja

Oksaliplatin je antineoplastična učinkovina, ki spada v skupino spojin na osnovi platine pri katerih atom platine tvori kompleks z 1,2-diaminocikloheksanom ("DACH") in oksalatno skupino.

Oksaliplatin je enojni 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 *in vitro* ter *in vivo* deluje tudi v različnih modelih, odpornih proti cisplatinu.

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

Mehanizem delovanja oksaliplatina še ni povsem pojasnjen, vendar pa študije tega mehanizma kažejo, da vodni derivati, ki nastanejo z biotransformacijo oksaliplatina, reagirajo z DNK. Tako nastanejo navzkrižne povezave med obema vijačnicama pa tudi znotraj posamezne vijačnice, kar moti sintezo DNK in je osnova za citotoksično in protitumorsko delovanje zdravila.

Klinična učinkovitost in varnost

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

- V okviru zdravljenja prve izbire so v primerjalni študiji faze III EFC2962 z dvema krakoma naključno razporedili 420 bolnikov bodisi v skupino, ki je prejela samo 5-FU/FA (LV5FU2,

N=210) ali v skupino, ki je prejela oksaliplatin v kombinaciji s 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210).

- Pri predhodno zdravljenih bolnikih so v primerjalni študiji faze III EFC4584 s tremi kraki naključno razvrstili 821 bolnikov, neodzivnih na kombinacijo irinotekana (CPT-11) s 5-FU/FA, in sicer bodisi v skupino, ki je prejela samo 5-FU/FA (LV5FU2, N=275), v skupino, ki je prejela samo oksaliplatin (N=275), ali pa v skupino, ki je prejela kombinacijo oksaliplatina s 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271).
- Nazadnje so v nenadzorovano študijo faze II EFC2964 vključili bolnike, neodzivne na zdravljenje samo s 5-FU/FA, ki so jih zdravili s kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, N=57).

Dve randomizirani klinični preskušanja, EFC2962 s terapijo prve izbire in EFC4584 pri predhodno zdravljenih bolnikih, sta pokazali pomembno večji delež odziva in daljše preživetje brez napredovanja bolezni (PBN; *PFS - progression free survival*) glede na čas do napredovanja bolezni (ČDN; *TTP - time to progression*) kot pri zdravljenju s samo 5-FU/FA. V študiji EFC4584, izvedeni pri predhodno zdravljenih neodzivnih bolnikih, razlika v medianem skupnem preživetju (SP; *OS - overall survival*) med kombinacijo oksaliplatin in 5-FU/FA ni bila statistično pomembna.

Stopnja odziva pri FOLFOX4 v primerjavi z LV5FU2

Delež odziva, % (95 % interval zaupanja-IZ) Neodvisni radiološki pregled, analiza ZNZ (z namero zdravljenja)	LV5FU2	FOLFOX4	Monoterapija z oksaliplatinom
Zdravljenje prve izbire EFC2962 Ocena odziva vsakih 8 tednov	22 (16-27)	49 (42-56)	n.s.*
Vrednost p = 0,0001			
Predhodno zdravljeni bolniki EFC4584 (neodzivni na CPT-11 + 5-FU / FA) Ocena odziva vsakih 6 tednov	0,7 (0,0-2,7))	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2- 3,2)
Vrednost p < 0,0001			
Predhodno zdravljeni bolniki EFC2964 (neodzivni na 5-FU / FA) Ocena odziva vsakih 12 tednov	n.s.*	23 (13-36)	n.s.*

* n.s.: Navedba smiselno ni potrebna.

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

Mediano PBN/ČDN, meseci (95 % IZ) neodvisen radiološki pregled, analiza ZNZ	LV5FU2	FOLFOX4	Monoterapija z oksaliplatinom
Zdravljenje prve izbire EFC2962 (PBN)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	n.s.*
Vrednost p (log-rank) = 0,0003			
Predhodno zdravljeni bolniki EFC4584 (ČDN) (neodzivni na	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)

CPT-11 + 5-FU/FA)			
	Vrednost p (log-rank) < 0,0001		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC2964 (neodzivni na 5-FU/FA)	n.s.*	5,1 (3,1-5,7)	n.s.*

* n.s.: Navedba smiselno ni potrebna.

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

Mediano SP, meseci (95 % IZ) Analiza ZNZ	LV5FU2	FOLFOX4	Monoterapija z oksaliplatinom
Zdravljenje prve izbire EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NU*
	Vrednost p (log-rank) = 0,12		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC4584* (neodzivni na CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3 – 9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Vrednost p (log-rank) = 0,09		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC2964 (neodzivni na 5-FU/FA)	n.s.*	10,8 (9,3-12,8)	n.s.*

* n.s.: Navedba smiselno ni potrebna.

Med predhodno zdravljenimi bolniki (EFC4584), ki so bili izhodiščno simptomatski, so se z boleznijo povezani simptomi pomembno bolj izboljšali pri večjem deležu tistih, ki so dobivali oksaliplatin in 5-FU/FA, v primerjavi s tistimi, ki so dobivali samo 5-FU/FA (27,7 % v primerjavi s 14,6 %, p = 0,0033).

Pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni (EFC2962), med zdravljenima skupinama ni bilo statistične razlike v kakovosti življenjskih dimenzij. Vendar so bili rezultati ovrednotenja kakovosti življenja v kontrolnem kraku na splošno boljši, kar zadeva merjenje celotnega zdravstvenega stanja in bolečin, in slabši v oksaliplatinskem kraku, kar zadeva navzeo in bruhanje.

Pri adjuvantnem zdravljenju so v primerjani študiji faze III MOSAIC (EFC3313), naključno razporedili 2246 bolnikov (899 v stadiju II/ B2 po Dukesu in 1347 v stadiju III/ C po Dukesu) po popolni resekciji primarnega tumorja raka kolona. Bolnike so naključno razporedili bodisi na skupino zdravljenjo samo s 5-FU/FA (LV5FU2, n = 1123, B2/C = 448/675) bodisi na skupino zdravljenjo s kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 1123, B2/C = 451/672).

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

Krak zdravljenja	LV5FU2	FOLFOX4
Delež 3-letnega preživetja brez boleznih (95 % IZ)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Razmerje tveganj (95 % IZ)	0,76 (0,64-0,89)	
Stratificirani log-rank test	p=0,0008	

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

Študija je pokazala pomembno izboljšanje 3-letnega preživetja brez bolezni (glede na celoto) v skupini zdravljeni s kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4) v primerjavi s skupino zdravljeno samo s 5-FU/FA (LV5FU2).

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

Stadij bolezni bolnika	Stadij II (B2 po Dukesu)		Stadij III (C po Dukesu)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Krak zdravljenja				
Delež 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 tveganj (95 % IZ)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Stratificirani log-rank test	p=0,151		p=0,002	

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

Skupno preživetje (analiza ZNZ)

V času analize 3-letnega preživetja brez bolezni, kar je bil osnovni cilj preskušanja MOSAIC, je bilo še vedno živih 85,1 % bolnikov v kraku FOLFOX4, v primerjavi s 83,8 % bolnikov iz kraka LV5FU2. To pomeni 10 % skupno zmanjšanje tveganja za umrljivost (gledano na celoto) v prid zdravljenju FOLFOX4, ki pa ni bilo statistično značilno (razmerje tveganj = 0,90).

Vrednosti za krak FOLFOX4 v primerjavi s krakom LV5FU2 so bile: 92,2 % v primerjavi z 92,4 % v podskupini bolnikov s stadijem II (B2 po Dukesu) (razmerje tveganj = 1,01) in 80,4 % v primerjavi z 78,1 % v podskupini bolnikov s stadijem III (C po Dukesu) (razmerje tveganj = 0,87).

Pediatrična populacija

Monoterapija z oksaliplatinom je bila ovrednotena pri pediatrični populaciji v dveh študijah faze I (69 bolnikov) in dveh študijah faze II (166 bolnikov). Skupno je bilo zdravljenih 235 pediatričnih bolnikov (starih od 7 mesecev do 22 let) s čvrstimi tumorji. Učinkovitosti monoterapije z oksaliplatinom pri zdravljenju pediatrične populacije niso dokazali. V obeh študijah faze II je bilo vključevanje novih bolnikov ustavljeno zaradi pomanjkanja odzivnosti tumorjev.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Farmakokinetika posameznih zdravilnih učinkovin ni bila določena. Farmakokinetika ultrafiltrabilne platine, ki predstavlja mešanico vseh nevezanih, aktivnih in neaktivnih oblik platine, po 2-urni infuziji oksaliplatina v odmerku 130 mg/m² na vsake tri tedne v 1 do 5 ciklih in oksaliplatina v odmerku 85 mg/m² na vsaka dva tedna v 1 do 3 ciklih, je bila naslednja:

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

Odmerek	C _{max}	AUC ₀₋₄₈	AUC	t _{1/2α}	t _{1/2β}	t _{1/2γ}	V _{ss}	CL
	µg/ml	µg*h/ml	µg*h/ml	h	h	h	l	l/h

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

Povprečni vrednosti AUC₀₋₄₈, in C_{max} sta bili določeni v 3. ciklu (85 mg/m²) ali v 5. ciklu (130 mg/m²).

Povprečne vrednosti AUC, V_{ss} in CL so bile določene v 1. ciklu.

Vrednosti C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} in CL so bile določene z nerazdelčno analizo.

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

Po 2-urni infuziji je 15 % aplicirane platine prisotne v sistemske obtoke, preostalih 85 % pa se hitro porazdeli v tkiva ali izloči s sečem. Zaradi ireverzibilne vezave na eritrocite in plazmo je razpolovni čas platine v teh tkivih (matrikah) podoben času naravne premene (razmerje med razgradnjo in tvorbo) eritrocitov in serumskega albumina. Pri aplikaciji odmerka 85 mg/m² na vsaka dva tedna ali odmerka 130 mg/m² na vsake tri tedne v ultrafiltratu plazme niso opazili kopičenja zdravila, stanje dinamičnega ravnovesja pa je bilo v tem tkivu (matriki) doseženo v 1. ciklu. Inter- in intra- individualna variabilnost sta na splošno nizki.

Biotransformacija

Velja mnenje, da biotransformacija zdravila *in vitro* temelji na neencimski razgradnji. Ni dokazov za presnovo diaminocikloheksanskega (DACH) obroča s pomočjo citokroma P₄₅₀.

Biotransformacija oksaliplatina pri bolnikih je obsežna. Na koncu 2-urne infuzije v ultrafiltratu plazme niso zaznali zdravilne učinkovine v nespremenjeni obliki. Ob poznejših časovnih točkah so v sistemske krvnem obtoku ugotovili več citotoksičnih produktov biotransformacije, vključno z monokloro-, dikloro- in diakvo-DACH platino, ter številnimi neaktivnimi konjugati.

Izločanje

Platina se izloča predvsem z urinom in se večinoma odstrani iz telesa v 48 urah po aplikaciji zdravila.

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

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic na razpoložljivost oksaliplatina je bil ovrednoten pri bolnikih z različnimi stopnjami delovanja ledvic. Bolniki kontrolne skupine, ki je zajemala bolnike z normalnim delovanjem ledvic, (CLCr > 80 ml/min, n=12), ter bolniki iz skupine z blago (CLCr = 50 do 80 ml/min, n=13) in zmerno okvaro ledvic (CLCr= 30 do 49 ml/min, n=11) so prejeli oksaliplatin v odmerku 85 mg/m². Bolniki s hudo okvaro ledvic (CLCr < 30 ml/min, n=5) so prejeli oksaliplatin v odmerku 65 mg/m². Mediana izpostavljenost je trajala 9, 4, 6 in 3 cikle, farmakokinetični podatki, pridobljeni po prvem ciklu, pa se nanašajo na 11, 13, 10 in 4 bolnike (v tem vrstnem redu).

Opazili so povečanje AUC plazemskega ultrafiltrata (PUF - *plasma ultrafiltrate*) platine, povečanje razmerja med AUC in odmerkom (AUC/odmerek) ter zmanjšanje celotnega in ledvičnega očistka ter zmanjšanje V_{ss}, še posebej pri skupini bolnikov s hudo okvaro ledvic (majhno število bolnikov). Ocenjene povprečne vrednosti razmerja AUC/odmerek pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic v primerjavi z razmerjem AUC/odmerek pri kontrolni skupini bolnikov z normalnim delovanjem ledvic

(določenih z 90 % IZ) so bile 1,36 (1,08; 1,71) pri bolnikih z blago okvaro ledvic, 2,34 (1,82; 3,01) pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic in 4,81 (3,49; 6,64) pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Izločanje oksaliplatina je pomembno povezano z očistkom kreatinina. Celotni očistek (CL) PUF platine je bil 0,74 (0,59; 0,92) pri bolnikih z blago okvaro ledvic, 0,43 (0,33; 0,55) pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic in 0,21 (0,15; 0,29) pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Vrednosti za Vss pa so bile 0,52 (0,41; 0,65) pri bolnikih z blago okvaro ledvic, 0,73 (0,59; 0,91) pri bolnikih z zmerno in 0,27 (0,20; 0,36) pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Celotni telesni očistek PUF platine se je torej zmanjšal 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 se je pri bolnikih z okvaro ledvic zmanjšal za 30 % pri blagi, 65 % pri zmerni in 84 % pri hudi okvari ledvic v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic.

Do povečanja beta razpolovnega časa PUF platine z naraščajočo stopnjo okvare ledvic je prišlo predvsem v skupini bolnikov s hudo okvaro ledvic. Kljub majhnemu številu bolnikov s hudo okvaro ledvic so izsledki te študije pomembni pri predpisovanju oksaliplatina bolnikom s hudo okvaro ledvic in se jih mora upoštevati pri predpisovanju oksaliplatina bolnikom z okvaro ledvic (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Med tarčnimi organi, ki so jih preučevali v predkliničnih študijah z enkratnimi in večkratnimi odmerki pri različnih živalskih vrstah (miši, podgane, psi in/ali opice), so: kostni mozeg, prebavila, ledvice, moda, živčevje in srce. Škodljivi učinki na tarčne organe, ki so jih opazili pri živalih, so skladni s tistimi, ki jih povzročajo druga zdravila s platino in citotoksična zdravila, ki poškodujejo DNK, in se jih uporablja za zdravljenje raka pri človeku, z izjemo učinkov na srce. Učinke na srce so opazili le pri psih, vključevali pa so elektrofiziološke motnje s fibrilacijo prekatov s smrtnim izidom.

Kardiotoksičnost se smatra za vrstno specifični toksični učinek pri psih, ne le zato, ker so jo opazili samo pri psih, vendar tudi zato, ker so ljudje dobro prenesli odmerke podobne odmerkom, ki so povzročili smrtne kardiotoksične učinke pri psih (150 mg/m²). Predklinične študije izvedene na podganjih senzoričnih nevronih kažejo, da je pojav akutnih nevrosenzoričnih simptomov, povezanih z uporabo oksaliplatina, lahko posledica delovanja na napetostno odvisne Na⁺ kanalčke.

Oksaliplatin je na sesalskih testnih sistemih deloval mutageno in klastogeno. Pri podganah je imel škodljive učinke na zarodke in plodove. Oksaliplatin velja za verjetno kancerogeno snov, čeprav študije kancerogenosti niso bile izvedene.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Razredčenega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili v isti infuzijski vreči ali isti infuzijski cevki. Po navodilih za uporabo, opisanih v poglavju 6.6, lahko oksaliplatin dajemo sočasno s folinsko kislino (FA) po infuzijski liniji z nastavkom v obliki črke Y.

- NE mešajte z alkalnimi zdravili ali raztopinami, zlasti ne s 5-fluorouracilom (5-FU) in s pripravki folinske kisline (FA), ki kot pomožno snov vsebujejo trometamol in z drugimi zdravilnimi učinkovinami v obliki trometamolijevih soli. Alkalna zdravila ali raztopine neugodno vplivajo na stabilnost oksaliplatina (glejte poglavje 6.6).

- NE redčite oksaliplatina s fiziološko raztopino ali z drugimi raztopinami, ki vsebujejo kloridne ione (vključno s kalcijevimi, kalijevimi ali natrijevimi kloridi).
- NE mešajte z drugimi zdravili v isti infuzijski vreči ali v isti infuzijski liniji (glejte poglavje 6.6 za navodila o sočasni uporabi s folinsko kislino).
- NE uporabljajte injekcijskega pribora, ki vsebuje aluminij.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 2 leti

Dokazano je bilo, da je raztopina, pripravljena v 5 % raztopini glukoze (50 mg/ml), kemijsko in fizikalno stabilna 48 ur, če se jo shranjuje pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, in 24 ur, če se jo hrani na 25 °C.

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

Če se je ne uporabi takoj po pripravi, so čas shranjevanja med uporabo in razmere pred uporabo odgovornost uporabnika. Čas shranjevanja načeloma ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen če je bilo razredčenje opravljeno v nadzorovanih, validiranih, aseptičnih razmerah.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo ne zahteva nobenih posebnih pogojev shranjevanja. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Dvajset mililitrska, prozorna, steklena viala iz stekla tipa I, z zamaškom iz bromobutila in sivo snemno zaporko iz aluminija vsebuje 10 ml koncentrata.

Dvajset mililitrska, prozorna, steklena viala iz stekla tipa I, z zamaškom iz bromobutila in rdečo snemno zaporko iz aluminija vsebuje 20 ml koncentrata.

Petdeset mililitrska, prozorna, steklena viala iz stekla tipa I, z zamaškom iz bromobutila in sivo snemno zaporko iz aluminija vsebuje 40 ml koncentrata.

Velikost pakiranja: 1 viala v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Navodila za ravnanje z zdravilom

Zdravstveno osebje mora pri uporabi tega citotoksičnega zdravila upoštevati vse potrebne previdnostne ukrepe in tako zagotoviti zaščito zdravstvenega delavca in njegovega okolja.

Raztopine citotoksičnih zdravil za infundiranje mora pripravljati ustrezno usposobljeno in specializirano osebje, ki pozna uporabljena zdravila. Raztopine je treba pripravljati v pogojih, ki ohranjajo integriteto zdravila in zaščito okolja, še posebej pa zaščito osebja, ki ravna s temi zdravili, in v skladu z bolnišničnimi predpisi. Raztopine je treba pripravljati v posebnem, le za to namenjenem prostoru, v katerem je prepovedano kaditi, jesti ali piti.

Zdravstveno osebje mora imeti na voljo ustrezno opremo za ravnanje s tovrstnimi zdravili, predvsem halje z dolgimi rokavi, zaščitne maske, pokrivala, zaščitna očala, sterilne rokavice za enkratno uporabo, zaščitna pregrinjala za delovno površino, vsebnike in zbirne vrečke za odpadke.

Z izločki in izbruhano vsebino je treba ravnati previdno.

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

Vsak poškodovani vsebnik je treba obravnavati z enako previdnostjo; obravnavati ga je potrebno kot kontaminirani odpadek.

Kontaminirane odpadke je treba sežgati v primerno označenih trdnih vsebnikih. Glejte poglavje "Odstranjevanje zdravila" v nadaljevanju.

Če pride koncentrat ali raztopina za infundiranje oksaliplatina v stik s kožo ali s sluznicami, morate prizadeti predel nemudoma in temeljito sprati z vodo.

Posebni previdnostni ukrepi za dajanje zdravila

- NE uporabljajte injekcijskega pribora, ki vsebuje aluminij.
- NE aplicirajte nerazredčenega zdravila.
- Za redčenje smete uporabiti le 5 % raztopino glukoze (50 mg/ml) za infundiranje. Raztopine za infundiranje NE smete pripraviti ali redčiti z natrijevim kloridom ali z drugimi raztopinami, ki vsebujejo kloride.
- NE mešajte s katerimi koli drugimi zdravili v isti infuzijski vreči ali jih aplicirajte sočasno skozi isto infuzijsko linijo.
- NE mešajte z alkalnimi zdravili ali raztopinami, še posebej ne s 5-fluorouracilom (5-FU), s pripravki folinske kisline (FA), ki kot pomožno snov vsebujejo trometamol, in z drugimi učinkovinami v obliki trometamolijevih soli. Alkalna zdravila ali raztopine neugodno vplivajo na stabilnost oksaliplatina.

Navodila za uporabo zdravila s folinsko kislino (FA) (v obliki kalcijevega ali dinatrijevega folinata)
Oksaliplatin 85 mg/m² intravenska infuzija v 250 do 500 mililitrih 5 % raztopine glukoze (50 mg/ml) se daje sočasno z intravensko infuzijo folinske kisline (FA) v 5 % (50 mg/ml) raztopini glukoze v času od 2 do 6 ur skozi infuzijsko linijo z nastavkom v obliki črke Y, ki se namesti tik pred mesto infundiranja.

Teh dveh zdravil se ne sme mešati v isti infuzijski vreči. Folinska kislina (FA) ne sme kot pomožno snov vsebovati trometamol. Razredči se jo lahko le z izotonično 5 % raztopino glukoze (50 mg/ml). V nobenem primeru se je ne sme redčiti z alkalnimi raztopinami, raztopino natrijevega klorida ali raztopinami, ki vsebujejo kloride.

Navodila za uporabo s 5-fluorouracilom

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

Po aplikaciji oksaliplatina morate infuzijsko cevko najprej sprati, šele nato se lahko bolniku aplicira 5-fluorouracil (5-FU).

Redčenje za intravensko infundiranje

Iz vial (vial) povlecite potrebno količino koncentrata in ga nato razredčite z 250 do 500 mililitri 5 % raztopine glukoze (50 mg/ml), da dobite koncentracijo oksaliplatina med 0,20 mg/ml in 0,70 mg/ml. Fizikalno-kemijska stabilnost raztopine oksaliplatina je bila dokazana v razponu koncentracij od 0,20 mg/ml do 2,0 mg/ml.

Aplicirajte v obliki intravenske infuzije.

Dokazano je bilo, da je raztopina, pripravljena v 5 % raztopini glukoze (50 mg/ml), kemijsko in fizikalno stabilna 48 ur, če se jo shranjuje pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, in 24 ur, če se jo hrani na 25 °C.

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

Če se raztopine ne uporabi takoj po pripravi, so čas shranjevanja med uporabo in razmere pred uporabo odgovornost uporabnika. Čas shranjevanja načeloma ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen če je bilo razredčenje opravljeno v nadzorovanih, validiranih, aseptičnih razmerah.

Pred uporabo morate raztopino vizualno pregledati. Uporabiti smete le prozorno raztopino brez vidnih delcev.

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Vso neuporabljeno raztopino za infundiranje je potrebno zavreči (glejte poglavje "Odstranjevanje zdravila" v nadaljevanju).

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

Kompatibilnost raztopine oksaliplatina za infundiranje je bila preskušena v reprezentativnih kompletih za aplikacijo, na osnovi PVC.

Infuzija

Uporaba oksaliplatina ne zahteva predhodne hidracije.

Oksaliplatin, razredčen v 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze, tako da dobljena koncentracija ni manjša od 0,20 mg/ml, je treba infundirati skozi centralno vensko linijo ali v periferno veno v času od 2 do 6 ur. Če se oksaliplatin uporablja skupaj s 5-fluorouracilom (5-FU), je treba najprej infundirati oksaliplatin in šele nato 5-fluorouracil (5-FU).

Odstranjevanje zdravila

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

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francija

8 ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/01149/001-003

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15.10.2012
Datum zadnjega podaljšanja: 27.03.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30.8.2019