

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

Oksaliplatin Strides Arcolab International 5 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

50 mg viala: Ena viala vsebuje 50 mg oksaliplatina za rekonstitucijo v 10 ml vehikla.

100 mg viala: Ena viala vsebuje 100 mg oksaliplatina za rekonstitucijo v 20 ml vehikla.

En ml rekonstituirane raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg oksaliplatina.

Ena 50 mg viala vsebuje 450 mg laktoze monohidrat.

Ena 100 mg viala vsebuje 900 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

prašek za raztopino za infundiranje  
bel liofiliziran prašek ali pogača

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

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

- adjuvantno zdravljenje III. stadija (C po Dukesu) raka debelega črevesa po popolni resekciji primarnega tumorja
- zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka.

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Raztopine za infuzije, ki vsebujejo citotoksične snovi, mora pripravljati ustrezno strokovno usposobljeno osebje, ki dobro pozna uporabljeno zdravilo, pri čemer morajo biti v skladu s predpisi bolnišnice izpolnjeni pogoji, ki zagotavljajo nepoškodovanost zdravila, zaščito okolja in še posebej zaščito delavcev, ki ravnaajo z zdravili. Bolnišnica mora v ta namen rezervirati poseben namenski prostor, v katerem je prepovedano kaditi, jesti ali piti (glejte poglavje 6.6).

## Odmerjanje

### **SAMO ZA ODRASLE**

Priporočeni odmerek oksaliplatina pri adjuvantnem zdravljenju je 85 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, ki ga bolnik prejema v obliki intravenozne infuzije enkrat na vsaka dva tedna po 12 ciklov (6 mesecev).

Priporočeni odmerek oksaliplatina pri zdravljenju metastatskega kolorektalnega raka je 85 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, ki ga bolnik prejema intravensko s ponovitvami enkrat na vsaka dva tedna, do napredovanja bolezni, ali dokler toksičnost ne doseže nesprejemljive ravni.

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

### **Oksaliplatin se vedno daje pred pred fluoropirimidini, t.j. 5-fluorouracilom (5FU).**

Oksaliplatin se daje v obliki intravenske infuzije, ki traja od 2 do 6 ur. Oksaliplatin se razredči v 250 do 500 ml 5% (50 mg/ml) raztopine glukoze, s čimer dosežemo koncentracijo med 0,20 mg/ml in 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml je največja koncentracija oksaliplatina pri odmerku 85 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, ki je bila do sedaj uporabljena v klinični praksi.

Oksaliplatin se uporablja predvsem v kombinaciji z režimi odmerjanja, pri katerih bolniki 5-fluorouracil prejema v obliki kontinuirane infuzije. Pri dvotedenskem zdravljenju so bolniki 5-fluorouracil prejeli tako v obliki bolusa kot v obliki kontinuirane infuzije.

### Posebne skupine bolnikov

#### *- Ledvična okvara:*

Bolniki s hudo ledvično okvaro ne smejo prejemati oksaliplatina (glejte poglavje 4.3 in 5.2). Pri bolnikih z blago ali zmerno obliko ledvične okvare je priporočeni odmerek oksaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup> telesne površine (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *- Jetrna okvara:*

V klinični študiji faze I, ki je zajela bolnike z različnimi stopnjami okvare jeter, sta bili pogostost in resnost bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov pred začetkom zdravljenja povezani z napredovanjem bolezni in poslabšanjem rezultatov jetrnih testov glede na izhodišče. V času kliničnega razvoja bolnikom z motnjami v delovanju ledvic niso prilagajali odmerkov.

#### *- Starejši bolniki:*

Pri bolnikih, starejših od 65 let, ki so prejeli oksaliplatin v obliki monoterapije ali v kombinaciji s 5-fluorouracilom (5FU), niso opazili povečane hude toksičnosti. Tako pri starejših bolnikih ni potrebno prilagajati odmerka.

---

- *Pediatrična skupina bolnikov:*

Ustreznih indikacij za uporabo oksaliplatina pri otrocih ni. Učinkovitost monoterapije z oksaliplatinom pri pediatričnih bolnikih s trdnimi tumorji ni bila ugotovljena (glejte poglavje 5.1).

#### Način uporabe

Oksaliplatin se odmerja v obliki intravenske infuzije.

Odmerjanje oksaliplatina ne zahteva predhodne hidracije.

Oksaliplatin razredčen v 250 do 500 ml 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze z minimalno koncentracijo 0,20 mg/ml je potrebno odmeriti skozi centralno vensko linijo ali periferno veno v trajanju od 2 do 6 ur. Bolnik mora vedno najprej prejeti oksaliplatin, šele nato lahko sledi infuzija 5-fluorouracila (5FU).

V primeru ektravazacije je potrebno infundiranje nemudoma prekiniti.

#### Navodila za uporabo:

Oksaliplatin je potrebno pred uporabo najprej rekonstituirati in nato razredčiti.

Za rekonstitucijo zamrznjenega in posušenega zdravila se lahko uporabi le 5% (50 mg/ml) raztopina glukoze ali voda za injekcije.

Za nadaljnje redčenje se lahko uporabi le 5% (50 mg/ml) raztopina glukoze (glejte poglavje 6.6).

### **4.3 Kontraindikacije**

Oksaliplatin je kontraindiciran pri bolnikih/bolnicah, ki:

- imajo v anamnezi preobčutljivost na oksaliplatin ali katero drugo od pomožnih snovi.
- dojijo.
- imajo pred prvim odmerjanjem zdravila mielosupresijo, t.j. izhodiščno število nevtrofilcev  $<2 \times 10^9 / l$  in/ali število trombocitov  $<100 \times 10^9 / l$ .
- imajo pred prvim odmerjanjem zdravila periferno senzorično nevropatijo s funkcionalno okvaro.
- imajo hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min) (glejte poglavje 5.2).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Uporaba oksaliplatina je dovoljena le na specializiranih onkoloških oddelkih in mora potekati pod nadzorom izkušenega onkologa.

### Ledvična okvara

Bolnike z blago ali zmerno ledvično okvaro je potrebno skrbno spremljati, da ne bi morda prišlo do neželene reakcije, prav tako pa je potrebno odmerke prilagajati glede na toksičnost (glejte poglavje 5.2).

### Preobčuljivostne alergijske reakcije

Bolnike z anamnezo alergijskih reakcij na druga zdravila, ki vsebujejo platino, je treba skrbno spremljati za morebiten pojav alergijskih simptomov. V primeru anafilaktične reakcije je treba infundiranje nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje. Ponovno odmerjanje oksaliplatina pri takšnih bolnikih je kontraindicirano. Pri vseh spojinah platine so poročali o navzkrižnih reakcijah, ki so bile v nekaterih primerih usodne.

V primeru ekstravazacije oksaliplatina je potrebno infundiranje nemudoma prekiniti in uvesti lokalno simptomatsko zdravljenje.

### Nevrološki simptomi

Toksične učinke oksaliplatina na živčevje je potrebno skrbno spremljati, zlasti če ga uporabljamo sočasno s drugimi specifičnimi nevrotoksičnimi zdravili. Pred vsakim dajanjem zdravila in tudi kasneje je potrebno večkrat opraviti nevrološki pregled.

Bolnikom, pri katerih se med dvourni infuzijo ali nekaj ur po njej pojavi akutna laringofaringealna disestezija (glejte poglavje 4.8), je potrebno pri naslednjem obisku oksaliplatin odmeriti v obliki šesturne infuzije.

### Periferna nevropatija

Če se pojavijo nevrološki simptomi (parestezija, disestezija), je potrebno glede na trajanje in izrazitost teh simptomov upoštevati naslednja priporočila v zvezi s prilagajanjem odmerkov oksaliplatina:

- če trajajo simptomi dlje kot sedem dni in so moteči, je treba naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšati s  $85 \text{ mg/m}^2$  na  $65 \text{ mg/m}^2$  (metastatsko zdravljenje) ali na  $75 \text{ mg/m}^2$  (adjuvantno zdravljenje).
- če traja parestezija brez funkcionalne okvare do naslednjega ciklusa, je treba naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšati s  $85 \text{ mg/m}^2$  na  $65 \text{ mg/m}^2$  (metastatsko zdravljenje) ali na  $75 \text{ mg/m}^2$  (adjuvantno zdravljenje).
- če traja parestezija s funkcionalno okvaro do naslednjega ciklusa, je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti.
- če se ti simptomi po prenehanju zdravljenja z oksaliplatinom izboljšajo, je mogoča ponovna uvedba zdravljenja.

Bolnike je potrebno seznaniti z možnostjo, da bodo simptomi periferne senzorične nevropatije prisotni tudi po koncu zdravljenja. Lokalne zmerne parestezije ali parestezije, ki motijo izvajanje določenih aktivnosti, lahko trajajo tudi do treh let po končanem adjuvantnem zdravljenju.

### Sindrom reverzibilne posterirone levkoencefalopatije (RPLS)

Pri bolnikih, ki so prejeli oksaliplatin v kombinaciji s kemoterapijo, so poročali o primerih sindroma reverzibilne posterirone levkoencefalopatije (RPLS, poznan tudi kot PRES – Posteriori Reverzibilni Encefalopatični Sindrom). Sindrom reverzibilne posterirone levkoencefalopatije je redka oblika reverzibilnega in hitro napredujočega nevrološkega stanja, kamor spadajo epileptični napadi, povišan krvni tlak, glavoboli, zmedenost, slepota ter druge motnje vida in nevrološke motnje (glejte poglavje 4.8). Diagnoza sindroma reverzibilne posterirone levkoencefalopatije se potrdi s slikanjem možganov, po možnosti na podlagi MR (magnetna resonanca).

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

Gastrointestinalna toksičnost, ki se kaže v obliki navzee in bruhanja, zahteva profilaktično in/ali terapevtsko antiemetično zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Huda driska/bruhanje, zlasti kadar bolnik prejema oksaliplatin v kombinaciji s 5-fluorouracilom (5FU), lahko povzroči dehidracijo, paralitični ileus, zaporo črevesa, hipokaliemijo, presnovno acidozo in ledvično okvaro.

Če pride do hematološke toksičnosti (nevtrofilci  $<1,5 \times 10^9/l$  ali trombociti  $<50 \times 10^9/l$ ), je potrebno naslednji odmerek zdravila odložiti, dokler se hematološke vrednosti ne vrnejo na sprejemljivo raven. Pred začetkom zdravljenja ter pred vsakim novim ciklusom je potrebno opraviti celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko.

Zato da lahko v primeru težav nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, je potrebno bolnike seznaniti s tem, da se lahko po prejemu oksaliplatina in 5-fluorouracila pojavijo: driska/bruhanje, mukozitis/stomatitis in nevtropenija. Če se pojavi mukozitis/stomatitis, ne glede na to, ali ga spremlja nevtropenija ali ne, je treba z naslednjim odmerkom počakati, dokler se mukozitis/stomatitis ne zmanjša na 1. ali nižjo stopnjo in/ali dokler ni število nevtrofilcev  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ .

Če bolniki prejemajo oksaliplatin v kombinaciji s 5-fluorouracilom (s folinsko kislino ali brez nje), je potrebno za toksične učinke, povezane s 5-fluorouracilom, upoštevati običajne prilagoditve odmerka.

Če se pojavijo driska 4. stopnje, nevtropenija 3-4. stopnje (nevtrofilci  $<1,0 \times 10^9/l$ ), trombocitopenija 3-4. stopnje (trombociti  $<50 \times 10^9/l$ ), je potrebno - ob ustreznem zmanjšanju odmerka 5-fluorouracila - odmerek oksaliplatina zmanjšati s  $85 \text{ mg/m}^2$  na  $65 \text{ mg/m}^2$  telesne površine (metastatsko zdravljenje) ali na  $75 \text{ mg/m}^2$  telesne površine (adjuvantno zdravljenje).

### Težave s pljuči

V primeru nepojasnjenih dihalnih simptomov, kot so neproduktivni kašelj, dispneja, krepitacije ali radiološko ugotovljeni pljučni infiltrati, je treba zdravljenje z oksaliplatinom začasno prekiniti, dokler na podlagi nadaljnjih pljučnih preiskav ne izključijo intersticijske bolezni pljuč ali pljučne fibroze (glejte poglavje 4.8).

### Težave z jetri

V primeru neobičajnih rezultatov testov jetrne funkcije ali portalne hipertenzije, ki niso očitna posledica jetrnih metastaz, je potrebno upoštevati možnost zelo redkih primerov jetrnih vaskularnih motenj, pogojenih z jemanjem zdravila.

### Nosečnost

Za uporabo v nosečnosti glejte poglavje 4.6.

### Plodnost

V predkliničnih študijah so opazili genotoksične učinke oksaliplatin. Ker ima lahko oksaliplatin ireverzibilen vpliv na plodnost, je priporočeno, da moški, ki se zdravijo z oksaliplatinom, v času zdravljenja in v obdobju šestih mesecev po koncu zdravljenja ne zaplodijo otroka, ter da se pred začetkom zdravljenja posvetujejo o možnosti shranitve sperme. Ženske med zdravljenjem z oksaliplatinom ne smejo zanositi in morajo uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

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

Pri bolnikih, ki so prejeli oksaliplatin v enkratnem odmerku  $85 \text{ mg/m}^2$  neposredno pred infuzijo 5-fluorouracila, se raven izpostavljenosti 5-fluorouracilu ni spremenila.

Pri raziskavah *in vitro* niso opazili pomembnejših sprememb v vezavi oksaliplatin na plazemske beljakovine v povezavi z naslednjimi zdravili: eritromicin, salicilati, granisetron, paklitaksel in natrijev valproat.

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

### Ženske v rodni dobi/kontracepcija

V prekliničnih študijah so opazili genotoksične učinke. Zato moškim, ki se zdravijo z oksaliplatinom, svetujemo, da med zdravljenjem in v obdobju šestih mesecev po koncu zdravljenja ne zaplodijo otroka.

Prav tako ženske v času zdravljenja in v obdobju štirih mesecev po zdravljenju ne smejo zanositi in morajo uporabljati kontracepcijsko zaščito.

### Nosečnost

Trenutno ni na voljo podatkov o varnosti zdravila med nosečnostjo. Študije na živalih so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Glede na rezultate študij pri živalih in na farmakološko dejavnost spojine je uporaba oksaliplatin med nosečnostjo odsvetovana, še posebej v prvem tromesečju. Uporaba oksaliplatin pride v poštev šele po preučitvi razmerja med koristjo in tveganjem za plod in po predhodnem soglasju bolnice.

### Dojenje

Izločanja oksaliplatin v materino mleko niso preučevali. Dojenje je v času zdravljenja z oksaliplatinom kontraindicirano.

**Plodnost**

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

Glede na farmakološko dejavnost spojine lahko oksaliplatin povzroča neplodnost. Bolniki moškega spola naj se zato posvetujejo o možnosti shranitve sperme.

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

Študije o vplivu zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Ker pa pri zdravljenju z oksaliplatinom obstaja povečano tveganje za vrtoglavico, navzeo, bruhanje in druge nevrološke simptome, ki vplivajo na hojo in ravnotežje, lahko ima to blag ali zmeren učinek na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Na sposobnost bolnikov za vožnjo in upravljanje s stroji lahko vplivajo tudi težave z vidom, kot je npr. prehodna izguba vida (reverzibilno stanje po koncu zdravljenja). Glede na zgoraj povedano, je potrebno bolnike seznaniti s tem, kakšen vpliv lahko ima zdravilo na njihovo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

**4.8 Neželeni učinki**

Najpogostejši neželeni učinki oksaliplatina v kombinaciji s 5-fluorouracilom/folinsko kislino (5FU/FA) so bili povezani s prebavili (driska, navzea, bruhanje in mukozitis), hematološki (nevtropenija, trombocitopenija) in nevrološki (akutna in od kumulativnega odmerka odvisna periferna senzorična nevropatija). Na splošno so bili ti neželeni učinki pogostejši in hujši pri kombinaciji oksaliplatina in 5-FU/FA kot med samostojno uporabo 5-FU/FA.

V spodnji preglednici navedene pogostosti so bile ugotovljene v kliničnih preskušanjih pri metastatskem in adjuvantnem zdravljenju (v skupini, ki je prejela oksaliplatin v kombinaciji s 5-FU/FA, je bilo vključenih 416 oziroma 1108 bolnikov) ter v obdobju, ko je bilo zdravilo dano v promet.

Stopnje pogostosti, uporabljene v spodnji tabeli, temeljijo na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ) pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10000$ ) pogostost ni znana (ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov).

Dodatne informacije so podane na koncu tabele.

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni*	- okužbe	- rinitis - okužba zgornjih dihalnih poti - nevtropenična sepsa		

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema*</b>	- anaemia - nevtropenija - trombocitopenija - levkopenija - limfopenija	- febrilna nevtropenija		- imunoalergijska trombocitopenija - hemolitična anemija
<b>Bolezni imunskega sistema *</b>	- alergija/alergijska reakcija+			
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	- anoreksija - hiperglikemija - hipokaliemija - hipernatriemija	- dehidracija	- presnovna acidoza	
<b>Psihiatrične motnje</b>		- depresija - nespečnost	- živčnost	
<b>Bolezni živčevja *</b>	- periferna senzorična nevropatija - senzorične motnje - disgeuzija - glavobol	- omotica - motorični nevritis - meningizem		- disartrijska - sindrom reverzibilne posterirone levkoencefalopatije (RPLS ali PRES) ** (glejte poglavje 4.4)
<b>Očesne bolezni</b>		- konjunktivitis - motnje vida		- prehodno zmanjšanje ostrine vida - motnje vidnega polja - optični nevritis - prehodna izguba vida, ki izgine po koncu zdravljenja
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>			- ototoksičnost	- gluhost
<b>Žilne bolezni</b>		- krvavitve - zardevanje - globoka venska tromboza - povišan krvni tlak		



<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	- dispneja - kašljanje - epistaksa	- kolcanje - pljučni embolizem		- intersticijska bolezen pljuč, v nekaterih primerih usodna - pljučna fibroza**
<b>Bolezni prebavil *</b>	- navzea - driska - bruhanje - stomatitis/ mukozitis - bolečine v trebuhu - zaprtje	- dispepsija - gastroezofagealni refluks - rektalna krvavitev - krvavitev prebavil	-ileus -zapora črevesa	- kolitis vključno z drisko zaradi <i>Clostridium difficile</i> - pankreatitis
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	- boleznj kože - alopecia	- eksfoliacija kože (t.j. sindrom dlani & stopal) - eritematozni izpuščaj - izpuščaj - hiperhidroza - boleznj nohtov		
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	- bolečine v križu	- artralgiya - bolečine v kosteh		
<b>Bolezni sečil</b>		- hematurija - disurija - neobičajno pogosto uriniranje		
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	- utrujenost - povišana telesna temperatura++ - astenija - bolečine - reakcija na mestu injiciranja+++			

<b>Preiskave</b>	- povišanje jetrnih encimov - povišanje alkalne fosfataze v krvi - povišanje bilirubina v krvi - povišanje laktat dehidrogenaze v krvi - povečanje telesne mase (adjuvantno zdravljenje)	- povišanje kreatinina v krvi - zmanjšanje telesne mase (metastatsko zdravljenje)		
------------------	--	--	--	--

\* Glejte podrobnejši opis v nadaljevanju

\*\* Glejte poglavje 4.4.

+Zelo pogoste alergije/alergijske reakcije, v večini primerov prisotne med samim infundiranjem, včasih usodne. Pogoste alergijske reakcije, vključno s kožnim izpuščajem, še posebej urtikarijo, konjunktivitisom in rinitisom.

Pogoste anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije, vključno z bronhospazmom, nizkim krvnim tlakom, občutkom bolečine v prsnem košu in anafilaktičnim šokom.

++ Zelo pogosto povišana telesna temperatura ali mraženje (tremor), ki je posledica ali okužbe (s febrilno nevtropenijo ali brez nje) ali zaradi imunološkega odziva.

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

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

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

Sindrom sinusoidne obstrukcije jeter, znane tudi kot veno-okluzivna bolezen jeter ali z njo povezane patološke manifestacije, vključno s hepatično purpureo (*peliosis hepatis*), nodularno regenerativno hiperplazijo in perisinusoidalno fibrozo. Klinični znaki so lahko portalna hipertenzija in/ali zvišanje ravni transaminaz.

### **Bolezni sečil**

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

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

**Bolezni krvi in limfnega sistema****Incidenca, izražena glede na število bolnikov (v %), po posameznih stopnjah**

Oksaliplatin v kombinaciji s 5-fluorouracilom/folinsko kislino (5FU/FA) v odmerku 85 mg/m <sup>2</sup> na vsaka 2 tedna	Metastatsko zdravljenje			Adjuvantno zdravljenje		
	Vse stopnje	3. stopnja	4. stopnja	Vse stopnje	3. stopnja	4. stopnja
Slabokrvnost	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Nevtropenija	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocitopenija	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Febrilna nevtropenija	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Nevtropenična sepsa	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Neznana pogostnost iz obdobja, ko je bilo zdravilo dano na trg

Hemolitični uremični sindrom

**Bolezni prebavil****Incidenca, izražena glede na število bolnikov (v %), po posameznih stopnjah**

Oksaliplatin v kombinaciji s 5-fluorouracilom/folinsko kislino (5FU/FA) v odmerku 85 mg/m <sup>2</sup> na vsaka 2 tedna	Metastatsko zdravljenje			Adjuvantno zdravljenje		
	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 je profilaksa in/ali zdravljenje z močnimi antiemetiki.

Huda driska/bruhanje, zlasti kadar bolnik prejema oksaliplatin v kombinaciji s 5-fluorouracilom (5FU), lahko povzroči dehidracijo, paralitični ileus, zaporo črevesa, hipokaliemijo, presnovno acidozo in ledvično okvaro (glejte poglavje 4.4).

**Bolezni živčevja**

Odmerek oksaliplatina je potrebno omejiti glede na nevrološko toksičnost. Ta vključuje senzorično periferno nevropatijo, za katero sta značilni disestezija in/ali parestezija okončin s krči ali brez, ki jo pogosto sproži izpostavljenost mrazu. Ti simptomi se pojavijo pri do 95 % zdravljenih bolnikov. Trajanje teh simptomov, ki v obdobju med posameznimi cikli infuzij običajno izzvenijo, se s številom ciklov zdravljenja podaljšuje.

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

Funkcionalna motnja vključuje težave pri izvajanju finih gibov in je možna posledica senzorične okvare. Tveganje za nastanek trajnih simptomov pri skupnem odmerku 850 mg/m<sup>2</sup> (10 ciklov) je približno 10 odstotno, pri skupnem odmerku 1020 mg/m<sup>2</sup> (12 ciklov) pa približno 20 odstotno.

V večini primerov se nevrološki znaki in simptomi po koncu zdravljenja izboljšajo ali popolnoma izzvenijo. Pri adjuvantnem zdravljenju raka debelega črevesa 87 % bolnikov 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja ni imelo simptomov oziroma so bili le-ti blagi. V obdobju do triletnega spremljanja bolnikov je imelo približno 3 % bolnikov bodisi lokalizirane parestezije zmerne intenzitete (2,3 %) ali parestezije, ki lahko vplivajo na izvajanje določenih aktivnosti (0,5%).

Poročali so o akutnih nevosenzoričnih pojavih (glejte poglavje 5.3). Ti se pojavijo nekaj ur po koncu infuzije in pogosto izbruhnejo ob izpostavljenosti mrazu. Ponavadi se kažejo kot prehodna parestezija, disestezija in hipoestezija. Akutni sindrom faringolaringealne disestezije se pojavi pri 1%–2% bolnikov, zanj pa so značilni subjektivni občutki disfagije ali dispneje/občutek dušenja, brez očitnega znaka dihalne stiske (brez znakov cianoze ali hipoksije) ali laringospazma ali bronhospazma (brez stridorja ali hropenja). Čeprav so v teh primerih uporabili antihistaminike in bronhodilatatorje, simptomi hitro izzvenijo tudi brez zdravljenja. Podaljšanje časa infundiranja pomaga zmanjšati incidenco tega sindroma (glejte poglavje 4.4).

Občasno so opazili tudi druge simptome, ki vključujejo spazem čeljusti/ nehotene mišične kontrakcije/mišično trzanje/mioklonus, motnje koordinacije/nenormalno hojo/ataksijo/motnje ravnotežja, občutek tiščanja /pritiska/nelagodja/bolečine v žrelu ali prsnem košu.

Navedenim dogodkom se lahko pridružijo tudi disfunkcije kranialnih živcev ali pa se le-te pojavijo neodvisno od prej omenjenih simptomov, in sicer v obliki ptoze, diplopije, afonije/disfonije, hripavosti (včasih opisane kot paraliza glasilk), nenavadnega občutka na jeziku ali disartrije (včasih opisane kot afazija), trigeminalne nevralgije/bolečine obraza/oči, zmanjšanja ostrine vida in motenj v vidnem polju.

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

Neznana pogostnost iz obdobja, ko je bilo zdravilo dano na trg  
Konvulzije

## Alergijske reakcije

### Incidenca alergijskih reakcij, izražena glede na število bolnikov (v %), po posameznih stopnjah

Oksaliplatin v kombinaciji s 5-fluorouracilom/folinsko kislino (5FU/FA) v odmerku 85 mg/m <sup>2</sup> na vsaka 2 tedna	Metastatsko zdravljenje			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

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Za oksaliplatin ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je mogoče pričakovati poslabšanje neželenih učinkov. V takšnem primeru je potrebno spremljanje hematoloških parametrov in uvedba simptomatskega zdravljenja.

## 5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga antineoplastična zdravila, spojine platine

Oznaka ATC: L01XA03

Oksaliplatin je antineoplastično zdravilo iz skupine zdravil 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-)-kO<sup>1</sup>, kO<sup>2</sup>] platina].

Oksaliplatin ima širok spekter tako citotoksičnega delovanja *in vitro* kot protitumorskega delovanja *in vivo* v različnih sistemih tumorskih modelov, vključno z modeli kolorektalnega raka pri človeku. Delovanje oksaliplatina je bilo *in vitro* in *in vivo* dokazano tudi v modelih, odpornih na cisplatin.

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

Študije, v katerih so preučevali mehanizem delovanja oksaliplatina, čeprav ga niso povsem razjasnili, kažejo, da vodotopni presnovki, ki nastanejo s presnovo oksaliplatina, reagirajo z DNK in tvorijo tako inter- kot intra-verižne navzkrižne vezi. Posledica je motena sinteza DNK, kar ima citotoksične in protitumorske učinke.

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

- Pri zdravljenju z zdravilom prve izbire je bilo v primerjalni študiji EFC2962 faze III 420 bolnikov randomiziranih v dva kraka, od katerih je en prejemal samo 5-FU/FA (LV5FU2, N = 210), drugi pa kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 210).
- Pri predhodno zdravljenih bolnikih so v primerjalni študiji EFC4584 faze III 821 bolnikov, ki se niso odzivali na kombinacijo irinotekan (CPT-11) + 5-FU/FA, randomizirali v tri krake, od katerih je en krak prejemal samo 5-FU/FA (LV5FU2, N = 275), drugi samo oksaliplatin (N = 275), tretji pa kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 271).

- Nazadnje so v nekontrolirano študijo EFC2964 faze II vključili bolnike, ki se niso odzivali na zdravljenje samo s 5-FU/FA, in sicer so te bolnike zdravili s kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 57).

V primerjavi s študijo, v okviru katere so bolniki prejeli samo 5-FU/FA, sta randomizirani klinični preskušnji EFC2962 (v kateri so bili bolniki zdravljeni z zdravilom prve izbire) in EFC4584 (v kateri so sodelovali predhodno zdravljeni bolniki) pokazali znatno višjo odzivnost in daljši čas preživetja brez znakov napredovanja bolezni (PFS) oz. daljši čas do napredovanja bolezni (TTP). V študiji EFC4584, opravljeni na neodzivnih, predhodno zdravljenih bolnikih, ni bilo statistično značilne razlike v mediani celotnega preživetja med skupino, ki je prejela kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA in skupino, ki je prejela samo 5-FU/FA.

#### Primerjava stopnje odziva pri zdravljenju s FOLFOX4 in LV5FU2

Stopnja odziva (%) (95% IZ) neodvisna radiološka pregledna analiza glede na namero zdravljenja (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Monoterapija z oksaliplatinom
<b>Zdravljenje z zdravilom prve izbire EFC2962</b> Ocena odziva opravljena vsakih 8 tednov	22 (16-27)	49 (42-56)	NR*
	P = 0,0001		
<b>Predhodno zdravljeni bolniki EFC4584 (neodzivni na kombinacijo CPT-11 + 5FU / FA)</b> Ocena odziva opravljena vsakih 6 tednov	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2- 3,2)
	P < 0,0001		
<b>Predhodno zdravljeni bolniki EFC2964 (neodzivni na 5FU / FA)</b> Ocena odziva vsakih 12 tednov	NR*	23 (13-36)	NR*

\*NR: podatek ni relevanten.

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

#### Primerjava med FOLFOX4 in LV5FU2

Mediana preživetja brez napredovanja/časa do napredovanja bolezni, v mesecih (95% IZ) neodvisna radiološka pregledna analiza glede na namero zdravljenja (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Monoterapija z oksaliplatinom
<b>Zdravljenje z zdravilom prve izbire EFC2962 (preživetje</b>	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NR*

brez napredovanja bolezni)			
-------------------------------	--	--	--

	P vrednost za test "log-rank" = 0,0003		
<b>Predhodno zdravljeni bolniki</b> EFC4584 (čas do napredovanja bolezni (TTP)) (neodzivni na kombinacijo CPT-11 + 5FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	P za test "log-rank" < 0,0001		
<b>Predhodno zdravljeni bolniki</b> EFC2964 (neodzivni na zdravljenje s 5FU/FA)	NR*	5,1 (3,1-5,7)	NR*

\*NR: podatek ni relevanten.

### Mediana skupnega preživetja, primerjava med FOLFOX4 in LV5FU2

Mediana skupnega preživetja, v mesecih (95% IZ), analiza glede na namero zdravljenja (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Monoterapija z oksaliplatinom
Zdravljenje z zdravilom prve izbire EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NR*
	P za test "log-rank" = 0,12		
<b>Predhodno zdravljeni bolniki</b> EFC4584* (neodzivni na kombinacijo CPT-11 + 5FU / FA)	8,8 (7,3 - 9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	P za test "log-rank" = 0,09		
<b>Predhodno zdravljeni bolniki</b> EFC2964 (neodzivni na 5FU / FA)	NR*	10,8 (9,3-12,8)	NR*

\*NR: podatek ni relevanten.

Pri predhodno zdravljenih bolnikih (EFC4584), pri katerih so bili simptomi izraženi že pred začetkom zdravljenja, je bil delež tistih, pri katerih so se simptomi, vezani na bolezen, značilno izboljšali, večji v skupini, ki je bila zdravljena z oksaliplatinom v kombinaciji s 5-FU/FA, kot pa v skupini, ki je bila zdravljena samo s 5-FU/FA (27,7% proti 14,6%,  $p = 0,0033$ ).

Pri bolnikih, ki niso bili prehodno zdravljeni (EFC2962), statistični podatki niso pokazali značilne razlike med obema skupinama pri nobenem od meril kakovosti življenja. Vendar pa so bili rezultati kakovosti življenja, ki so se nanašali na oceno splošnega zdravstvenega stanja in bolečino, na splošno boljši v kontrolnem kraku, glede navzee in bruhanja pa slabši v kraku, ki je prejemal oksaliplatin.

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

**EFC 3313 3-letno preživetje brez bolezní (analiza glede na namero zdravljenja (ITT))\***

Terapevtska skupina	LV5FU2	FOLFOX4
Odstotek 3-letnega preživetja brez bolezní (PFS) (95% IZ)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Razmerje tveganja (95 % IZ)	0,76 (0,64-0,89)	
Stratificirani test "log-rank"	P=0,0008	

\*mediana spremljanja bolnikov do 44,2 meseca (vse bolnike so spremljali vsaj 3 leta)

Kar zadeva 3-letno preživetje brez bolezní, je študija je pokazala znatno prednost zdravljenja s kombinacijo oksaliplatin in 5-FU/FA (FOLFOX4) v primerjavi z zdravljenjem samo s 5-FU/FA (LV5FU2).

**EFC 3313 3-letno preživetje brez bolezní (analiza glede na namero zdravljenja (ITT))\* glede na stadij bolezní**

Stadij bolezní	Stadij II (B2 po Dukesu)		Stadij III (C po Dukesu)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Odstotek 3-letnega preživetja brez bolezní (95% IZ)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,476,2)
Razmerje tveganja (95 % IZ)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Test "log-rank"	P = 0,151		P = 0,002	

\*mediana spremljanja bolnikov do 44,2 meseca (vse bolnike so spremljali vsaj 3 leta)

**Skupno preživetje (analiza glede na namero zdravljenja (ITT))**

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

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

Monoterapijo z oksaliplatinom so pri pediatričnih bolnikih ovrednotili 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 trdnimi tumorji. Učinkovitost monoterapije z oksaliplatinom pri zdravljenih pediatričnih bolnikih ni bila dokazana. V obeh študijah faze II so ustavili vključevanje novih bolnikov zaradi pomanjkanja tumorskega odziva.



## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti posameznih aktivnih spojin niso bile določene. Farmakokinetične lastnosti platine, ki jo je mogoče ultrafiltrirati in ki predstavlja zmes vseh nevezanih, aktivnih in neaktivnih vrst platine, po dvourni infuziji oksaliplatina v odmerku 130 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne po 1 do 5 ciklusov in oksaliplatina v odmerku 85 mg/m<sup>2</sup> vsaka dva tedna po 1 do 3 cikluse so naslednje:

Povzetek ocen farmakokinetičnih parametrov platine v ultrafiltratu po večkratnem odmerjanju oksaliplatina v odmerku 85 mg/m<sup>2</sup> vsaka dva tedna ali v odmerku 130 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne

Odmerek	C <sub>maks.</sub>	AUC <sub>0-48</sub>	AUC	t <sub>1/2α</sub>	t <sub>1/2β</sub>	t <sub>1/2γ</sub>	V <sub>ss</sub>	CL
	μg/mL	μg.h/mL	μg.h/mL	h	h	h	L	L/h
<b>85 mg/m<sup>2</sup></b>								
Povprečje	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
SD	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
<b>130 mg/m<sup>2</sup></b>								
Povprečje	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
SD	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Povprečne vrednosti za AUC<sub>0-48</sub> in C<sub>maks.</sub> so bile določene pri tretjem (85 mg/m<sup>2</sup>) ali pri petem (130 mg/m<sup>2</sup>) ciklusu zdravljenja.

Povprečne vrednosti AUC, V<sub>ss</sub> in CL so bile določene pri prvem ciklusu zdravljenja.

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

Vrednosti t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub> in t<sub>1/2γ</sub> pa so bile določene z razdelčno analizo (od prvega do tretjega ciklusa zdravljenja skupaj).

Ob koncu dvourne infuzije je 15 % danega odmerka platine prisotnega v sistemskem obtoku, ostalih 85 % pa se hitro porazdeli v tkiva ali izloči v urin. Zaradi ireverzibilne vezave na eritrocite in plazmo je razpolovni čas v teh matricah podoben naravnemu obratu eritrocitov in serumskega albumina. Kopičenja v plazemskem ultrafiltratu pri shemi odmerjanja 85 mg/m<sup>2</sup> na vsaka dva tedna ali 130 mg/m<sup>2</sup> na vsake tri tedne ni bilo opaziti, stanje dinamičnega ravnovesja pa je bilo v tej matrici doseženo v prvem ciklusu zdravljenja. Inter- in intra-individualna variabilnost je na splošno majhna.

Presnovo v okolju *in vitro* si razlagamo kot rezultat neencimske razgradnje, pri čemer ni dokazov o presnovi diaminocikloheksanovega (DACH) obroča s citokromom P450.

V bolnikih se oksaliplatin izdatno presnavlja, tako da ob koncu dvournne infuzije v ultrafiltratu plazme ni bilo mogoče odkriti intaktne zdravilne učinkovine. V sistemske obtoke so kasneje zaznali več citotoksičnih produktov biotransformacije, vključno z monokloro-, dikloro - in diakva-DACH spojinami platine, kasneje pa tudi številne neaktivne konjugate.

Platina se večinoma izloči v urin, z glavnim očistkom v 48-ih urah po aplikaciji zdravila.

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

Vpliv ledvične okvare na izločanje oksaliplatina iz telesa so preučevali pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvičnih okvar. Oksaliplatin v odmerku 85 mg/m<sup>2</sup> so odmerili bolnikom v kontrolni skupini z normalnim delovanjem ledvic (CLCr > 80 ml/min, n=12) ter bolnikom z blago (CLCr = 50 do 80 ml/min, n=13) in zmerno (CLCr = 30 do 49 ml/min, n=11) ledvično okvaro, bolnikom s hudo ledvično okvaro (CLCr < 30 ml/min, n=5) pa so odmerili oksaliplatin v odmerku 65mg/m<sup>2</sup> telesne površine. Mediana izpostavljenosti je bila 9, 4, 6 oz. 3 cikle, farmakokinetične podatke pa so pri prvem ciklusu zdravljenja zbrali pri 11, 13, 10 oz. 4 bolnikih.

Pri hujših oblikah ledvične okvare, zlasti v (majhni) skupini bolnikov s hudo ledvično okvaro, je bilo v ultrafiltratu plazme (PUF) opaziti povečanje vrednosti AUC za platino, vrednosti AUC v odvisnosti od odmerka ter znižanje skupnega in ledvičnega očistka (CL) in volumna porazdelitve (Vss): ocene (90% IZ) ocenjenih povprečnih razmerij na podlagi stanja ledvic v primerjavi z normalnim delovanjem ledvic za vrednost AUC v odvisnosti od odmerka so bile 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) oz. 4,81 (3,49, 6,64) pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro oz. pri bolnikih s hudo ledvično okvaro. Izločanje oksaliplatina je značilno povezano z očistkom kreatinina. Pri bolnikih z blago, zmerno in hudo ledvično okvaro je bil celotni očistek platine v ultrafiltratu plazme 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) oz. 0,21 (0,15, 0,29), volumen porazdelitve pa 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) oz. 0,27 (0,20, 0,36). V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic se je tako očistek platine v ultrafiltratu plazme pri bolnikih z blago ledvično okvaro zmanjšal za 26%, pri bolnikih z zmerno okvaro za 57% in pri bolnikih s hudo ledvično okvaro za 79%.

V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic se je ledvični očistek platine v ultrafiltratu plazme pri bolnikih z blago ledvično okvaro zmanjšal za 30%, pri bolnikih z zmerno okvaro za 65% in pri bolnikih s hudo ledvično okvaro za 84%.

Pri višjih stopnjah ledvične okvare, v glavnem v skupini s hudo ledvično okvaro, je bilo opaziti povečanje beta razpolovnega časa za platino v ultrafiltratu plazme. Kljub majhnemu številu bolnikov s hudo okvaro v delovanju ledvic, so ti podatki pomembni za bolnike s hudo ledvično okvaro in jih je potrebno upoštevati, kadar je oksaliplatin predpisan bolnikom z ledvično okvaro (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri živalskih vrstah (miši, podgane, psi in/ali opice), ki so bile uporabljene v predkliničnih študijah z enkratnim ali večkratnimi odmerki, so bili ciljni organi kostni mozeg, prebavila, ledvice, moda, živčni sistem in srce. Ugotovljeni toksični učinki na ciljne organe pri živalih so skladni s tistimi, ki so jih povzročila druga zdravila, ki vsebujejo platino in citotoksična zdravila, ki poškodujejo DNK in se uporabljajo za zdravljenje raka pri ljudeh, z izjemo učinkov na srce. Učinke na srce so preučevali samo na psih, poročali pa so o elektrofizioloških motnjah s smrtno fibrilacijo prekatov. Kardiotoksičnost velja za specifično za pse, ne le zato, ker so jo opazili samo pri teh živalih, temveč tudi zato, ker so ljudje dobro prenašali odmerke, podobne tistim, ki so pri psih povzročili smrtne kardiotoksične učinke ( $150 \text{ mg/m}^2$ ). Predklinične študije na senzornih nevronih podgan kažejo, da so akutni nevrosenzorični simptomi, ki so povezani z oksaliplatinom, morda posledica delovanja na napetostno odvisne  $\text{Na}^+$  kanale.

Oksaliplatin je bil mutagen in klastogen v testnih sistemih na sesalcih, pri podganah pa je izkazal toksične učinke na zarodek in plod. Oksaliplatin velja za verjetno kancerogeno snov, čeprav študije kancerogenosti niso bile izvedene.

## 6 FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat

### 6.2 Inkompatibilnosti

Razredčenega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki ali infuzijski liniji. V skladu z navodili v poglavju 6.6. se lahko oksaliplatin uporablja skupaj s folinsko kislino po liniji Y.

- zdravila NE mešajte z alkalnimi zdravili ali raztopinami, še posebej s 5-fluorouracilom (5FU) ali folinsko kislino (FA), ki kot pomožno snov vsebujeta trometamol ali soli trometamola drugih zdravilnih učinkovin. Alkalna zdravila ali raztopine namreč negativno vplivajo na stabilnost oksaliplatina (glejte poglavje 6.6).
- oksaliplatina NE smete rekonstituirati ali redčiti s fiziološko raztopino ali drugimi raztopinami, ki vsebujejo kloridne ione (vključno s kalcijevimi, kalijevimi ali natrijevimi kloridi).
- zdravila NE SMETE mešati z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki ali infuzijski liniji (za navodila v zvezi s s folinsko kislino glejte poglavje 6.6).
- NE uporabljajte pribora za injiciranje, ki vsebuje aluminij.

### 6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 2 leti

#### Rekonstituirana raztopina v originalni viali

Rekonstituirano raztopino je potrebno nemudoma razredčiti in je namenjena za enkratno uporabo. Z mikrobiološkega vidika je potrebno pripravljeno raztopino porabiti takoj. Če raztopine ne uporabite takoj po pripravi, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik, pri čemer naj čas shranjevanja ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2°C do 8°, razen če je rekonstitucija potekala v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Kemijska in fizikalna obstojnost po redčenju rekonstituirane raztopine sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi 2-8°.

#### Raztopina za infundiranje

Kemijska in fizikalna obstojnost po redčenju rekonstituirane raztopine z 5% (50 mg/ml) raztopino glukoze sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi 2–8°C.

Z mikrobiološkega vidika je potrebno pripravljeno raztopino za infundiranje porabiti takoj. Če raztopine ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik, pri čemer naj čas shranjevanja sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8°, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za zdravilo zapakirano v embalaži za prodajo niso zahtevani posebni pogoji shranjevanja.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega in razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20 ml steklena viala tipa I z bromobutilnim gumijastim zamaškom in zeleno odstranljivo aluminijasto zaporko s 50 mg praška oksaliplatina.

50 ml steklena viala tipa I z bromobutilnim gumijastim zamaškom in zeleno odstranljivo aluminijasto zaporko s 100 mg praška oksaliplatina.

Velikost pakiranja: škatla z eno vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Tako kot velja za druge potencialno toksične spojine, je tudi pri ravnanju in pripravi raztopin z oksaliplatinom potrebna previdnost.

## Navodila za ravnanje z zdravilom

Pri delu s tem citotoksičnim zdravilom mora zdravstveno osebje upoštevati vse varnostne ukrepe, ki zagotavljajo zaščito delavca in njegove okolice.

Raztopine za infundiranje, ki vsebujejo citotoksične snovi, mora pripravljati ustrezno strokovno usposobljeno osebje, ki dobro pozna uporabljeno zdravilo, pri čemer morajo biti v skladu s predpisi bolnišnice izpolnjeni pogoji, ki zagotavljajo nepoškodovanost zdravila, zaščito okolja in še posebej zaščito delavcev, ki ravnaajo z zdravili. Bolnišnica mora v ta namen rezervirati poseben namenski prostor, v katerem je prepovedano kaditi, jesti ali piti.

Osebje mora imeti na razpolago ustrezno opremo za ravnanje z zdravilom, kamor spadajo halje z dolgimi rokavi, zaščitne maske za obraz, čepica, zaščitna očala, sterilne rokavice za enkratno uporabo, zaščitna pregrinjala za delovno površino, vsebnike in zbirne vreče za odpadke.

Z izločki bolnikov in izbljuvano vsebino je treba ravnati previdno.

Nosečnice je treba opozoriti, naj se izogibajo stiku s citotoksičnimi snovmi.

S poškodovanimi vsebniki je potrebno ravnati enako previdno kot s kontaminiranimi odpadki. Kontaminirane odpadke je potrebno sežgati v ustrezno označenih trdnih vsebnikih. Glejte poglavje "Odstranjevanje" v nadaljevanju.

Če prašek oksaliplatina, rekonstituirana raztopina ali raztopina za infundiranje z oksaliplatinom pride v stik s kožo ali sluznico, mesto stika nemudoma in temeljito sperite z vodo.

## Posebni previdnostni ukrepi za odmerjanje

- NE uporabljajte pribora za injiciranje, ki vsebuje aluminij.
- Nerazredčenega zdravila NE smete uporabljati.
- Za redčenje lahko uporabite samo 5% (50 mg/ml) raztopino glukoze. Zdravila NE SMETE redčiti z raztopino natrijevega klorida ali drugimi raztopinami kloridov.
- Prav tako zdravila NE SMETE mešati z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki, ali infuzijski liniji.
- zdravila NE mešajte z alkalnimi zdravili ali raztopinami, še posebej s 5-fluorouracilom (5FU) ali folinsko kislino (FA), ki kot pomožno snov vsebujejo trometamol ali soli trometamola drugih zdravilnih učinkovin. Alkalna zdravila ali raztopine namreč negativno vplivajo na stabilnost oksaliplatina.

Navodila za uporabo s folinsko kislino (FA) (v obliki kalcijevega folinata ali dinatrijevega folinata) Intravenska infuzija z odmerkom oksaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup> v 250 ml do 500 ml v 5% raztopini (50 mg/ml) glukoze se bolniku odmeri istočasno z intravensko infuzijo folinske kisline v 5% (50 mg/ml) raztopini glukoze v trajanju od 2 do 6 ur, pri čemer se tik pred mesto infundiranja namesti nastavek v obliki črke Y.

Navedenih zdravil se ne sme mešati v isti infuzijski vrečki. Folinska kislina ne sme vsebovati pomožne snovi trometamol, redči pa se jo lahko le z raztopino 5% (50 mg/ml) izotonične glukoze. Za redčenje nikoli ne uporabljajte alkalnih raztopin, natrijevega klorida ali drugih raztopin kloridov.

#### Navodila za uporabo s 5-fluorouracilom

Oksaliplatin je potrebno bolniku odmeriti vedno preden prejme fluoropirimidine, t.j. 5-fluorouracil (5FU). Po odmerjanju oksaliplatina je potrebno najprej sprati linijo, šele nato lahko bolnik dobi 5-fluorouracil (5FU).

Rekonstituirane raztopine, v kateri so vidni znaki precipitacije (usedlina), se ne sme uporabiti in jo je potrebno uničiti.

#### Rekonstitucija raztopine

- Za rekonstitucijo raztopine se lahko uporabi voda za injiciranje ali 5% (50 mg/ml) raztopina glukoze.
- Pri uporabi 50 mg vial: dodajte 10 ml vehikla in dobili boste raztopino s 5 mg oksaliplatina na ml.
- Pri uporabi 100 mg vial: dodajte 20 ml vehikla in dobili boste raztopino s 5 mg oksaliplatina na ml.

Pred uporabo preverite vizualni izgled rekonstituirane raztopine. Uporabite lahko le čisto raztopino brez vidnih trdnih delcev.

Z mikrobiološkega vidika je potrebno pripravljeno raztopino porabiti takoj. Če raztopine ne razredčite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik, pri čemer naj čas shranjevanja ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2°C do 8°, razen če je rekonstitucija potekala v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

#### Redčenje za intravensko infundiranje

Iz vial(e) odzemetite ustrezno količino koncentrata in ga razredčite v 250 ml do 500 ml 5% (50 ml/mg) raztopine glukoze, da dobite koncentracijo oksaliplatina med 0,20 mg/ml in 0,70 mg/ml. Razpon koncentracije, znotraj katere je oksaliplatin še stabilen, je od 0.20 mg/ml do 2.0 mg/ml.

Razredčena raztopina je čista brezbarvna raztopina brez trdnih delcev.

Raztopino aplicirajte z intravensko infuzijo.

Kemijska in fizikalna obstojnost raztopine po redčenju v 5% (50 mg/ml) raztopini glukoze sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi 2–8°C.

Z mikrobiološkega vidika je potrebno pripravljeno raztopino za infundiranje porabiti takoj.

Če raztopine ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik, pri čemer čas shranjevanja ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8°, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Pred uporabo preverite vizualni izgled raztopine. Uporabite lahko le čisto raztopino brez vidnih trdnih delcev.

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

Za redčenje **NIKOLI** ne uporabljajte natrijevega klorida ali raztopin kloridov.

Kompatibilnost raztopine oksaliplatina za infundiranje so testirali z reprezentativnimi seti za infundiranje na osnovi PVC-ja.

#### Infundiranje

Odmerjanje oksaliplatina ne zahteva predhodne hidracije.

Oksaliplatin razredčen v 250 ml do 500 ml 5% (50 mg/ml) raztopine glukoze z minimalno koncentracijo 0,20 mg/ml je potrebno infundirati skozi centralno vensko linijo ali periferno veno v trajanju od 2 do 6 ur. Kadar se oksaliplatin odmerja s 5-fluorouracilom (5FU), je potrebno bolniku najprej dati oksaliplatin, šele nato lahko prejme 5-fluorouracil (5FU).

#### Odstranjevanje

Ostanke zdravila in vse pripomočke, ki so bili uporabljeni pri redčenju in aplikaciji zdravila bolniku, je treba uničiti v skladu s standardnimi bolnišničnimi postopki za ravnanje s citotoksičnimi zdravili in v skladu z lokalnimi predpisi za odstranjevanje nevarnih odpadkov.

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

Strides Arcolab International Ltd.  
Unit 4, Metro Centre, Tolpits Lane,  
Watford, Hertfordshire WD18 9SS  
Združeno kraljestvo

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

5363-I-1630/12 (škatla z 1 vialo (volumen 20 ml) s praškom)

5363-I-1631/12 (škatla z 1 vialo (volumen 50 ml) s praškom)

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

04.09.2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

30.10.2011