

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Oksaliplatin Sandoz 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.  
30 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 150 mg oksaliplatina.  
40 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 200 mg oksaliplatina.  
50 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 250 mg oksaliplatina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje  
Bistra, brezbarvna tekočina  
pH: 4,5– 6,5  
Osmolarnost: približno 8 mOsmol/kg

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

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

- adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom kolona po popolni resekciji primarnega tumorja stadija III (C po Dukesu);
- zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Raztopine citotoksičnih zdravil za injiciranje mora pripravljati usposobljeno specialistično osebje, ki pozna uporabljena zdravila, in v pogojih, ki zagotavljajo integriteto zdravila, zaščito okolja, predvsem pa zaščito osebja, ki ravna s temi zdravili (v skladu z bolnišničnimi predpisi). Za to je potreben poseben pripravi zdravila namenjen prostor. V tem prostoru je prepovedano kaditi, jesti ali piti (za podrobnejše informacije glejte poglavje 6.6).

#### Odmerjanje

##### SAMO ZA ODRASLE

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

Priporočeni odmerek oksaliplatina za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom je 85 mg/m<sup>2</sup> intravensko, s ponavljanjem na vsaka 2 tedna, vse do napredovanja bolezni oziroma do toksičnosti, ki ni več sprejemljiva.

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

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

Oksaliplatin se daje v obliki 2- do 6-urne intravenske infuzije v 250 do 500 ml 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze, tako da je dobljena koncentracija med 0,2 mg/ml in 0,7 mg/ml; 0,7 mg/ml je najvišja koncentracija v klinični praksi za odmerek oksaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup>.

Oksaliplatin se v glavnem uporablja v kombinaciji s terapevtskimi shemami, ki temeljijo na stalni infuziji 5-fluorouracila. Pri shemi zdravljenja na dva tedna se uporablja shema s 5-fluorouracilom v obliki bolusa in stalne infuzije.

#### Posebne populacije

##### - Okvara ledvic:

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se oksaliplatina ne sme uporabiti (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic se lahko zdravljenje začne z običajnim priporočenim odmerkom (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### - Jetrna okvara:

V študiji faze I, v katero so bili vključeni bolniki z različnimi stopnjami jetrne okvare, sta bili pogostost in resnost bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov povezani s progresivno boleznijo in poslabšanimi testi jetrne funkcije pred zdravljenjem. Med kliničnim razvojem pri bolnikih z nenormalnimi testi delovanja jeter odmerkov niso posebej prilagajali.

##### - Starejši bolniki:

Pri uporabi oksaliplatina v monoterapiji ali v kombinaciji s 5-fluorouracilom pri bolnikih, starejših od 65 let, niso opažali porasta hudih toksičnih učinkov. Zato posebna prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna.

##### - Pediatrični bolniki:

Ustreznih indikacij za uporabo oksaliplatina pri otrocih ni. Učinkovitosti oksaliplatina v monoterapiji pri pediatrični populaciji s čvrstimi tumorji niso dokazali (glejte poglavje 5.1).

#### Način uporabe

Oksaliplatin se daje v obliki intravenske infuzije.

Uporaba oksaliplatina ne zahteva hiperhidracije.

Oksaliplatin je treba razredčiti v 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze, tako da nastane raztopina s koncentracijo vsaj 0,2 mg/ml, ki se infundira skozi centralno vensko linijo ali v periferno veno v času 2 do 6 ur. Oksaliplatin je vedno treba infundirati pred aplikacijo 5-fluorouracila.

V primeru ektravazacije je treba aplikacijo nemudoma prekiniti.

#### Navodila za uporabo

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

### **4.3 Kontraindikacije**

Oksaliplatin je kontraindiciran pri bolnikih/bolnicah:

- z znano preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov,
- ki dojijo,
- ki imajo pred začetkom prvega cikla zdravljenja mielosupresijo, na kar kaže izhodiščno število nevtrofilcev  $< 2 \times 10^9/l$  in/ali število trombocitov  $< 100 \times 10^9/l$ ,
- ki imajo periferno senzorično nevropatijo s funkcionalno okvaro pred začetkom prvega cikla zdravljenja,
- s hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatitina manjši od 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 nadzorstvom izkušenega onkologa.

##### Okvara ledvic

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

##### Preobčutljivostne reakcije

Bolnike z anamnezo alergijskih reakcij na druga zdravila na osnovi platine je treba nadzirati glede alergijskih simptomov. V primeru anafilaktične reakcije na oksaliplatin je treba infuzijo nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje. Ponovna uporaba oksaliplatina je pri takih bolnikih kontraindicirana. O navzkrižnih reakcijah, včasih s smrtnim izidom, so poročali pri vseh zdravilih, ki vsebujejo platino.

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

##### Nevrološki simptomi

Natančno je treba spremljati nevrološke toksične učinke oksaliplatina, zlasti če se uporablja sočasno z drugimi zdravili s specifičnimi nevtrotoksičnimi učinki. Pred vsako aplikacijo, kasneje pa periodično, je treba opraviti nevrološki pregled.

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

##### Periferna nevropatija

Če se pojavijo nevrološki simptomi (parestezija, disestezijska), je treba upoštevati priporočene odmerke oksaliplatina, prilagojene glede na trajanje in izrazitost teh simptomov:

- če simptomi trajajo več kot sedem dni in so moteči, je treba naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m<sup>2</sup> (zdravljenje metastatskega raka) ali na 75 mg/m<sup>2</sup> (adjuvantno zdravljenje);
- če parestezije brez funkcijske okvare trajajo do naslednjega ciklusa, je treba naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m<sup>2</sup> (zdravljenje metastatskega raka) ali na 75 mg/m<sup>2</sup> (adjuvantno zdravljenje);
- če parestezije s funkcijsko okvaro trajajo do naslednjega ciklusa, je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti;
- če se ti simptomi po prekinitvi zdravljenja z oksaliplatinom izboljšajo, pride v poštev ponovna uvedba zdravljenja.

Bolniki morajo biti seznanjeni s tem, da se po koncu zdravljenja lahko pojavijo trdovratni simptomi periferne senzorične nevropatije. Lokalizirane zmerne parestezije ali parestezije, ki lahko motijo izvajanje nekaterih dejavnosti, lahko trajajo tudi do 3 leta po prekinitvi adjuvantnega zdravljenja.

### Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS)

Pri bolnikih, ki so prejeli oksaliplatin s kombinirano kemoterapijo, so poročali o primerih sindroma reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS, znanega tudi kot PRES, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome). RPLS je redka, reverzibilna, hitro razvijajoča se nevrološka motnja, ki lahko vključuje epileptični napad, hipertenzijo, glavobol, zmedenost, slepoto in druge vidne in nevrološke motnje (glejte poglavje 4.8).

Diagnozo RPLS potrdimo s slikovnimi preiskavami možganov (predvsem z magnetnoresonančnim slikanjem).

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

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

Huda driska in/ali bruhanje lahko povzročita dehidracijo, paralitični ileus, zaporo črevesa, hipokaliemijo, metabolno acidozo in okvaro ledvic, zlasti če se oksaliplatin uporablja skupaj s 5-fluorouracilom (5-FU).

Med zdravljenjem z oksaliplatinom so poročali o primerih ishemije črevesa, tudi s smrtnimi izidi. Če se pojavi ishemija črevesa, je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti in ustrezno ukrepati (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 ciklus terapije odložiti, dokler se hematološke vrednosti ne vrnejo na sprejemljivo raven. Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim naslednjim ciklusom je treba narediti celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko.

Mielosupresivni učinki so lahko aditivni učinkom sočasne kemoterapije. Bolniki s hudo in dolgotrajno mielosupresijo imajo veliko tveganje za infekcijske zaplete. Pri bolnikih, zdravljenih z oksaliplatinom, so poročali o sepsi, nevtropenični sepsi in septičnem šok, tudi s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi kateri od teh učinkov, je treba uporabo oksaliplatina prekiniti.

Bolnike je treba ustrezno seznaniti s tveganjem za drisko/bruhanje, mukozitis/stomatitis in nevtropenijo po uporabi oksaliplatina in 5-fluorouracila (5-FU), tako da se lahko za ustrezno obvladovanje teh težav urgentno obrnejo na lečečega zdravnika.

Če se pojavi mukozitis/stomatitis, z nevtropenijo ali brez nje, je treba naslednje zdravljenje odložiti, dokler se mukozitis/stomatitis ne izboljša na I. stopnjo ali manj in/ali dokler ni število nevtrofilcev  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ .

Pri uporabi oksaliplatina skupaj s 5-fluorouracilom (5-FU) (s folinsko kislino ali brez nje) je treba upoštevati običajne prilagoditve odmerka za toksične učinke, povezane s 5 fluorouracilom.

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

### Pljuča

V primeru nepojasnjenih dihalnih simptomov, kot so neproduktiven kašelj, dispneja, krepitacije ali rentgensko vidni pljučni infiltrati, je treba dajanje oksaliplatina prekiniti, dokler dodatne pljučne preiskave ne izključijo intersticijske bolezni pljuč (glejte poglavje 4.8).

### Bolezni krvi

Hemolitično-uremični sindrom (HUS) je življenjsko nevaren neželen učinek (pogostnost ni znana). Uporabo oksaliplatina je treba prekiniti pri prvih znakih ali kakršnih koli indicij mikroangiopatske hemolitične anemije, npr. hitrem zniževanju koncentracije hemoglobina ob sočasni trombocitopeniji, zvišanju koncentracije bilirubina v serumu, kreatinina v serumu, dušik sečnine v krvi ali LDH. Odpoved ledvic je lahko po prekinitvi zdravljenja ireverzibilna in potrebna utegne biti dializa. Med zdravljenjem z oksaliplatinom so poročali o diseminirani intravaskularni koagulaciji (DIK), vključno s smrtnimi izidi. Če se pojavi DIK, je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8). Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki imajo z DIK povezana stanja, na primer okužbe, sepso itn.

#### Podaljšanje intervala QT

Podaljšanje intervala QT lahko poveča tveganje za ventrikularne motnje srčnega ritma, vključno s *Torsade de pointes*, ki je lahko smrtna (glejte poglavje 4.8). Interval QT je treba skrbno redno kontrolirati pred uporabo oksaliplatina in po njej. Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo podaljšanja intervala QT ali nagnjenostjo k takšnemu podaljšanju, pri uporabnikih zdravil, ki podaljšajo interval QT, in pri bolnikih z elektrolitskimi motnjami, na primer s hipokaliemijo, hipokalicemijo ali hipomagneziemijo. 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, zvišano 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, na primer krvavitev in perforacijo, ki so lahko smrtni. V primeru razjede v prebavilih je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti in ustrezno ukrepati (glejte poglavje 4.8).

#### Bolezni jeter

V primeru nenormalnih rezultatov testa jetrne funkcije, splenomegalije ali portalne hipertenzije, ki ni očitna posledica jetrnih razsevkov, je treba upoštevati možnost, da so jetrne vaskularne motnje v zelo redkih primerih posledica jemanja zdravila.

#### Kontracepcija pri moških in ženskah v rodni dobi

Zaradi možnih genotoksičnih učinkov oksaliplatina pri moških in ženskah je treba med zdravljenjem in po koncu zdravljenja upoštevati ustrezne kontracepcijske ukrepe.

Zaradi dolgega izločanja učinkovine (glejte poglavje 5.2) je kot previdnostni ukrep priporočljivo nadaljevanje kontracepcije še 9 mesecev po koncu zdravljenja pri ženskah v rodni dobi in 6 mesecev po koncu zdravljenja pri moških. (glejte poglavje 4.6).

#### Nosečnost

Za uporabo pri nosečnicah glejte poglavje 4.6

#### Plodnost

V predkliničnih študijah so pri oksaliplatinu opazili genotoksične učinke. Zato je priporočljivo, da se moškim svetuje glede shranjevanja sperme, saj oksaliplatin lahko povzroči neplodnost, ki je lahko ireverzibilna.

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

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

Imunosupresivni učinki/povečana dovzetnost za okužbe

Uporaba živih ali živih oslavljenih cepiv pri bolnikih z oslavljenim imunskim sistemom zaradi kemoterapevtikov lahko povzroči okužbe, ki so hude ali imajo smrtni izid. Pri bolnikih, ki prejemajo oksaliplatin, se je treba izogibati cepljenju z živim cepivom. Lahko se dajejo mrtva ali inaktivirana cepiva; vendar je lahko odziv na takšna cepiva zmanjšan.

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

Pri bolnikih, ki so tik pred aplikacijo 5-fluorouracila (5-FU) prejeli enkratni odmerek oksaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup>, niso opazili spremembe plazemskih ravni 5-fluorouracila (5-FU).

V razmerah *in vitro* naslednja zdravila niso pomembno izpodrinila oksaliplatina z vezave na plazemske beljakovine: 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 uporabe s takšnimi zdravili je treba interval QT skrbno kontrolirati (glejte poglavje 4.4). Previdnost je potrebna, če zdravljenje z oksaliplatinom poteka sočasno z drugimi zdravili, povezanimi z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki prejemajo oksaliplatin, se je treba izogibati cepljenju z živimi ali živimi oslavljenimi cepivi (glejte poglavje 4.4).

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Kontracepcija pri moških in ženskah v rodni dobi

Zaradi možnih genotoksičnih učinkov oksaliplatina pri moških in ženskah je treba med zdravljenjem in po koncu zdravljenja upoštevati ustrezne kontracepcijske ukrepe.

Zaradi dolgega izločanja učinkovine (glejte poglavje 5.2) je kot previdnostni ukrep priporočljivo nadaljevanje kontracepcije še 9 mesecev po koncu zdravljenja pri ženskah v rodni dobi in 6 mesecev po koncu zdravljenja pri moških.

##### Nosečnost

Doslej ni informacij o varnosti uporabe pri nosečnicah. V študijah na živalih so ugotovili toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja. Zato uporaba oksaliplatina med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, ni priporočena.

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

##### Dojenje

Izločanje v materino mleko ni raziskano. Med zdravljenjem z oksaliplatinom je dojenje kontraindicirano.

##### Plodnost

Oksaliplatin lahko povzroči neplodnost (glejte poglavje 4.4).

Moškim je potrebno svetovati glede shranitve sperme pred zdravljenjem, saj lahko oksaliplatin povzroči neplodnost, ki je lahko tudi ireverzibilna (glej poglavje 4.4).

Po zdravljenju z oksaliplatinom se bolnicam, ki načrtujejo nosečnost, priporoča genetsko svetovanje.

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

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar pa zdravljenje z oksaliplatinom poveča tveganje za omotico, navzeo in bruhanje ter druge nevrološke simptome, ki vplivajo na hojo in ravnotežje in lahko imajo manjši ali zmeren učinek na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

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

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

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

Nasploh so bili ti učinki pogostejši in hujši med uporabo kombinacije oksaliplatina in 5-FU/FA kot med uporabo samo 5-FU/FA.

##### Tabelarni seznam neželenih učinkov

Pogostnosti neželenih učinkov, navedene v spodnji tabeli, izvirajo iz kliničnih preskušanj zdravljenja metastatskega raka in adjuvantnega zdravljenja (v krak oksaliplatin + 5 fluorouracil (5 FU)/folinska kislina (FA) je bilo vključenih 416 oziroma 1108 bolnikov) in iz post-marketinškega obdobja.

Pogostnosti neželenih učinkov v spodnji preglednici so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Nadaljnje podrobne informacije so podane za preglednico.

Organski sistemi po razvrstitvi MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<b>Infekcijske in parazitske bolezni*</b>	- okužba	- rinitis - okužba zgornjih dihalnih poti - nevtropenična sepsa+	- sepsa+			
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema*</b>	- anemija - nevtropenija - trombocitopenija - levkopenija - limfopenija	- febrilna nevtropenija		-hemolitična anemija*** -imunoalergijska trombocitopenija		- avtoimunska pancitopenija
<b>Bolezni imunskega sistema*</b>	- alergija/ alergijska reakcija ++					
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	- anoreksija - hiperglikemija - hipokalijemija - hipernatriemija	- dehidracija - hipokalcemija	- metabolna acidoza			

<b>Psihiatrične motnje</b>		- depresija - nespečnost	- živčnost			
<b>Bolezni živčevja*</b>	-periferna senzorična nevropatija -glavobol -senzorične motnje -disgevizija	- omotica - motorični nevritis - meningizem		-dizartrija -sindrom reverzibilne posterioorne levkoencefalopatije (RPLS, imenovan tudi PRES)**		
<b>Očesne bolezni</b>		- konjunktivitis - motnje vida		-prehodno zmanjšanje ostrine vida -motnje vidnega polja -optični nevritis -prehodna izguba vida (povratna po prekinitvi zdravljenja)		
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>			- ototoksičnost	-gluhost		
<b>Žilne bolezni</b>		- krvavitve - rdečica - globoka venska tromboza - hipertenzija				
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	- dispneja - kašelj - krvavitev iz nosu	- kolcanje - pljučna embolija		- intersticijska pljučna bolezen, včasih smrtna - pljučna fibroza**		
<b>Bolezni prebavil*</b>	- driska - navzea - bruhanje - stomatitis / mukozitis - bolečine v trebuhu - zaprtje	- dispepsija - gastroezofagealni refluks - gastrointestinalna krvavitev - rektalna krvavitev	- ileus - zapora črevesa	-kolitis, vključno z drisko zaradi <i>Clostridium difficile</i> -pankreatitis		

<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>				-sindrom sinusne obstrukcije jeter (glejte spodaj)		- fokalna nodularna hiperplazija
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bolezni kože</li> <li>- alopecija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ekxfoliacija kože (tj. sindrom dlani in podplatov)</li> <li>- eritematozni izpuščaj</li> <li>- izpuščaj</li> <li>- prekomerno znojenje</li> <li>- bolezni nohtov</li> </ul>				- hipersenzitivni vaskulitis
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bolečine v hrbtu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bolečine v sklepih</li> <li>- bolečine v kosteh</li> </ul>				
<b>Bolezni sečil</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- hematurija</li> <li>- dizurija</li> <li>- nenormalna pogostnost uriniranja</li> </ul>				
<b>Splošne težave in spremembe na mestu apliciranja+</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zvišana telesna temperatura +++</li> <li>- reakcija na mestu injiciranja+</li> <li>+++</li> <li>- utrujenost</li> <li>- astenija</li> <li>- bolečina</li> </ul>					
<b>Preiskave</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zvišana alkalna fosfataza v krvi</li> <li>- zvišan bilirubin</li> <li>- zvišana laktat-dehidrogenaza LDH v krvi</li> <li>- zvišani jetrni encimi</li> <li>- povečanje telesne mase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zvišan kreatinin v krvi</li> <li>- zmanjšanje telesne mase (zdravljenje metastatskega raka)</li> </ul>				

	(adjuvantno zdravljenje)					
<b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>		- padec				

\* Glejte podroben opis spodaj.

\*\* Glejte poglavje 4.4.

\*\*\* Mikroangiopatska hemolitična anemija, povezana s hemolitičnim uremičnim sindromom (HUS), ali hemolitična anemija, pozitivna na Coombsov test (glejte poglavje 4.4)

+ Pogosto nevtropenična sepsa, vključno s smrtnimi izidi.

++ Zelo pogoste alergije/alergijske reakcije, ki se pojavljajo predvsem med infundiranjem, včasih s smrtnim izidom. Pogoste alergijske reakcije vključujejo izpuščaj na koži, zlasti urtikarijo, konjunktivitis in rinitis. Pogoste anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije vključujejo bronhospazem, angioedem, hipotenzijo, občutek bolečine v prsih in anafilaktični šok. Pozna preobčutljivost je bila opisana več ur ali celo dni po infundiranju z oksaliplatinom.

+++ Zelo pogosto zvišana telesna temperatura, mrzlica (tresenje), bodisi zaradi okužbe (s febrilno nevtropenijo ali brez nje) ali morebiti zvišana telesna temperatura 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 pri bolnikih (%) glede na stopnjo**

Oksaliplatin/5-FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> vsaka 2 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

*Redki (>1/10.000 do <1/1.000)*

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

Izkušnje v obdobju trženja zdravila z neznanom pogostnostjo:

hemolitični uremični sindrom

avtoimunska pancitopenija

pancitopenija

sekundarna levkemija

*Infekcijske in parazitske bolezni:*

#### **Incidenca po bolnikih (%)**

oksaliplatin/5 fluorouracil (5 FU)/folinska kislina (FA) 85 mg/m <sup>2</sup> na 2 tedna	zdravljenje metastatskega raka vse stopnje	adjuvantno zdravljenje vse stopnje
Sepsa (vključno sepsa in nevtropenična sepsa)	1,5	1,7

Izkušnje v obdobju trženja zdravila z neznanom pogostnostjo:

Septični šok, vključno s smrtnimi primeri.

Bolezni imunskega sistema:**Incidenca alergijskih reakcij pri bolnikih (%), glede na stopnjo**

Oksaliplatin/5-FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> vsaka 2 tedna	Zdravljenje metastatskega raka			Adjuvantno zdravljenje		
	vse stopnje	3. stopnja	4. stopnja	vse stopnje	3. stopnja	4. stopnja
Preobčutljivostna reakcija/alergija	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

Bolezni živčevja :

Toksični učinki oksaliplatinu, ki omejujejo odmerke, so nevrološki. Vključujejo senzorično periferno nevropatijo, za katero so značilne disestezija in/ali parestezije okončin s krči ali brez njih; pogosto jih sproži mraz. Ti simptomi se pojavijo pri do 95 % zdravljenih bolnikov. Trajanje teh simptomov, ki med cikli zdravjenja ponavadi izginejo, se povečuje s številom ciklov zdravljenja.

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

Med take funkcijske motnje spadajo težave pri izvajanju finih gibov, ki so možna posledica senzorične okvare. Tveganje za pojav trajnih simptomov je pri kumulativnem odmerku 850 mg/m<sup>2</sup> (10 ciklov) približno 10 %, pri kumulativnem odmerku 1.020 mg/m<sup>2</sup> (12 ciklov) pa 20 %.

V večini primerov se nevrološki znaki in simptomi izboljšajo ali popolnoma popravijo po prekinitvi zdravljenja. Šest 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 izvajanje nekaterih dejavnosti (0,5 %).

Poročali so o akutnih nevrosenzoričnih pojavih (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 hipestezija. 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 zdravljenja. Incidenca tega sindroma se lahko zmanjša 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 hoja/ataksija/motnje ravnotežja, stiskanje/pritisk/nelagodje/bolečina v žrelu ali prsnem košu. Poleg tega se lahko pridružijo disfunkcije kranialnih živcev ali pa se le-te pojavljajo izolirano kot posamezni dogodki, na primer povešanje očesne veke, dvojni vid, popolna izguba glasu/disfonija/ hripavost, včasih opisana kot paraliza glasilk, nenormalni občutki na jeziku ali disartrijska, včasih opisana kot afazija, trigeminalna nevralgija/bolečina na obrazu/bolečina v očeh, zmanjšanje ostrine vida, nepravilnosti vidnega polja. Med zdravljenjem z oksaliplatinom so opisani še drugi nevrološki simptomi, kot so disartrijska, izguba globokih tetivnih refleksov in Lhermittov znak. Opisani so posamezni primeri nevritisa vidnega živca.

Izkušnje v obdobju trženja zdravila z neznano pogostnostjo:

konvulzije

ishemična ali hemoragična cerebrovaskularna motnja

Srčne bolezniIzkušnje v obdobju trženja zdravila 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 s miokardnim infarkt in koronarnim arteriospazmom ter angino pektoris pri bolnikih, zdravljenih z oksaliplatinom v kombinaciji s 5-FU in bevacizumabom).

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastialnega prostora

Izkušnje v obdobju trženja zdravila z neznano pogostnostjo:

Laringospazm

Pljučnica in bronhopnevmonija, vključno s smrtnimi izidi.

Bolezni prebavil:**Incidenca pri bolnikih (%), glede na stopnjo**

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

Indicirana sta profilaksa in/ali zdravljenje z močnimi antiemetiki.

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

Izkušnje v obdobju trženja zdravila z neznano pogostnostjo:

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

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

Ezofagitis.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:*Zelo redki (≤ 1/10.000):*Sindrom sinusoidne obstrukcije jeter, znane tudi kot veno-okluzivna bolezen jeter, ali patološke manifestacije, povezane s takšnimi jetrnimi motnjami, vključno s hepatično angiomatozo (*peliosis hepatis*), nodularno regenerativno hiperplazijo, perisinusoidalno fibrozo. Klinični manifestaciji sta lahko portalna hipertenzija in/ali zvišanje transaminaz.Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkivaIzkušnje v obdobju trženja zdravila z neznano pogostnostjo:

Rabdomioliza, vključno s smrtnimi izidi (glejte poglavje 4.4).

Bolezni sečil*Zelo redki (≤ 1/10.000):*

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

Bolezni kože in podkožjaIzkušnje v obdobju trženja zdravila 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](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

##### *Simptomi*

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

##### *Ukrepanje*

Začeti je treba z spremljanjem hematoloških parametrov in uvesti 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 učinkovina, ki spada v novo skupino spojin na osnovi platine, pri katerih atom platine tvori kompleks z 1,2-diaminocikloheksanom ("DACH") in oksalatno skupino.

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

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

V kombinaciji s 5-fluorouracilom so ugotovili sinergistično citotoksično delovanje *in vitro* in *in vivo*. Čeprav mehanizem delovanja oksaliplatina še ni povsem pojasnjen, študije tega mehanizma kažejo, da vodni derivati, ki nastanejo z biotransformacijo oksaliplatina, reagirajo z DNK in tako nastanejo navzkrižne vezi znotraj verige in med verigama. Posledica je motena sinteza DNK, kar povzroči citotoksične in protitumorske učinke.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom je bila učinkovitost oksaliplatina (85 mg/m<sup>2</sup> na vsaka dva tedna) v kombinaciji s 5-fluorouracilom/folinsko kislino (5-FU/FA) 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-FU/FA (LV5FU2, n = 210) ali na kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 210).
- Pri predhodno zdravljenih bolnikih so v primerjalni študiji III. faze EFC4584 s 3 kraki 821 bolnikov, neodzivnih na kombinacijo irinotekana (CPT-11) in 5-FU/FA, randomizirali na bodisi samo 5-FU/FA (LV5FU2, n = 275) ali na monoterapijo z oksaliplatinom (n = 275) ali na kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 271).
- Nenadzorovana študija II. faze EFC2964 pa je vključila bolnike, neodzivne na samo 5-FU/FA. Prejemali so kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 57).

Dve randomizirani klinični preskušnji, študija s terapijo prve izbire EFC2964 in študija EFC4584 pri predhodno zdravljenih bolnikih, sta pokazali pomembno večji delež odziva in daljše preživetje brez napredovanja (PBN)/čas do napredovanja (ČDN) kot pri zdravljenju s samo 5-FU/FA. V študiji EFC4584, narejeni pri predhodno zdravljenih neodzivnih bolnikih, razlika v medianah skupnega preživetja (SP) med kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA ter samo 5-FU/FA ni bila statistično značilna.

Stopnja odziva pri FOLFOX4 v primerjavi z LV5FU2

<b>Delež odziva, % (95 % IZ) neodvisni radiološki pregled, analiza ZNZ</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>Oksaliplatin v monoterapiji</b>
Zdravljenje prve izbire EFC2962 <i>Ovrednotenje odziva vsakih 8 tednov</i>	22 (16–27)	49 (42–46)	n. s.*
	vrednost P = 0,0001		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC4584 (neodzivni na CPT-11 + 5-FU/FA) <i>Ovrednotenje odziva vsakih 6 tednov</i>	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) <i>Ovrednotenje odziva vsakih 12 tednov</i>	n. s.*	23 (13–36)	n. s.*

\* n. s.: navedba ni smiselna.

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

<b>Mediana PBN/ČDN, meseci (95% IZ) neodvisni radiološki pregled, analiza ZNZ</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>Oksaliplatin v monoterapiji</b>
Zdravljenje prve izbire EFC2962 (PBN)	6,0 (5,5–6,5)	8,2 (7,2–8,8)	n. s.*
	vrednost P (log-rank) = 0,0003		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC4584 (TTP) (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 (log-rank) < 0,0001		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC2964 (neodzivni na 5-FU/FA)	n. s.*	5,1 (3,1–5,7)	n. s.*

\* n. s.: navedba ni smiselna.

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

<b>Mediano SP, meseci (95% IZ) analiza ZNZ</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>Oksaliplatin v monoterapiji</b>
Zdravljenje prve izbire EFC2962	14,7 (13,0–18,2)	16,2 (14,7–18,2)	n. s.*
	vrednost P (log-rank) = 0,12		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC4584 (TTP) (neodzivni na CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3–9,3)	9,9 (9,1–10,5)	8,1 (7,2–8,7)
	vrednost P (log-rank) = 0,09		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC2964 (neodzivni na 5-FU/FA)	n. s.*	10,8 (9,3–12,8)	n. s.*

\* n. s.: navedba ni smiselna.

Med predhodno zdravljenimi bolniki (EFC4584), ki so bili izhodiščno simptomatski, se je statistično pomembno izboljšanje z boleznijo povezanih simptomov pojavilo pri večjem deležu tistih, ki so prejeli oksaliplatin in 5-FU/FA, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli samo 5-FU/FA (27,7 % proti 14,6 %,  $p = 0,0033$ ).

Pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni (EFC2962), med zdravljenima skupinama ni bilo statistične razlike pri nobeni dimenziji kakovosti življenja. Vendar je bila ovrednotena kakovost življenja v kontrolnem kraku na splošno boljša, kar zadeva merjenje celotnega zdravstvenega stanja in bolečin, in slabša v oksaliplatinem kraku, kar zadeva navzeo in bruhanje.

Pri adjuvantnem zdravljenju so v primerjalni študiji faze III MOSAIC (EFC3313) po popolni resekciji primarnega tumorja raka kolona randomizirali 2246 bolnikov (899 bolnikov v stadiju II/ B2 po Dukesu in 1347 bolnikov v stadiju III/C po Dukesu) na 5-FU/FA (LV5FU2,  $n = 1123$ , B2/C = 448/675) ali na kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4,  $n = 1123$ , B2/C = 451/672).

EFC 3313: 3-letno preživetje brez bolezni (analiza ZNZ)\*, celotna populacija

<b>Krak raziskave</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>
Delež 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	

\* Spremljanje: povprečno 44,2 mesecev (vse bolnike so spremljali vsaj 3 leta)

Študija je pokazala znatno prednost kombinacije oksaliplatina s 5-FU/FA (FOLFOX4) pred samo 5 FU/FA (LV5FU2) pri 3-letnem preživetju brez bolezni.

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

<b>Stadij bolezni</b>	<b>Stadij II (B2 po Dukesu)</b>		<b>Stadij III (C po Dukesu)</b>	
	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>
Delež 3-letnega preživetja brez bolezni (95% IZ)	84,3 (80,9–87,7)	87,4 (84,3–90,5)	65,8 (62,2–69,5)	72,8 (69,4–76,2)

Razmerje tveganj (95% IZ)	0,79 (0,57–1,09)	0,75 (0,62–0,90)
Stratificirani log-rank test	P = 0,151	P = 0,002

\* Spremljanje: povprečno 44,2 mesecev (vse bolnike so spremljali vsaj 3 leta)

### Skupno preživetje (analiza ZNZ):

V času analize 3-letnega preživetja brez bolezni, ki je bil osnovni cilj študije MOSAIC, je bilo v kraku FOLFOX4 živih 85,1 % bolnikov v primerjavi s krakom LV5FU2, kjer je bilo živih 83,8 % bolnikov. To pomeni 10 % zmanjšane umrljivosti v kraku FOLFOX4, ki pa ni bilo statistično značilno (razmerje tveganj = 0,90). V kraku FOLFOX4 in v kraku LV5FU2 sta bili vrednosti pri podskupini bolnikov v stadiju II (B2 po Dukesu) 92,2 % oz. 92,4 % (razmerje tveganj = 1,01) in pri podskupini bolnikov v stadiju III (C po Dukesu) 80,4 % oz. 78,1 % (razmerje tveganj = 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 (90 bolnikov). Zdravili so skupno 159 pediatričnih bolnikov s čvrstimi tumorji (starost 7 mesecev do 22 let). Učinkovitosti oksaliplatina v monoterapiji pri pediatrični populaciji s čvrstimi tumorji niso dokazali. V obeh študijah faze II je bilo vključevanje novih bolnikov ustavljeno zaradi pomanjkanja odzivnosti tumorjev.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija in porazdelitev

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

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

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

Povprečni vrednosti AUC<sub>0-48</sub> in C<sub>max</sub> sta bili določeni v 3. ciklusu (85 mg/m<sup>2</sup>) ali 5. ciklusu (130 mg/m<sup>2</sup>).

Povprečne vrednosti AUC, V<sub>ss</sub>, CL in CLR<sub>0-48</sub> so bile določene v 1. ciklusu. Vrednosti C<sub>end.</sub>, C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0-48</sub>, V<sub>ss</sub> in CL so bile določene z nerazdelčno analizo.

Vrednosti t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub> in t<sub>1/2γ</sub> so bile določene z razdelčno analizo (združeni ciklusi 1.–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 s sečem. Posledica ireverzibilne vezave na eritrocite in plazmo je, da je razpolovni čas v teh matricah blizu časa naravnega obrata eritrocitov in serumskega albumina. V teh dveh študijah so ocenili tudi povprečni končni razpolovni čas izločanja v krvi in krvnih celicah (85 mg/m<sup>2</sup> vsaka dva tedna ali 130 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne), ki je znašal 771 ur oziroma 589 do 1296 ur. V ultrafiltratu plazme po odmerku 85 mg/m<sup>2</sup> na dva tedna ali 130 mg/m<sup>2</sup> na tri tedne niso ugotovili

kopičenja; stanje dinamičnega ravnovesja v tej matrici je bilo doseženo v prvem ciklusu. Inter- in intraindividualna variabilnost sta na splošno nizki.

### Biotransformacija

Biotransformacija *in vitro* naj bi bila posledica neencimske razgradnje. Ni dokazov za presnovo diaminocikloheksanskega (DACH) obroča preko citokroma P450.

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

### Izločanje

Platina se izloči pretežno s sečem, z večino očistka v 48 urah po aplikaciji. Do 5. dne se je približno 54 % celotnega odmerka pojavilo v seču in < 3 % v blatu.

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

### 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/m<sup>2</sup>, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min, n = 5) pa v odmerku 65 mg/m<sup>2</sup>. Mediana izpostavljenost v teh štirih skupinah je bila 9, 4, 6 in 3 cikluse, farmakokinetični podatki v 1. ciklusu 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<sub>ss</sub>; 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. 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 V<sub>ss</sub> 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 tarčnimi 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 tarčnih organih, ki so jih ugotovili pri živalih, so skladni z učinki drugih zdravil, ki vsebujejo platino, in citotoksičnih zdravil, ki poškodujejo DNK ter se uporabljajo za zdravljenje raka pri človeku; izjema so učinki na srce. Učinke na srce so opazili le pri psih in so vključevali elektrofiziološke motnje s fibrilacijo prekatov s smrtnim izidom.

Kardiotoksičnost velja specifično za pse, ne le zato, ker so jo zabeležili le pri psih, temveč tudi zato, ker so ljudje dobro prenašali odmerke, podobne odmerkom, ki so pri psih povzročili smrtne kardiotoksične učinke ( $150 \text{ mg/m}^2$ ). Predklinične raziskave s podganjimi senzoričnimi nevroni kažejo, da akutni, z oksaliplatinom povezani, nevrosenzorični simptomi morda vključujejo interakcijo z napetostno odvisnimi  $\text{Na}^+$ -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 injiciranje

### 6.2 Inkompatibilnosti

Razredčenega zdravila ne smete 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 (FA) po liniji Y.

- NE MEŠAJTE z alkalnimi zdravili ali raztopinami, zlasti ne s 5-fluorouracilom, trometamolom ali pripravki folinske kisline, ki vsebujejo trometamol kot pomožno snov, ter zdravili s trometamolijevimi solmi. Alkalna zdravila ali raztopine neugodno vplivajo na stabilnost oksaliplatina (glejte poglavje 6.6).
- NE REDČITE oksaliplatina z raztopino natrijevega klorida ali drugimi raztopinami, ki vsebujejo kloridne ione (vključno s kalcijevimi, kalijevimi ali natrijevimi kloridi).
- NE MEŠAJTE z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki ali isti infuzijski liniji (glejte poglavje 6.6 za navodila o sočasni uporabi s folinsko kislino).
- NE UPORABLJAJTE injekcijskega pribora, ki vsebuje aluminij.

### 6.3 Rok uporabnosti

Neodprto zdravilo: 24 mesecev

#### Stabilnost po razredčenju

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj.

Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in razmere pred uporabo odgovornost uporabnika in načeloma ne smejo presegati več kot 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bilo razredčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih razmerah.

Kemijska in fizikalna stabilnost zdravila po razredčenju je bila dokazana za 48 ur pri temperaturi 2 do 8 °C ob zaščiti pred svetlobo pri razredčenju do koncentracij 0,2 mg/ml in 2,0 mg/ml s 5 % raztopino glukoze ter za 6 ur pri 20–25 °C ob zaščiti pred svetlobo ali brez nje pri razredčenju do koncentracije 0,2 mg/ml in 2,0 mg/ml s 5 % raztopino glukoze.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja zdravila po redčenju glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvna steklena viala s sivim halobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijastim pokrovčkom s plastično flip-off zaporko, ter z zaščitnim plastičnim ovojem (Onco-Safe ali krčljivi ovoj) ali brez njega. Onco-Safe in krčljivi ovoj nimata stika z zdravilom in zagotavljata dodatno zaščito pri transportu, kar povečuje varnost medicinskega in farmacevtskega osebja.

Velikosti pakiranj:

50 mg/10 ml: 1 viala, 5 vial, 10 vial

100 mg/20 ml: 1 viala

150 mg/30 ml: 1 viala

200 mg/40 ml: 1 viala

250 mg/50ml: 1 viala

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

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

### Navodila za ravnanje z zdravilom

Med ravnanjem 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, in v razmerah, 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 pripravi namenjen prostor. V tem prostoru je prepovedano kaditi, jesti ali piti.

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

Z izločki in izbruhano vsebino je treba ravnati previdno.

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

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

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

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

### Posebna opozorila za aplikacijo zdravila

- NE UPORABLJAJTE injekcijskega pribora, ki vsebuje aluminij.
- NE APLICIRAJTE nerazredčenega zdravila.
- Za redčenje uporabite le 5% raztopino glukoze za infundiranje. NE REDČITE zdravila z raztopino natrijevega klorida ali raztopinami, ki vsebujejo kloride.
- NE MEŠAJTE z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki ali jih sočasno aplicirajte skozi isto infuzijsko linijo.
- NE MEŠAJTE z alkalnimi zdravili ali raztopinami, zlasti ne s 5-fluorouracilom, trometamolom ali pripravki folinske kisline, ki vsebujejo trometamol kot pomožno snov, ter zdravili s trometamolijevimi solmi. Alkalna zdravila ali raztopine neugodno vplivajo na stabilnost oksaliplatina (glejte poglavje 6.6).

### Navodila za uporabo s folinsko kislino (v obliki kalcijevega ali dinatrijevega folinata)

Oksaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> intravenska infuzija v 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze se aplicira sočasno z intravensko infuzijo folinske kisline v 5 % raztopini glukoze; aplikacija traja 2–6 ur, z uporabo nastavka Y, ki se namesti tik pred mestom injiciranja. Obe zdravili se ne smeta zmešati v isti infuzijski vrečki. Folinska kislina ne sme vsebovati trometamola kot pomožno snov in se sme razredčiti samo z izotonično 5 % raztopino glukoze, nikoli z alkalnimi raztopinami, z raztopinami natrijevega klorida ali z raztopinami, ki vsebujejo kloride.

### Navodila za uporabo s 5-fluorouracilom

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

Po aplikaciji oksaliplatina splaknite linijo, nato aplicirajte 5-fluorouracil.

Za dodatne informacije o zdravilih, ki se uporabljajo v kombinaciji z oksaliplatinom, glejte ustrezne proizvajalčeve povzetke glavnih značilnosti zdravila.

### Koncentrat za raztopino za infundiranje

Pred uporabo zdravilo vizualno preglejte. Uporabiti se smejo le bistre raztopine brez delcev.

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Ves neporabljeni koncentrat je treba zavreči.

### Redčenje za intravensko infuzijo

Potrebno količino koncentrata povlecite iz vial(e) in ga razredčite z 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze, tako da dobljena koncentracija oksaliplatina ni nižja od 0,2 mg/ml.

Aplicirajte v obliki intravenske infuzije.

Z mikrobiološkega stališča je treba izdelek uporabiti takoj.

Če ni uporabljen takoj, so čas shranjevanja med uporabo in razmere pred uporabo odgovornost uporabnika in načeloma ne smejo presegati več kot 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bilo razredčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih razmerah.

Kemijska in fizikalna stabilnost zdravila po razredčenju je bila dokazana za 48 ur pri temperaturi 2 do 8 °C ob zaščiti pred svetlobo pri razredčenju do koncentracij 0,2 mg/ml in 2,0 mg/ml s 5 % raztopino glukoze ter za 6 ur pri 20–25 °C ob zaščiti pred svetlobo ali brez nje pri razredčenju do koncentracije 2,0 mg/ml s 5 % raztopino glukoze.

Pred uporabo zdravilo vizualno preglejte. Uporabiti smete le bistre raztopine brez delcev.

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Ves neporabljeni koncentrat je treba zavreči (glejte odstavek "Odstranjevanje").

NIKOLI ne uporabite raztopine natrijevega klorida za redčenje.

### Infundiranje

Aplikacija oksaliplatina ne zahteva predhodne hidracije.

Oksaliplatin, razredčen v 250 do 500 ml 5% raztopine glukoze, tako da dobljena koncentracija ni manjša od 0,2 mg/ml, je treba infundirati v periferno veno ali skozi centralno vensko linijo v času 2 do 6 ur. Če se oksaliplatin aplicira s 5-fluorouracilom, je treba oksaliplatin infundirati pred aplikacijo 5-fluorouracila.

### Odstranjevanje

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

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

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/11/01146/001 - 007

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

Datum prve odobritve: 19.04.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 11.09.2019

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

8. 1. 2026