

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Oksaliplatin PharmaSwiss 5 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml pripravljene raztopine vsebuje 5 mg oksaliplatina.

50 mg viala: Ena viala vsebuje 50 mg oksaliplatina za raztapljanje z 10 ml vehikla.

100 mg viala: Ena viala vsebuje 100 mg oksaliplatina za raztapljanje z 20 ml vehikla.

En ml pripravljene raztopine vsebuje 45 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje

bel prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

- Adjuvantno zdravljenje raka debelega črevesa v III. stadiju (Duke's C) po popolni resekciji primarnega tumorja.
- Zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Oksaliplatin je citotoksično zdravilo, ki se ga sme uporabljati le za zdravljenje odraslih bolnikov na specializiranih oddelkih za zdravljenje raka. Uporabo zdravila mora nadzirati zdravnik onkolog z ustreznimi izkušnjami. Negovalno in zdravstveno osebje mora biti pri rokovanju s tem zdravilom posebej previdno. Oseba, ki z zdravilom rokuje, mora poskrbeti za ustrezno lastno zaščito in zaščito okolice.

Odmerjanje

Samo za odrasle!

Priporočeni odmerek oksaliplatina za adjuvantno zdravljenje je 85 mg/m² intravensko. Zdravljenje se ponavlja vsaka 2 tedna in traja 12 ciklov (6 mesecev).

Priporočeni odmerek oksaliplatina za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke je 85 mg/m² intravensko. Zdravljenje se ponavlja vsaka 2 tedna.

Odmerek je treba prilagoditi glede na bolnikovo prenašanje zdravila (glejte poglavje 4.4).

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

Oksaliplatin je treba aplicirati v obliki 2- do 6-urne intravenske infuzije v 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze (50 mg/ml), tako da je končna koncentracija v razponu od 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml. V klinični praksi je 0,7 mg/ml največja koncentracija pri uporabi oksaliplatina v odmerku 85 mg/m².

Oksaliplatin so v glavnem uporabljali v kombinaciji s terapevtskimi shemami, ki so temeljile na kontinuirani infuziji 5-fluorouracila. Pri shemi zdravljenja na dva tedna so uporabljali režim zdravljenja s 5-fluorouracilom v obliki bolusa in kontinuirane infuzije.

Posebne skupine bolnikov

- Okvara ledvic:

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic uporabe oksaliplatina niso raziskovali (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic se zdravljenje lahko uvede v običajnem priporočenem odmerku (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z blago okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

- Okvara jeter:

V študiji I. faze, ki je vključevala bolnike z različnimi stopnjami okvare jeter, je bila pogostnost in resnost bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov povezana s stopnjo napredovanja bolezni in poslabšanimi testi jetrne funkcije v izhodišču. Med kliničnim razvojem pri bolnikih z nenormalnimi izvidi testov delovanja jeter odmerkov niso posebej prilagajali.

- Pediatrična populacija:

Pri otrocih ni relevantnih indikacij za uporabo oksaliplatina. Učinkovitost oksaliplatina kot samostojnega zdravila pri pediatrični populaciji s solidnimi tumorji ni bila dokazana (glejte poglavje 5.1).

- Starejši bolniki:

Pri uporabi oksaliplatina kot samostojnega zdravila ali v kombinaciji s 5-fluorouracilom pri bolnikih, starejših od 65 let, niso poročali o večji pogostnosti hudih toksičnih učinkov. Pri starejših bolnikih odmerka ni treba posebej prilagajati.

Način uporabe

Oksaliplatin se daje v obliki intravenske infuzije.

Pri uporabi oksaliplatina hiperhidracija ni potrebna.

Oksaliplatin je treba razredčiti v 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze (50 mg/ml), tako da končna koncentracija ni manjša od 0,2 mg/ml. Zdravilo je treba infundirati po periferni venski ali centralni venski liniji v teku od 2 do 6 ur. Oksaliplatin je treba vedno infundirati pred aplikacijo 5-fluorouracila. V primeru ekstrapozacije je treba aplikacijo zdravila nemudoma prekiniti.

Navodila za pripravo zdravila

Oksaliplatin je treba raztopiti v vodi za injekcije ali 5 % raztopini glukoze in pred uporabo še dodatno razredčiti. Za nadaljnje redčenje liofiliziranega zdravila po raztapljanju se lahko uporabi le 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Uporaba oksaliplatina je kontraindicirana pri bolnikih/bolnicah:

- ki so preobčutljivi za oksaliplatin ali laktozo monohidrat,
- ki dojijo,
- ki imajo pred začetkom prvega cikla zdravljenja mielosupresijo z izhodišnim številom nevtrofilcev $< 2 \times 10^9/l$ in/ali trombocitov $< 100 \times 10^9/l$,
- ki imajo pred prvim ciklom zdravljenja periferno senzorično nevropatijo s funkcijsko okvaro,
- s hudo okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek manjši od 30 ml/min).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Oksaliplatin se sme uporabljati le na oddelkih, specializiranih za uporabo citotoksičnih zdravil. Uporabo zdravila mora nadzirati zdravnik onkolog z ustreznimi izkušnjami.

Podatki o varnosti zdravila pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic so pomanjkljivi. Pri teh bolnikih se zdravilo lahko zato uporablja le po skrbni oceni razmerja med koristjo in tveganjem. Pri teh bolnikih je treba skrbno nadzirati delovanje ledvic in odmere prilagoditi glede na pojav toksičnih učinkov.

Bolnike z anamnezo alergijskih reakcij na platinove spojine je treba spremljati glede pojava simptomov alergije. V primeru pojava anafilaktoidne reakcije na oksaliplatin je treba infundiranje zdravila nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje. Ponovna uvedba zdravljenja z oksaliplatinom je kontraindicirana.

Pri bolnikih, ki so preobčutljivi za laktozo monohidrat, je uporaba oksaliplatina kontraindicirana.

V primeru ekstrasvazacije oksaliplatina je treba infundiranje nemudoma prekiniti in uvesti običajno lokalno simptomatsko zdravljenje.

Nevrološke toksične učinke oksaliplatina je treba skrbno spremljati, še posebej, če se ga uporablja skupaj z drugimi specifičnimi nevrotoksičnimi zdravili. Pred vsako aplikacijo zdravila je treba opraviti nevrološki pregled in ga po zdravljenju periodično ponavljati.

Bolnikom, katerim se med 2-urnim infundiranjem zdravila ali po njem pojavi akutna laringofaringealna disesteziya (glejte poglavje 4.8), je pri naslednjem ciklu zdravljenja treba oksaliplatin infundirati tekom 6-ih ur.

V primeru pojava nevroloških simptomov (parestezije, disestezije) je treba upoštevati naslednja priporočila za prilagoditev odmerka oksaliplatina, glede na trajanje in resnost teh simptomov:

- če simptomi trajajo več kot sedem dni in so moteči, je treba naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m² (zdravljenje metastatskega raka) ali 75 mg/m² (adjuvantno zdravljenje).
- če parestezije brez funkcijske okvare trajajo do naslednjega cikla zdravljenja, je treba naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m² (zdravljenje metastatskega raka) ali 75 mg/m² (adjuvantno zdravljenje).
- če parestezije s funkcijsko okvaro trajajo do naslednjega cikla zdravljenja, je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti.
- če ti simptomi po prekinitvi zdravljenja z oksaliplatinom izzvenijo, se zdravljenje lahko ponovno uvede.

Bolnikom je treba pojasniti, da lahko simptomi periferne senzorične nevropatije po zaključku zdravljenja ostanejo trajni. Lokalizirane zmerne parestezije ali parestezije, ki lahko vplivajo na funkcionalno aktivnost, so lahko prisotne še do 3 leta po zaključku adjuvantnega zdravljenja.

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

Zaradi hude driske ali bruhanja, še posebej v primeru uporabe oksaliplatina v kombinaciji s 5-fluorouracilom, se lahko pojavi dehidracija, paralitični ileus, zapora črevesa, hipokaliemija, metabolična acidoza in okvara ledvic.

V primeru pojava hematoloških toksičnih učinkov (nevtrofilci < 1,5 x 10⁹/l ali trombociti < 50 x 10⁹/l) je treba naslednji cikel zdravljenja odložiti, dokler se hematološki parametri ne vrnejo na sprejemljivo raven. Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim naslednjim ciklom je treba narediti celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko.

Bolnikom je treba ustrezno pojasniti tveganje za pojav driske, bruhanja, mukozitisa, stomatitisa in nevtropenije po uporabi oksaliplatina in 5-fluorouracila, da bodo za ustrezno zdravljenje teh težav urgentno poiskali pomoč svojega zdravnika.

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

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

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

V primeru pojava nepojasnjenih respiratornih simptomov, kot so neproduktiven kašelj, dispneja, krepitacije ali rentgensko vidni pljučni infiltrati, je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti, dokler nadaljnje preiskave pljuč ne izključijo intersticijske bolezni pljuč (glejte poglavje 4.8).

V primeru nenormalnih rezultatov testov jetrne funkcije ali portalne hipertenzije, ki niso očitno posledica jetrnih metastaz, je treba upoštevati možnost, da so vaskularne motnje jeter lahko v zelo redkih primerih posledica uporabe zdravila.

V predkliničnih študijah so poročali o genotoksičnih učinkih oksaliplatina. Med zdravljenjem in še 6 mesecev po zdravljenju z oksaliplatinom moški ne sme zaploditi otroka. Pred začetkom zdravljenja z oksaliplatinom se morajo moški posvetovati o možnosti shranitve semena, saj lahko oksaliplatin povzroči neplodnost, ki je lahko trajna.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri bolnikih, ki so neposredno pred 5-fluorouracilom prejeli enkratni odmerek 85 mg/m² oksaliplatina, se raven izpostavljenosti 5-fluorouracilu ni spremenila.

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

4.6 Nosečnost in dojenje

Doslej ni podatkov o varnosti uporabe oksaliplatina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja. Uporaba oksaliplatina med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcijske metode, ni priporočljiva. Zdravljenje z oksaliplatinom se lahko uvede le, če je bolnica ustrezno seznanjena s tveganjem za plod in s tem soglaša.

Med zdravljenjem z oksaliplatinom morajo bolniki uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo. Ženske morajo učinkovito kontracepcijsko metodo uporabljati še 4 mesece, moški pa 6 mesecev po zaključku zdravljenja z oksaliplatinom.

Oksaliplatin lahko povzroči neplodnost (glejte poglavje 4.4).

Izločanja zdravila v materino mleko niso raziskovali. Med zdravljenjem z oksaliplatinom je dojenje kontraindicirano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Pri zdravljenju z oksaliplatinom se lahko poveča tveganje za pojav omotice, navzeje in bruhanja ter ostalih nevroloških simptomov, ki lahko vplivajo na hojo in ravnotežje. Zaradi teh neželenih učinkov se lahko sposobnost bolnika za vožnjo in upravljanje s stroji blago do zmerno poslabša.

4.8 Neželeni učinki

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

nevropatija). V celoti so bili ti neželeni učinki pogostejši in hujši pri zdravljenju z oksaliplatinom v kombinaciji s 5-FU/FA kot pri zdravljenju samo s 5-FU/FA.

Pogostnosti neželenih učinkov, navedene v spodnji tabeli, temeljijo na izsledkih kliničnega preskušanja zdravila za zdravljenje metastatskega raka (v krak zdravljenja z oksaliplatinom in 5-FU/FA je bilo vključenih 416 bolnikov), kliničnega preskušanja zdravila za adjuvantno zdravljenje (v krak zdravljenja z oksaliplatinom in 5-FU/FA je bilo vključenih 1.108 bolnikov) in na izkušnjah po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom.

Pogostnost neželenih učinkov je v tabeli v nadaljevanju navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$), zelo redki ($\leq 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Nadaljnje podrobnosti so navedene pod tabelo.

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni	- okužba	- rinitis - okužba zgornjih dihal - nevtropenična sepsa		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	- anemija - nevtropenija - trombocitopenija - levkopenija - limfopenija	- febrilna nevtropenija		- imunoalergijska trombocitopenija - hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema*	- alergija/alergijska reakcija+			
Presnovne in prehranske motnje	- anoreksija - hiperglikemija - hipokaliemija - hiponatriemija	- dehidracija	- metabolična acidoza	
Psihiatrične motnje		- depresija - nespečnost	- živčnost	
Bolezni živčevja*	- periferna senzorična nevropatija - senzorične motnje - paragevzija - glavobol	- omotica - motorični nevritis - meningizem		- disartrijska
Očesne bolezni		- konjunktivitis - motnje vida		- prehodno zmanjšanje ostrine vida - motnje vidnega polja - optični nevritis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			- ototoksičnost	- gluhost
Žilne bolezni		- krvavitev - zardevanje		

		- globoka venska tromboza		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	- dispneja - kašelj - epistaksa	- kolcanje - pljučna embolija		- intersticijska bolezen pljuč - pljučna fibroza**
Bolezni prebavil*	- navzea - driska - bruhanje - stomatitis/ mukozitis - bolečine v trebuhu - obstipacija	- dispepsija - gastroezofagealni refluks - krvavitev iz danke	- ileus - zapora črevesa	- kolitis, vključno z drisko zaradi <i>Clostridium difficile</i>
Bolezni kože in podkožja	- bolezen kože - alopecija	- ekfoliacija kože (eritem dlani in podplatov) - eritematozni izpuščaj - izpuščaj - hiperhidroza - bolezen nohtov		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	- bolečine v hrbtu	- artralgijska - bolečine v kosteh		
Bolezni sečil		- disurija - motnje mikcije - hematurija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	- utrujenost - povišana telesna temperatura++ - astenija - bolečina - reakcija na mestu infundiranja+++	- bolečina v prsnem košu		
Preiskave	- zvišana vrednost jetrnih encimov - zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi - zvišana vrednost bilirubina v krvi - zvišana vrednost laktat dehidrogenaze v krvi - povečanje telesne mase (adjuvantno zdravljenje)	- zvišana vrednost kreatinina v krvi - zmanjšanje telesne mase (zdravljenje metastatskega raka)		

* Glejte podrobnejši opis v nadaljevanju.

** Glejte poglavje 4.4 "Posebna opozorila in previdnostni ukrepi".

+ Pogoste alergijske reakcije, kot je kožni izpuščaj (predvsem urtikarija), konjunktivitis, rinitis. Pogoste anafilaktične reakcije, vključno z bronhospazmom, angioedemom, hipotenzijo in anafilaktičnim šokom.

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

+++ Ekstravazacija lahko povzroči lokalizirano bolečino in vnetje, ki je lahko hudo, in vodi do zapletov, še posebej, če se oksaliplatin infundira v periferno veno (glejte poglavje 4.4).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

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

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

Bolezni sečil

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

Akutna tubulointersticijska nefropatija, ki vodi v akutno odpoved ledvic.

Hematološka toksičnost:

Incidenca na bolnika (%), po stopnjah jakosti

Oksaliplatin/5 FU/FA 85 mg/m ² na vsaka 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
Nevtropenična sepsa	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Toksičnost za prebavila:

Incidenca na bolnika (%), po stopnjah jakosti

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

Indicirana je profilaksa in/ali zdravljenje z močnimi antiemetiki.

Huda driska/bruhanje lahko povzroči dehidracijo, paralitični ileus, zaporo črevesa, hipokaliemijo, metabolično acidozo in okvaro ledvic, še posebej, če se oksaliplatin uporablja v kombinaciji s 5-fluorouracilom (glejte poglavje 4.4).

Živčevje:

Toksični učinki oksaliplatina, ki omejujejo odmerke, so nevrološki. Vključujejo senzorično periferno nevropatijo, za katero so značilne disestezije in/ali parestezije okončin s krči ali brez njih. Sprožilni

dejavnik je pogosto mraz. Ti simptomi se pojavijo pri do 95 % zdravljenih bolnikov. Trajanje teh simptomov, ki se običajno ublažijo med posameznimi cikli zdravljenja, se povečuje s številom ciklov zdravljenja.

Pojav bolečine in/ali funkcijske motnje je, odvisno od trajanja simptomov, indikacija za prilagoditev odmerka ali celo za prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Med omenjene funkcijske motnje sodijo 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 zdravljenja) približno 10 %, pri kumulativnem odmerku 1.020 mg/m² (12 ciklov zdravljenja) pa 20 %.

V večini primerov se po ukinitvi zdravljenja nevrološki znaki in simptomi izboljšajo ali popolnoma izzvenijo. Šest mesecev po koncu adjuvantnega zdravljenja raka debelega črevesa 87 % bolnikov ni več imelo simptomov ali pa so bili simptomi blagi. Po 3 letih spremljanja je približno 3 % bolnikov imelo bodisi lokalizirane parestezije zmerne intenzitete (2,3 %) ali parestezije, ki lahko vplivajo na funkcijske aktivnosti (0,5 %).

Poročali so o akutnih nevrosenzoričnih pojavih (glejte poglavje 5.3). Ti se začnejo v nekaj urah po aplikaciji zdravila in se pogosto pojavijo ob izpostavljenosti mrazu. Ponavadi se kažejo kot prehodna parestezija, disestezija in hipestezija. Pri 1 % -2 % bolnikov se lahko pojavi akutni sindrom faringolaringealne disestezije. Zanj so značilni subjektivni občutek disfagije ali dispneje/dušenja brez objektivnih znakov dihalne stiske (brez cianoze ali hipoksije), subjektiven občutek laringospazma ali bronhospazma (brez stridorja ali piskanja). Poročali so tudi o nenormalnem zaznavanju jezika, disartriji in občutku tiščanja v prsnem košu. V takšnih primerih so sicer uporabili antihistaminike in bronhodilatatorje, vendar pa ti simptomi hitro minejo tudi brez zdravljenja. Pojavnost tega sindroma se lahko zmanjša s podaljšanjem časa infundiranja (glejte poglavje 4.4). Med občasno opaženimi drugimi simptomi so krč čeljusti, mišični spazmi, nehotno krčenje mišic, trzanje mišic ali mioklonus in motnje koordinacije. Pridruži se lahko moteno delovanje obraznih živcev, lahko pa se pojavi tudi kot izolirani dogodek, na primer ptoza, diplopija, afonija, disfonija, hripavost, včasih opisana kot paraliza glasilk, nenormalno zaznavanje jezika, disartrija, včasih opisana kot afazija, nevralgija trigeminusa, bolečine v obrazu, bolečina v očesu, zmanjšanje ostrine vida in motnje vidnega polja.

Med zdravljenjem z oksaliplatinom so poročali tudi o drugih nevroloških simptomih, kot so disartrija, izguba globokih tetivnih refleksov in Lhermittov znak. Poročali so tudi o posameznih primerih vnetja vidnega živca.

Alergijske reakcije:

Incidenca na bolnika (%), po stopnjah jakosti

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Za oksaliplatin ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja se lahko pričakuje poslabšanje neželenih učinkov. Potrebno je spremljati hematološke parametre ter uvesti simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), platinove spojine
oznaka ATC: L01XA03

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 enojni enantiomer, cis-[oksalat(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 raka debelega črevesa in danke pri človeku. Oksaliplatin *in vitro* ter *in vivo* deluje tudi v različnih modelih, odpornih proti cisplatinu.

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

Mehanizem delovanja oksaliplatina še ni povsem pojasnjen, vendar pa študije tega mehanizma kažejo, da vodni derivati, ki nastanejo z biotransformacijo oksaliplatina, reagirajo z DNA. Tako nastanejo navzkrižne povezave med obema vijačnicama in tudi v okviru posamezne vijačnice, kar ovira sintezo DNA in je osnova za citotoksično in protitumorsko delovanje zdravila.

Uporabo oksaliplatina kot samostojnega zdravila pri otrocih so vrednotili v 2 študijah I. faze (69 bolnikov) in 2 študijah II. faze (90 bolnikov). V študijah je bilo skupaj zdravljenih 159 otrok (starih od 7 mesecev do 22 let) s solidnimi oblikami tumorjev. Učinkovitost oksaliplatina kot samostojnega zdravila za zdravljenje otrok ni bila dokazana. Zaradi neodzivnosti tumorjev na zdravljenje je bilo vključevanje bolnikov v obe študiji II. faze prekinjeno.

Pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke je bila učinkovitost oksaliplatina (85 mg/m² na vsaka dva tedna) v kombinaciji s 5-fluorouracilom/folinsko kislino opisana v treh kliničnih študijah:

- Pri zdravljenju prve izbire so v primerjalni študiji III. faze EFC2962 z dvema krakoma 420 bolnikov naključno razporedili bodisi v skupino, ki je prejela samo 5-fluorouracil/folinsko kislino (LV5FU2, N=210) ali v skupino, ki je prejela oksaliplatin v kombinaciji s 5-fluorouracilom/folinsko kislino (FOLFOX4, N=210).
- Pri predhodno zdravljenih bolnikih so v primerjalni študiji III. faze EFC4584 s tremi kraki naključno razvrstili 821 bolnikov z rakom, neodzivnih na kombinacijo irinotekan (CPT-11) in 5-fluorouracil/folinska kislina, in sicer bodisi v skupino, ki je prejela samo 5-fluorouracil/folinsko kislino (LV5FU2, N=275), v skupino, ki je prejela samo oksaliplatin (N=275), ali pa v skupino, ki je prejela kombinacijo oksaliplatina s 5-fluorouracilom/folinsko kislino (FOLFOX4, N=271).
- Na koncu so v nenadzorovano študijo II. faze EFC2964 vključili še bolnike z rakom, neodzivnim na zdravljenje samo s 5-fluorouracilom/folinsko kislino, ki so jih zdravili s kombinacijo oksaliplatina in 5-fluorouracilom/folinsko kislino (FOLFOX4, N=57).

Dve randomizirani klinični preskušnji, EFC2962 (zdravljenje prve izbire) in EFC4584 (predhodno zdravljeni bolniki), sta pokazali bistveno večjo stopnjo odziva na zdravljenje in podaljšanje časa preživetja bolnikov brez napredovanja bolezni (PFS - progression free survival) oziroma časa do napredovanja bolezni (TTP - time to progression) v primerjavi z zdravljenjem samo s 5-fluorouracilom/folinsko kislino. V študiji EFC4584, ki je bila izvedena pri predhodno zdravljenih bolnikih, brez odziva na zdravljenje, pa razlika v mediani vrednosti skupnega preživetja (OS - overall survival) za zdravljenje s kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA ni dosegla statističnega pomena.

Stopnja odziva pri zdravljenju FOLFOX4 v primerjavi z LV5FU2

Delež odziva, % (95 % interval zaupanja) Neodvisni radiološki pregled analiza ITT (analiza z namero zdravljenja)	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin kot samostojno zdravilo
Zdravljenje prve izbire EFC2962	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
Ocena odziva na zdravljenje na vsakih 8 tednov.	vrednost P = 0,0001		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC4584 (neodzivni na zdravljenje s CPT-11 + 5-FU/FA)	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Ocena odziva na zdravljenje na vsakih 6 tednov.	vrednost P = 0,0001		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC2964 (neodzivni na zdravljenje s 5-FU/FA)	NA*	23 (13-36)	NA*
Ocena odziva na zdravljenje na vsakih 12 tednov.			

*NA: Ni smiselno

Mediana vrednosti preživetja brez napredovanja bolezni (PFS)/ Mediana vrednosti časa do napredovanja bolezni (TTP) FOLFOX4 v primerjavi z LV5FU2

Mediana vrednost PFS/TTP, meseci (95 % interval zaupanja) Neodvisni radiološki pregled analiza ITT (analiza z namero zdravljenja)	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin kot samostojno zdravilo
Zdravljenje prve izbire EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
	vrednost P Log-rank = 0,0003		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC4584 (TTP) (neodzivni na zdravljenje s 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 zdravljenje s 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

*NA: Ni smiselno

Mediana vrednosti skupnega preživetja (OS) pri zdravljenju FOLFOX4 v primerjavi z LV5FU2

Mediana vrednost skupnega preživetja, meseci (95 % interval zaupanja) analiza ITT (analiza z namero zdravljenja)	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin kot samostojno zdravilo
Zdravljenje prve izbire EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
	vrednost P Log-rank = 0,12		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC4584 (neodzivni na zdravljenje s 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 zdravljenje s 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

*NA: Ni smiselno

Pri predhodno zdravljenih bolnikih (EFC4584), ki so imeli simptome na začetku zdravljenja, so se z boleznijo povezani simptomi značilno bolj izboljšali pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z oksaliplatinom/5-fluorouracilom/folinsko kislino, kot pri bolnikih, ki so bili zdravljeni samo s 5-fluorouracilom/folinsko kislino (27,7 % v primerjavi s 14,6 %, $p = 0,0033$).

Pri predhodno nezdravljenih bolnikih niso ugotovili statistično značilne razlike med obema vrstama zdravljenja za nobenega od parametrov kakovosti življenja. Ocene kakovosti življenja so bile na splošno boljše v kontrolnem kraku študije, v katerem so ocenjevali splošno zdravstveno stanje bolnikov in bolečino, slabše pa v kraku študije z oksaliplatinom glede navzeje in bruhanja.

Pri adjuvantnem zdravljenju so v primerjalni študiji III. faze MOSAIC (EFC3313) po popolni resekciji primarnega tumorja raka debelega črevesa 2.246 bolnikov (899 bolnikov v II. stadiju oziroma Dukes B2 in 1.347 bolnikov v III. stadiju oziroma Dukes C) naključno razporedili bodisi v skupino, ki je prejela samo 5-FU/FA (LV5FU2, $N=1.123$, (B2/C) = 448/675), bodisi v skupino, ki je prejela kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, $N=1.123$ (B2/C) = 451/672).

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

Krak zdravljenja	LV5FU2	FOLFOX4
Odstotek 3-letnega preživetja brez bolezni (95 % interval zaupanja)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Razmerje ogroženosti (95 % interval zaupanja)	0,76 (0,64-0,89)	
Stratificirani log-rank test	$P=0,0008$	

*Mediana dolžine spremljanja bolnikov je bila 44,2 meseca (vse bolnike so spremljali najmanj 3 leta).

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

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

Bolnikov stadij	II. stadij (Dukes B2)		III. stadij (Dukes C)	
Krak zdravljenja	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Odstotek 3-letnega preživetja brez bolezni (95 % interval zaupanja)	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 % interval zaupanja)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Log-rank test	P=0,151		P=0,002	

*Mediana dolžine spremljanja bolnikov je bila 44,2 meseca (vse bolnike so spremljali najmanj 3 leta).

Skupno preživetje (analiza ITT)

V času analize 3-letnega preživetja brez bolezni, kar je bil primarni opazovani dogodek preskušanja MOSAIC, je bilo živih še 85,1 % bolnikov iz kraka FOLFOX4, v primerjavi s 83,8 % bolnikov iz kraka LV5FU2. To pomeni 10 % skupno zmanjšanje tveganja za umrljivost v prid zdravljenju FOLFOX4, ki pa ni bilo statistično značilno (razmerje ogroženosti = 0,90).

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika posameznih zdravilnih učinkovin ni bila določena. Farmakokinetika ultrafiltrabilne platine, ki predstavlja mešanico vseh nevezanih, aktivnih in neaktivnih vrst platine, po dnevni infuziji oksaliplatina v odmerku 130 mg/m² na vsake tri tedne od 1 do 5 ciklov in oksaliplatina v odmerku 85 mg/m² na vsaka dva tedna od 1 do 3 ciklov je bila naslednja:

Povzetek ocen farmakokinetičnih parametrov platine v ultrafiltratu po ponavljajočih se odmerkih oksaliplatina v odmerku 85 mg/m² na vsaka dva tedna ali odmerku 130 mg/m² na vsake tri tedne

Odmerek	C _{max} μg/ml	AUC ₀₋₄₈ μg.h/ml	AUC μg.h/ml	t _{1/2α} h	t _{1/2β} h	t _{1/2γ} h	V _{ss} l	CL l/h
85 mg/m²								
Srednja vrednost	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
130 mg/m²								
Srednja vrednost	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

Srednje vrednosti AUC₀₋₄₈ in C_{max} so bile določene v 3. ciklu (85 mg/m²) ali v 5. ciklu (130 mg/m²). Srednje vrednosti AUC, V_{ss}, CL in CL_{R0-48} so bile določene v 1. ciklu. Vrednosti C_{end}, 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 (kombinacija ciklov od 1 do 3).

Ob koncu 2-urne infuzije je 15 % aplicirane platine prisotne v sistemskega krvnega obtoku, preostalih 85 % pa se je hitro porazdeli v tkiva ali izloči s sečem. Zaradi ireverzibilne vezave zdravila na eritrocite in plazmo je razpolovni čas v teh matriksih blizu naravni premeni eritrocitov in serumskega albumina. Pri aplikaciji odmerka 85 mg/m² na vsaka dva tedna ali odmerka 130 mg/m² na vsake tri

tedne v ultrafiltratu plazme niso opazili kopičenja zdravila, stanje dinamičnega ravnovesja pa je bilo pri tem matriksu doseženo v 1. ciklu. Razlike pri posamezniku in med posamezniki so na splošno majhne.

Menijo, da biotransformacija zdravila *in vitro* temelji na neencimski razgradnji. Ni dokazov za presnovo diaminocikloheksanskega (DACH) obroča s pomočjo citokroma P450.

Biotransformacija oksaliplatina pri bolnikih je obsežna. Ob koncu 2-urne infuzije v ultrafiltratu plazme niso zaznali zdravilne učinkovine v nespremenjeni obliki. Ob poznejših časovnih točkah so v sistemskem krvnem obtoku ugotovili več citotoksičnih produktov biotransformacije, vključno z monokloro-, dikloro- in diakvo-DACH platino, ter številnimi neaktivnimi konjugati.

Platina se izloča predvsem z urinom in se večinoma odstrani iz telesa v 48 urah po aplikaciji zdravila. Do 5. dne se je približno 54 % skupnega odmerka izločilo z urinom in < 3 % z blatom.

Pri bolnikih z okvaro ledvic so opazili značilno zmanjšanje očistka zdravila s $17,6 \pm 2,18$ l/h na $9,95 \pm 1,91$ l/h, skupaj s statistično značilnim zmanjšanjem volumna porazdelitve s $330 \pm 40,9$ na $241 \pm 36,1$ litrov. Vpliv hude okvare ledvic na očistek platine ni bil ovrednoten.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Med ciljnimi organi, ki so jih ugotovili v predkliničnih študijah z enkratnim in ponavljajočimi se odmerki pri različnih živalskih vrstah (miši, podgane, psi in/ali opice), so kostni mozeg, prebavila, ledvice, moda, živčevje in srce. Toksični učinki na ciljne organe, ki so jih ugotovili pri živalih, so skladni s tistimi, ki jih povzročajo druga zdravila s platino in citotoksična zdravila, ki vodijo do nastanka poškodb DNA, in jih uporabljamo za zdravljenje raka pri človeku, z izjemo učinkov na srce. Učinke na srce so opazili le pri psih, vključevali pa so elektrofiziološke motnje s fibrilacijo prekatov, ki je bila smrtna. Kardiotoksičnost smatramo za vrstno specifični toksični učinek pri psih, vendar ne le zato, ker so jo zabeležili le pri psih, ampak tudi zato, ker ljudje običajno dobro prenašajo odmerke, podobne odmerkom, ki so povzročili smrtno kardiotoksičnost pri psih (150 mg/m^2). Predklinične študije, izvedene na podganjih senzoričnih nevronih kažejo, da je pojav akutnih nevrosenzoričnih simptomov pri uporabi oksaliplatina lahko posledica njegovega delovanja na napetostno odvisne Na^+ kanalčke.

Oksaliplatin je na sesalskih testnih sistemih deloval mutageno in klastogeno. Pri podganah je imel toksične učinke za zarodke in plodove. Oksaliplatin velja za potencialno kancerogeno učinkovino, vendar pa študije kancerogenega delovanja niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Oksaliplatin se lahko uporablja skupaj s folinsko kislino (FA) preko Y-linije.

- Zdravila se NE sme mešati z alkalnimi zdravili ali raztopinami, še posebej ne s 5-fluorouracilom, pripravki folinske kisline, ki kot pomožno snov vsebujejo trometamol in z drugimi zdravili, ki vsebujejo soli trometamola. Alkalna zdravila ali raztopine imajo škodljiv vpliv na stabilnost oksaliplatina (glejte poglavje 6.6).
- Oksaliplatina se NE sme raztopiti ali redčiti s fiziološko raztopino ali z drugimi raztopinami, ki vsebujejo kloridne ione (vključno s kalcijevim, kalijevim ali natrijevim kloridom).
- Zdravila se NE sme mešati z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki ali infuzijski liniji (za navodila o sočasni uporabi oksaliplatina s folinsko kislino glejte poglavje 6.6).
- NE smejo se uporabljati pripomočki za injiciranje, ki vsebujejo aluminij.

6.3 Rok uporabnosti

Zdravilo, pakirano za trženje: 18 mesecev

Raztopina v originalni viali: Z mikrobiološkega in kemijskega stališča je treba pripravljeno raztopino razredčiti takoj.

Raztopina, pripravljena za infundiranje: Dokazano je bilo, da je raztopina, pripravljena za uporabo, kemijsko in fizikalno stabilna 24 ur, če se jo shranjuje pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo.

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino, pripravljeno za infundiranje, uporabiti takoj. Če se raztopine ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

Raztopine, pripravljene za uporabo, se običajno ne sme shranjevati dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo redčenje zdravila opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravilo, pakirano za trženje: Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja pripravljene raztopine glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

25 ml viala iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz klorobutilne gume in snemno (*flip-off*) zaporko, ki vsebuje 50 mg oksaliplatina.

50 ml viala iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz klorobutilne gume in snemno (*flip-off*) zaporko, ki vsebuje 100 mg oksaliplatina.

Velikost pakiranja: Škatla z 1 ali 10 vialami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Kot pri drugih potencialno toksičnih spojinah je tudi pri rokovanju in pripravi raztopin oksaliplatina potrebna posebna previdnost.

Navodila za ravnanje z zdravilom

Zdravstveno osebje mora pri rokovanju s tem citotoksičnim zdravilom poskrbeti za vse potrebne previdnostne ukrepe in tako zagotoviti zaščito zdravstvenega delavca in njegovega okolja.

Raztopine citotoksičnih zdravil za injiciranje mora pripravljati ustrezno usposobljeno in specializirano osebje, ki pozna uporabljena zdravila. Raztopine je treba pripravljati v pogojih, ki zagotavljajo ustrezno integriteto zdravila in zaščito okolja, še posebej pa zaščito osebja, ki rokuje s temi zdravili, in v skladu z bolnišničnimi predpisi. Raztopine je treba pripravljati v posebnem, le za to namenjenem prostoru, v katerem je prepovedano kaditi, jesti ali piti.

Zdravstveno osebje mora imeti na voljo ustrezno opremo za ravnanje s tovrstnimi zdravili, predvsem halje z dolgimi rokavi, zaščitne maske, pokrivala, zaščitna očala, sterilne rokavice za enkratno uporabo, zaščitna pregrinjala za delovno površino, zabojnike in zbiralne vrečke za odlaganje odpadkov.

Z izločki bolnikov in izbljuvane vsebino je treba ravnati previdno.

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

Vsak poškodovani vsebnik je treba obravnavati enako previdno in ga obravnavati kot kontaminirani odpadke. Kontaminirane odpadke je treba sežgati v primerno označenih trdih zabojnikih (glejte poglavje "Odstranjevanje zdravila" v nadaljevanju).

Če pride oksaliplatin v obliki praška ali raztopine v stik s kožo ali sluznicami, je treba prizadeti predel kože ali sluznice nemudoma temeljito sprati z vodo.

Posebni previdnostni ukrepi pri infundiranju

- NE smejo se uporabljati pripomočki za injiciranje, ki vsebujejo aluminij.
- Zdravila se NE sme infundirati nerazredčenega.
- Za redčenje se sme uporabiti le 5 % raztopino glukoze (50 mg/ml) za infundiranje. Infuzijske raztopine se NE sme pripraviti ali redčiti s fiziološko raztopino ali z drugimi raztopinami, ki vsebujejo kloride.
- Zdravila se NE sme mešati z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki ali infundirati sočasno preko istega infuzijskega sistema.
- Zdravila se NE sme mešati z alkalnimi zdravili ali raztopinami, še posebej ne s 5-fluorouracilom, pripravki folinske kisline, ki kot pomožno snov vsebujejo trometamol in z drugimi zdravili, ki vsebujejo soli trometamola. Alkalna zdravila ali raztopine imajo škodljiv vpliv na stabilnost oksaliplatina.

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

Oksaliplatin 85 mg/m² intravenska infuzija v 250 do 500 ml 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze se daje sočasno z intravensko infuzijo folinske kisline (FA) v 5 % (50 mg/ml) raztopini glukoze v času od 2 do 6 ur preko Y-linije, ki se jo namesti tik pred mestom infuzije. Teh dveh zdravil se ne sme mešati v isti infuzijski vrečki. Folinska kislina (FA) kot pomožno snov ne sme vsebovati trometamola. Razredči se jo lahko le z izotonično 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze. V nobenem primeru se je ne sme redčiti z alkalnimi raztopinami, fiziološko raztopino ali raztopinami, ki vsebujejo kloride.

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

Oksaliplatin je treba vedno aplicirati pred fluoropirimidini, to je pred 5-fluorouracilom (5-FU). Po infundiranju oksaliplatina je treba infuzijsko cevko najprej sprati, šele nato se lahko bolniku infundira 5-fluorouracil (5-FU).

Za dodatne informacije o zdravilu, ki se ga uporablja v kombinaciji z oksaliplatinom, glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga je pripravil proizvajalec tega zdravila.

- UPORABITI SE SME LE priporočene vehikle (glejte v nadaljevanju).
- Raztopine, ki kaže znake obarjanja, se ne sme uporabiti. Uničiti jo je treba v skladu z ustreznimi pravnimi predpisi, ki se nanašajo na odstranjevanje nevarnih snovi (glejte v nadaljevanju).

Raztapljanje praška

Za raztapljanje praška je treba uporabiti vodo za injekcije ali 5 % raztopino glukoze.

- 50-mg viala: Doda se 10 ml vehikla, da nastane koncentracija 5 mg oksaliplatina/ml.
- 100-mg viala: Doda se 20 ml vehikla, da nastane koncentracija 5 mg oksaliplatina/ml.

Z mikrobiološkega in kemijskega stališča je treba tako dobljeno raztopino takoj razredčiti s 5 % raztopino glukoze.

Pred začetkom infundiranja je treba raztopino vizualno pregledati. Uporabiti se sme le bistro raztopino brez vidnih trdih delcev.

Zdravilo je namenjeno le za enkratno uporabo. Morebitno neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Redčenje za intravensko infundiranje

Iz vial (vial) se mora izvleči potrebna količina pripravljene raztopine in nato razredčiti z 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze, da nastane koncentracija oksaliplatina med 0,2 mg/ml in 0,7 mg/ml. Fizikalno-kemijska stabilnost raztopine oksaliplatina je bila dokazana v razponu koncentracij od 0,2 mg/ml do 2,0 mg/ml.

Zdravilo se bolniku aplicira v obliki intravenske infuzije.

Dokazano je bilo, da je raztopina, pripravljena za uporabo, kemijsko in fizikalno stabilna 24 ur, če se jo shranjuje pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino, pripravljeno za infundiranje, uporabiti takoj. Če se raztopine ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Raztopine, pripravljene za uporabo, se običajno ne sme shranjevati dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo redčenje zdravila opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Pred začetkom infundiranja je treba raztopino vizualno pregledati. Uporabiti se sme le bistro raztopino brez vidnih trdih delcev.

Zdravilo je namenjeno le za enkratno uporabo. Morebitno neuporabljeno raztopino je treba zavreči. Za raztapljanje praška in redčenje raztopine se v nobenem primeru NE sme uporabiti fiziološke raztopine ali raztopin, ki vsebujejo kloride.

Infundiranje zdravila

Pri uporabi oksaliplatina predhodna hidracija bolnika ni potrebna.

Oksaliplatin, razredčen z 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze do koncentracije najmanj 0,2 mg/ml, je treba infundirati po centralnem ali perifernem venskem katetru tekom 2 do 6 ur. Če se oksaliplatin uporablja skupaj s 5-fluorouracilom (5-FU), je treba najprej infundirati oksaliplatin in šele nato 5-fluorouracil.

Odstranjevanje zdravila

Ostanke zdravila in vse pripomočke, ki so bili uporabljeni pri raztapljanju praška, redčenju raztopine in aplikaciji zdravila, je treba uničiti v skladu s standardnimi bolnišničnimi postopki za uničevanje citotoksičnih zdravil in v skladu z lokalnimi predpisi za odstranjevanje nevarnih odpadkov.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

PharmaSwiss Česká Republika s.r.o.
Praga 7, Holešovice, Jankovcova 1569/2c, PSČ 170 00,
Češka

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

Škatla z 1 vialo s 50 mg praška: 5363-I-950/10
Škatla z 1 vialo s 100 mg praška: 5363-I-951/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 17.05.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15.09.2009