

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Oksaliplatin Kabi 5 mg/ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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

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

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje
bistra, brezbarvna tekočina brez vidnih delcev

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 kolona v III. stadiju (Dukes C) po popolni resekciji primarnega tumorja,
- zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

SAMO ZA ODRASLE

Priporočeni odmerek oksaliplatina za adjuvantno zdravljenje je 85 mg/m² intravensko, s ponavljanjem na 2 tedna, 12 ciklov (6 mesecev).

Priporočeni odmerek oksaliplatina za zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka je 85 mg/m² intravensko, s ponavljanjem na 2 tedna, vse do napredovanja bolezni oziroma do toksičnosti, ki ni več sprejemljiva.

Odmerek je treba prilagoditi bolnikovemu prenašanju (glejte poglavje 4.4).

Oksaliplatin je treba vedno dati pred fluoropirimidini - to je 5-fluorouracilom.

Oksaliplatin je apliciran v 2- do 6-urni intravenski infuziji v 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze, tako da je dobljena koncentracija med 0,20 mg/ml in 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml je največja koncentracija za odmerek oksaliplatina 85 mg/m² v klinični praksi.

Oksaliplatin se v glavnem uporablja v kombinaciji s terapevtskimi shemami, ki temeljijo na stalni infuziji 5-fluorouracila. Pri shemi zdravljenja na dva tedna se uporabljajo sheme s 5-fluorouracilom v bolusu in stalni infuziji.

Posebne populacije

- Okvara ledvic

Oksaliplatina se ne sme dajati bolnikom s hudo okvaro ledvic (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je priporočeni odmerek oksaliplatina 85 mg/m² (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

- Insuficienca jeter

V študiji I. faze, ki je zajela bolnike z različnimi 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 zdravila 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 opažali povečanja hudih toksičnih učinkov. Posebna prilagoditev odmerka zato pri starejših bolnikih ni potrebna.

- Pediatrični bolniki

Pri otrocih ni ustreznih indikacij za uporabo oksaliplatina. Učinkovitost monoterapije z oksaliplatinom v pediatrični populaciji s solidnimi tumorji ni bila dokazana (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Oksaliplatin se daje v obliki intravenske infuzije.

Uporaba oksaliplatina ne zahteva hiperhidracije.

Oksaliplatin je treba redčiti v 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze, tako da dobljena koncentracija ni manjša od 0,20 mg/ml. Infundirati ga je treba po centralni venski liniji ali v periferno veno v času od 2 do 6 ur. Oksaliplatin je treba vedno infundirati pred dajanjem 5-fluorouracila.

V primeru ekstrapozicije je treba infundiranje nemudoma prekiniti.

Navodila za uporabo

Oksaliplatin je treba pred uporabo redčiti. Kot topilo za redčenje koncentrata za raztopino za infundiranje se sme uporabiti samo 5 % raztopino glukoze (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Oksaliplatin je kontraindiciran pri bolnikih, ki:

- imajo znano anamnezo preobčutljivosti na oksaliplatin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- dojijo,
- imajo pred začetkom prvega cikla mielosupresije (izhodiščno število nevtrofilcev < 2 x 10⁹/l in/ali trombocitov < 100 x 10⁹/l),
- imajo pred prvim ciklom periferno občutljivo nevropatijo s funkcijsko okvaro,

- imajo hudo okvarjeno delovanje 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.

Okvara ledvic

Bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic je treba natančno nadzorovati glede neželenih učinkov in odmerek prilagoditi glede na toksičnost (glejte poglavje 5.2).

Preobčutljivostne reakcije

Posebno je treba nadzorovati bolnike z anamnezo pojava simptomov alergije na druga zdravila, ki vsebujejo platino. V primeru anafilaktičnih manifestacij je treba infuzijo takoj prekiniti in začeti z ustreznim simptomatskim zdravljenjem. Ponovna uvedba oksaliplatina je pri teh bolnikih kontraindicirana. Poročali so o navzkrižnih reakcijah, včasih s smrtnim izidom, z vsemi spojinami platine.

V primeru ekstrapozacije oksaliplatina je treba infuzijo nemudoma prekiniti in uvesti običajno lokalno simptomatsko zdravljenje.

Nevrološki simptomi

Natančno je treba nadzirati nevrološke toksične učinke oksaliplatina, zlasti če je uporabljen sočasno 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 disestezija (glejte poglavje 4.8), je treba oksaliplatin naslednjič infundirati 6 ur.

Periferna nevropatija

Če se pojavijo nevrološki simptomi (parestezije, disestezije), 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 mg/m^2 na 65 mg/m^2 (v primeru metastaz) ali na 75 mg/m^2 (adjuvantno zdravljenje).
- Če parestezije brez funkcijske okvare trajajo do naslednjega cikla, je treba naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 mg/m^2 na 65 mg/m^2 (v primeru metastaz) ali na 75 mg/m^2 (adjuvantno zdravljenje).
- Če parestezije s funkcijsko okvaro trajajo do naslednjega cikla, je treba oksaliplatin prekiniti.
- Če se ti simptomi po prekinitvi zdravljenja z oksaliplatinom izboljšajo, pride v poštev ponovna uvedba zdravljenja.

Bolnike je treba seznaniti z možnostjo, da ostanejo simptomi periferne senzorične nevropatije po koncu zdravljenja trajni. 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 – Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome, znanem tudi kot PRES – Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije) pri bolnikih, ki so prejeli oksaliplatin v kombinaciji pri kemoterapiji. RPLS je redko, reverzibilno, hitro napredujoče nevrološko stanje, ki lahko vključuje epileptične napade, hipertenzijo, glavobol, zmedenost, slepoto in

druge očesne in nevrološke motnje (glejte poglavje 4.8). Diagnoza RPLS se določa na osnovi potrditve možganske slike, po možnosti MRI (Magnetic Resonance Imaging – slikanje z magnetno resonanco).

Navzea, bruhanje, driska, dehidracija in hematološke spremembe

Gastrointestinalna toksičnost, ki se kaže s slabostjo v želodcu ali bruhanjem, zahteva profilaktično in/ali terapevtsko uporabo antiemetikov (glejte poglavje 4.8).

Huda driska/bruhanje lahko povzročita dehidracijo, paralitični ileus, zaporo črevesja, hipokaliemijo, metabolno acidozo in okvaro ledvic, zlasti če je oksaliplatin uporabljen s 5-fluorouracilom.

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

Če se pojavijo hematološki toksični učinki (nevtrofilci $< 1,5 \times 10^9/l$ ali trombociti $< 50 \times 10^9/l$), je treba naslednji cikel zdravljenja odložiti, dokler se hematološke vrednosti ne vrnejo na sprejemljivo raven. Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim nadaljnjim ciklom je treba narediti celotno krvno sliko z diferencialno belo krvno sliko. Mielosupresivni učinki se lahko seštevajo z učinkom sočasne kemoterapije. Pri bolnikih s hudo in dolgotrajno mielosupresijo obstaja veliko tveganje za infekcijske zaplete. Pri bolnikih, ki se zdravijo z oksaliplatinom, so poročali o sepsi, nevtropenični sepsi in septičnem šoku, tudi s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi kateri koli od teh učinkov, je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti.

Bolnike je treba ustrezno seznaniti s tveganjem driske/bruhanja, mukozitisa/stomatitisa in nevtropenije po uporabi oksaliplatina in 5-fluorouracila, da se lahko takoj obrnejo na lečečega zdravnika za ustrezno obvladanje teh težav.

Če se pojavi mukozitis/stomatitis (z nevtropenijo ali brez nje), je treba naslednje zdravljenje odložiti, dokler se mukozitis/stomatitis ne izboljša na stopnjo 1 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 ali brez nje) je treba upoštevati običajne prilagoditve odmerka zaradi toksičnih učinkov, povezanih s 5-fluorouracilom.

Če se pojavijo driska 4. stopnje, nevtropenija 3.-4. stopnje (število nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$), febrilna nevtropenija (povišana telesna temperatura neznanega izvora brez klinično ali mikrobiološko dokazane okužbe z absolutnim številom nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$, temperatura $> 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ ali temperatura $> 38 \text{ }^\circ\text{C}$, ki traja več kot eno uro) ali trombocitopenija 3.-4. stopnje (število trombocitov $< 50 \times 10^9/l$), je treba (poleg morebitnih potrebnih zmanjšanj odmerka 5-fluorouracila) odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m² (v primeru metastaz) ali na 75 mg/m² (adjuvantno zdravljenje).

Pljuča

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 (glejte poglavje 4.8).

Bolezni krvi

Hemolitično-uremični sindrom (HUS) je živlensko nevaren neželen učinek (pogostnost ni znana). Uporabo oksaliplatina je treba prekiniti pri prvih znakih mikroangiopatske hemolitične anemije, npr. pri hitrem zniževanju koncentracije hemoglobina s sočasno trombocitopenijo, zvišanju bilirubina v serumu, kreatinina v serumu, dušika sečnine v krvi ali LDH. Odpoved ledvic je lahko po prekinitvi zdravljenja ireverzibilna, zato bo morda potrebna dializa.

Med zdravljenjem z oksaliplatinom so poročali o diseminirani intravaskularni koagulaciji (DIK), tudi s smrtnimi izidi. Če se pojavi DIK, je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Podaljšanje intervala QT

Podaljšanje intervala QT lahko vodi do povečanega tveganja za ventrikularne motnje srčnega ritma, vključno s *torsade de pointes*, ki je lahko smrtna (glejte poglavje 4.8). Pred uporabo oksaliplatina in po njej je treba redno natančno kontrolirati interval QT. Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo podaljšanja intervala QT ali nagnjenostjo k takšnemu podaljšanju, bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki podaljšajo interval QT, in bolnikih z elektrolitskimi motnjami, na primer s hipokaliemijo, hipokalcemijo ali hipomagnezjemijo. Če se pojavi podaljšanje intervala QT, je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Rabdomioliza

Pri bolnikih, zdravljenih z oksaliplatinom, je bila opisana rabdomioliza, vključno s smrtnimi izidi. V primeru mišičnih bolečin in otekanja skupaj s šibkostjo, povišano telesno temperaturo ali temnim urinom je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti. Če je rabdomioliza potrjena, je treba ustrezno ukrepati. V primeru sočasne uporabe oksaliplatina in zdravil, ki so povezana z rabdomiolizo, je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Razjeda v prebavilih/krvavitev in perforacija razjede v prebavilih

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

Jetra

V primeru nenormalnih testov 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 nosečih ženskah glejte poglavje 4.6.

Plodnost

V predkliničnih študijah so opazili genotoksične učinke oksaliplatina. Zato je priporočljivo, da moški, ki se zdravijo z oksaliplatinom, ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in še šest mesecev po koncu zdravljenja ter da se pred začetkom zdravljenja posvetujejo o shranitvi sperme, saj lahko oksaliplatin povzroči neplodnost, ki je lahko ireverzibilna.

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

Če je oksaliplatin uporabljen intraperitonealno (ta pot uporabe ni odobrena), se lahko pojavi peritonealna krvavitev.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

Previdnost je potrebna v primeru zdravljenja z oksaliplatinom sočasno z drugimi zdravili, ki podaljšajo interval QT. V primeru sočasne uporabe s takšnimi zdravili je treba interval QT skrbno kontrolirati (glejte poglavje 4.4). Previdnost je potrebna pri sočasnem zdravljenju z oksaliplatinom in drugimi zdravili, povezanimi z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4).

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 oksaliplatin ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcijske zaščite.

Uporaba oksaliplatin 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 za ženske.

Dojenje

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

Plodnost

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

Zaradi možnih genotoksičnih učinkov oksaliplatin je treba ustrezno kontracepcijsko zaščito uporabljati med zdravljenjem in še 4 mesece po zdravljenju pri ženskah oziroma 6 mesecev po zdravljenju pri moških.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Vendar se med zdravljenjem z oksaliplatinom poveča tveganje omotice, slabosti v želodcu in bruhanja ter nevroloških simptomov, ki prizadenejo hojo in ravnotežje. Zaradi tega se lahko sposobnost vožnje in upravljanja strojev blago do zmerno poslabša.

Motnje vida, še posebej prehodna izguba vida (reverzibilna po prekinitvi zdravljenja), lahko vplivajo na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zato je treba bolnike opozoriti na možnost vpliva teh dogodkov na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

Seznam neželenih učinkov (v tabeli)

Pogostnosti, navedene v spodnji preglednici, izvirajo iz kliničnih preskušanj pri zdravljenju metastatske bolezni in adjuvantnem zdravljenju (pri katerih je bilo v kraku zdravljenja z oksaliplatinom + 5-FU/FA vključenih 416 bolnikov z metastatsko boleznijo in 1108 adjuvantno zdravljenih bolnikov) in iz postmarketinškega obdobja.

Pogostnosti v preglednici so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Dodatne podrobnosti so navedene za preglednico.

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

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	- dispneja - kašelj - epistaksa	- kolcanje - pljučna embolija		- intersticijska pljučna bolezen- včasih smrtna - pljučna fibroza**
Bolezni prebavil*	- slabost v želodcu - driska - bruhanje - stomatitis/ mukozitis - bolečine v trebuhu - zaprtost	- dispepsija - gastro- ezofagealni refluks -gastro- intestinalna krvavitev - rektalna krvavitev	- ileus - zapora črevesja	- kolitis, vključno z drisko zaradi <i>Clostridium difficile</i> - pankreatitis
Bolezni kože in podkožja	- boleznine kože - alopecija	- ekfoliacija kože (tj. sindrom dlani in podplato) - eritematozen izpuščaj - izpuščaj - hiperhidroza - boleznine nohtov		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	- bolečine v hrbtu	- artralgiya - bolečine v kosteh		
Bolezni sečil		- hematurija - dizurija - nenormalna pogostnost mikcij		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	- utrujenost - povišana telesna temperatura+++ - astenija - bolečina - reakcija na mestu injiciranja++++			

Preiskave	- zvišanje jetrnih encimov -zvišanje alkalne fosfataze v krvi - zvišanje bilirubina v krvi - zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi - povečanje telesne mase (med adjuvantnim zdravljenjem)	- zvišanje kreatinina v krvi - hujšanje (v primeru metastaz)		
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		- padec		

* Za podrobnosti glejte spodaj.

** Glejte poglavje 4.4.

+ vključno s smrtnimi izidi

++ Zelo pogoste alergije/alergijske reakcije, ki se pojavijo v glavnem med infundiranjem, včasih s smrtnim izidom. Med pogostimi alergijskimi reakcijami so izpuščaj na koži, zlasti urtikarija, ter konjunktivitis in rinitis. Med pogostimi anafilaktičnimi ali anafilaktoidnimi reakcijami so bronhospazem, angioedem, hipotenzija, bolečina v prsih in anafilaktični šok. Pozna preobčutljivost je bila opisana več ur ali celo dni po infundiranju z oksaliplatinom.

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

**** 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 če oksaliplatin infundiramo v periferno veno (glejte poglavje 4.4).

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Incidenca po bolnikih (%), po stopnji

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

Redki (> 1/10.000, < 1/1.000)

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIC), vključno s smrtnimi izidi (glejte poglavje 4.4).

Izkušnja po prihodu zdravila na trg z neznano pogostostjo

Hemolitično-uremični sindrom

Avtoimunska pancitopenija

Pancitopenija

Sekundarna levkemija

Infekcijske in parazitske bolezni

Incidenca po bolnikih (%)

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

Izkušnja po prihodu zdravila na trg z neznano pogostnostjo

Septični šok, vključno s smrtnimi izidi

Bolezni imunskega sistema

Incidenca alergijskih reakcij po bolnikih (%), po stopnji

Oksaliplatin in 5-FU/FA 85 mg/m ² na 2 tedna	Zdravljenje metastatskega raka			Adjuvantno zdravljenje		
	Vse stopnje	Stopnja 3	Stopnja 4	Vse stopnje	Stopnja 3	Stopnja 4
Alergijske reakcije/alergije	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Bolezni živčevja

Toksični učinki oksaliplatina, ki omejujejo odmerek, so nevrološki. Vključujejo senzorično periferno nevropatijo, za katero so značilne disestezija in/ali parestezije okončin s krči ali brez njih; sprožilni dejavnik je pogosto mraz. Te simptome doživi do 95 % zdravljenih bolnikov. Trajanje teh simptomov, ki med cikli zdravljenja ponavadi regresirajo, se povečuje s številom ciklov zdravljenja.

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

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

V večini primerov se nevrološki znaki in simptomi izboljšajo ali popolnoma popravijo po prekinitvi zdravljenja. 6 mesecev po koncu adjuvantnega zdravljenja raka kolona 87 % bolnikov ni več imelo simptomov ali so bili ti blagi. Po 3 letih spremljanja je približno 3 % bolnikov imelo ali lokalizirane parestezije zmerne intenzitete (2,3 %) ali parestezije, ki lahko ovirajo pri izvajanju finih gibov (0,5 %).

Poročali so o akutnih nevosenzoričnih manifestacijah (glejte poglavje 5.3). Ti se začnejo v nekaj urah po aplikaciji in se pogosto pojavijo ob izpostavljenosti mrazu. Ponavadi se kažejo kot prehodne parestezije, disestezija in hipoestezija. Akutni sindrom faringolaringealne disestezije se pojavlja pri 1 % - 2 % bolnikov. Zanj so značilni subjektivni občutek disfagije ali dispneje/občutek dušenja brez vsakega objektivnega znaka dihalne stiske (brez cianoze in hipoksije) oz. laringospazma ali bronhospazma (brez stridorja ali piskanja). V takšnih primerih so sicer uporabili antihistaminike in bronhodilatatorje, vendar simptomi hitro minejo tudi brez terapije. Incidenco tega sindroma lahko zmanjšamo s podaljšanjem časa infundiranja (glejte poglavje 4.4). Občasno so opazili tudi druge simptome, kot so spazem čeljusti/spazem mišice/nehotena mišična kontrakcija/trzanje mišic/mioklonus, nenormalna koordinacija/nenormalna drža/ataksija/motnje ravnotežja, tiščanje v grlu ali prsih/pritisk/nelagodje/bolečina. Poleg tega se lahko pridruži disfunkcije kranialnih živcev z

zgoraj omenjenimi pojavi ali pa se le-te pojavljajo izolirano kot posamezni primeri kot so povešanje očesne veke, dvojni vid, popolna izguba glasu/disfonija/hripavost, včasih opisana kot paraliza glasilk, nenormalni občutki na jeziku ali disartrija, včasih opisana kot afazija, trigeminalna nevralgija/bolečina obraza/očesna bolečina, zmanjšanje ostrine vida, nepravilnosti 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 nevrilitisa vidnega živca.

Izkušnja po prihodu zdravila na trg z neznano pogostnostjo

Konvulzije

Ishemična ali hemoragična cerebrovaskularna motnja

Srčne bolezni

Izkušnja po prihodu zdravila na trg z neznano pogostnostjo

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

Akutni koronarni sindrom, vključno z miokardnim infarktom in spazmom koronarnih arterij ter angino pectoris pri bolnikih, zdravljenih z oksaliplatinom v kombinaciji s 5-FU in bevacizumabom.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Izkušnja po prihodu zdravila na trg z neznano pogostnostjo

Laringospazem

Pljučnica in bronhopneumonija, vključno s smrtnimi izidi

Bolezni prebavil

Incidenca po bolnikih (%), po stopnji

Oksaliplatin in 5-FU/FA 85 mg/m ² na 2 tedna	Zdravljenje metastatskega raka			Adjuvantno zdravljenje		
	Vse stopnje	Stopnja 3	Stopnja 4	Vse stopnje	Stopnja 3	Stopnja 4
Slabost v želodcu	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Diareja	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Bruhanje	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mukozitis/stomatitis	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Indicirana sta profilaksa in/ali zdravljenje z močnimi antiemetiki.

Huda driska ali bruhanje lahko povzročita dehidracijo, paralitični ileus, zaporo črevesja, hipokaliemijo, metabolno acidozo in okvaro ledvic, zlasti če je oksaliplatin uporabljen skupaj s 5-fluorouracilom (5-FU) (glejte poglavje 4.4).

Izkušnja po prihodu zdravila na trg z neznano pogostnostjo

Črevesna ishemija, vključno s smrtnimi izidi (glejte poglavje 4.4)

Razjede in perforacije v prebavilih, ki so lahko smrtne (glejte poglavje 4.4)

Ezofagitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki (≤ 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 mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Izkušnja po prihodu zdravila na trg z neznano pogostnostjo
Rabdomioliza, vključno s smrtnimi izidi (glejte poglavje 4.4)

Bolezni sečil

Zelo redki ($\leq 1/10.000$)

Akutna tubulointersticijska nekroza, akutni intersticialni nefritis in akutna odpoved ledvic.

Bolezni kože in podkožja

Izkušnja po prihodu zdravila na trg z neznano pogostnostjo
Preobčutljivostni vaskulitis

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, tel: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Za oksaliplatin ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je mogoče pričakovati poslabšanje neželenih učinkov.

Ukrepanje

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: L01XA03

Mehanizem delovanja

Oksaliplatin je antineoplastična zdravilna učinkovina, ki spada v novo skupino spojin na osnovi platine, v kateri je atom platine kompleksiran z 1,2-diaminocikloheksanom ("DACH") in oksalatno skupino.

Oksaliplatin je en sam enantiomer, (SP-4-2)-[(1R,2R)-cikloheksan-1,2-diamin-kN, kN'] [etandioato(2-)-kO¹, kO²] platina.

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

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 vodni derivati, ki nastanejo z biotransformacijo oksaliplatina, reagirajo z DNA; tako nastanejo navzkrižne

vezi znotraj verige in med verigama. Posledica je motena sinteza DNA, kar ima citotoksične in protitumorske učinke.

Klinična učinkovitost in varnost

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

- V zdravljenju 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 tremi kraki 821 bolnikov, neodzivnih na kombinacijo irinotekana (CPT-11) + 5-FU/FA, randomizirali bodisi samo na 5-FU/FA (LV5FU2, N = 275) ali na monoterapijo z oksaliplatinom (N = 275) ali na kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 271).
- In končno so v nekontrolirano študijo II. faze EFC2964 vključili bolnike, neodzivne na samo 5-FU/FA, ki so jih zdravili s kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 57).

Dve randomizirani klinični preskušnji, EFC2962 z zdravljenjem prve izbire in EFC4584 pri predhodno zdravljenih bolnikih, sta pokazali značilno večjo stopnjo odziva in daljše preživetje brez napredovanja (PBN)/čas do napredovanja (ČDN) kot pri zdravljenju s samim 5-FU/FA. V študiji EFC4584, opravljeni pri predhodno zdravljenih neodzivnih bolnikih, razlika v medianem celokupnem preživetju (CP) med kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA ni dosegla statistične značilnosti.

Delež odziva v FOLFOX4 v primerjavi z LV5FU2

Delež odziva, % (95 % IZ), neodvisen radiološki pregled z analizo ZNZ	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin monoterapija
Zdravljenje prve izbire EFC2962 Ocena odziva 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 odziva vsakih 6 tednov	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
vrednost p < 0,0001			
Predhodno zdravljeni bolniki EFC2964 (neodzivni na 5-FU/FA) Ocena odziva vsakih 12 tednov	np*	23 (13-36)	np*

* np: ne pride v poštev

Mediano preživetij brez napredovanja (PBN)/mediani čas do napredovanja (ČDN) FOLFOX4 v primerjavi z LV5FU2

Mediano PBN/ČDN, meseci (95 % IZ) neodvisen radiološki pregled z analizo ZNZ	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin monoterapija
Zdravljenje prve izbire EFC2962 (PBN)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	np*
vrednost p za log-rank = 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-rank < 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 celokupno preživetje (CP) v FOLFOX4 v primerjavi z LV5FU2

Mediano CP, mesecev (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-rank = 0,12		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC4584 (neodzivni na CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	vrednost p za log-rank = 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 imeli izražene simptome že ob začetku zdravljenja, 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 celotno zdravstveno stanje in bolečine, in slabši v oksaliplatinskem kraku, kar zadeva slabost v želodcu in bruhanje.

Adjuvantno zdravljenje so proučili v primerjalni študiji III. faze MOSAIC (EFC3313), ki je zajela 2.246 bolnikov (899 v stadiju II/Dukes B2 in 1.347 v stadiju III/Dukes C) po popolni resekciji primarnega raka kolona. 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 bolezni (analiza ZNZ)* za celotno populacijo

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

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

Študija je pokazala v celoti značilno boljše 3-letno preživetje brez bolezni med bolniki, ki so dobivali kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4), kot med bolniki, ki so dobivali samo 5-FU/FA (LV5FU2).

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

Bolnikov stadij	Stadij II (Dukes B2)		Stadij III (Dukes C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Terapevtski krak	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 ogroženosti (95 % IZ)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Log-rank test	p = 0,151		p = 0,002	

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

Celokupno preživetje (analiza ZNZ)

V času, ko je bila narejena analiza 3-letnega preživetja brez bolezni (ki je bilo primarni opazovani dogodek 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). Ta delež je bil v podpopulaciji s stadijem II (Dukes B2) v FOLFOX4 92,2 % in v LV5FU2 92,4 % (razmerje ogroženosti = 1,01), v podpopulaciji s stadijem III (Dukes C) pa v FOLFOX4 80,4 % in v LV5FU2 78,1 % (razmerje ogroženosti = 0,87).

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji je bil oksaliplatin v monoterapiji proučevan v 2 študijah faze I (69 bolnikov) in v 2 študijah faze II (166 bolnikov). Zdravili so 235 pediatričnih bolnikov s solidnimi tumorji (starost 7 mesecev do 22 let). Učinkovitosti oksaliplatina v monoterapiji pri pediatrični populaciji s solidnimi tumorji niso dokazali.

V obeh študijah faze II je bilo vključevanje novih bolnikov ustavljeno zaradi pomanjkanja tumorskega odziva.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Farmakokinetika posameznih učinkovin ni ugotovljena. Farmakokinetika ultrafiltrabilne platine, ki predstavlja mešanico vseh nevezanih, aktivnih in neaktivnih vrst platine, po 2-urni infuziji odmerka 130 mg/m² oksaliplatina na tri tedne od 1 do 5 ciklov in 85 mg/m² oksaliplatina na dva tedna od 1 do 3 ciklov je naslednja:

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

Odmerek	C _{max}	AUC ₀₋₄₈	AUC	t _{1/2α}	t _{1/2β}	t _{1/2γ}	V _{ss}	CL
	µg/ml	µg.h/ml	µg.h/ml	h	h	h	l	l/h
85 mg/m ² povprečje	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
SD								

(standardni odklon)	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m² povprečje	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
SD (standardni odklon)	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

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

Vrednosti povprečne AUC, V_{ss} in CL so bile določene v 1. ciklu.

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

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

Na koncu 2-urne infuzije je 15 % aplicirane platine prisotne v sistemske obtoke, preostalih 85 % pa se hitro porazdeli v tkiva ali se izloči v urinu. Zaradi ireverzibilne vezave na eritrocite in plazmo je razpolovni čas v teh matrikah blizu času naravne premene eritrocitov in serumskega albumina. V ultrafiltratu plazme po odmerku 85 mg/m² na dva tedna ali 130 mg/m² na tri tedne niso ugotovili kopičenja; stanje dinamičnega ravnovesja je bilo v tej matriki doseženo v prvem ciklu. Inter- in intraindividualna variabilnost sta na splošno majhni.

Biotransformacija

Biotransformacija in vitro velja za posledico neencimske razgradnje. Ni znakov za presnovo diaminocikloheksanskega (DACH) obroča s citokromom P450. Oksaliplatin se pri bolnikih izdatno biotransformira in na koncu 2-urne infuzije v ultrafiltratu plazme ni bilo mogoče odkriti intaktne učinkovine. Ob poznejših časih so v sistemske obtoke ugotovili več citotoksičnih biotransformacijskih produktov, vključno z monokloro-, dikloro- in diakvo-DACH platino, ter številne neaktivne konjugate.

Izločanje

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

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

Posebne populacije

Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic na odstranjevanje oksaliplatina so raziskali pri bolnikih z različno stopnjo delovanja ledvic.

Oksaliplatin so v kontrolni skupini z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina > 80 ml/min, N = 12) ter pri bolnikih z blago (očistek kreatinina = 50 do 80 ml/min, N = 13) in zmerno (očistek kreatinina = 30 do 49 ml/min, N = 11) okvaro ledvic uporabili v odmerku 85 mg/m², pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min, N = 5) pa v odmerku 65 mg/m²). Mediana izpostavljenost v teh štirih skupinah je bila 9, 4, 6 in 3 cikle, farmakokinetični podatki v 1. ciklu pa so bili v teh štirih skupinah evidentirani pri 11, 13, 10 in 4 bolnikih.

S povečevanjem okvare ledvic sta se povečevala AUC platine v plazemskem ultrafiltratu (PUF) in razmerje AUC/odmerek, zmanjševala pa sta se ledvični očistek in V_{ss}; to je bilo še zlasti opazno v (majhni) skupini bolnikov s hudo okvaro ledvic: točkovne ocene (90 % IZ) ocenjenih povprečnih razmerij glede na stanje ledvic v primerjavi z normalnim delovanjem ledvic za razmerje AUC/odmerek so bile pri bolnikih z blago odpovedjo ledvic 1,36 (1,08, 1,71), z zmerno 2,34 (1,82,

3,01) in s hudo 4,81 (3,49, 6,64). Odstranjevanje oksaliplatina pomembno korelira z očistkom kreatinina.

Izločanje oksaliplatina je značilno povezano z očistkom kreatinina. Pri bolnikih z blago, zmerno in hudo odpovedjo ledvic je bil očistek platine v PUF 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) in 0,21 (0,15, 0,29) ter za Vss 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) in 0,27 (0,20, 0,36). Celotni telesni očistek platine v PUF je bil tako (v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic) pri bolnikih z blago okvaro ledvic za 26 % manjši, pri bolnikih z zmerno okvaro 57 % manjši in pri bolnikih s hudo okvaro 79 % manjši.

Ledvični očistek platine v PUF je bil (v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic) pri bolnikih z blago okvaro ledvic za 30 % manjši, z zmerno okvaro za 65 % manjši in s hudo okvaro za 84 % manjši.

V skupini s hudo okvaro se je z naraščanjem stopnje okvare ledvic podaljševal beta-razpolovni čas platine v PUF. Kljub majhnemu številu bolnikov s hudo motenim delovanjem ledvic so ti podatki pomembni pri bolnikih s hudo odpovedjo ledvic in jih je treba upoštevati pri predpisovanju oksaliplatina bolnikom z okvaro ledvic (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Med ciljnim organi, ki so jih ugotovili 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 srce. Učinke na srce so opazili le pri psih in so vključevali elektrofiziološke motnje s smrtno fibrilacijo prekatov. Kardiotoksičnost velja specifično za pse, in sicer ne le zato, ker so jo zabeležili le pri psih, temveč tudi zato, ker so ljudje dobro prenesli odmerke, podobne odmerkom, ki so pri psih povzročili smrtne kardiotoksične učinke (150 mg/m²). Predklinične študije s podganjimi senzoričnimi nevroni kažejo, da akutni, z oksaliplatinom povezani nevrosenzorični simptomi morda obsegajo interakcijo z napetostno odvisnimi Na⁺ kanalčki.

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

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Razredčenega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili v isti infuzijski vreči ali infuzijski liniji. Po navodilih za uporabo, opisanih v poglavju 6.6, je mogoče oksaliplatin dajati 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).
- NE REDČITE oksaliplatina 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 vreči 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

2 leti

Po redčenju s 5 % raztopino glukoze sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali za 6 ur pri temperaturi od 15 °C do 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino za infundiranje uporabiti takoj.

Če ni uporabljena 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 ali 6 ur pri 15 °C do 25 °C, razen če je redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

10 ml koncentrata v viali (prozorno steklo tipa I) s klorobutilnim elastomernim zamaškom / ali bromobutilnim *omniflexplus* gumijastim zamaškom in zeleno aluminijsko snemno (flip-off) zaporko. Viala je lahko pakirana s krčljivim ovojem in je lahko oziroma ni pakirana v plastičnem podstavku.

20 ml koncentrata v viali (prozorno steklo tipa I) s klorobutilnim elastomernim zamaškom / ali bromobutilnim *omniflexplus* gumijastim zamaškom in modro aluminijsko snemno (flip-off) zaporko. Viala je lahko pakirana s krčljivim ovojem in je lahko oziroma ni pakirana v plastičnem podstavku.

40 ml koncentrata v viali (prozorno steklo tipa I) s klorobutilnim elastomernim zamaškom / ali bromobutilnim *omniflexplus* gumijastim zamaškom in rdečo aluminijsko snemno (flip-off) zaporko. Viala je lahko pakirana s krčljivim ovojem in je lahko oziroma ni pakirana v plastičnem podstavku.

Velikost pakiranja: 1 viala na škatlo z enkratnim odmerkom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Navodila za ravnanje z zdravilom

Pri rokovanju 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 integriteto zdravila, zaščito okolja, predvsem pa zaščito osebja, ki rokuje s temi zdravili, v skladu s smernicami bolnišnice. Za to je potreben poseben prostor, rezerviran za ta namen. V tem prostoru je prepovedano kaditi, jesti ali piti.

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

Z izločki in izbruhano vsebino je treba ravnati previdno.

Nosečnice je treba opozoriti, da ne smejo rokovati 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 spodnje poglavje "Odstranjevanje".

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

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

Posebni varnostni ukrepi za apliciranje

- NE UPORABLJAJTE injekcijskega pribora, ki vsebuje aluminij.
- NE UPORABLJAJTE nerazredčenega zdravila.
- Kot topilo se sme uporabiti le 5 % raztopina glukoze za infundiranje. Za infundiranje NE REDČITE z natrijevim kloridom ali raztopinami, ki vsebujejo kloride.
- NE MEŠAJTE z nobenim drugim zdravilom v isti infuzijski vreči in ne aplicirajte sočasno po isti infuzijski liniji.
- NE MEŠAJTE z alkalnimi zdravili ali raztopinami, zlasti 5-fluorouracilom, pripravki folinske kisline, ki kot pomožno snov vsebujejo trometamol in trometamolijevimi solmi drugih zdravil. Alkalna zdravila ali raztopine poslabšajo stabilnost oksaliplatina.

Navodilo za uporabo s folinsko kislino (kot kalcijev folinat ali dinatrijev folinat)

Intravensko infuzijo oksaliplatina 85 mg/m^2 v 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze se daje hkrati z intravensko infuzijo folinske kisline v 5 % raztopini glukoze v času od 2 do 6 ur po liniji Y, nameščeni tik pred mestom infundiranja. Teh dveh zdravil se ne sme dati v isto infuzijsko vrečo. Folinska kislina ne sme vsebovati trometamola kot pomožne snovi. Redčiti se jo sme le z izotonično 5 % raztopino glukoze, nikoli pa v alkalnih raztopinah ali raztopinah, ki vsebujejo natrijev klorid ali kloride.

Navodilo za uporabo s 5-fluorouracilom

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

Po aplikaciji oksaliplatina je treba linijo izprati in nato aplicirati 5-fluorouracil.

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

Koncentrat za raztopino za infundiranje

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

Zdravilo je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeni koncentrat je treba zavreči.

Redčenje za intravensko infundiranje

Potrebno količino koncentrata potegnite iz vial(e) in koncentrat redčite z 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze, tako da bo dobljena koncentracija oksaliplatina med 0,20 mg/ml in 0,70 mg/ml. Razpon koncentracij, za katerega je dokazana fizikalno-kemična stabilnost oksaliplatina, je od 0,20 mg/ml do 2,0 mg/ml.

Aplicirajte v obliki IV infuzije.

Po redčenju s 5 % raztopino glukoze sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali za 6 ur pri temperaturi od 15 °C do 25 °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 ali 6 ur pri 15 °C do 25 °C, razen če je redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

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

Zdravilo je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino za infundiranje je treba zavreči (glejte poglavje »Odstranjevanje« spodaj).

Za redčenje NIKDAR ne uporabite raztopin, ki vsebujejo natrijev klorid ali kloride.

Združljivost raztopine Oksaliplatin Kabi raztopina za infundiranje je preizkušena z reprezentativnimi aplikacijskimi kompleti na osnovi PVC.

Infundiranje

Uporaba oksaliplatina ne zahteva predhodne hidracije.

Oksaliplatin je treba redčiti v 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze, tako da dobljena koncentracija ni manjša od 0,20 mg/ml. Infundirati ga je treba v periferno veno ali po centralni venski liniji v času od 2 do 6 ur. Če je oksaliplatin uporabljen s 5-fluorouracilom, je treba oksaliplatin infundirati pred 5-fluorouracilom.

Odstranjevanje

Ostanke zdravila in vse materiale, uporabljene za redčenje in aplikacijo, je treba uničiti skladno s standardnimi bolnišničnimi postopki, ki veljajo za citotoksična zdravila, in skladno z lokalnimi predpisi o odstranjevanju nevarnih odpadkov.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Avstrija

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

H/11/01147/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 8. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 15. 5. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

01.08.2022