

1. IME ZDRAVILA

Sinoxal 5 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml pripravljene raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg oksaliplatina.

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

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje

Bel ali skoraj bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

- Adjuvantno zdravljenje raka na kolonu v III. stadiju (Dukes C) po popolni resekciji primarnega tumorja.
- Zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Raztopine citotoksičnih zdravil za injiciranje mora pripravljati usposobljeno specialistično osebje, ki pozna uporabljeno zdravilo. Priprava mora potekati v pogojih, ki zagotavljajo intaktnost zdravila, zaščito okolja, še zlasti pa zaščito osebja, ki ravna s temi zdravili, v skladu s smernicami bolnišnice. To zahteva poseben namenski prostor za pripravo zdravil, kjer je prepovedano kaditi, jesti ali piti.

Odmerjanje

Samo za odrasle.

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

Priporočeni odmerek oksaliplatina za zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka je 85 mg/m^2 intravensko s ponavljanjem na 2 tedna.

Odmerjanje je treba prilagoditi temu kako bolnik zdravilo prenaša (glejte poglavje 4.4).

Oksaliplatin je treba vedno aplicirati pred fluoropirimidini – tj. pred 5-fluorouracilom (5-FU).

Oksaliplatin je treba uporabiti v 2- do 6-urni intravenski infuziji v 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze (50 mg/ml), tako da je dobljena koncentracija med 0,2 mg/ml in 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml je največja koncentracija za odmerke oksaliplatina 85 mg/m² v klinični praksi.

Oksaliplatin so v glavnem uporabljali v kombinaciji s terapevtskimi shemami, ki so temeljile na stalni infuziji 5-fluorouracila. Pri shemi zdravljenja na dva tedna so uporabljali sheme s 5-fluorouracilom v bolusu in stalni infuziji.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Oksaliplatin ni raziskan pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic lahko zdravljenje začnete z običajnim priporočenim odmerkom (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z blago okvaro delovanja ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara jeter

V študiji I. faze, ki je zajela bolnike z več stopnjami okvare jeter, sta bili pogostnost in izrazitost bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov povezani s progresivno boleznijo in izhodiščno nenormalnostjo testov delovanja jeter. Med kliničnim razvojem bolnikom z nenormalnimi testi delovanja jeter odmerkov niso posebej prilagodili.

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starejših od 65 let, med uporabo oksaliplatina v monoterapiji ali v kombinaciji s 5-fluorouracilom niso opazili povečanja hudih toksičnih učinkov. Posebna prilagoditev odmerka zato pri starejših bolnikih ni potrebna.

Postopek uporabe

Oksaliplatin se uporablja v intravenski infuziji.

Uporaba oksaliplatina ne zahteva hiperhidracije.

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

V primeru ekstrapozicije morate infundiranje nemudoma prekiniti.

Navodila za uporabo

Oksaliplatin je treba pred uporabo pripraviti in dodatno razredčiti. Za pripravo in nadaljnje razredčenje liofiliziranega zdravila smete uporabiti le s priporočenimi sredstvi za razredčenje (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Dojenje.
- Mielosupresija pred začetkom prvega ciklusa (izhodiščno število nevtrofilcev < 2 x 10⁹/l in/ali trombocitov < 100 x 10⁹/l).
- Periferna senzorična nevropatija s funkcijsko okvaro pred prvim ciklusom.

- Huda okvara ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Okvara ledvic

Informacije o varnosti pri bolnikih z zmerno okvarjenim delovanjem ledvic so omejene. Zato pride uporaba zdravila v poštev šele po ustrezni oceni koristi in tveganj za bolnika.

V takšnih okoliščinah morate delovanje ledvic natančno nadzorovati in odmerek prilagoditi glede na toksičnost.

Preobčutljivostne reakcije

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

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

Nevrološki simptomi

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

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

Periferna nevropatija

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

- Če simptomi trajajo več kot sedem dni in so moteči, je treba naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m² (zdravljenje metastaz) ali na 75 mg/m² (adjuvantno zdravljenje).
- Če parestezije brez funkcijske okvare trajajo do naslednjega ciklusa, je treba naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m² (zdravljenje metastaz) ali na 75 mg/m² (adjuvantno zdravljenje).
- Če parestezije s funkcijsko okvaro trajajo do naslednjega ciklusa, je treba oksaliplatin prekiniti.
- Če se ti simptomi po prekinitvi zdravljenja z oksaliplatinom izboljšajo, pride v poštev ponovna uvedba terapije.

Bolnike je treba seznaniti z možnostjo, da so lahko simptomi periferne senzorične nevropatije po koncu zdravljenja dolgotrajni. Lokalizirane zmerne parestezije ali parestezije, ki ovirajo funkcijske dejavnosti, lahko v primeru adjuvantnega zdravljenja trajajo še do 3 leta po koncu zdravljenja.

Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS)

Poročali so o primerih sindroma reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS), pri bolnikih, ki so prejeli oksaliplatin v kombinaciji pri kemoterapiji. RPLS je redko, reverzibilno, hitro napredujoče nevrološko stanje, ki lahko vključuje napade, hipertenzijo, glavobol, zmedenost, slepoto in druge očne

in nevrološke motnje (glejte poglavje 4.8). Diagnoza RPLS se določa na osnovi potrditve možganske slike, po možnosti MRI (slikanje z magnetno resonance).

Navzea, bruhanje, diareja in dehidracija

Gastrointestinalnatoksičnost, ki se kaže z navzejo ali bruhanjem, zahteva profilaktično in/ali terapevtsko uporabo antiemetikov (glejte poglavje 4.8).

Huda driska/bruhanje lahko povzročita dehidracijo, paralitični ileus, zaporo črevesa, hipokaliemijo, metabolično acidozo in okvaro ledvic, zlasti če je oksaliplatin uporabljen s 5-fluorouracilom (5-FU).

Če se pojavijo hematološki toksični učinki (nevtrofilci $< 1,5 \times 10^9/l$ ali trombociti $< 50 \times 10^9/l$), je treba naslednji cikel terapije odložiti, dokler se hematološke vrednosti ne vrnejo na sprejemljivo raven. Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim naslednjim ciklusom je treba narediti celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko.

Bolnike je treba ustrezno seznaniti s tveganjem za drisko, bruhanje, mukozitis, stomatitis in nevtropenijo po uporabi oksaliplatina in 5-fluorouracila, da se lahko urgentno obrnejo na lečečega zdravnika za ustrezno obvladanje teh težav. Če se pojavi mukozitis ali stomatitis (z nevtropenijo ali brez nje), je treba naslednje zdravljenje odložiti, dokler se mukozitis/stomatitis ne zmanjša na 1. stopnjo ali manj in/ali dokler ni število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

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

Če se pojavijo driska 4. stopnje, nevtropenija 3.–4. stopnje (število nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$) ali trombocitopenija 3.–4. stopnje (število trombocitov $< 50 \times 10^9/l$), je treba – poleg potrebnih zmanjšanj odmerka 5-fluorouracila (5-FU) – odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m² (zdravljenje metastaz) ali na 75 mg/m² (adjuvantno zdravljenje).

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

Jetra

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

Nosečnost

Za uporabo pri nosečnicah glejte poglavje 4.6.

Plodnost

V predkliničnih študijah so opazili genotoksične učinke oksaliplatina. Zato moški bolniki med zdravljenjem z oksaliplatinom in še 6 mesecev po zdravljenju ne smejo zaploditi otroka. Poleg tega naj bi moški pred zdravljenjem opravil posvet o shranitvi semena, kajti oksaliplatin ima lahko ireverzibilno okvari plodnost.

Ženska med zdravljenjem z oksaliplatinom ne sme zanositi in mora uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 4.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri bolnikih, ki so dobili en sam odmerek 85 mg/m² oksaliplatina tik pred aplikacijo 5-fluorouracila (5 FU), se raven izpostavljenosti 5-fluorouracilu (5 FU) ni spremenila.

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Doslej ni informacij o varnosti uporabe pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja. Zato oksaliplatina ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcijske zaščite.

Uporaba oksaliplatina pride v poštev le če je bolnica ustrezno seznanjena s tveganjem, ki ga zdravilo pomeni za plod, in z bolničnim soglasjem.

Ustrezno kontracepcijsko zaščito je treba uporabljati med zdravljenjem in še 4 mesece po zdravljenju (ženske) oz. 6 mesecev po zdravljenju (moški).

Dojenje

Izločanje v materino mleko ni raziskano. Dojenje je med zdravljenjem z oksaliplatinom kontraindicirano.

Plodnost

Oksaliplatin lahko zmanjša plodnost (glejte poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar se med zdravljenjem z oksaliplatinom poveča tveganje za omotico, navzejo in bruhanje ter nevrološke simptome, ki prizadenejo hojo in ravnotežje. Zaradi tega se lahko sposobnost vožnje in upravljanja s stroji blago do zmerno poslabša.

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

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki oksaliplatina v kombinaciji s 5-fluorouracilom/folinsko kislino (5-FU/FA) so bili prebavni (driska, navzeja, bruhanje in mukozitis), hematološki (nevtropenija, trombocitopenija) in nevrološki (akutna in od kumulativnega odmerka odvisna periferna senzorična nevropatija). V celoti so bili ti neželeni učinki pogostejši in hujši med uporabo oksaliplatina v kombinaciji s 5-FU/FA kot med uporabo samega 5-FU/FA.

Pogostnosti, navedene v spodnji tabeli, izvirajo iz kliničnih preskušanj pri zdravljenju metastatske bolezni in adjuvantnem zdravljenju (pri katerih je bilo v krak oksaliplatin + 5-FU/FA vključenih 416 bolnikov z metastatsko boleznijo in 1.108 adjuvantno zdravljenih bolnikov) in iz pomarketinškega obdobja.

Pogostnosti v tabeli so opredeljene po naslednjem dogovoru : zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Navedba dodatnih podrobnosti sledi za tabelo.

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni	- okužba	- rinitis - okužba zgornjih dihal - nevtropenična 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 - hiponatriemija - hipernatriemija	- dehidracija	- metabolična acidoza	
Psihiatrične motnje		- depresija - nespečnost	- živčnost	
Bolezni živčevja*	- periferna senzorična nevropatija - senzorična motnja - disgevzija - glavobol	- omočica - motorični nevritis - meningizem		- dizartrija - sindrom reverzibilne posterioorne levkoencefalopatije (RPLS) (glejte poglavje 4.4)
Očesne bolezni		- konjunktivitis - motnja vida		- prehodno zmanjšanje ostrine vida - motnje vidnega polja - optični nevritis - prehodna izguba vida, reverzibilna po prekinitvi terapije
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			- ototoksičnost	- naglušnost
Žilne bolezni		- krvavitev		

		<ul style="list-style-type: none"> - zardevanje - globoka venska tromboza - hipertenzija 		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<ul style="list-style-type: none"> - dispneja - kašelj - epistaksa 	<ul style="list-style-type: none"> - kolcanje - pljučna embolija 		<ul style="list-style-type: none"> - intersticijska bolezen pljuč (včasih smrtna) - pljučna fibroza**
Bolezni prebavil*	<ul style="list-style-type: none"> - navzea - driska - bruhanje - stomatitis/mukozitis - bolečine v trebuhu - zaprtje 	<ul style="list-style-type: none"> - dispepsija - gastroezofagealni refluks - krvavitev iz prebavil - krvavitev iz danke 	<ul style="list-style-type: none"> - ileus - zapora črevesja 	<ul style="list-style-type: none"> - kolitis, vključno z drisko zaradi <i>Clostridium difficile</i> - pankreatitis
Bolezni kože in podkožja	<ul style="list-style-type: none"> - kožne motnje - alopecija 	<ul style="list-style-type: none"> - ekfoliacija kože (sindrom rok in nog) - eritematozni izpuščaj - izpuščaj - hiperhidroza - bolezninohtov 		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<ul style="list-style-type: none"> - bolečine v hrbtu 	<ul style="list-style-type: none"> - artralgijska - kostne bolečine 		
Bolezni sečil		<ul style="list-style-type: none"> - hematurija - dizurija - nenormalna pogostnost mikcij 		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<ul style="list-style-type: none"> - utrujenost - zvišana telesna temperatura++ - astenija - bolečine - reakcija na mestu injiciranja+++ 	<ul style="list-style-type: none"> - bolečina v prsni 		
Preiskave	<ul style="list-style-type: none"> - povečane vrednosti jetrnih encimov - povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi 	<ul style="list-style-type: none"> - zvišanje kreatinina v krvi - hujšanje (zdravljenje metastaz) 		

	<ul style="list-style-type: none"> - povečane vrednosti bilirubina v krvi - povečane vrednosti laktat-dehidrogenaze v krvi - povečanje telesne mase (adjuvantno zdravljenje) 			
--	---	--	--	--

* Za podrobnosti glejte spodaj.

** Glejte poglavje 4.4.

+ Zelo pogosto: pogoste alergije/alergijske reakcije, ki se pojavljajo predvsem med perfuzijo, včasih s smrtnim izidom (pogoste alergijske reakcije, npr. izpuščaj na koži, zlasti urtikarija, konjunktivitis, rinitis. Pogoste anafilaktične reakcije, vključno z bronhospazmom, občutkom bolečine v prsih, angioedemom, hipotenzijo in anafilaktičnim šokom.

++ Zelo pogosto zvišana telesna temperatura, mrzlica (tresavica), bodisi zaradi okužbe (s febrilno nevtropenijo ali brez nje) ali izolirana zvišana telesna temperatura, morda zaradi imunološkega mehanizma.

+++ Opisane so bile reakcije na mestu injiciranja: lokalne bolečine, pordelost, otekanje in tromboza. Tudi ekstravazacija lahko povzroči lokalno bolečino in vnetje, ki sta lahko hudi; kot posledica se lahko pojavijo zapleti, vključno z nekrozo, zlasti če je oksaliplatin infundiran v periferno veno (glejte poglavje 4.4).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

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

Sindrom zapore jetrnih sinusoidov, znan tudi kot venookluzivna bolezen jeter, ali patološki znaki, povezani s takšnimi boleznimi jeter, vključno z jetrno peliozo, nodularno regenerativno hiperplazijo in perisinusoidno fibrozo. Klinični znaki so lahko portalna hipertenzija in/ali zvišanje transaminaz.

Bolezni sečil

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

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Incidenca po bolnikih (%) in stopnji

Oksaliplatin in 5-FU/FA 85 mg/m²	Zdravljenje metastaz			Adjuvantno zdravljenje		
	na 2 tedna	Vse stopnje	3. st.	4. st.	Vse stopnje	3. st.
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
Nevtropenična sepsa	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Izkušnja pri trženju zdravila z neznano pogostnostjo
hemolitično-uremični sindrom

Bolezni prebavil:

Incidenca po bolnikih (%) in stopnji

Oksaliplatin in 5-FU/FA 85 mg/m²	Zdravljenje metastaz			Adjuvantno zdravljenje		
	Vse stopnje	3. st.	4. st.	Vse stopnje	3. st.	4. st.
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 lahko povzroči dehidracijo, paralitični ileus, zaporo črevesa, hipokaliemijo, metabolično acidozo in okvaro ledvic, zlasti če je oksaliplatin uporabljen s 5-fluorouracilom (5-FU) (glejte poglavje 4.4).

Bolezni živčevja:

Toksični učinki oksaliplatina, ki omejujejo odmerek, so nevrološki. Vključujejo senzorično periferno nevropatijo, za katero so značilne dizestezijske in/ali parestezijske okončin s krči ali brez njih; sprožilni dejavnik je pogosto mrz. Te simptome doživi do 95 % zdravljenih bolnikov. Med ciklusi zdravljenja ti simptomi ponavadi regresirajo, vendar pa se njihovo trajanje podaljšuje s številom ciklusov zdravljenja.

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

Med takšnimi funkcijskimi motnjami so težave pri izvajanju finih gibov, ki so možna posledica senzorične okvare. Tveganje za pojav trajnih simptomov je pri kumulativnem odmerku 850 mg/m² (10 ciklusov) približno 10 %, pri kumulativnem odmerku 1.020 mg/m² (12 ciklusov) pa 20 %.

V večini primerov so se nevrološki znaki in simptomi po prekinitvi zdravljenja izboljšali ali so povsem izginili. Pri adjuvantnem zdravljenju raka na kolonu 6 mesecev po koncu zdravljenja 87 % bolnikov ni imelo nobenih simptomov ali so imeli le blage. Po spremljanju, ki je trajalo do 3 leta, je imelo 3 % bolnikov trajne, zmerno izrazite lokalizirane parestezijske (2,3 %) ali parestezijske, ki lahko ovirajo funkcijske dejavnosti (0,5 %).

Opisani so akutni nevrosenzorični pojavi (glejte poglavje 5.3). Ti se začnejo v nekaj urah po aplikaciji in se pogosto pojavijo ob izpostavljenosti mrz. Navadno se kažejo kot prehodne parestezijske, dizestezijske in

hipestezijske. Akutni sindrom faringolaringealne dizestezijske se pojavlja pri 1% - 2 % bolnikov –zanj so značilni subjektiven občutek disfagije ali dispneje/dušenja brez objektivnih znakov dihalne stiske (brez cianoze in hipoksije) oz. subjektiven občutek laringospazma ali bronhospazma (brez stridorja ali piskanja). V takšnih primerih so sicer uporabili antihistaminike in bronhodilatatorje, vendar simptomi hitro minejo tudi brez terapije. Daljši čas infundiranja pomaga zmanjšati incidenco tega sindroma (glejte poglavje 4.4). Med občasno opaženimi drugimi simptomi so krč čeljusti, mišični spazmi, nehotno krčenje mišic, trzanje mišic ali mioklonus, okrnjena koordinacija, nenormalna hoja, ataksija ali motnje ravnotežja ter tiščanje, pritisk, nelagodje ali bolečine v žrelu ali prsih. Pridruži se lahko moteno delovanje lobanjskih živcev, lahko pa se pojavi tudi kot osamljen dogodek, npr. ptoza, diplopija, afonija, disfonija, hripavost, včasih opisana kot paraliza glasilk, nenormalno zaznavanje jezika ali dizartrija, včasih opisana kot afazija, nevralgija trigeminusa, bolečine v obrazu, bolečina v očesu, zmanjšanje ostrine vida, prizadetost vidnega polja.

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

Izkušnje pri trženju zdravila z neznano pogostnostjo konvulzije

Bolezni imunskega sistema:

Incidenca po bolnikih (%) in stopnji

Oksaliplatin in 5-FU/FA 85 mg/m ²	Zdravljenje metastaz			Adjuvantno zdravljenje		
	Vse stopnje	3. st.	4. st.	Vse stopnje	3. st.	4. st.
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. Uvesti je treba nadzor hematoloških parametrov in uporabiti simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, platinove spojine.
Oznaka ATC: L01XA 03

Oksaliplatin je antineoplastično zdravilo, ki spada v novo skupino spojin na podlagi platine in v katerem je atom platine kompleksiran z 1,2-diaminocikloheksanom ("DACH") in oksalatno skupino.

Oksaliplatin je en sam enantiomer, cis-[oksalato(trans-1-1,2-DACH) platina].

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

V kombinaciji s 5-fluorouracilom so ugotovili sinergistično citotoksično delovanje *in vitro* in *in vivo*.

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

Pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom je bila učinkovitost oksaliplatina (85 mg/m² 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 III. faze EFC2962 z 2 krakoma 420 bolnikov randomizirali bodisi samo na 5-FU/FA (LV5FU2, n = 210) ali na kombinacijo oksaliplatina s 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 210).
- Pri predhodno zdravljenih bolnikih so v primerjalni študiji III. faze EFC4584 s 3 kraki 821 bolnikov, neodzivnih na kombinacijo irinotekan (CPT-11) + 5-FU/FA, randomizirali bodisi samo na 5-fluorouracil/folinsko kislino (LV5FU2, n = 275) bodisi na monoterapijo z oksaliplatinom (n = 275) ali na kombinacijo oksaliplatina s 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 271).
- In končno je nekontrolirana študija II. faze EFC2964 zajela bolnike, neodzivne na samo 5-FU/FA, zdravljene s kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 57).

Dve randomizirani klinični preskušnji, EFC2962 s terapijo prve izbire in EFC4584 pri predhodno zdravljenih bolnikih, sta pokazali pomembno večji delež odziva in daljše preživetje brez napredovanja (PBN)/čas do napredovanja (ČDN) kot pri zdravljenju s samim 5-FU/FA. V študiji EFC4584, narejeni pri predhodno zdravljenih neodzivnih bolnikih, razlika v medianem skupnem preživetju (SP) med kombinacijo oksaliplatin in 5-FU/FA ni dosegla statistične značilnosti.

Delež odziva v FOLFOX4 v primerjavi z LV5FU2

Delež odziva, % (95 % IZ) neodvisen radiološki pregled analiza ZNZ	LV5FU2	FOLFOX4	monoterapija z oksaliplatinom
Zdravljenje prve izbire EFC2962	22 (16–27)	49 (42–46)	NP*
Ocena odziva vsakih 8 tednov	Vrednost p = 0,0001		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC4584 (neodzivni na CPT-11 + 5-FU/FA)	0,7 (0,0–2,7)	11,1 (7,6–15,5)	1,1 (0,2–3,2)
Ocena odziva vsakih 6 tednov	Vrednost p < 0,0001		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC2964 (neodzivni na 5-FU/FA) Ocena odziva vsakih 12 tednov	NP*	23 (13–36)	NP*

- NP: ne pride v poštev

**Mediano preživetje brez napredovanja (PBN)/mediani čas do napredovanja (ČDN)
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 (PFS)	6,0 (5,5–6,5)	8,2 (7,2–8,8)	NP*
Vrednost p za log-rang = 0,0003			
Predhodno zdravljeni bolniki EFC4584 (ČDN) (neodzivni na CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8–2,9)	5,3 (4,7–6,1)	2,1 (1,6–2,7)
Vrednost p za log-rang < 0,0001			
Predhodno zdravljeni bolniki EFC2964 (neodzivni na 5-FU/FA)	NP*	5,1 (3,1–5,7)	NP*

- NP: ne pride v poštev

Mediano celotno preživetje (CP) v FOLFOX4 v primerjavi z LV5FU2

Mediano CP, meseci (95 % IZ) analiza ZNZ	LV5FU2	FOLFOX4	oksaliplatin monoterapija
Zdravljenje prve izbire EFC2962	14,7 (13,0–18,2)	16,2 (14,7–18,2)	NP*
Vrednost p za log-rang = 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 za log-rang = 0,09			
Predhodno zdravljeni bolniki EFC2964 (neodzivni na 5-FU/FA)	NP*	10,8 (9,3–12,8)	NP*

*NP: ne pride v poštev

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

Pri predhodno nezdravljenih bolnikih (EFC2962) se med zdravljenima skupinama ni statistično značilno razlikovala nobena dimenzija kakovosti življenja. Vendar je bil seštevek kakovosti življenja v kontrolnem

kraku na splošno boljši, kar zadeva merjenje celotnega zdravstvenega stanja in bolečin, in slabši v oksaliplatinem kraku, kar zadeva navzejo in bruhanje.

Adjuvantno zdravljenje so proučili v primerjalni študiji III. faze MOSAIC (EFC3313), ki je zajela 2.246 bolnikov (899 v II. stadiju/Dukes B2 in 1.347 v III. stadiju/Dukes C) po popolni resekciji primarnega raka na kolonu. Bolnike so randomizirali bodisi na samo 5-FU/FA (LV5FU2, n = 1.123, B2/C = 448/675) bodisi na kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 1.123, B2/C = 451/672).

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

Terapevtski krak	LV5FU2	FOLFOX4
Odstotek 3-letnega preživetja brez bolezní (95 % IZ)	73,3 (70,6–75,9)	78,7 (76,2–81,1)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,76 (0,64–0,89)	
Stratificirani log-rang test	p = 0,0008	

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

Študija je pokazala v celoti statistično značilno boljše 3-letno preživetje brez bolezní ob uporabi kombinacije oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4) kot ob uporabi samo 5-FU/FA (LV5FU2).

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

Bolnikov stadij	II. stadij (Dukes B2)		III. stadij (Dukes C)	
	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 (69,4–76,2)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,79 (0,57–1,09)		0,75 (0,62–0,90)	
Log-rang test	p = 0,151		p = 0,002	

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

Celotno preživetje (analiza ZNZ):

V času, ko je bila narejena analiza 3-letnega preživetja brez bolezní (ki je bilo primarna končna točka študije MOSAIC), je bilo živih še 85,1 % bolnikov v kraku FOLFOX4 in 83,8 % v kraku LV5FU2. To pomeni 10 % celotno zmanjšanje tveganja umrljivosti v korist FOLFOX4, ki pa ni doseglo statistične značilnosti (razmerje ogroženosti = 0,90).

Vrednosti za FOLFOX4 v primerjavi z LV5FU2 so bile: 92,2 % proti 92,4 % v podpopulaciji z II. stadijem (Dukes B2) (razmerje ogroženosti = 1,01) in 80,4 % proti 78,1 % v podpopulaciji s III. stadijem (Dukes C) (razmerje ogroženosti = 0,87).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Povzetek ocen farmakokinetičnih parametrov platine v ultrafiltratu po več odmerkih oksaliplatina 85 mg/m^2 na dva tedna ali 130 mg/m^2 na tri tedne

Odmerek	C_{\max}	AUC_{0-48}	AUC	$t_{1/2\alpha}$	$t_{1/2\beta}$	$t_{1/2\gamma}$	V_{ss}	CL
	$\mu \text{ g/mL}$	$\mu \text{ g.h/mL}$	$\mu \text{ g.h/mL}$	h	h	h	L	L/h
85 mg/m^2 povprečje	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
standardni odklon	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m^2 povprečje	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
standardni odklon	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Vrednosti povprečne AUC_{0-48} in C_{\max} sta bili določeni 3. ciklus (85 mg/m^2) ali 5. ciklus (130 mg/m^2).

Vrednosti povprečne AUC, V_{ss} , CL in CL_{R0-48} so bile določene 1. ciklus.

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

Vrednosti $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$ in $t_{1/2\gamma}$ so bile določene z razdelčno analizo (ciklusi od 1 do 3 kombinirani).

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

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

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

Platina se izloči pretežno z urinom, z glavnim očistkom v 48 urah po aplikaciji.

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

Pri okvari ledvic so ugotovili pomembno zmanjšanje očistka s $17,6 \pm 2,18$ l/h na $9,95 \pm 1,91$ l/h ter statistično značilno zmanjšanje volumna porazdelitve s $330 \pm 40,9$ na $241 \pm 36,1$ l. Vpliv hude okvare ledvic na očistek platine ni ocenjen.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Laktoza monohidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6. Oksaliplatin lahko aplicirate sočasno s folinsko kislino (FA) po liniji Y.

Ne mešajte z alkalnimi zdravili ali raztopinami, zlasti 5-fluorouracilom, pripravki folinske kisline, ki kot pomožno snov vsebujejo trometamol, in trometamolijevimi solmi drugih zdravilnih učinkovin. Alkalna zdravila ali raztopine poslabšajo stabilnost oksaliplatina (glejte poglavje 6.6).

Za infundiranje ne pripravljajte in ne redčite s fiziološko raztopino ali drugimi raztopinami, ki vsebujejo kloridne ione (vključno s kalcijevim, kalijevim ali natrijevim kloridom).

Ne mešajte z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki ali infuzijskem kanalu (glejte poglavje 6.6).

Ne uporabljajte injekcijskega pribora, ki vsebuje aluminij.

6.3 Rok uporabnosti

Zdravilo, kot je pakirano za prodajo:

48 mesecev.

Pripravljena raztopina v originalni viali:

Pripravljeno (rekonstituirano) raztopino je treba takoj razredčiti.

Raztopina za infundiranje:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 do 8°C. Z mikrobiološkega stališča je treba pripravek za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljen takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo, kot je pakirano za prodajo:

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja pripravljenega (rekonstituiranega) in razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklena viala (iz stekla tipa I) z zaporkami iz brombutilne gume in kovinskim (aluminijastim) pokrovčkom s polipropilensko ploščico.

Viale so pakirane z zaščitnim plastičnim zunanjim ovojem ali brez njega.

Velikosti pakiranj:

1 viala s 50 mg

1 viala s 100 mg

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Navodila za ravnanje z zdravilom

Pri delu zdravstvenega osebja s tem citotoksičnim zdravilom je treba upoštevati vse varnostne ukrepe, ki zagotavljajo zaščito delavca in njegovega okolja.

Raztopine citotoksičnih zdravil za injiciranje mora pripravljati usposobljeno specialistično osebje, ki pozna uporabljena zdravila. Priprava mora potekati v pogojih, ki zagotavljajo intaktnost zdravila, zaščito okolja, še zlasti pa zaščito osebja, ki dela s temi zdravili, v skladu s smernicami bolnišnice. To zahteva poseben namenski prostor za pripravo. V tem prostoru je prepovedano kaditi, jesti ali piti.

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

Z izločki in izbruhano vsebino je treba ravnati previdno.

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

Z vsakim poškodovanim vsebnikom je treba ravnati enako previdno in ga obravnavati kot kontaminiran odpadke. Kontaminirane odpadke je treba upepeliti v ustrezno označenih trdih vsebnikih. Glejte poglavje "Odsranjevanje", spodaj.

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

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

Posebni varnostni ukrepi za uporabo

- NE UPORABLJAJTE injekcijskega pribora, ki vsebuje aluminij.
- NE APLICIRAJTE nerazredčenega zdravila.
- Kot sredstvo za razredčenje uporabite le 5 % raztopino glukoze za infundiranje (50 mg/ml). Za infundiranje NE PRIPRAVLJAJTE IN NE REDČITE z natrijevim kloridom ali raztopinami, ki vsebujejo klorid.
- NE MEŠAJTE z nobenim drugim zdravilom v isti infuzijski vrečki in ne aplicirajte hkrati po istem infuzijskem kanalu.
- NE MEŠAJTE z alkalnimi zdravili ali raztopinami, zlasti 5-fluorouracilom, pripravki folinske kisline, ki kot pomožno snov vsebujejo trometamol, in trometamolijevimi solmi drugih učinkovin. Alkalna zdravila ali raztopine poslabšajo stabilnost oksaliplatina.

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

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

Teh dveh zdravil **ne smete** dati v isto infuzijsko vrečko. Folinska kislina (FA) kot pomožne snovi ne sme vsebovati trometamola. Razredčiti jo morate z izotonično 5 % raztopino glukoze, nikoli pa z alkalnimi raztopinami, raztopinami natrijevega klorida ali raztopinami, ki vsebujejo klorid.

Navodilo za uporabo s 5-fluorouracilom (5 FU)

Oksaliplatin je treba vedno aplicirati pred fluoropirimidini – tj. pred 5-fluorouracilom (5-FU).

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

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

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

Priprava raztopine

Za pripravo raztopine morate uporabiti vodo za injekcije ali 5 % raztopino glukoze:

- Za 50 mg vial: dodajte 10 ml vehikla, da boste dobili koncentracijo 5 mg oksaliplatina/ml.
- Za 100 mg vial: dodajte 20 ml vehikla, da boste dobili koncentracijo 5 mg oksaliplatina/ml.

Uporabljajte le s priporočenimi sredstvi za razredčenje.

Pripravljeno (rekonstituirano) raztopino je treba takoj razredčiti s 5 % raztopino glukoze.

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

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Vso neporabljeno raztopino za infundiranje morate zavreči.

Razredčenje za intravensko infundiranje

Odvzemite potrebno količino pripravljene raztopine iz vial(e) in jo razredčite z 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze, tako da bo koncentracija oksaliplatina od najmanj 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml. Razpon koncentracij, za katerega je dokazana fizikalno-kemična stabilnost oksaliplatina, je od 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml.

Aplicirajte v intravenski infuziji.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba pripravek za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljen takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika.

Pred uporabo preglejte. Uporabiti smete le bistro raztopino brez delcev. Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Vso neporabljeno raztopino za infundiranje morate zavreči.

Za pripravo ali razredčenje NIKDAR NE UPORABITE raztopine natrijevega klorida ali raztopin, ki vsebujejo kloride.

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

Infundiranje

Uporaba oksaliplatina ne zahteva predhodne hidracije.

Oksaliplatin, pripravljen in razredčen v 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze tako, da dobljena koncentracija ni manjša od 0,2 mg/ml, morate infundirati skozi periferen ali centralen venski kanal v 2 do

6 urah. Če oksaliplatin uporabite s 5-fluorouracilom, morate oksaliplatin infundirati prej kot 5-fluorouracil.

Odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group hf., Reykjavikurvegur 76-78, 220 Hafnarfjörður, Islandija

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

1 viala s 50 mg: 5363-I-658/10

1 viala s 100 mg: 5363-I-659/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

19.09.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08.10.2012