

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Oksaliplatin Regiomedica 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En 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

30 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 150 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

Bistra, brezbarvna tekočina

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 (Dukesova klasifikacija C) raka kolona po popolni

kirurški odstranitvi primarnega tumorja

- zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka

Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

SAMO ZA ODRASLE

Priporočeni odmerek oksaliplatina pri adjuvantnem zdravljenju je 85 mg/m² telesne površine intravensko, enkrat na vsaka dva tedna, 12 ciklov (6 mesecev).

Priporočeni odmerek oksaliplatina pri zdravljenju metastatskega kolorektalnega raka je 85 mg/m² intravensko, enkrat na vsaka dva tedna.

Odmerjanje je treba prilagoditi bolnikovemu prenašanju zdravila (glejte poglavje 4.4).

Oksaliplatin je treba vedno infundirati pred fluoropirimidini – t.j. 5-fluorouracilom (5-FU).

Oksaliplatin dajemo z 2–6-urno intravensko infuzijo v 250 do 500 ml 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze za infundiranje, da dobimo koncentracijo oksaliplatina med 0,2 mg/ml in 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml je v klinični praksi najvišja koncentracija oksaliplatina za odmerek 85 mg/m².

Oksaliplatin so uporabljali predvsem v kombinaciji z režimi zdravljenja na podlagi neprekinjene infuzije 5-fluorouracila. Za dvotedensko zdravljenje so uporabili sheme zdravljenja s 5-fluorouracilom v bolusu in neprekinjeni infuziji.

Posebne populacije

Ledvična okvara

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro uporabe oksaliplatina niso preučevali (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro se zdravljenje lahko začne z običajnim priporočenim odmerkom (glejte poglavje 4.4). Bolnikom z blago ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Jetrna okvara

V I. fazi raziskave, ki je zajela bolnike z različnimi stopnjami okvare jeter, sta bili pogostnost in resnost hepatobiliarnih motenj povezani z napredovanjem bolezni in poslabšanimi vrednostmi jetrnih testov ob izhodišču. V kliničnih raziskavah bolnikom z nenormalnimi testi jetrne funkcije odmerkov niso prilagajali.

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starejših od 65 let, pri monoterapiji z oksaliplatinom ter pri dajanju oksaliplatina v kombinaciji s 5-fluorouracilom niso opazili povečane hude toksičnosti. Posebno prilagajanje odmerka pri starejših bolnikih torej ni potrebno.

Pediatrični bolniki

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

Način uporabe

Oksaliplatin se daje v obliki intravenske infuzije.

Uporaba oksaliplatina ne zahteva hiperhidracije.

Oksaliplatin koncentrat za raztopino za infundiranje razredčimo z 250 do 500 ml 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze za infundiranje, da dobimo koncentracijo oksaliplatina, ki ne sme biti manjša od 0,2 mg/ml. Infundirati ga je treba po centralni venski liniji ali v periferno veno v teku 2 do 6 ur. Oksaliplatin je treba vedno infundirati pred dajanjem 5-fluorouracila.

V primeru ekstravazacije je treba infundiranje takoj prekiniti.

Navodila za uporabo

Oksaliplatin koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo razredčiti. Za razredčenje koncentrata se sme uporabiti le 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za infundiranje (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Oksaliplatin je kontraindiciran pri bolnikih/bolnicah, ki

- so preobčutljivi za oksaliplatin ali katerokoli pomožno snov
- dojijo
- imajo pred prvim odmerjanjem zdravila mielosupresijo, t.j. izhodiščno število nevtrofilcev $<2 \times 10^9/l$ in/ali trombocitov $<100 \times 10^9/l$
- imajo pred prvim zdravljenjem periferno senzorično nevropatijo s funkcijsko okvaro
- imajo hudo okvarjeno delovanje 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.

Zaradi omejenih podatkov o varnosti zdravila pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic, je treba pred uvedbo zdravljenja skrbno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem za te bolnike. Če se odločimo za zdravljenje, je treba ledvično funkcijo skrbno spremljati, odmerke pa prilagajati glede na toksičnost.

Pri bolnikih z anamnezo alergijskih reakcij na spojine platine je treba skrbno spremljati morebiten pojav alergijskih simptomov. V primeru anafilaktične reakcije na oksaliplatin je treba infundiranje nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje. Ponovna terapija z oksaliplatinom je kontraindicirana.

V primeru ekstrapazacije oksaliplatina je treba infundiranje takoj prekiniti in uvesti običajno lokalno simptomatsko zdravljenje.

Skrbno je treba spremljati morebitne znake nevroloških toksičnih učinkov oksaliplatina, zlasti če ga uporabljamo sočasno s drugimi specifičnimi nevtrotoksičnimi zdravili. Pred vsakim dajanjem zdravila, in občasno potem je treba opraviti nevrološki pregled.

Bolnikom, ki se jim med 2 uri trajajočo infuzijo ali nekaj ur po njej pojavi akutna laringofaringealna disestezija (glejte poglavje 4.8), je naslednjič oksaliplatin treba infundirati 6 ur.

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

- če trajajo simptomi dlje kot sedem dni in so moteči, je treba naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m² (pri zdravljenju metastatskega raka) ali na 75 mg/m² (pri adjuvantnem zdravljenju).
- če traja parestezija brez funkcijske okvare do naslednjega ciklusa, je treba naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m² (pri zdravljenju metastatskega raka) ali 75 mg/m² (pri adjuvantnem zdravljenju).
- če traja parestezija s funkcijsko okvaro do naslednjega ciklusa, je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti.
- če se ti simptomi po prenehanju zdravljenja z oksaliplatinom izboljšajo, pride v poštev ponovna uvedba terapije.

Bolnike je treba opozoriti na možnost pojava persistentnih simptomov periferne senzorne nevropatije po končanem zdravljenju. Lokalne zmerne parestezije ali parestezije, ki motijo izvajanje določenih spretnosti, lahko trajajo tudi do 3 leta po končanem adjuvantnem zdravljenju.

Gastrointestinalna toksičnost, ki se kaže z navzeo in bruhanjem, zahteva profilaktično in/ali terapevtsko antiemetično zdravljenje (glejte poglavje 4.8.).

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

Če pride do hematološke toksičnosti (nevtrofilci $<1.5 \times 10^9/l$ ali trombociti $<50 \times 10^9/l$), je treba infundiranje naslednjega odmerka zdravila odložiti, dokler se hematološke vrednosti ne vrnejo na sprejemljivo raven. Pred začetkom zdravljenja ter pred vsakim novim ciklusom je treba opraviti celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko.

Bolnike je treba ustrezno opozoriti na možnost pojava driske/bruhanja, mukozitisa/stomatitisa in nevtropenije po prejemu oksaliplatina in 5-fluorouracila, da lahko v primeru težav takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Če se pojavi mukozitis/stomatitis z nevtropenijo ali brez nje, je treba z naslednjim odmerkom počakati, dokler se mukozitis/stomatitis ne zmanjša na 1. ali nižjo stopnjo in/ali dokler ni število nevtrofilcev $\geq 1.5 \times 10^9/l$.

Za oksaliplatin v kombinaciji s 5-fluorouracilom (s folinsko kislino 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 (nevtrofilci $< 1.0 \times 10^9/l$), trombocitopenija 3.-4. stopnje (trombociti $< 50 \times 10^9/l$), je treba odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m² (pri zdravljenju metastatskega raka) ali na 75 mg/m² (pri adjuvantnem zdravljenju), ob ustreznem zmanjšanju odmerka 5-fluorouracila.

V primeru pojava nepojasnjenih dihalnih simptomov, kot so neproduktiven kašelj, dispneja, kreptacije ali radiološko ugotovljeni pljučni infiltrati, je treba zdravljenje z oksaliplatinom začasno prekiniti, dokler nadaljnje pljučne preiskave ne izključijo intersticijske bolezni pljuč (glejte poglavje 4.8).

V primeru nenormalnih testov jetrne funkcije ali portalne hipertenzije, ki ni očitna posledica jetrnih metastaz, je treba upoštevati možnost zelo redkih primerov jetrnih vaskularnih motenj, pogojenih z jemanjem zdravila.

Za uporabo v nosečnosti glejte poglavje 4.6.

V predkliničnih razskavah so opazili genotoksične učinke oksaliplatina. Zato je priporočljivo, da moški, ki se zdravijo z oksaliplatinom, ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in v obdobju šestih mesecev po koncu zdravljenja, ter da se pred začetkom zdravljenja posvetujejo o možnosti shranitve sperme, saj lahko oksaliplatin povzroči neplodnost, ki bi lahko bila ireverzibilna.

Ženske med zdravljenjem z oksaliplatinom ne smejo zanositi in morajo uporabljati zanesljivo kontracepcijsko zaščito (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 mg/m², neposredno pred dajanjem 5-fluorouracila, se raven izpostavljenosti 5-fluorouracilu ni spremenila.

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

4.6 Nosečnost in dojenje

Doslej ni zadostnih podatkov o varnosti uporabe pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja. Zato uporaba oksaliplatina ni priporočljiva za nosečnice in ženske 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.

Med zdravljenjem in še 4 mesece (za ženske) oziroma 6 mesecev (za moške) po njem je treba poskrbeti za ustrezno kontracepcijsko zaščito.

Izločanja zdravila v materino mleko niso preučevali. Dojenje je med zdravljenjem z oksaliplatinom kontraindicirano.

Oksaliplatin lahko škodljivo vpliva na plodnost oz. povzroči neplodnost (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. Ker pa zdravljenje z oksaliplatinom poveča tveganje za pojav omotičnosti, navzee in bruhanja ter drugih nevroloških simptomov, ki vplivajo na hojo in ravnotežje, ima lahko manjši ali zmeren vpliv 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, 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 uporabo samo 5-FU/FA.

V spodnji preglednici navedene pogostnosti so bile ugotovljene v kliničnih študijah zdravljenja metastatskega raka in adjuvantnega zdravljenja (v skupini oksaliplatin + 5-FU/FA je bilo vključenih 416 oziroma 1108 bolnikov) in iz post-marketingškega obdobja.

Za oznake pogostnosti veljajo naslednje definicije:

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 ($< 1/10000$), neznani (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Dodatne informacije so navedene na koncu preglednice.

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni*	- okužba	- rinitis - okužbe 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 - motnje glikemije - hipokaliemija - motnje v ravneh natrija	- dehidracija	- metabolna acidoza	

Psihiatrične motnje		- depresija - nespečnost	- živčnost	
Bolezni živčevja*	- periferna senzorična nevropatija - senzorične motnje - disgeuzija - glavobol	- omotica - motorični nevritis - meningizem		- disartrija
Očesne bolezni		- konjunktivitis - motnje vida		- prehodno zmanjšanje ostrine vida - motnje vidnega polja - optični nevritis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			- ototoksičnost	- naglušnost
Žilne bolezni	- epistaksa	- krvavitev - zardevanje - globoka venska tromboza - pljučna embolija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	- dispneja - kašelj	- kolcanje		- intersticijska bolezen pljuč - pljučna fibroza**
Bolezni prebavil*	- navzea - driska - bruhanje - stomatitis / mukozitis - bolečine v trebuhu - zaprtje	- krvavitev iz rektuma - dispepsija - gastrostroezo-fagealni refluks	- ileus - črevesna zapora	- kolitis, vključno z drisko zaradi <i>Clostridium difficile</i>
Bolezni kože in podkožja	- bolezni kože - alopecija	- ekfoliacija kože (t.i. sindrom dlani in stopal) - eritematozni izpuščaj - izpuščaj - prekomerno znojenje - bolezni nohtov		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in	- bolečine v hrbtu	- artralgija - bolečine v kosteh		

vezivnega tkiva				
Bolezni sečil		- disurija - nenormalna pogostnost uriniranja - hematurija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	- utrujenost - povišana telesna temperatura ++ - astenija - bolečine - reakcija na mestu injiciranja +++			
Preiskave	- zvišanje ravni jetrnih encimov - zvišanje ravni alkalne fosfataze v krvi - zvišanje ravni bilirubina v krvi - zvišanje ravni laktat dehidrogenaze v krvi - povečanje telesne mase (adjuvantna terapija)	- zvišanje ravni kreatinina v krvi - zmanjšanje telesne mase (zdravljenje metastatskega raka)		

* glejte podrobnejši opis v nadaljevanju

** glejte poglavje 4.4.

+ Pogoste alergijske reakcije, kot so kožni izpuščaj (zlasti urtikarija), konjunktivitis, rinitis.

Pogoste anafilaktične reakcije, vključno z bronhospazmom, občutkom bolečine v prsih, angioedemom, hipotenzijo in anafilaktičnim šokom.

++ Zelo pogosto povišana telesna temperatura, okorelost (tremor), bodisi zaradi okužbe (s febrilno nevtropenijo ali brez nje) ali morebiti kot posledica imunoloških mehanizmov.

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

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti (≥ 1/10): zvišanje ravni jetrnih encimov

Zelo redki (1/10.000): sindrom sinusoidne obstrukcije jeter, znane tudi kot veno-okluzivna bolezen jeter ali z njo povezane patološke manifestacije, vključno s hepatično purpuro (*peliosis hepatis*), nodularno regenerativno hiperplazijo, perisinusoidalno fibrozo. Klinični znaki so lahko portalna hipertenzija in/ali zvišanje ravni transaminaz.

Bolezni sečil

Zelo redki (1/10.000): Akutna tubulo-intersticijska nefropatija, ki lahko povzroči akutno ledvično odpoved.

Hematološka toksičnost

Incidenca po bolnikih (%) ter po stopnji

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

Toksičnost za prebavila

Incidenca po bolnikih (%) ter po stopnji

Oksaliplatin/5-FU/FA 85 mg/m² vsaka dva tedna	Zdravljenje metastatskega raka			Adjuvantno zdravljenje		
	vse stopnje	3. stopnja	4. stopnja	vse stopnje	3. stopnja	4. stopnja
Navzeja	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Driska	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Bruhanje	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mukozitis/stomatitis	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Indicirana sta profilaksa in/ali zdravljenje z močnimi antiemetiki.

Huda driska/bruhanje, lahko povzročita dehidracijo, paralitični ileus, črevesno obstrukcijo, hipokaliemijo, metabolno acidozo in ledvično okvaro, še zlasti kadar dajemo oksaliplatin v kombinaciji s 5-fluorouracilom (glejte poglavje 4.4).

Živčevje

Nevrološka toksičnost omejuje odmerek oksaliplatina. Vključuje senzorično periferno nevropatijo, za katero sta značilni disestezija in/ali parestezija okončin s krči ali brez. Pogosto jo povzroči stik z mrazom. Ti simptomi se pojavijo pri do 95 % zdravljenih bolnikov. Trajanje teh simptomov, ki v obdobju med posameznimi cikli običajno izzvenijo, se s številom ciklov zdravljenja podaljšuje.

Pojav bolečine in/ali funkcionalnih motenj je indikacija 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 pojav persistentnih simptomov pri skupnem odmerku 850 mg/m² (10 ciklov) je približno 10 %, pri skupnem odmerku 1020 mg/m² (12 ciklov) pa približno 20 %.

V večini primerov se nevrološki znaki in simptomi izboljšajo ali popolnoma izzvenijo po končanem zdravljenju. Pri adjuvantnem zdravljenju raka kolona 87 % bolnikov 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja ni imelo simptomov oziroma so bili le-ti blagi. V obdobju sledenja do 3 let 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 nevrosenzoričnih pojavih (glejte poglavje 5.3). Ti se pojavijo nekaj ur po dajanju zdravila in pogosto izbruhnijo ob izpostavljenosti mrazu. Ponavadi se kažejo kot prehodna parestezija, disestezija in hipoestezija. Akutni sindrom faringolaringealne disestezije se pojavi pri 1% -

2% bolnikov, zanj so značilni subjektivnimi občutki disfagije ali dispneje/občutkom dušenja, brez očitnega znaka dihalne stiske (brez znakov cianoze ali hipoksije) ali laringospazma ali bronhospazma (brez stridorja ali piskanja). V takšnih primerih so sicer uporabili antihistaminike in bronhodilatatorje, vendar simptomi hitro minejo tudi brez zdravljenja. Podaljšanje časa infundiranja pomaga zmanjšati incidenco tega sindroma (glejte poglavje 4.4).

Občasno so opazili tudi druge simptome, ki vključujejo spazem čeljusti/mišični spazem/nehotene mišične kontrakcije/mišično trzanje/mioklonus, motnje koordinacije/nenormalna hoja/ataksija/motnje ravnotežja, občutek tiščanja /pritiska/neugodja/bolečine v grlu in prsnem košu. Pridružijo se lahko tudi disfunkcije kranialnih živcev ali pa se le-te pojavljajo kot posameznii dogodki, kot so ptoza, diplopija, afonija/disfonija, hripavost, včasih opisana kot paraliza glasilk, nenavaden občutek na jeziku ali disartrija, včasih opisana kot afazija, trigeminalna nevralgija/bolečina obraza/očesna bolečina, zmanjšanje ostrine vida, motnje 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 nevritisa vidnega živca.

Alergijske reakcije

Incidenca po bolnikih (%) ter po stopnji

Oksaliplatin/5-FU/FA 85 mg/m ² vsaka dva tedna	Zdravljenje metastatskega raka			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. Uvesti je treba spremljanje hematoloških parametrov ter simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki); platinove spojine

Oznaka ATC: L01XA 03

Oksaliplatin je antineoplastična učinkovina, ki spada v novo skupino zdravil na osnovi platine. Atom platine tvori kompleks z 1,2-diaminocikloheksanom ("DACH") in oksalatno skupino. Oksaliplatin je en sam enantiomer, Cis-[oksalato(trans-l-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. *In vitro* in *in vivo* deluje tudi v različnih modelih, odpornih proti cisplatinu.

V kombinaciji s 5-fluorouracilom so ugotovili sinergijsko citotoksično delovanje tako *in vitro* kot tudi *in vivo*.

Študije mehanizma delovanja oksaliplatina, čeprav še ne povsem razjasnjen, kažejo, da vodotopni presnovki, ki nastanejo z biotransformacijo 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 (85mg/m² vsaka dva tedna) v kombinaciji s 5-fluorouracilom/folinsko kislino opisana v treh kliničnih študijah:

- V okviru zdravljenja prve izbire so v primerjalni študiji III. faze EFC2962 z 2 krakoma randomizirali 420 bolnikov na bodisi samo 5-fluorouracil/folinsko kislino (LV5FU2, N=210) ali na kombinacijo oksaliplatina in 5-fluorouracila/folinske kisline (FOLFOX4, N=210)
- pri predhodno zdravljenih bolnikih, neodzivnih na kombinacijo irinotekana (CPT-11) in 5-fluorouracila/folinske kisline, so v primerjalni študiji III. faze EFC4584 randomizirali 821 bolnikov v tri skupine – v skupino, ki je prejela samo 5-fluorouracil/folinsko kislino (LV5FU2, N=275), skupino, ki je prejela samo oksaliplatin (N=275) in skupino, ki je prejela kombinacijo oksaliplatina s 5-fluorouracilom/folinsko kislino (FOLFOX4, N=271)
- Nenadzorovana študija EFC2964 II. faze je vključila bolnike, neodzivne na samo 5-fluorouracil/folinsko kislino. Prejemali so kombinacijo oksaliplatina in 5-fluorouracila/folinske kisline (FOLFOX4, N=57)

Dve randomizirani klinični študiji, EFC2962 z zdravljenjem prve izbire in EFC4584 pri predhodno zdravljenih bolnikih, sta pokazali pomembno večji delež odziva in daljše preživetje brez napredovanja bolezni (PBN)/čas do napredovanja (ČDN) v primerjavi s samo 5-fluorouracil/folinsko kislino. V EFC4584, ki je zajela neodzivne predhodno zdravljenе bolnike, razlika v medianem skupnem preživetju (SP) med kombinacijo oksaliplatina in 5-fluorouracil/folinske kisline ni bila statistično značilna.

Stopnja odzivnosti pri FOLFOX4 proti LV5FU2

Stopnja odzivnosti % (95% IZ) neodvisen radiološki pregled, analiza ZNZ	LV5FU2	FOLFOX4	oksaliplatin v monoterapiji
Zdravljenje prve izbire EFC2962 Ocena odzivnosti vsakih 8 tednov	22 (16 - 27)	49 (42 - 46)	NP*
Vrednost P = 0,0001			
Predhodno zdravljeni bolniki EFC4584 (neodzivni na CPT-11 + 5-FU/FA) Ocena odzivnosti 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 odzivnosti vsakih 12 tednov	NP*	23 (13 - 36)	NP*

*NP = ni podatka

Mediana preživetja brez napredovanja (PBN)/Mediani čas do napredovanja (ČDN) FOLFOX4 proti LV5FU2

Mediana PBN/ČDN, v mesecih (95% IZ) neodvisen radiološki pregled, analiza ZNZ	LV5FU2	FOLFOX4	oksaliplatin v monoterapiji
Zdravljenje prve izbire EFC2962 (PBN)	6,0 (5,5 - 6,5)	8,2 (7,2 - 8,8)	NP*
log-rank vrednost P = 0,0003			
Predhodno zdravljeni bolniki EFC4584 (TTP)	2,6 (1,8 - 2,9)	5,3 (4,7 - 6,1)	2,1 (1,6 - 2,7)

(neodzivni na CPT-11 + 5-FU/FA)	log-rank vrednost $P < 0,0001$		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC2964 (neodzivni na 5-FU/FA)	NP*	5,1 (3,1 - 5,7)	NP*

*NP = ni podatka

Mediana skupnega preživetja (SP) pri FOLFOX4 proti LV5FU2

Mediana SP, v mesecih (95% IZ), analiza ZNZ	LV5FU2	FOLFOX4	oksaliplatin v monoterapiji
Zdravljenje prve izbire EFC2962	14,7 (13,0 - 18,2)	16,2 (14,7 - 18,2)	NP*
	log-rank vrednost $P = 0,12$		
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)
	log-rank vrednost $P < 0,09$		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC2964 (neodzivni na 5-FU/FA)	NP*	10,8 (9,3 - 12,8)	NP*

*NP = ni podatka

Pri predhodno zdravljenih bolnikih (EFC4584), ki so bili v izhodišču simptomatski, so se z boleznijo povezani simptomi pomembno izboljšali pri večjem deležu tistih, ki so prejeli oksaliplatin/5-fluorouracil/folinsko kislino, kot pri tistih, ki so prejeli samo 5-fluorouracil/folinsko kislino (27,7% v primerjavi z 14,6%, $p = 0,0033$).

Pri bolnikih, ki niso bili prehodno zdravljeni, niso opazili statistično značilne razlike med dvema terapevtskima skupinama pri nobenem od parametrov kakovosti življenja. Vendar pa so bili rezultati kakovosti življenja, ki so se nanašali oceno splošnega zdravstvenega stanja in bolečine, na splošno boljši v kontrolni skupini, glede navzee in bruhanja pa slabši v skupini, ki je prejela oksaliplatin.

Pri adjuvantnem zdravljenju je v primerjalni študiji III. faze MOSAĀC (EFC3313) 2246 bolnikov (899 v stadiju II/ B2 po Duksovovi klasifikaciji in 1347 v stadiju III /C po Duksovovi klasifikaciji) po popolni resekciji primarnega tumorja raka kolona naključno prejelo bodisi samo 5-FU/FA (LV5FU2, N=1123 (B2/C = 448/675) ali kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, N=1123 (B2/C) = 451/672).

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

Terapevtska skupina	LV5FU2	FOLFOX4
Odstotek 3-letnega preživetja brez bolezni (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	$P = 0,0008$	

* Mediana spremljanja je 44,2 meseca (pri vseh bolnikih najmanj 3 leta)

Študija je prikazala signifikantno prednost kombinacije oksaliplatina s 5 FU/FA (FOLFOX4) pred samo 5 FU/FA (LV5FU2) v 3-letnem preživetju brez bolezni.

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

Stadij bolezni	Stadij II (B2 po Duksovovi)	Stadij III (C po Duksovovi)
----------------	-----------------------------	-----------------------------

Terapevtska skupina	klasifikaciji		klasifikaciji	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Odstotek 3-letnega preživetja brez bolezni (95% IZ)	84,3 (80,9 - 87,7)	87,4 (84,3 - 90,5)	65,8 (62,2 - 69,5)	72,8 (69,4 - 76,2)
Razmerje tveganj (95% IZ)	0,79 (0,57 - 1,09)		0,75 (0,62 - 0,90)	
log-rank test	p = 0,151		p = 0,002	

* Mediana spremljanja je 44,2 meseca (pri vseh bolnikih najmanj 3 leta)

Skupno preživetje (analiza ZNZ):

V času analize 3-letnega preživetja brez bolezni, ki je bil osnovni cilj raziskave MOSAIC, je bilo v terapevtski skupini FOLFOX4 živih še 85,1 % bolnikov, v primerjavi s 83,8 % bolnikov v terapevtski skupini LV5FU2. To pomeni splošno zmanjšanje tveganja smrtnosti za 10 % v korist FOLFOX4, ki pa ne doseže statistične značilnosti (razmerje tveganj = 0,90).

Rezultati so bili 92,2 % proti 92,4 % pri podskupini s stadijem II (B2 po Dukesovi klas.) (razmerje tveganj = 1,01) in 80,4 % proti 78,1 % pri podskupini s stadijem III (C po Dukesovi klas. C) (razmerje tveganj = 0,87), za FOLFOX4 oziroma LV5FU2.

Pediatrični bolniki:

Monoterapijo z oksaliplatinom so pri pediatričnih bolnikih ovrednotili v 2 študijah I. faze (69 bolnikov) in 2 študijah II. faze (90 bolnikov). Skupno je bilo zdravljenih 159 pediatričnih bolnikov (7 mesecev - 22 let) s solidnimi tumorji. Učinkovitosti monoterapije z oksaliplatinom pri zdravljeni pediatrični populaciji niso dokazali. V obeh študijah II. faze so ustavili vključevanje novih bolnikov zaradi pomanjkanja tumorskega odziva.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetike posameznih aktivnih spojin niso bile določene. Farmakokinetika ultrafiltrabilne platine, ki predstavlja mešanico vseh nevezanih, aktivnih in neaktivnih vrst platine, po dvournem infundiranju oksaliplatina v odmerku 130 mg/m² vsake tri tedne (1 do 5 ciklusov) in oksaliplatina v odmerku 85 mg/m² vsaka dva tedna (1 do 3 cikluse), je sledeča:

Povzetek ocen farmakokinetičnih parametrov platine v ultrafiltratu po večkratnem odmerjanju oksaliplatina v odmerku 85 mg/m² vsaka dva tedna ali v odmerku 130 mg/m² vsake tri tedne

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

Povprečne vrednosti AUC₀₋₄₈ in C_{max} so bile določene v 3. ciklusu (85 mg/m²) ali v 5. ciklusu (130 mg/m²).

Povprečne vrednosti AUC, V_{ss}, CL in CL_{R0-48} so bile določene v 1. ciklusu.

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

t_{1/2}, t_{1/2} in t_{1/2} so bili določeni z razdelčno analizo (kombinirani ciklusi 1.-3.).

Po koncu 2-urne infuzije je bilo v sistemskega obtoku prisotne 15 % platine iz danega odmerka, preostalih 85 % se je hitro porazdelilo v tkiva ali izločilo 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/m² vsaka dva tedna ali 130 mg/m² vsake tri tedne niso opazili, stanje dinamičnega ravnovesja je bilo v tej matrici doseženo v 1. ciklusu. Inter- in intraindividualna variabilnost je na splošno majhna.

Biotransformacija *in vitro* velja za posledico neencimske razgradnje. Ni dokazov, da bi presnova diaminocikloheksanovega (DACH) obroča potekala preko citokroma P450.

Oksaliplatin je pri bolnikih podvržen izdatni biotransformaciji in na koncu 2-urne infuzije v ultrafiltratu plazme ni bilo mogoče zaznati intaktne zdravilne učinkovine. V sistemskega obtoku so prepoznali številne citotoksične presnovke, vključno z monokloro-, dikloro- in diakvo-DACH platino, pozneje pa tudi številne neaktivne konjugate.

Platina se izloča pretežno z urinom, iz sistema se izloči pretežno v 48 po dajanju.

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

Pri bolnikih z ledvično okvaro so opazili pomembno zmanjšanje očistka s $17,6 \pm 2,18$ l/uro na $9,95 \pm 1,91$ l/h, ter statistično pomembno zmanjšanje volumna porazdelitve s $330 \pm 40,9$ na $241 \pm 36,1$ l. Vpliva hude ledvične okvare na očistek platine niso ocenjevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri živalskih vrstah (miši, podgane, psi in/ali opice), ki so bile uporabljene v predkliničnih študijah enkratnega ali večkratnih odmerkov, 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 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 mg/m²). Predklinične študije s podganjimi senzoričnimi nevroni kažejo, da so lahko akutni nevrosenzorni simptomi, povezani z oksaliplatinom, posledica interakcij z napetostno odvisnimi Na⁺-kanalčki.

Oksaliplatin je bil mutagen in klastogen v testnih sistemih na sesalcih, pri podganah 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

voda za injekcije

6.2 Inkompaibilnosti

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki ali infuzijski liniji. Po navodilih, opisanih v poglavju 6.6, se oksaliplatin lahko uporablja skupaj s folinsko kislino po liniji Y.

- Zdravila NE MEŠAJTE z alkalnimi zdravili ali raztopinami, še posebej s 5-fluorouracilom (5-FU), pripravki folinske kisline (FA), ki vsebujejo trometamol kot pomožno snov in solmi trometamola drugih zdravilnih učinkovin. Alkalna zdravila ali raztopine negativno vplivajo na stabilnost oksaliplatina (glejte poglavje 6.6)
- NE REDČITE oksaliplatina z raztopino soli ali drugimi raztopinami, ki vsebujejo kloridne ione (vključno s kalcijevimi, kalijevimi ali natrijevimi kloridi)
- NE MEŠAJTE z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki ali 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

Zdravilo v originalni ovojnini: 2 leti

Priprava infuzije: Po redčenju s 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze sta bili kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 48 ur pri temperaturi 2 do 8°C in za 6 ur pri temperaturi 15 do 25°C.

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

Če zdravilo ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabi in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če je redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena viala z 10 ml koncentrata za raztopino za infundiranje (plastična viala iz prozornega, brezbarvnega kopolimera cikloolefina) z bromobutilno zaporko.

Ena viala z 20 ml koncentrata za raztopino za infundiranje (plastična viala iz prozornega, brezbarvnega kopolimera cikloolefina) z bromobutilno zaporko.

Ena viala s 30 ml koncentrata za raztopino za infundiranje (plastična viala iz prozornega, brezbarvnega kopolimera cikloolefina) z bromobutilno zaporko.

Ena viala s 40 ml koncentrata za raztopino za infundiranje (plastična viala iz prozornega, brezbarvnega kopolimera cikloolefina) z bromobutilno zaporko.

Velikost pakiranj:

1, 5 in 10 vial

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Navodila za ravnanje z zdravilom

Med delom 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 ustrezno usposobljeno specialistično osebje, ki dobro pozna uporabljena zdravila, v pogojih, ki zagotavljajo

integriteto zdravila, zaščito okolja, predvsem pa zaščito osebja, ki dela s temi zdravili (v skladu z bolnišničnimi predpisi). Za to je potreben poseben namenski prostor za pripravo zdravil, v katerem je prepovedano kaditi, jesti ali piti.

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

Z izločki bolnikov in izbljuvano vsebino je treba ravnati previdno.

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

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

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

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

Posebni previdnostni ukrepi pri infundiranju zdravila

- NE UPORABLJAJTE injekcijskega pribora, ki vsebuje aluminij.
- NE INFUNDIRAJTE nerazredčenega zdravila.
- Za redčenje uporabljajte samo 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze. Zdravila NE REDČITE z raztopinami, ki vsebujejo natrijev klorid ali druge kloride.
- Zdravila NE MEŠAJTE z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki in ga NE DAJAJTE sočasno po isti infuzijski liniji.
- Zdravila NE MEŠAJTE z alkalnimi zdravili ali raztopinami, še posebej s 5-fluorouracilom (5-FU), pripravki folinske kisline (FA), ki vsebujejo trometamol kot pomožno snov in solmi trometamola drugih zdravilnih učinkovin. Alkalna zdravila ali raztopine negativno vplivajo na stabilnost oksaliplatina.

Navodila za uporabo zdravila s folinsko kislino (FA) (kalcijev folinat ali natrijev folinat)

Intravensko infuzijo oksaliplatina 85 mg/m² v 250 do 500 ml 50 mg/ml (5 %) raztopini glukoze lahko dajete sočasno z intravensko infuzijo folinske kisline (FA) v 50 mg/ml (5 %) raztopini glukoze, pri čemer infundiranje traja od 2 do 6 ur, uporabimo linijo Y, ki jo namestimo tik pred mestom injiciranja. Teh dve zdravil pa ne smete dajati v isto infuzijsko vrečko. Folinska kislina ne sme vsebovati trometamola kot pomožno snov in jo smete redčiti samo z izotonično 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze, nikoli z alkalnimi raztopinami ali raztopinami natrijevega klorida ali drugimi raztopinami kloridov.

Navodila za uporabo tega zdravila skupaj s 5-fluorouracilom (5-FU)

Oksaliplatin je treba vedno infundirati pred fluoropirimidini - t.j. pred 5-fluorouracilom (5-FU).

Po infundiranju oksaliplatina vedno najprej sperite infuzijsko cevko, šele potem lahko bolniku date 5-fluorouracil (5-FU).

Za dodatne informacije v zvezi z zdravili, ki se lahko uporabljajo v kombinaciji z oksaliplatinom, glejte ustrezni povzetek glavnih značilnosti zdravila.

UPORABLJAJTE SAMO priporočena topila (glejte spodaj).

Koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo pred uporabo vizualno preglejte. Uporabljajte samo bistre raztopine brez delcev.

Redčenje pred infundiranjem

Potrebno količino koncentrata potegnite iz vial(e) in ga razredčite z 250 ml do 500 ml 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze tako, da dobite koncentracijo oksaliplatina med 0,2 mg/ml in 0,7 mg/ml. Fizikalno-kemična stabilnost oksaliplatina je bila dokazana v razponu koncentracij od 0,2 mg/ml do 2,0 mg/ml.

Zdravilo dajemo z intravensko infuzijo.

Dokazali so, da je po redčenju s 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze zdravilo med uporabo kemično in fizikalno stabilno 48 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C ter 6 ur pri temperaturi 15 °C do 25 °C.

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

Če raztopina ni uporabljena takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in za pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

Zdravilo pred uporabo vizualno preglejte. Uporabljajte samo bistre raztopine brez delcev.

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

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

Kompatibilnost raztopine oksaliplatina za infundiranje je bila preverjena z reprezentativnimi pribori za infundiranje iz PVC.

Infundiranje raztopine

Uporaba oksaliplatina ne zahteva predhodne hidracije.

Oksaliplatin, razredčen z 250 do 500 ml 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze do koncentracije najmanj 0,2 mg/ml je treba infundirati bodisi v periferno veno ali pa skozi centralno vensko linijo v času od 2 do 6 ur. Če oksaliplatin uporabljamo s 5-fluorouracilom (5-FU), bolniku najprej infundirajte raztopino oksaliplatina, nato pa raztopino 5-fluorouracila (5-FU).

Odstranjevanje zdravila

Ostanke zdravila in vse pripomočke, ki so bili uporabljeni pri redčenju in dajanju 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

Regiomedica GmbH, Teichstr. 66, 79539 Loerrach, Nemčija

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

5363-I-301/11 (10 ml koncentrata)

5363-I-302/11 (20 ml koncentrata)

5363-I-303/11 (30 ml koncentrata)

5363-I-304/11 (40 ml koncentrata)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

04.02.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.11.2009