

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

Oxamed 5 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En mililiter rekonstituirane koncentrirane raztopine vsebuje 5 mg oksaliplatina.

50 mg viala:

ena viala vsebuje 50 mg oksaliplatina za rekonstitucijo v 10 ml topila.

100 mg viala:

ena viala vsebuje 100 mg oksaliplatina za rekonstitucijo v 20 ml topila.

150 mg viala:

ena viala vsebuje 150 mg oksaliplatina za rekonstitucijo v 30 ml topila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Prašek za raztopino za infundiranje.

Bel prašek za raztopino za infundiranje.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Oxamed je skupaj s 5-fluorouracilom (5-FU) in folinsko kislino (FA) indiciran za:

- adjuvantno zdravljenje stadija III (Duke C) raka debelega črevesa po odstranitvi primarnega tumorja v celoti,
- zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke.

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

##### Odmerjanje

##### **SAMO ZA ODRASLE**

Priporočeni odmerek oksaliplatina za adjuvantno zdravljenje je 85 mg/m<sup>2</sup> intravensko vsaka dva tedna, 12 ciklusov (šest mesecev).

Priporočeni odmerek oksaliplatina za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke je 85 mg/m<sup>2</sup> intravensko vsaka dva tedna.

Odmerek je treba prilagoditi glede na to, kako bolnik prenaša zdravilo (glejte poglavje 4.4).

**Oksaliplatin je treba aplicirati pred fluoropirimidini.**

Oksaliplatin se aplicira v dve do šesturni intravenski infuziji z 250 do 500 ml raztopine 5 % glukoze, da nastane koncentracija med 0,2 mg/ml in 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml je v klinični praksi najvišja koncentracija oksaliplatina za odmerek 85 mg/m<sup>2</sup>.

Oksaliplatin je bil uporabljen večinoma v kombinaciji s stalno infuzijo pripravkov na osnovi 5-fluorouracila. Za zdravljenje po dvotedenski shemi so bili uporabljeni pripravki 5-fluorouracila kot bolus odmerki ali v stalni infuziji.

#### - Posebne skupine

##### - Ledvična okvara:

Oksaliplatina niso preskusili pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro lahko zdravljenje začnemo z normalnim priporočenim odmerkom (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z blago ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati.

##### - Jetrna okvara:

Zdi se, da sta bili v študiji faze I, vključno z bolniki z različnimi nivoji okvare jeter, frekvenca in resnost hepatobiliarnih bolezni povezani z napredujočo boleznijo in nenormalnimi testi jetrne funkcije ob izhodišču. Med kliničnim potekom bolnikom z nenormalnimi vrednostmi testov jetrne funkcije odmerka zdravila niso prilagajali.

##### - Starejši:

Pri osebah, starejših od 65 let, niso opazili zvečanja hude toksičnosti oksaliplatina, če so zdravilo uporabili samostojno ali v kombinaciji s 5-fluorouracilom. Posledično pri starejših bolnikih odmerka ni treba posebej prilagoditi.

#### Način uporabe

Oksaliplatin apliciramo z intravenskim infundiranjem.

Za uporabo oksaliplatina hiperhidracija ni potrebna.

Oksaliplatin, razredčen v 250 do 500 ml raztopine 5 % glukoze, tako da je dobljena koncentracija najmanj 0,2 mg/ml, je treba aplicirati preko centralnega venskega kanala ali v periferno veno v dveh do šestih urah.

Infuzijo oksaliplatina je treba vedno aplicirati pred infuzijo 5-fluorouracila.

Če pride do ekstrapazacije, je treba uporabo zdravila nemudoma prekiniti.

#### Navodila za uporabo:

Oksaliplatin je treba pred uporabo rekonstituirati in dodatno razredčiti. Za pripravo in redčenje z zamrzovanjem posušenega produkta se sme uporabiti le priporočene raztopine za redčenje (glejte poglavje 6.6).

### **4.3 Kontraindikacije**

Oksaliplatin je kontraindiciran pri bolnikih, ki:

- so preobčutljivi za oksaliplatin ali pomožno snov.
- dojijo.
- imajo pred začetkom prvega zdravljenja mielosupresijo, ki se kaže kot izhodiščno število nevtrofilcev  $< 2 \times 10^9/l$  in/ali število trombocitov  $< 100 \times 10^9/l$ .

- imajo pred začetkom prvega zdravljenja periferno senzorično nevropatijo s funkcijskimi motnjami.
- imajo hudo okvaro ledvične funkcije (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravilo Oxamed se lahko uporablja le na specializiranih onkoloških oddelkih in se ga lahko aplicira samo pod nadzorom izkušenega onkologa.

Za uporabo v nosečnosti glejte poglavje 4.6.

V predkliničnih študijah so opazali genotoksične učinke oksaliplatina. Zato moškim bolnikom svetujemo, naj ne zaplodijo otroka v času med zdravljenjem in 6 mesecev po zdravljenju ter jim svetujemo, naj se pred zdravljenjem z oksaliplatinom posvetujejo glede možnosti konzerviranja sperme, saj ima lahko oksaliplatin ireverzibilen negativen učinek na plodnost. Ženske med zdravljenjem z oksaliplatinom ne smejo zanositi in morajo uporabljati zanesljivo kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 4.6).

Izvajati je treba ustrezne kontracepcijske metode med zdravljenjem in 4 mesece po končanem zdravljenju pri ženskah ter 6 mesecev pri moških.

Ker ni dovolj podatkov o varnosti uporabe zdravila pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro, se sme tem bolnikom zdravilo aplicirati samo po ustrezni oceni koristi/tveganja za bolnika.

V takih primerih je treba ledvično funkcijo skrbno spremljati in odmerek prilagajati glede na toksičnost.

Bolnike z znano alergično reakcijo na spojine platine je treba opazovati glede pojava simptomov alergije. V primeru reakcij na oksaliplatin, ki spominjajo na anafilaktične, je treba infuzijo takoj prekiniti in začeti s simptomatskim zdravljenjem. Ponoven poskus zdravljenja z oksaliplatinom je kontraindiciran.

V primeru, da pride do ekstrasvazacije oksaliplatina, je treba infuzijo zdravila takoj prekiniti in začeti z običajnim lokalnim simptomatskim zdravljenjem.

Skrbno je treba spremljati znake nevrološke toksičnosti oksaliplatina, zlasti, če se ga daje skupaj z drugimi zdravili, ki so posebej toksična za živčevje. Pred vsako aplikacijo zdravila in nato periodično je treba bolnika nevrološko pregledati.

Bolnikom, pri katerih se med zdravljenjem ali v prvih urah po dvournem infundiranju zdravila razvije akutna disestezijska grla in žrela (glejte poglavje 4.8), je treba naslednjo infuzijo oksaliplatina dati v šestih urah.

Če se pojavijo nevrološki simptomi (parestezija, disestezijska), je treba naslednji odmerek oksaliplatina prilagoditi glede na trajanje in resnost teh simptomov:

- Če simptomi trajajo dlje kot sedem dni in so moteči, je treba naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m<sup>2</sup> (zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka) ali 75 mg/m<sup>2</sup> (adjuvantno zdravljenje).

- Če parestezije brez ovirane funkcije vztrajajo do naslednjega ciklusa zdravljenja, je treba naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m<sup>2</sup> (zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka) ali 75 mg/m<sup>2</sup> (adjuvantno zdravljenje).

- Če parestezije z motnjami funkcije vztrajajo do naslednjega ciklusa zdravljenja, je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti.

- Če se ti simptomi po prekinitvi zdravljenja z oksaliplatinom izboljšajo, pride v poštev nadaljevanje zdravljenja.

Bolnike je treba seznaniti z možnostjo pojava perzistentnih simptomov periferne senzorične nevropatije po končanem zdravljenju. Lokalizirane zmerno hude parestezije ali parestezije, ki motijo funkcionalne aktivnosti, se lahko pojavljajo še do tri leta po prenehanju adjuvantnega zdravljenja.

Zaradi toksičnega delovanja na prebavila, ki se kaže kot navzea in bruhanje, je upravičeno profilaktično in/ali terapevtsko dajanje antiemetikov (glejte poglavje 4.8).

Huda driska/bruhanje, še posebej, kadar se oksaliplatin daje skupaj s 5-fluorouracilom, lahko povzroči dehidracijo, paralitični ileus, obstrukcijo črevesa, hipokaliemijo, metabolno acidozo in ledvično okvaro.

Če pride do hematološke toksičnosti ( $<1,5 \times 10^9/l$  nevtrofilcev ali  $<50 \times 10^9/l$  trombocitov), je treba aplikacijo naslednjega odmerka zdravila odložiti, dokler se hematološke vrednosti ne popravijo do sprejemljivih vrednosti. Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim naslednjim odmerkom je treba kontrolirati celotno krvno sliko z diferencialno belo krvno sliko.

Bolnike je treba ustrezno seznaniti o tveganju za pojav driske/bruhanja, mukozitisa/stomatitisa in nevtropenije po aplikaciji oksaliplatina in 5-fluorouracila, da se lahko urgentno posvetujejo s svojim lečečim zdravnikom glede ustreznega zdravljenja.

Če se pojavi vnetje sluznic/stomatitis z ali brez nevtropenije, je treba naslednji odmerek zdravljenja odložiti, dokler se mukozitis/stomatitis ne popravi do stopnje 1 ali manj in/ali dokler število nevtrofilcev ni  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ .

Kadar se oksaliplatin daje skupaj s 5-fluorouracilom (z ali brez folinske kisline), je treba običajne odmerke prilagoditi toksičnosti, povezani s 5-fluorouracilom.

Če se pojavijo driska stopnje 4 (SZO), nevtropenija stopnje 3-4 ( $<1,0 \times 10^9/l$  nevtrofilcev) ali trombocitopenija stopnje 3-4 ( $<50 \times 10^9/l$  trombocitov), je treba poleg zmanjšanja odmerka zaradi 5-fluorouracila odmerek oksaliplatina zmanjšati s  $85 \text{ mg/m}^2$  na  $65 \text{ mg/m}^2$  (zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka) ali  $75 \text{ mg/m}^2$  (adjuvantno zdravljenje).

V primeru nenormalnih testov jetrne funkcije ali portalne hipertenzije, ki ni očitna posledica jetrnih metastaz, je treba pomisliti na zelo redke primere medikamentoznih jetrnih žilnih motenj.

V primeru nepojasnjenih dihalnih simptomov, na primer suh kašelj, dispneja, hropci ali rentgenski infiltrati na pljučih, je treba zdravljenje z oksaliplatinom prekiniti za toliko časa, dokler se z dodatnimi pljučnimi preiskavami ne izključi intersticijske bolezni ali fibroze pljuč (glejte poglavje 4.8).

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

Pri bolnikih, ki so neposredno pred uporabo 5-fluorouracila prejeli enkratni odmerek  $85 \text{ mg/m}^2$  oksaliplatina, niso opažali sprememb ravni izpostavljenosti 5-fluorouracilu.

*In vitro* niso opažali značilnih sprememb vezave oksaliplatina na plazemske beljakovine z naslednjimi učinkovinami: eritromicin, salicilati, granisetron, paklitaksel in natrijev valproat.

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

Do sedaj ni razpoložljivih podatkov o varnosti uporabe pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale škodljive učinke na sposobnost razmnoževanja. Zato zdravljenje z oksaliplatinom ni priporočljivo v nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. O uporabi oksaliplatina se lahko razmisli samo po ustrezni oceni tveganja za plod ter ob privolitvi bolnika.

Izvajati je treba ustrezne kontracepcijske metode med zdravljenjem in 4 mesece po končanem zdravljenju pri ženskah ter 6 mesecev pri moških.

Študije o izločanju oksaliplatina z mlekom niso bile narejene. Dojenje je med zdravljenjem z oksaliplatinom kontraindicirano.

Oksaliplatin ima lahko negativen učinek na plodnost (glejte poglavje 4.4).

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

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar pa je lahko posledica zdravljenja z oksaliplatinom zvečano tveganje za pojav omotice, navzee in bruhanja ter drugih nevroloških simptomov, ki vplivajo na hojo in ravnotežje in lahko blago ali zmerno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki oksaliplatina v kombinaciji s 5-fluorouracilom/folinsko kislino (5-FU/FA) so bili prebavni (driska, navzea, bruhanje in vnetje sluznic), 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 kombinaciji zdravil oksaliplatin s 5-FU/FA kot samo pri 5-FU/FA.

Pogostnosti, ki so navedene v spodnji preglednici, so ugotovljene s kliničnimi študijami zdravljenja metastaz in adjuvantnega zdravljenja (vključeno je bilo 416 in 1108 bolnikov v FOLFOX študijski skupini) ter s pomarketiškimi izkušnjami.

Pogostnosti v tej preglednici so določene s pomočjo naslednjega dogovora navedb pogostnosti: zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ), pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redko ( $< 1/10000$ ), neznano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| MedDRA glede na organske sisteme             | Zelo pogosti                                                                                                 | Pogosti                                                                                    | Občasni             | Redki                                                      | Zelo redki |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni *</b>   | - Infekcije                                                                                                  | - Rinitis<br>- Infekcije zgornjih dihal<br>- Febrilna nevtropenija/<br>Nevtropenična sepsa |                     |                                                            |            |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema*</b> | - Anemija<br>- Nevtropenija<br>- Trombocitopenija<br>- Levkopenija<br>- Limfopenija                          |                                                                                            |                     | -Imunoalergijska trombocitopenija<br>- Hemolitična anemija |            |
| <b>Bolezni imunskega sistema*</b>            | - Alergija/<br>alergijska reakcija+                                                                          |                                                                                            |                     |                                                            |            |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>        | - Anoreksija<br>- Nepravilnosti krvnega sladkorja<br>- Hipokalemija<br>- Nepravilnosti koncentracije natrija | - Dehidracija                                                                              | - Metabolna acidoza |                                                            |            |
| <b>Psihiatrične</b>                          |                                                                                                              | - Depresija                                                                                | - Živčnost          |                                                            |            |

|                                                                |                                                                                                                   |                                                                                                                         |                                  |                                                                  |                                          |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>motnje</b>                                                  |                                                                                                                   | - Nespečnost                                                                                                            |                                  |                                                                  |                                          |
| <b>Bolezni živčevja*</b>                                       | - Periferna senzorična nevropatija<br>- Senzorične motnje<br>- Motnje okušanja<br>- Glavobol                      | - Omotica<br>- Motorični nevritis<br>- Meningizem                                                                       |                                  | - Dizartrija                                                     |                                          |
| <b>Očesne bolezni</b>                                          |                                                                                                                   | - Konjunktivitis<br>- Motnje vida                                                                                       |                                  | - Prehodno zmanjšana ostrina vida<br>- Motnje vidnega polja      | - Optični nevritis                       |
| <b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>           |                                                                                                                   |                                                                                                                         | - Ototoksičnost                  | - Gluhost                                                        |                                          |
| <b>Žilne bolezni</b>                                           | - Epistaksa                                                                                                       | - Krvavitev<br>- Zardevanje<br>- Globoka venska tromboza<br>- Pljučna embolija                                          |                                  |                                                                  |                                          |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> | - Dispneja<br>- Kašelj                                                                                            | - Kolcanje<br>- Bolečina v prsih                                                                                        |                                  | - Intersticijska pljučna bolezen<br>- Pljučna fibroza**          |                                          |
| <b>Bolezni prebavil*</b>                                       | - Navzea<br>- Driska<br>- Bruhanje<br>- Stomatitis/<br>Vnetje ustne sluznice<br>- Bolečina v trebuhu<br>- Zaprtje | - Dispepsija<br>- Gastroezofagealni refluks<br>- Krvavitev iz zadnjika                                                  | - Ileus<br>- Obstrukcija črevesa | - Kolitis, vključno z drisko zaradi <i>Clostridium difficile</i> |                                          |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>                   |                                                                                                                   |                                                                                                                         |                                  |                                                                  | - Sindrom obstrukcije jetrnih sinusoidov |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                                | - Bolezni kože<br>- Izpadanje las                                                                                 | - Luščenje kože (t.i. Sindrom rok & nog)<br>- Eritematozni izpuščaj<br>- Izpuščaj<br>- Hiperhidroza<br>- Bolezni nohtov |                                  |                                                                  |                                          |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema, in vezivnega tkiva</b>  | - Bolečine v križu                                                                                                | - Bolečine v sklepih<br>- Kostna bolečina                                                                               |                                  |                                                                  |                                          |

|                                                        |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                           |  |  |                                                                              |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>in kostna</b>                                       |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                           |  |  |                                                                              |
| <b>Bolezni sečil</b>                                   |                                                                                                                                                                                                  | - Dizurija<br>- Hematurija<br>- Nenormalna pogostnost mikcije                                             |  |  | - Akutna tubulointersticijska nefropatija, ki vodi v akutno ledvično odpoved |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b> | - Utrujenost<br>- Vročina++<br>- Astenija<br>- Bolečina<br>- Reakcija na mestu injiciranja+++                                                                                                    |                                                                                                           |  |  |                                                                              |
| <b>Preiskave</b>                                       | - Zvišanje jetrnih encimov<br>- Zvišanje alkalne fosfataze v krvi<br>- Zvišanje bilirubina v krvi<br>- Zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi<br>- Povečanje telesne teže (adjuvantno zdravljenje) | - Zvišanje kreatinina v krvi<br>- Zmanjšanje telesne teže (zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka) |  |  |                                                                              |

\* Glejte natančen opis spodaj.

\*\* Glejte poglavje 4.4.

+ Pogoste alergijske reakcije kot so kožni izpuščaji (zlasti urtikarija), konjunktivitis, rinitis. Pogoste anafilaktične reakcije, vključno z bronhospazmom, občutkom bolečine v prsih, angioedemom, hipotenzijo in anafilaktičnim šokom.

++ Zelo pogosto vročine, mrzlica (tremor), bodisi zaradi okužbe (z ali brez febrilne nevtropenije) bodisi morebiti vročina zaradi imunoloških mehanizmov.

+++ Poročali so o reakcijah na mestu injiciranja, vključno z lokalno bolečino, rdečino, oteklino in trombozo. Zaradi ekstravazacije lahko pride do lokalne bolečine in vnetja, ki je lahko resno in vodi v zaplete, vključno z nekrozo, še posebej, kadar se oksaliplatin infundira v periferno veno (glejte poglavje 4.4).

#### Hematološki toksični učinki

#### **Preglednica 1: Incidenca na bolnika (%), po stopnji**

| <b>Oksaliplatin in 5-FU/FA<br/>85 mg/m<sup>2</sup> vsake dva tedna</b> | <b>Zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka</b> |       |       | <b>Adjuvantno zdravljenje</b> |       |       |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------|-------|-------------------------------|-------|-------|
|                                                                        | Vse stopnje                                          | St. 3 | St. 4 | Vse stopnje                   | St. 3 | St. 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   |

**Preglednica 2: Incidenca na bolnika (%), po stopnji**

| Oksaliplatin in 5-FU/FA<br>85 mg/m <sup>2</sup> vsake dva tedna | Zdravljenje metastatskega<br>kolorektalnega raka |       |       | Adjuvantno zdravljenje |       |       |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------|-------|------------------------|-------|-------|
|                                                                 | Vse<br>stopnje                                   | St. 3 | St. 4 | Vse<br>stopnje         | St. 3 | St. 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 profilaktična in/ali terapevtska uporaba antiemetikov.

Huda driska/bruhanje, še posebej, kadar se oksaliplatin daje skupaj s 5-fluorouracilom, lahko povzroči dehidracijo, paralitični ileus, obstrukcijo črevesa, hipokaliemijo, metabolno acidozo in ledvično okvaro (glejte poglavje 4.4). Poročajo o posameznih primerih pankreatitisa.

**Živčevje**

Toksičnost oksaliplatina, zaradi katere je treba odmerke prilagajati, je nevrolška. Vključuje senzorično periferno nevropatijo, za katero so značilne disestezijske in/ali parestezijske okončin z ali brez krčev, ki jih pogosto sproži mraz. Ti simptomi se pojavljajo pri do 95 % zdravljenih bolnikov. Trajanje teh simptomov, ki se ponavadi zmanjšajo med cikli zdravljenja, se daljša s številom ciklov zdravljenja.

Začetek bolečine in/ali funkcionalnih motenj je indikacija za prilagoditev odmerka ali celo prekinitev zdravljenja, odvisno od trajanja simptomov (glejte poglavje 4.4).

Funkcionalne motnje se kažejo tudi kot težave pri izvajanju finih gibov in so možna posledica senzorične okvare. Tveganje za pojav perzistentnih simptomov za kumulativni odmerek 850 mg/m<sup>2</sup> (10 ciklov zdravljenja) je približno 10 % in za kumulativni odmerek 1020 mg/m<sup>2</sup> (12 ciklov zdravljenja) 20 %.

V večini primerov se nevrolški simptomi in znaki popravijo ali v celoti izginejo po prekinitvi zdravljenja. Po adjuvantnem zdravljenju raka debelega črevesa šest mesecev po prekinitvi zdravljenja 87 % bolnikov ni imelo več simptomov ali pa so bili le-ti blagi. Po spremljanju bolnikov do tri leta po zdravljenju je imelo približno 3 % bolnikov bodisi zmerne perzistentne lokalizirane parestezijske (2,3 %) bodisi parestezijske z motnjami funkcije (0,5 %).

Poročali so o akutnih nevrosenzornih manifestacijah (glejte poglavje 5.3). Pojavijo se v prvih urah po začetku aplikacije zdravila in se pogosto pojavijo po izpostavljenosti mrazu. Kažejo se lahko kot prehodne parestezijske, disestezijske in hipoestezijske. Akutni sindrom disestezijske žrela in grla se pojavi pri 1 do 2 % bolnikov, zanj so značilni subjektivni občutki disfagije ali dispnee/občutka dušenja, brez objektivnih dokazov dihalne stiske (brez cianoze ali hipoksije) ali laringospazma oziroma bronhospazma (brez stridorja ali piskanja). Čeprav so v teh primerih bolnikom dali antihistaminike in bronhodilatatorje, simptomi hitro izvenijo tudi brez zdravljenja. Podaljšano trajanje aplikacije zdravila zniža incidenco tega sindroma (glejte poglavje 4.4).

Občasno so opažali druge simptome, vključno s spazmi čeljusti/mišične spazme/mišične krčehotne/mišično trzanje/mioklonus, motnje koordinacije/nenormalna hoja/ataksija/motnje ravnotežja, tiščanje/pritisk/nelagodje/bolečina v grlu ali prsih. Poleg tega se v povezavi z zdravljenjem lahko pojavijo motnje delovanja možganskih živcev ali pa se pojavijo kot izoliran dogodek, na primer ptoza, diplopija, afonija/disfonija/hrupavost, včasih opisano kot paraliza glasilk, nenormalne občutke v jeziku ali dizartrijske, včasih opisane kot afazija, nevralgija trigeminus živca/bolečina obraza/bolečina v očesu, zmanjšana ostrina vida, motnje vidnega polja.

Med zdravljenjem z oksaliplatinom so poročali o drugih nevroloških simptomih, kot so disartrija, izguba globokih kitnih refleksov in Lhermittov znak. Poročali so o posameznih primerih optičnega nevritisa.

#### Alergične reakcije

**Preglednica 3: Incidenca na bolnika (%), po stopnji**

| Oksaliplatin in 5-FU/FA<br>85 mg/m <sup>2</sup> vsake dva tedna | Zdravljenje metastatskega<br>kolorektalnega raka |       |       | Adjuvantno zdravljenje |       |       |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------|-------|------------------------|-------|-------|
|                                                                 | Vse<br>stopnje                                   | St. 3 | St. 4 | Vse<br>stopnje         | St. 3 | St. 4 |
| Alergične reakcije / Alergija                                   | 9,1                                              | 1     | < 1   | 10,3                   | 2,3   | 0,6   |

#### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Sindrom obstrukcije jetrnih sinusoidov, poznan tudi kot veno-okluzivna bolezen jeter ali patološke manifestacije, povezane s to boleznijo, vključno s jetrno purpuro, nodularno regenerativno hiperplazijo, perisinusoidalno fibrozo. Klinične manifestacije so lahko portalna hipertenzija in/ali zvišane transaminaze.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Za oksaliplatin antidot ni poznan. Če pride do prevelikega odmerjanja, se lahko pričakuje poslabšanje neželenih učinkov. Začeti je treba spremljati hematološke parametre in bolnika simptomatsko zdraviti.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

#### **CITOSTATIK**

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

Oxamed je zdravilo z delovanjem na novotvorbe, ki spada v nov razred platinovih spojin, pri katerih je atom platine združen z 1,2-diaminocikloheksanom (»DACH«) in oksalatno skupino.

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

Oksaliplatin ima širok spekter tako *in vitro* citotoksičnosti kot *in vivo* antitumorske aktivnosti, kar so dokazali v različnih sistemih tumorskih modelov, vključno z modeli raka na širokem črevesu in danki pri človeku. Oksaliplatin ima tudi *in vitro* in *in vivo* aktivnost v različnih modelih, odpornih na cisplatin.

Opazali so sinergistično citotoksično delovanje zdravila v kombinaciji s 5-fluorouracilom, tako *in vitro* kot *in vivo*.

Študije mehanizma delovanja oksaliplatina, čeprav niso v celoti pojasnjene, so pokazale, da vodni derivati biotransformacije oksaliplatina vplivajo na DNK in z njo tvorijo križne povezave med in znotraj vijačnic, česar posledica je motnja sinteze DNK in s tem citotoksično in antitumorsko delovanje.

Pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke so o učinkovitosti oksaliplatina (v odmerku 85mg/m<sup>2</sup> vsake dva tedna) skupaj s 5-fluorouracilom/folinsko kislino (5-FU/FA) poročali v treh kliničnih študijah:

- V zdravljenju prve izbire je primerjalna študija EFC2962 faze III z 2 krakoma randomizirala 420 bolnikov bodisi v skupino, ki je prejela samo 5-FU/FA (LV5FU2, N=210) bodisi v skupino, ki je prejela kombinacijo oksaliplatina s 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210).
- Pri predhodno zdravljenih bolnikih je primerjalna študija EFC4584 faze III s 3 kraki randomizirala 821 bolnikov, ki so bili neodzivni na kombinirano zdravljenje z zdravilom irinotekan (CPT-11) + 5-FU/FA, bodisi v skupino, ki je prejela samo 5-FU/FA (LV5FU2, N=275), v skupino, ki je prejela oksaliplatin kot edino zdravilo (N=275), ali pa v skupino, ki je prejela kombinacijo oksaliplatina s 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271).
- Nazadnje je nekontrolirana študija EFC2964 faze II vključila bolnike, ki so bili neodzivni na zdravljenje samo s 5-FU/FA, in so bili zdravljeni s kombinacijo oksaliplatina in 5-FU/FA (FOLFOX4, N=57).

Obe randomizirani klinični študiji zdravljenja, študija prve izbire EFC2962 in študija predhodno zdravljenih bolnikov EFC4584 sta pokazali značilno boljši odgovor in daljše preživetje brez progresije bolezni (PBP)/interval do progresije bolezni (IDP) v primerjavi z zdravljenjem samo z zdravilom 5-FU/FA. V študiji predhodno zdravljenih, neodzivnih bolnikov EFC4584 razlika mediane celotnega preživetja (CP) med skupinama bolnikov, ki so bili zdravljeni z oksaliplatinom in 5-FU/FA in skupino bolnikov, ki so prejeli samo 5-FU/FA, ni bilo statistično pomembnih razlik.

#### **Preglednica 4: Delež odziva pri skupini FOLFOX4 v primerjavi s skupino LV5FU2**

| <b>Delež odziva, % (95 % CI)<br/>neodvisna radiološka<br/>pregledna analiza ZNZ</b>                          | <b>LV5FU2</b>       | <b>FOLFOX4</b>     | <b>Oksaliplatin<br/>Edino zdravilo</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|----------------------------------------|
| Zdravilo prve izbire<br>EFC2962                                                                              | 22<br>(16-27)       | 49<br>(42-46)      | NU*                                    |
| <i>Ocena odziva vsakih 8 tednov</i>                                                                          | vrednost P = 0,0001 |                    |                                        |
| Predhodno zdravljeni<br>bolniki<br>EFC4584<br>(neodzivni na CPT-11 + 5-FU/FA)                                | 0,7<br>(0,0-2,7)    | 11,1<br>(7,6-15,5) | 1,1<br>(0,2-3,2)                       |
| <i>Ocena odziva vsakih 6 tednov</i>                                                                          | vrednost P < 0,0001 |                    |                                        |
| Predhodno zdravljeni<br>bolniki<br>EFC2964<br>(neodzivni na 5-FU/FA)<br><i>Ocena odziva vsakih 12 tednov</i> | NU*                 | 23<br>(13-36)      | NU*                                    |

\* NU: Ni uporabno.

**Preglednica 5: Mediana preživetja brez progresije (PBP)/ mediana intervala do progresije bolezni (IDP) FOLFOX4 v primerjavi z LV5FU2**

| Mediana PBP/IDP, v mesecih (95 % CI) neodvisna radiološka pregledna analiza ZNZ | LV5FU2                       | FOLFOX4          | Oksaliplatin Edino zdravilo |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------|-----------------------------|
| Zdravilo prve izbire EFC2962 (PBP)                                              | 6,0<br>(5,5-6,5)             | 8,2<br>(7,2-8,8) | NU*                         |
|                                                                                 | Vrednost log-rang P = 0,0003 |                  |                             |
| Predhodno zdravljeni bolniki EFC4584 (IDP) (neodzivni na CPT-11 + 5-FU/FA)      | 2,6<br>(1,8-2,9)             | 5,3<br>(4,7-6,1) | 2,1<br>(1,6-2,7)            |
|                                                                                 | Vrednost log-rang P < 0,0001 |                  |                             |
| Predhodno zdravljeni bolniki EFC2964 (neodzivni na 5-FU/FA)                     | NU*                          | 5,1<br>(3,1-5,7) | NU*                         |

\* NU: Ni uporabno.

**Preglednica 6: Mediana celotnega preživetja (CP) v skupini FOLFOX4 v primerjavi s skupino LV5FU2**

| Mediana CP, v mesecih<br>(95 % CI)<br>analiza ZNZ                                   | LV5FU2                     | FOLFOX4             | Oksaliplatin<br>Edino zdravilo |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|--------------------------------|
| Zdravilo prve izbire<br>EFC2962                                                     | 14,7<br>(13,0-18,2)        | 16,2<br>(14,7-18,2) | NU*                            |
|                                                                                     | Vrednost log-rang P = 0,12 |                     |                                |
| Predhodno zdravljeni bolniki<br>EFC4584 (IDP)<br>(neodzivni na<br>CPT-11 + 5-FU/FA) | 8,8<br>(7,3-9,3)           | 9,9<br>(9,1-10,5)   | 8,1<br>(7,2-8,7)               |
|                                                                                     | Vrednost log-rang P = 0,09 |                     |                                |
| Predhodno zdravljeni bolniki<br>EFC2964<br>(neodzivni na 5-FU/FA)                   | NU*                        | 10,8<br>(9,3-12,8)  | NU*                            |

\* NU: Ni uporabno.

Večji delež tistih predhodno zdravljenih bolnikov EFC4584, ki so imeli ob izhodišču simptome in so prejeli kombinacijo zdravil oksaliplatin in 5-FU/FA, je imel značilno izboljšanje simptomov, povezanih z njihovo boleznijo, v primerjavi s tistimi bolniki, ki so prejeli samo 5-FU/FA (27,7 % vs 14,6 %, p = 0,0033).

Pri bolnikih, ki niso bili predhodno zdravljeni EFC2962, med obema zdravljenima skupinama niso zaznali statistično značilnih razlik za nobeno merilo kvalitete življenja. Kljub temu pa so bili rezultati meril kvalitete življenja na splošno boljši v skupini kontrolnih bolnikov glede splošnega zdravja in bolečine, v skupini bolnikov, ki so prejeli oksaliplatin, pa slabši glede navzee in bruhanja.

Za adjuvantno zdravljenje je primerjalna študija faze III MOSAĀC (EFC3313) randomizirala 2246 bolnikov (899 stadij II / Duke B2 in 1347 stadij III / Duke C), ki so jim v celoti odstranili primarni

tumor debelega črevesa, v skupino bolnikov, ki so prejeli samo 5-FU/FA (LV5FU2, N=1123 (B2/C=448/675)) in v skupino bolnikov, ki so prejeli kombinacijo zdravil oksaliplatin in 5-FU/FA (FOLFOX4, N=1123 (B2/C=451/672)).

#### **Preglednica 7: EFC3313 triletno preživetje brez bolezni (analiza ZNZ)\***

| Vrsta zdravljenja                                  | LV5FU2              | FOLFOX4             |
|----------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Delež triletnega preživetja brez bolezni (95 % CI) | 73,3<br>(70,6-75,6) | 78,7<br>(76,2-81,1) |
| Delež tveganja (95 % CI)                           | 0,76<br>(0,64-0,89) |                     |
| Stratificiran test log rang                        | P = 0,0008          |                     |

\* mediana spremljanja 44.2 mesecev (vsi bolniki so bili spremljani vsaj tri leta)

Študija je pokazala značilno celotno izboljšanje triletnega preživetja brez bolezni pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo zdravil oksaliplatin in 5-FU/FA (FOLFOX4) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo 5-FU/FA (LV5FU2).

#### **Preglednica 8: EFC3313 triletno preživetje brez bolezni (analiza ZNZ)\* glede na stadij bolezni**

| Stadij bolnika                                     | Stadij II<br>(Duke B2) |                     | Stadij III<br>(Duke C) |                     |
|----------------------------------------------------|------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|
| Vrsta zdravljenja                                  | LV5FU2                 | FOLFOX4             | LV5FU2                 | FOLFOX4             |
| Delež triletnega preživetja brez bolezni (95 % CI) | 84,3<br>(80,9-87,7)    | 87,4<br>(84,3-90,5) | 65,8<br>(62,1-69,5)    | 72,8<br>(69,4-76,2) |
| Delež tveganja (95 % CI)                           | 0,79<br>(0,57-1,09)    |                     | 0,75<br>(0,62-0,90)    |                     |
| Stratificiran test log rang                        | P = 0,151              |                     | P = 0,002              |                     |

\* mediana spremljanja 44.2 mesecev (vsi bolniki so bili spremljani vsaj tri leta)

#### **Celotno preživetje (analiza ZNZ):**

V času analize triletnega preživetja brez bolezni, kar je bilo prvotno končno stanje študije MOSAIC, je bilo živih še 85,1 % bolnikov, ki so prejeli vrsto zdravljenja FOLFOX4, v primerjavi s skupino bolnikov, ki so prejeli vrsto zdravljenja LV5FU2, od katerih je bilo živih 83,8 % bolnikov. To se lahko v celoti interpretira kot 10 % zmanjšanje tveganja smrtnosti v korist FOLFOX4, kjer statistično značilna razlika ni bila dosežena (delež tveganja = 0,90). Številke so bile 92,2 % v primerjavi z 92,4 % za podskupino bolnikov stadija II (Duke B2) (delež tveganja = 1,01) in 80,4 % v primerjavi s 78,1 % v podskupini bolnikov stadija III (Duke C) (delež tveganja = 0,87) za skupini FOLFOX4 in LV5FU2.

#### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetika posameznih aktivnih učinkovin ni bila ugotovljena. Farmakokinetične lastnosti ultrafiltrabilne platine, ki predstavlja mešanico vseh nevezanih, aktivnih in neaktivnih vrst platine, po

dvournemu infundiranju oksaliplatina v odmerku 130 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne za en do pet ciklov zdravljenja in v odmerku 85 mg/m<sup>2</sup> vsake dva tedna za en do tri cikle zdravljenja so sledeče:

**Preglednica 9: Povzetek približkov farmakokinetičnih parametrov platine v ultrafiltratu po večkratnih odmerkih oksaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup> vsake 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  |

Povprečne vrednosti AUC<sub>0-48</sub> in C<sub>max</sub> so bile določene ob tretjem (85 mg/m<sup>2</sup>) ali ob petem ciklusu zdravljenja (130 mg/m<sup>2</sup>).

Povprečne vrednosti AUC, V<sub>ss</sub>, CL, in CL<sub>R0-48</sub> so bile določene ob prvem ciklusu zdravljenja.

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 analizo brez predelkov.

t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub>, t<sub>1/2γ</sub> so bili določeni z analizo predelkov (združeni prvi do tretji ciklus zdravljenja).

Ob koncu dvournе infuzije je bilo v sistemske obtoke prisotno 15 % aplicirane platine, preostalih 85 % se je hitro porazdelilo v tkiva ali izločilo z urinom. Posledice ireverzibilne vezave na rdeče krvne celice in plazmo so razpolovni časi matric, ki so podobni naravnemu obratu rdečih krvnih celic in serumskega albumina. Po apliciranju 85 mg/m<sup>2</sup> vsake dva tedna ali 130 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne niso opazili akumulacije plazemskega ultrafiltrata in stabilno stanje v tem matriksu je bilo doseženo ob prvem ciklusu. Variabilnost med in znotraj posameznika je nizka.

Biotransformacija *in vitro* je posledica neencimske razgradnje, dokazov o presnovi diaminocikloheksanskega (DACH) obroča, posredovani s citokromom P450, ni.

Oksaliplatin se v bolnikih izdatno biotransformira, ob koncu dvournega infundiranja niso v ultrafiltratu plazme našli nič nespremenjenega zdravila. V sistemske obtoke so odkrili številne citotoksične produkte biotransformacije, vključno z monokloro-, dikloro- in diakvo-DACH spojinami platine, kasneje skupaj s številnimi inaktivnimi spojinami.

Platina se večinoma izloča z urinom, z očištkom pretežno v 48 urah po aplikaciji.

Peti dan so v urinu ugotovili približno 54 % celotnega odmerka ter v blatu < 3 %.

Pri bolnikih z ledvično okvaro so ugotovili značilno zmanjšanje očiščka s 17,6 ± 2,18 l/h na 9,95 ± 1,91 l/h, istočasno so ugotovili statistično značilno zmanjšanje volumna porazdelitve s 330 ± 40,9 na 241 ± 36,1 l. Učinka hude ledvične okvare na očištek platine niso ocenjevali.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tarčni organi v predkliničnih vrstah (miši, podgane, psi in/ali opice) v študijah enkratnega ali večkratnih odmerkov so bili kostni mozeg, prebavila, ledvice, testisi, živčevje in srce. Rezultati toksičnosti tarčnih organov pri živalih so skladni z rezultati drugih zdravil, ki vsebujejo platino, ter citotoksičnih zdravil, ki okvarijo DNK in se jih uporablja za zdravljenje raka pri ljudeh, z izjemo

učinkov na srce. Učinke na srce so opazali samo pri psih in so vključevali elektrofiziološke motnje z letalno fibrilacijo prekatov. Da je kardiotoksičnost specifična za pse, se smatra ne zgolj samo zato, ker so jo opazovali samo pri psih, temveč tudi zato, ker so ljudje podobne odmerke, ki so za pse letalno kardiotoksični (150 mg/m<sup>2</sup>), dobro prenašali. Predklinične študije na senzornih nevronih podgan nakazujejo, da so akutni nevrosenzorni simptomi zaradi oksaliplatina povezani z napetostnimi natrijevimi kanalčki.

Oksaliplatin je bil mutagen in klastogen v preskusih na sesalcih in je bil toksičen za zarodek in plod pri podganah. Oksaliplatin je verjeten kancerogen, čeprav kancerogenih študij niso izvedli.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Laktoza monohidrat.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Razredčenega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki ali infuzijskem sistemu. Po navodilih, ki so navedena v poglavju 6.6 se lahko oksaliplatin aplicira skupaj s folinsko kislino po Y kraku.

- Zdravila NE SMEMO mešati z alkalnimi zdravili ali raztopinami, zlasti s 5-fluorouracilom, bazičnimi raztopinami, trometamolom in izdelki folinske kisline, ki vsebujejo trometamol kot pomožno snov in s trometamolnimi solmi drugih zdravil. Alkalna zdravila ali raztopine bodo neugodno vplivale na stabilnost oksaliplatina (glejte poglavje 6.6).

- Zdravila NE SMEMO rekonstituirati ali razredčiti s fiziološko raztopino ali z drugimi raztopinami, ki vsebujejo kloridne ione (vključno s kalcijevim, kalijevim ali natrijevim kloridom).

- Zdravila NE SMEMO mešati z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki ali istem infuzijskem sistemu (glejte poglavje 6.6 za navodila glede sočasnega apliciranja s folinsko kislino).

- NE SMEMO uporabiti materiala za injiciranje, ki vsebuje aluminij.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Zdravilo, pakirano za prodajo:

24 mesecev

Rekonstituirana koncentrirana raztopina v originalni viali:

Z mikrobiološkega in kemičnega vidika je treba rekonstituirano koncentrirano raztopino razredčiti takoj.

Raztopina za infundiranje po razredčenju:

Kemična in fizikalna stabilnost razredčene raztopine je dokazana za 24 ur pri 2°C do 8°C.

Z mikrobiološkega vidika je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj.

Če izdelek ni uporabljen takoj, je čas hranjenja pripravljenega izdelka v odgovornosti uporabnika in naj običajno ne bi bil daljši od 24 ur pri 2°C do 8°C.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Zdravilo, pakirano za prodajo: za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

Rekonstituirana koncentrirana raztopina: treba jo je takoj razredčiti.

Raztopina za infundiranje po razredčenju: shranjujte pri temperaturi 2°C do 8°C največ 24 ur. Pred uporabo raztopino preglejte. Uporabiti se sme samo prozorne raztopine brez vidnih delcev. Zdravilo je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino zavržite.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Viala iz prozornega stekla (tipa I) z zamaškom iz klorobutil elastomera. Velikosti pakiranj: Ena viala vsebuje 50 mg, 100 mg ali 150 mg oksaliplatina.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Tako kot pri drugih potencialno toksičnih spojinah je pri ravnanju in pripravljanju raztopin oksaliplatina potrebna previdnost.

### Navodila za ravnanje z zdravilom

Ravnanje medicinskih sester ali medicinskega osebja s to citotoksično snovjo zahteva vse možne previdnostne ukrepe za zaščito osebja in okolice.

Pripravo raztopin citotoksičnih snovi za injiciranje mora izvajati izkušeno specializirano osebje z znanjem o uporabljenih zdravilih ter v pogojih, ki zagotavljajo neoporečnost zdravila, zaščito okolice in še posebej zaščito osebja, ki s temi snovmi ravna, skladno s pravili bolnišnice. V ta namen mora obstajati poseben prostor za pripravo zdravila. V tem prostoru je prepovedano kaditi, jesti ali piti.

Osebje mora imeti na voljo ustrezen material, zlasti haljo z dolgimi rokavi, zaščitno masko, kapo, zaščitna očala, sterilne rokavice za enkratno uporabo, zaščitna pregrinjala za delovno področje, zbiralnike in vreče za zbiranje odpadkov.

Izločke in izbruhanino je treba pazljivo odstraniti.

Nosečnice je treba opozoriti, da se izognejo ravnanju s citotoksičnimi snovmi.

Z vsakim razbitim ali poškodovanim vsebnikom je treba ravnati z enako previdnostjo, obravnavati ga je treba kot kontaminiran odpadek. Kontaminirane odpadke je treba sežgati v primerno označenih togih vsebnikih. Glejte odsek »Odstranjevanje« spodaj.

Če pride prašek oksaliplatina, rekonstituirana raztopina ali raztopina za infundiranje v stik s kožo, jo je treba nemudoma in temeljito sprati z vodo.

Če pride prašek oksaliplatina, pripravljena raztopina ali raztopina za infundiranje v stik s sluzničnimi membranami, jih je treba nemudoma in temeljito sprati z vodo.

### Posebni varnostni ukrepi za aplikacijo

- NE SMEMO uporabiti materiala za injiciranje, ki vsebuje aluminij.
- Zdravila NE SMEMO aplicirati nerazredčenega.
- Kot topilo smemo uporabiti samo raztopino 5 % glukoze (50 mg/ml).
- Zdravila NE SMEMO rekonstituirati ali razredčiti za infuzijo sfiziološko raztopino ali z raztopinami, ki vsebujejo klorid.
- Zdravila NE SMEMO mešati z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki ali istem infuzijskem sistemu.
- Zdravila NE SMEMO mešati z alkalnimi zdravili ali raztopinami, zlasti s 5-fluorouracilom, izdelki folinske kisline, ki vsebujejo trometamol kot pomožno snov in s trometamolnimi solmi drugih zdravil. Alkalna zdravila ali raztopine bodo neugodno vplivale na stabilnost oksaliplatina.

### Navodilo za uporabo s folinsko kislino (v obliki kalcijevega folinata ali disodijevega folinata)

Intravensko infuzijo oksaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup> v 250 do 500 ml raztopine 5 % glukoze (50 mg/ml) apliciramo sočasno z intravensko infuzijo folinske kisline v raztopini 5 % glukoze preko Y kraka, nameščenega neposredno pred mestom infundiranja, v času 2 do 6 ur.

Teh dveh zdravil **ne** smemo združiti v isto infuzijsko vrečko. Folinska kislina ne sme vsebovati trometamola kot pomožne snovi in sme biti razredčena samo z raztopino izotonične 5 % glukoze, nikoli v alkalnih raztopinah ali fiziološki raztopini ali raztopinah, ki vsebujejo klorid.

### Navodilo za uporabo s 5-fluorouracilom

#### **Oksaliplatin je treba vedno aplicirati pred fluoropirimidini - t.j. 5-fluorouracilom.**

Po aplikaciji oksaliplatina najprej sperite kanal in šele nato aplicirajte 5-fluorouracil.

Za dodatne informacije o zdravilih, ki jih lahko dajemo sočasno z oksaliplatinom, glejte ustrezen povzetek temeljnih značilnosti zdravila proizvajalca.

### Rekonstitucija praška

- Za rekonstitucijo raztopine je treba uporabiti vodo za injekcije ali raztopino 5 % glukoze.
- 50 mg viala: za pripravo koncentracije 5 mg oksaliplatina/ml dodajte 10 ml topila.
- 100 mg viala: za pripravo koncentracije 5 mg oksaliplatina/ml dodajte 20 ml topila.
- 150 mg viala: za pripravo koncentracije 5 mg oksaliplatina/ml dodajte 30 ml topila.

Pred uporabo raztopino preglejte. Uporabiti se sme samo prozorne raztopine brez vidnih delcev. Zdravilo je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### Redčenje pred infundiranjem

Iz vial(e) potegnite potrebno količino rekonstituirane koncentrirane raztopine in jo razredčite z 250 do 500 ml raztopine 5 % glukoze, da pripravite raztopino zdravila oksaliplatin s koncentracijo med najmanj 0,2 mg/ml in 0,7 mg/ml, razpon koncentracij, za katere je bila dokazana fizikalno-kemična stabilnost oksaliplatina.

Aplicirajte z intravenskim infundiranjem.

Kemična in fizikalna stabilnost raztopine po redčenju z raztopino 5 % glukoze je dokazana za 24 ur pri 2°C do 8°C.

Z mikrobiološkega vidika je treba pripravljeno raztopino za intravensko infundiranje uporabiti takoj. Če izdelek ni uporabljen takoj, je čas hranjenja pripravljene izdelka v odgovornosti uporabnika in naj običajno ne bi bil daljši od 24 ur pri 2°C do 8°C razen, če je bila raztopina pripravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Pred uporabo raztopino preglejte. Uporabiti se sme samo prozorno raztopino brez vidnih delcev.

Zdravilo je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. NIKOLI ne uporabite fiziološke raztopine za rekonstitucijo ali redčenje.

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

### Infundiranje

Za aplikacijo oksaliplatina prehidracija ni potrebna. Oksaliplatin, razredčen v 250 do 500 ml raztopine 5 % glukoze, v koncentraciji najmanj 0,2 mg/ml, je treba aplicirati v periferno veno ali preko centralnega venskega kanala v dveh do šestih urah. Kadar oksaliplatin apliciramo skupaj s 5-fluorouracilom, je treba infuzijo oksaliplatina vedno aplicirati pred infuzijo 5-fluorouracila.

## Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material, ki ste ga uporabili za rekonstitucijo, redčenje in aplikacijo zavrzite v skladu z bolnišničnimi predpisi za odstranjevanje citotoksičnih snovi in lokalnimi predpisi za odstranjevanje škodljivih odpadkov.

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

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Fehlandtstr. 3  
D-20354 Hamburg  
Nemčija

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

5363-I-1428/10 (50mg oksaliplatina)  
5363-I-1429/10 (100mg oksaliplatina)  
5363-I-1430/10 (150mg oksaliplatina)

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

11.12.2008

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

17.7.2009