

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Oksaliplatin Mylan 5 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Viala 50 mg: vsaka 30 ml viala vsebuje 50 mg oksaliplatina za rekonstitucijo v 10 ml vehikla.

Viala 100 mg: vsaka 50 ml viala vsebuje 100 mg oksaliplatina za rekonstitucijo v 20 ml vehikla.

1 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 5 mg oksaliplatina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za infundiranje.

Bel liofiliziran prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Raztopine citotoksičnih zdravil za injiciranje mora pripravljati ustrezno usposobljeno in specializirano osebje, ki dobro pozna uporabljena zdravila, v pogojih, ki zagotavljajo ohranjeno kakovost zdravila, zaščito okolja, še posebej pa zaščito osebja, ki ravna s temi zdravili. Za to je potreben poseben namenski prostor za pripravo zdravil, v katerem je prepovedano kaditi, jesti ali piti (glejte poglavje 6.6).

Odmerjanje

SAMO ZA ODRASLE

Priporočeni odmerek za adjuvantno zdravljenje z oksaliplatinom je 85 mg/m² intravensko. Ponavljajte ga na vsaka 2 tedna, do skupaj 12 ciklusov (6 mesecev).

Priporočeni odmerek oksaliplatina za zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka je 85 mg/m² intravensko. Ponavljajte ga na vsaka 2 tedna.

Dani odmerek naj bo prilagojen temu, kako bolnik prenaša zdravilo (glejte poglavje 4.4).

Oksaliplatin je potrebno vedno infundirati pred fluoropirimidini – npr. 5 fluorouracilom (5 FU).

Oksaliplatin dajemo v 2- do 6-urni intravenski infuziji, razredčeni z 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze (50 mg/ml), da dobimo koncentracijo oksaliplatina med 0,2 mg/ml in 0,7 mg/ml. 0,7 mg/ml je

najvišja koncentracija oksaliplatina, ki se uporablja v klinični praksi za odmerke oksaliplatina 85 mg/m².

Oksaliplatin so uporabljali predvsem v kombinaciji s shemami zdravljenja, ki vključujejo neprekinjeno infuzijo 5 fluorouracila (5 FU). Za dvotedensko shemo zdravljenja so uporabili terapijo s 5 fluorouracilom (5 FU), pri kateri so bolusne injekcije kombinirali z neprekinjeno infuzijo zdravila.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z ledvično okvaro:

Oksaliplatin niso proučevali pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro lahko zdravljenje uvedete z običajnim priporočenim odmerkom (glejte poglavje 4.4), pri tistih z blagimi motnjami delovanja ledvic pa ni potrebe po prilagoditvi odmerka.

Bolniki z jetrno insuficienco:

V študiji 1. faze, v katero so bili vključeni bolniki z različnimi stopnjami jetrne okvare, sta bili pogostnost in stopnja bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov odvisni od napredovanja bolezni in od stopnje motenosti/poslabšanja izvidov testov delovanja jeter na začetku zdravljenja. V študiji niso opravili nikakršne posebne prilagoditve odmerjanja zdravila pri bolnikih s spremenjenimi izvidi testov delovanja jeter med kliničnim potekom bolezni.

Starostniki:

Pri uporabi oksaliplatina v obliki monoterapije ali v kombinaciji s 5 fluorouracilom (5 FU) pri bolnikih, starejših od 65 let, niso opazili povečanja hudih toksičnih učinkov zdravila, zato pri starostnikih posebna prilagoditev odmerka ni potrebna.

Način uporabe

Oksaliplatin dajemo bolniku z intravensko infuzijo.

Pri dajanju oksaliplatina hiperhidracija bolnika ni potrebna.

Oksaliplatin, razredčen z 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze (50 mg/ml) do koncentracije najmanj 0,2 mg/ml, infundirajte skozi centralno vensko linijo ali v periferno veno v času od 2 do 6 ur. Infuzijo oksaliplatina mora bolnik vedno prejeti pred infuzijo raztopine 5 fluorouracila (5 FU).

V primeru ekstrapilacije morate infundiranje zdravila nemudoma prekiniti.

Navodila za uporabo

Oksaliplatin mora biti pred uporabo rekonstituiran in dodatno razredčen. Za rekonstitucijo in redčenje liofiliziranega zdravila lahko uporabljate le 5 % raztopino glukoze (50 mg/ml) (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Oksaliplatin je kontraindiciran pri bolnikih/bolnicah:

- z znano preobčutljivostjo za oksaliplatin ali pomožno snov laktozo monohidrat,
- ki dojijo,
- ki imajo mielosupresijo že pred začetkom prvega ciklusa zdravljenja, kar kaže tudi število nevtrofilcev na začetku zdravljenja $< 2 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$,
- ki imajo že pred prvim ciklusom zdravljenja periferno senzorično nevropatijo s funkcionalno okvaro,
- ki imajo hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Oksaliplatin se lahko uporablja le na specializiranih onkoloških oddelkih in ga sme bolnik prejeti le pod nadzorom izkušenega onkologa.

Zaradi omejenih podatkov o varnosti zdravila pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic smete to zdravilo uporabljati šele po ustrezni oceni razmerja med koristmi in tveganji uporabe zdravila za bolnika. V tem primeru je treba delovanje ledvic natančno spremljati in prilagajati njegov odmerek glede na toksične učinke pri bolniku.

Bolnike, ki imajo v pretekli anamnezi alergijsko reakcijo na spojine platine, morate spremljati, da boste ugotovili morebitne alergijske simptome. V primeru anafilaktične reakcije na oksaliplatin je treba infuzijo nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje. Ponovna uporaba oksaliplatina je kontraindicirana.

V primeru ekstrapilacije oksaliplatina morate infuzijo nemudoma ustaviti in uvesti običajno lokalno simptomatsko zdravljenje.

Skrbno spremljajte nevrolško toksičnost oksaliplatina, še posebej če ga uporabljate sočasno z drugimi zdravili, ki imajo tudi specifično nevrolško toksičnost. Pred vsakim infundiranjem zdravila je treba opraviti nevrolški pregled, kasneje pa jih opravljajte periodično.

Pri bolnikih, pri katerih se je pojavila akutna laringofaringealna disestezijska (glejte poglavje 4.8) med infundiranjem zdravila oziroma v nekaj urah po 2-urni infuziji zdravila, mora naslednja infuzija oksaliplatina trajati 6 ur.

Če se pojavijo nevrolški simptomi (parestezije, disestezijska), upoštevajte naslednja priporočila za prilagoditev odmerjanja oksaliplatina glede na trajanje in resnost teh simptomov:

- Če simptomi trajajo dlje kot sedem dni in so težavni, naslednji odmerek oksaliplatina zmanjšajte s 85 na 65 mg/m² (v primeru zdravljenja metastatskega raka) oziroma na 75 mg/m² (v primeru adjuvantnega zdravljenja).
- Če ima bolnik parestezije brez funkcionalne okvare, ki trajajo do naslednjega ciklusa, mu zmanjšajte naslednji odmerek oksaliplatina s 85 na 65 mg/m² (v primeru zdravljenja metastatskega raka) oziroma na 75 mg/m² (v primeru adjuvantnega zdravljenja).
- Če ima bolnik parestezije s funkcionalno okvaro, ki trajajo do naslednjega ciklusa, pa mu morate oksaliplatin ukiniti.
- Če se po ukinitvi zdravljenja z oksaliplatinom opisani simptomi izboljšajo, lahko po lastni presoji tudi ponovno uvedete zdravljenje s tem zdravilom.

Bolnike obvestite o možnosti, da bodo imeli po koncu zdravljenja trdovratne simptome periferne senzorične nevropatije. Lokalizirane zmerne parestezije ali parestezije, ki lahko motijo funkcionalne aktivnosti, lahko namreč trajajo do 3 leta po prekinitvi adjuvantnega zdravljenja.

V primeru gastrointestinalne toksičnosti zdravila, ki se kaže kot slabost in bruhanje, je potrebna profilaktična uporaba antiemetikov in/ali zdravljenje z njimi (glejte poglavje 4.8).

Huda driska, bruhanje lahko povzročita dehidracijo, paralitični ileus, črevesno obstrukcijo, hipokaliemijo, metabolno acidozo in ledvično okvaro, zlasti če oksaliplatin uporabljamo skupaj s 5 fluorouracilom (5 FU). V posameznih primerih so poročali o vnetju trebušne slinavke.

Če nastopi hematološka toksičnost (število nevtrofilcev < 1,5 x 10⁹/l ali število trombocitov < 50 x 10⁹/l), morate naslednji cikel terapije odložiti, dokler se hematološki parametri pri bolniku ne povrnejo na sprejemljive vrednosti. Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim naslednjim ciklusom preglejte celotno krvno sliko, skupaj z diferencialno belo krvno sliko.

Bolnike morate ustrezno poučiti o tveganju za pojav driske ali bruhanja, mukozitisa oz. stomatitisa ter nevtropenije po uporabi oksaliplatina in 5 fluorouracila (5 FU), da se bodo lahko takoj obrnili na svojega lečečega zdravnika za ustrezno zdravljenje.

Če nastopi mukozitis oz. stomatitis z ali brez nevtropenije, preložite naslednji ciklus zdravljenja na kasneje, dokler se ne bo mukozitis oz. stomatitis povrnil na 1. stopnjo ali manj in/ali dokler ne bo število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Če oksaliplatin uporabljate skupaj s 5 fluorouracilom (z ali brez folinske kisline (FA)), upoštevajte običajna priporočila za prilagoditev odmerka zaradi toksičnosti 5 fluorouracila (5 FU).

Če ima bolnik drisko 4. stopnje po klasifikaciji SZO, nevtropenijo 3. do 4. stopnje (število nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$) ali trombocitopenijo 3. do 4. stopnje (število trombocitov $< 50 \times 10^9/l$), morate odmerik oksaliplatina zmanjšati s 85 na 65 mg/m² (v primeru zdravljenja metastatskega raka) oziroma na 75 mg/m² (v primeru adjuvantnega zdravljenja), poleg morebitno potrebnega zmanjšanja odmerka 5 fluorouracila (5 FU).

V primeru pojava nepojasnjenih simptomov dihal, na primer neproduktivnega kašlja, dispneje, pokov ali pljučnih infiltratov, vidnih na rentgenski sliki, je treba oksaliplatin ukiniti, dokler ne boste z nadaljnjimi preiskavami pljuč izključili intersticijsko pljučno bolezen ali pljučno fibrozo (glejte poglavje 4.8).

V primeru nenormalnih izvidov testov delovanja jeter ali portalne hipertenzije, ki očitno ni nastala zaradi jetrnih metastaz, je treba upoštevati možnost zelo redke prizadetosti jetrnega ožilja, ki je posledica jemanja tega zdravila.

Za uporabo tega zdravila v času nosečnosti glejte poglavje 4.6.

V predkliničnih študijah so pri oksaliplatinu opazili genotoksične učinke. Moškim, ki se zdravijo z oksaliplatinom, je treba svetovati, naj ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in do 6 mesecev po koncu zdravljenja ter naj pred zdravljenjem poiščejo informacije o shranjevanju sperme, ker lahko oksaliplatin povzroči okvaro plodnosti, ki bi lahko bila ireverzibilna.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri bolnikih, ki so prejeli enkratni odmerek 85 mg/m² oksaliplatina tik pred 5 fluorouracilom (5 FU), niso opazili nikakršnih sprememb v stopnji izpostavljenosti 5 fluorouracilu (5 FU).

In vitro niso opazili nikakršnega bistvenega izrivanja vezave oksaliplatina na plazemske beljakovine pri uporabi z naslednjimi zdravili: eritromicin, salicilati, granisetron, paklitaksel in natrijev valproat.

4.6 Nosečnost in dojenje

Doslej ni podatkov o varnosti uporabe oksaliplatina pri nosečnicah. V študijah na živalih so opazili toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja, zato njegova uporaba ni priporočljiva med nosečnostjo ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite metode kontracepcije.

Zdravljenje z oksaliplatinom smete uvesti šele, ko ste nosečo bolnico ustrezno opozorili na možno tveganje za plod in pridobili njeno soglasje.

Vsi bolniki morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in po koncu zdravljenja - ženske še 4 mesece, moški pa še 6 mesecev po koncu zdravljenja.

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

Oksaliplatin lahko povzroči neplodnost (glejte poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Zdravljenje z oksaliplatinom lahko poveča tveganje za pojav omotice, slabosti in bruhanja ter drugih nevroloških simptomov, ki vplivajo na hojo in ravnotežje ter imajo lahko manjši ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji pri bolniku.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki oksaliplatina v kombinaciji s 5 fluorouracilom in folinsko kislino (5 FU/FA) so bili učinki na prebavila (driska, slabost, bruhanje in mukozitis), hematološki učinki (nevtropenija, trombocitopenija) in nevrološki učinki (akutna periferna senzorična nevropatija in periferna senzorična nevropatija zaradi kumulativnih odmerkov). Na splošno so ti neželeni učinki pogostejši in hujši pri kombiniranju oksaliplatina s 5 FU/FA kot pri uporabi samo 5 FU/FA.

Pogostnosti neželenih učinkov, podane v spodnji preglednici, temeljijo na izsledkih kliničnih študij zdravljenja metastatskega raka, v katere je bilo vključenih 416 bolnikov, oziroma kliničnih študij adjuvantnega zdravljenja, v katere je bilo vključenih 1108 bolnikov, v kraku študije za zdravljenje z oksaliplatinom in 5 FU/FA, ter na postmarketinških izkušnjah z uporabo tega zdravila.

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

Dodatni podatki so podani za preglednico.

ORGANSKI SISTEMI PO MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni*	- okužba	- rinitis - okužba zgornjih dihal - febrilna nevtropenija / nevtropenična sepsa		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	- anemija - neutropenija - trombocitopenija - levkopenija - limfopenija			- imunoalergijska trombocitopenija - hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema*	- alergija / alergična reakcija+			
Presnovne in prehranske motnje	- anoreksija - motnje glikemije - hipokaliemija - motnje natriemije	- dehidracija	- metabolična acidoza	

Psihiatrične motnje		- depresija - nespečnost	- živčnost	
Bolezni živčevja*	- periferna senzorična nevropatija - senzorične motnje - disgevizija - 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	- naglušnost
Žilne bolezni	- epistaksa	- krvavitev - zardevanje - globoka venska tromboza - pljučna embolija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	- dispneja - kašelj	- kolcanje		- intersticijska pljučna bolezen - pljučna fibroza**
Bolezni prebavil*	- navzeja - driska - bruhanje - stomatitis/ mukozitis - bolečina v trebuhu - zaprtje	- dispepsija - gastroezofagealni refluks - krvavitev iz rektuma	- ileus - zapora črevesja	- kolitis vključno z drisko zaradi <i>Clostridium difficile</i>
Bolezni kože in podkožja	- boleznine kože - alopecija	- eksfoliacija kože (sindrom dlani in stopal) - eritematozni izpuščaj - izpuščaj - prekomerno znojenje - boleznine nohtov		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	- boleznine v hrbtu	- artralgija - boleznine v kosteh		
Bolezni sečil		- hematurija - dizurija - nenormalno pogosta mikturicija		

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	- utrujenost - zvišana telesna temperatura++ - astenija - bolečina - reakcija na mestu injiciranja+++			
Preiskave	- zvišanje jetrnih encimov - zvišanje alkalne fosfataze v krvi - zvišanje bilirubina v krvi - zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi	- zvišanje kreatinina v krvi - zmanjšanje telesne mase		

* Glejte podrobnejši opis v nadaljevanju.

** Glejte poglavje 4.4.

+ Zelo pogoste alergijske reakcije, kot je izpuščaj na koži (zlasti urtikarija), konjunktivitis, rinitis.

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

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

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

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

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

Sindrom obstrukcije jetrnih sinusov, ki je znan tudi pod imenom venska okluzivna bolezen jeter, oziroma patološki znaki, povezani s takšnimi motnjami jeter, vključno s hepatično purpuro (peliosis hepatis), nodularno regenerativno hiperplazijo in obsinusno fibrozo. Med klinične znake tega sindroma lahko sodijo tudi portalna hipertenzija in/ali povečane vrednosti transaminaz.

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

Vnetje trebušne slinavke.

Bolezni sečil

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

Akutna tubulo-intersticijska nefropatija, ki vodi v akutno odpoved ledvic.

Hematološka toksičnost:**Incidenca na bolnika (%), po stopnjah jakosti**

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

Toksičnost za prebavila:**Incidenca na bolnika (%), po stopnjah jakosti**

Oksaliplatin in 5 FU/FA 85 mg/m² na vsaka 2 tedna	Zdravljenje metastatskega raka			Adjuvantno zdravljenje		
	vse stopnje	3. stopnja	4. stopnja	vse stopnje	3. stopnja	4. stopnja
Slabost	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 oz. stomatitis	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Indicirana je profilaksa in/ali zdravljenje z močnimi antiemetiki.

Huda driska, bruhanje lahko povzročita dehidracijo, paralitični ileus, črevesno obstrukcijo, hipokaliemijo, metabolno acidozo in ledvično okvaro, zlasti če oksaliplatin uporabljamo skupaj s 5 fluorouracilom (5 FU)(glejte poglavje 4.4).

Živčevje

Toksični učinki oksaliplatina, ki omejujejo odmerke zdravila, so nevrolški. Gre za periferno senzorično nevropatijo, za katero je značilen pojav disestezijske in/ali parestezijske okončin z ali brez krčev, ki jih pogosto sproži mraz. Ti simptomi se pojavijo pri do 95 % zdravljenih bolnikov. Trajanje teh simptomov, ki se običajno zmanjšajo med posameznimi cikli zdravljenja, pa narašča s številom ciklov zdravljenja.

Pojav bolečin in/ali funkcionalnih motenj, odvisno od njihovega trajanja, je indikacija za prilagoditev odmerjanja ali celo za ukinitve zdravljenja s tem zdravilom (glejte poglavje 4.4).

Med omenjene funkcionalne motnje sodijo na primer težave pri izvajanju natančnih gibov, ki bi lahko nastale kot posledica senzoričnih motenj. Tveganje za pojav trdovratnih simptomov pri kumulativnem odmerku 850 mg/m² (10 ciklov) je približno 10 %, pri kumulativnem odmerku 1020 mg/m² (12 ciklov) pa 20 %.

V večini primerov se po ukinitvi zdravljenja nevrolški znaki in simptomi izboljšajo ali popolnoma izginejo.

6 mesecev po koncu adjuvantnega zdravljenja raka kolona kar 87 % bolnikov ni imelo nobenih simptomov ali pa so imeli samo blage simptome. Po 3 letih spremljanja je imelo približno 3 % bolnikov bodisi trdovratne lokalizirane parestezije zmerne jakosti (2,3 %) ali pa parestezije, ki lahko ovirajo funkcionalno aktivnost (0,5 %).

Poročali so o akutnih nevrosenzoričnih znakih (glejte poglavje 5.3), ki nastopijo v nekaj urah po dajanju zdravila in se pogosto pojavijo ob izpostavljenosti mrazu. Običajno se pojavijo v obliki prehodne parestezije, disestezije ali hipestezije. Akutni sindrom faringolaringealne disestezije se pojavlja pri 1 % do 2 % bolnikov in zanj so značilni subjektivni občutki disfagije ali dispneje/občutek dušenja, brez kakršnihkoli objektivnih znakov dihalne stiske (brez cianoze ali hipoksije), laringospazma ali bronhospazma (brez stridorja ali piskanja). Čeprav so v takšnih primerih uporabljali antihistaminike in bronhodilatatorje, pa ti simptomi hitro minejo tudi brez zdravljenja. Incidenco tega simptoma lahko zmanjšate s podaljšanjem infuzije (glejte poglavje 4.4).

Občasno so opazili druge simptome, kot so spazem čeljusti/ spazem mišice/ nehotne mišične kontrakcije/ trzanje mišic/ mioklonus, motnje koordinacije/ nenormalna drža/ ataksija/ motnje ravnotežja, tiščanje v grlu in prsih/ pritisk/ občutek nelagodja/ bolečina.

Ob tem se lahko pojavijo tudi motnje delovanja kranialnih živcev oz. se te pojavijo samostojno, kot na primer ptoza, diplopija, afonija/ disfonija/ hripavost, ki jo včasih opisujejo kot paralizo glasilk, nenormalne občutke v jeziku ali disartrijo, ki jo včasih opisujejo kot afazijo, nevralgijo trigeminusa/ obrazne bolečine/ očne bolečine, zmanjšanje ostrine vida, motnje vidnega polja.

Med zdravljenjem z oksaliplatinom so poročali tudi o drugih nevroloških simptomih, na primer o disartriji, izgubi globokih kitnih refleksov in Lhermittovem znaku. Prijavljeni so bili osamljeni primeri optičnega nevritisa.

Alergijske reakcije:

Incidenca na bolnika (%), po stopnjah jakosti

Oksaliplatin in 5 FU/FA 85 mg/m ²	Zdravljenje metastatskega raka			Adjuvantna terapija			
	na vsaka 2 tedna	vse stopnje	3. stopnja	4. stopnja	vse stopnje	3. stopnja	4. stopnja
Alergijske reakcije / alergija	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6	

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni znanega antidota za oksaliplatin. V primeru prevelikega odmerjanja lahko pričakujete okrepitev neželenih učinkov. Uvedite spremljanje hematoloških parametrov in bolniku predpišite simptomatsko terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, platinove spojine

Oznaka ATC: L01XA 03

Oksaliplatin je antineoplastična učinkovina iz novega razreda spojin platine, pri katerih tvori atom platine kompleks z 1,2-diaminocikloheksanom ("DACH") in oksalatno skupino.

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

Oksaliplatin ima širok spekter tako *in vitro* citotoksičnega kot tudi *in vitro* protitumornega delovanja pri različnih tumorskih modelnih sistemih, vključno z modelom kolorektalnega raka pri človeku.

Oksaliplatin kaže tudi aktivnost *in vitro* ter *in vivo* tudi pri različnih modelih z odpornostjo na cisplatin. Pri kombiniranju zdravila s 5 fluorouracilom (5 FU) so opazili sinergistično citotoksično delovanje tako *in vitro* kot *in vivo*.

Študije mehanizma delovanja oksaliplatina, ki sicer še ni popolnoma pojasnjeno, so pokazale, da vodni derivati, ki nastanejo pri biotransformaciji oksaliplatina, interagirajo 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.

Pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom so v treh kliničnih študijah poročali o učinkovitosti oksaliplatina (v odmerku 85 mg/m², ponovljenem na vsaka dva tedna) v kombinaciji s 5 fluorouracilom in folinsko kislino (5 FU/FA):

- Pri zdravljenju prve izbire so v primerjalni študiji III. faze EFC2962 z dvema krakoma naključno razvrstili 420 bolnikov bodisi v skupino, ki je prejela samo 5 FU/FA (LV5FU2, N=210) ali pa v skupino, ki je prejela kombinacijo oksaliplatina in 5 FU/FA (FOLFOX4, N=210);
- Pri predhodno zdravljenih bolnikih so v primerjalni študiji III. faze EFC4584 s tremi kraki naključno razvrstili 821 bolnikov z rakom, odpornim na kombinacijo irinotekana (CPT-11) in 5 FU/FA, in sicer bodisi v skupino, ki je prejela samo 5 FU/FA (LV5FU2, N=275), v skupino, ki je prejela oksaliplatin v monoterapiji (N=275), ali pa v skupino, ki je prejela kombinacijo oksaliplatina s 5 FU/FA (FOLFOX4, N=271);
- Končno so v nenadzorovano študijo II. faze EFC2964 vključili bolnike z rakom, odpornim na zdravljenje samo s 5 FU/FA, ki so jih zdravili s kombinacijo oksaliplatina in 5 FU/FA (FOLFOX4, N=57).

Omenjeni randomizirani klinični študiji, t.j. študija zdravljenja prve izbire EFC2962 in študija EFC4584, opravljena pri predhodno zdravljenih bolnikih, sta dokazali bistveno večjo stopnjo odziva na zdravljenje in podaljšanje preživetja bolnikov brez napredovanja bolezni (PFS) oziroma časa do napredovanja bolezni (TTP) v primerjavi z zdravljenjem samo s 5 FU/FA.

V študiji EFC4584, ki je bila opravljena pri predhodno zdravljenih bolnikih, odpornih na zdravljenje, pa razlika v mediani vrednosti skupnega preživetja (OS) za zdravljenje s kombinacijo oksaliplatina in 5 FU/FA ni dosegla stopnje statistične značilnosti.

Stopnja odziva pri zdravljenju FOLFOX4 v primerjavi z LV5FU2

Stopnja odziva, % (95 % IZ) neodvisna analiza radiološke revizije ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin v monoterapiji
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	0,7	11,1	1,1
(odporni na zdravljenje s CPT-11 + 5 FU/FA)	(0,0-2,7)	(7,6-15,5)	(0,2-3,2)
Ocena odziva na zdravljenje na vsakih 6 tednov	vrednost P < 0,0001		
Predhodno zdravljeni bolniki			
EFC2964	NA*	23	NA*
(odporni na zdravljenje s 5 FU/FA)		(13-36)	
Ocena odziva na zdravljenje na vsakih 12 tednov			

*NA: ne velja za ta primer

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

Mediana vrednost PFS/TTP, št. mesecev (95 % IZ) neodvisna analiza radiološke revizije ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin v monoterapiji
Zdravljenje prve izbire EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
	vrednost P log ranga = 0,0003		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC4584 (TTP) (odporni 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 ranga < 0,0001		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC2964 (odporni na zdravljenje s 5 FU/FA)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

* NA: ne velja za ta primer

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

Mediana vrednost OS, št. mesecev (95 % IZ) analiza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin v monoterapiji
Zdravljenje prve izbire EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
	vrednost P log ranga = 0,12		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC4584 (odporni 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 ranga = 0,09		
Predhodno zdravljeni bolniki EFC2964 (odporni na zdravljenje s 5 FU/FA)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

*NA: ne velja za ta primer

Pri predhodno zdravljenih bolnikih (EFC4584), ki so imeli simptome že na začetku zdravljenja, je imel večji odstotek tistih, ki so bili zdravljeni z oksaliplatinom in 5 FU/FA, bistveno izboljšanje simptomov, povezanih z boleznijo, kot pa pri tistih, ki so bili zdravljeni samo s 5 FU/FA (27,7 % v primerjavi s 14,6 %, p = 0,0033).

Pri predhodno nezdavljenih bolnikih (EFC2962) niso ugotovili nikakršne statistično značilne razlike med obema vrstama zdravljenja za nobenega od parametrov kakovosti življenja, vendar so bile ocene kakovosti življenja na splošno boljše v kontrolnem kraku študije, v katerem so ocenjevali splošno zdravstveno stanje bolnikov in pojavljanje bolečin, slabše pa glede slabosti in bruhanja v kraku študije za zdravljenje z oksaliplatinom.

Pri adjuvantnem zdravljenju so v primerjalni študiji III. faze MOSAČ (EFC3313) naključno razporedili 2246 bolnikov (899 bolnikov v stadiju II oziroma Duke B2 in 1347 bolnikov v stadiju III oziroma Duke C) za popolno resekcijo primarnega tumorja pri raku kolona, bodisi v skupino, ki je

prejemala samo 5 FU/FA (LV5FU2, N=1123, (B2/C) = 448/675) ali pa v skupino, ki je prejemala kombinacijo oksaliplatina in 5 FU/FA (FOLFOX4, N=1123 (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 % IZ)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Razmerje tveganj (95 % IZ)	0,76 (0,64-0,89)	
Stratificiran test log ranga	P= 0,0008	

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

Ta študija je na splošno pokazala bistveno prednost zdravljenja s kombinacijo oksaliplatina in 5 FU/FA (FOLFOX4) pred zdravljenjem samo s 5 FU/FA (LV5FU2) kar zadeva 3-letno preživetje brez bolezni.

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

Bolnikov stadij	Stadij II (Duke B2)		Stadij III (Duke C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Krak zdravljenja				
Odstotek 3-letnega preživetja brez bolezni (95 % IZ)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Razmerje tveganj (95 % IZ)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Test log ranga	P=0,151		P=0,002	

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

Skupno preživetje (analiza ITT):

V času analize 3-letnega preživetja brez bolezni, ki je bilo primarni končni rezultat študije MOSAIC, je bilo še vedno živih 85,1 % bolnikov iz kraka FOLFOX4, v primerjavi s 83,8 % bolnikov iz kraka LV5FU2. To je pomenilo 10 % skupno zmanjšanje tveganja za umrljivost v prid zdravljenju FOLFOX4, ki pa ni doseglo stopnje statistične pomembnosti (razmerje tveganj = 0,90).

Številke so bile naslednje: 92,2 % v primerjavi z 92,4 % za podskupino v II. stadiju (Duke B2) (razmerje tveganj = 1,01) in 80,4 % v primerjavi z 78,1 % za podskupino v III. stadiju (Duke C) (razmerje tveganj = 0,87) za FOLFOX4 oziroma za LV5FU2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetike posameznih zdravilnih učinkovin niso proučevali. Farmakokinetika ultrafiltrabilne platine, ki sestoji iz mešanice vseh nevezanih, aktivnih in neaktivnih vrst platine, po dveurni infuziji oksaliplatina v odmerku 130 mg/m² na vsake tri tedne od 1 do 5 ciklov oziroma oksaliplatina v odmerku 85 mg/m² na vsaka dva tedna od 1 do 3 cikluse je bila naslednja:

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

Odmerek	C _{max}	AUC ₀₋₄₈	AUC	t _{1/2α}	t _{1/2β}	t _{1/2γ}	V _{ss}	CL
	μ g/ml	μ g.h/ml	μ g.h/ml	h	h	h	l	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. ciklusu (85 mg/m²) ali v 5. ciklusu (130 mg/m²).

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

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

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

Ob koncu 2-urne infuzije je 15 % dane platine navzoče v sistemske krvnem obtoku, preostalih 85 % pa se hitro porazdeli v tkiva ali izloči s sečem. Zaradi ireverzibilne vezave zdravila na eritrocite in plazmo je razpolovni čas v teh matricah blizu naravni premeni eritrocitov in serumskega albumina. V ultrafiltratu plazme niso opazili nikakršnega kopičenja zdravila po dajanju odmerka 85 mg/m² na vsaka dva tedna ali odmerka 130 mg/m² na vsake tri tedne, ravnovesno stanje pa je bilo pri tej matrici doseženo že v 1. ciklusu. Razlike pri posamezniku in med posamezniki so na splošno majhne.

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

Oksaliplatin je v človeškem telesu podvržen obsežni biotransformaciji in ob koncu 2-urne infuzije v ultrafiltratu plazme niso zaznali nespremenjene zdravilne učinkovine. V sistemske krvnem obtoku so ugotovili več citotoksičnih produktov biotransformacije, vključno z monokloro-, dikloro- in diakvo-DACH platino, kasneje pa tudi več neaktivnih konjugatov platine.

Platina se izloča predvsem s sečem in se večinoma odstrani iz telesa v 48 urah po prejemu zdravila. Do 5. dne najdemo približno 54 % celotnega odmerka v seču in <3 % v blatu.

Pri bolnikih z ledvično okvaro so opazili pomembno zmanjšanje očistka zdravila s 17,6 ± 2,18 l/h na 9,95 ± 1,91 l/h, skupaj s statistično pomembnim zmanjšanjem porazdelitvenega volumna s 330 ± 40,9 na 241 ± 36,1 l. Vpliva hude ledvične okvare na očištek platine niso ovrednotili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tarčni organi, ki so jih na živalih (miših, podganah, psih in/ali opicah) ugotovili pri prekliničnih študijah uporabe enkratnih ali večkratnih odmerkov, so bili kostni mozeg, prebavila, ledvice, moda, živčevje in srce. Toksični učinki na tarčne organe, ki so jih opazili pri živalih, so podobni tistim, 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 namreč opazili le pri psih, na primer elektrofiziološke motnje s fibrilacijo ventriklov, ki povzroči smrt živali. Kardiotoksičnost torej štejemo med vrstno specifične učinke pri psih, ne le zato, ker so jih opazili samo pri psih, ampak tudi zato, ker ljudje običajno dobro prenašajo odmerke, podobne tistim, ki so povzročili smrtno kardiotoksičnost pri psih (150 mg/m²).

Predklinične študije, opravljene na podganjih senzoričnih nevronih, kažejo, da je lahko pojav akutnih nevrosenzoričnih simptomov ob uporabi zdravila Oksaliplatin Mylan posledica njegovega delovanja na napetostno odvisne Na⁺ kanalčke.

Oksaliplatin se je v sesalskih testnih sistemih izkazal za mutageno in klastogeno snov in je pri podganah povzročil toksičnost za zarodek in plod. Oksaliplatin lahko štejemo med snovi, ki so verjetno kancerogene, čeprav študije njegove kancerogenosti niso bile opravljene.

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 infuzijski liniji. Po navodilih, opisanih v poglavju 6.6., lahko dajemo oksaliplatin sočasno s folinsko kislino (FA) s pomočjo linije Y.

- Zdravila NE mešajte z alkalnimi zdravili ali raztopinami, še posebej s 5 fluorouracilom (5 FU), pripravki folinske kisline (FA), ki vsebujejo trometamol kot pomožno snov in soli trometamola drugih zdravilnih učinkovin. Alkalna zdravila ali raztopine bodo neugodno vplivala na stabilnost oksaliplatina (glejte poglavje 6.6).
- Oksaliplatina NE smete rekonstituirati ali redčiti s fiziološko raztopino ali z drugimi raztopinami, ki vsebujejo kloridne ione (vključno s kalcijevim, kalijevim ali natrijevim kloridom).
- Zdravila NE mešajte z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki ali infuzijski liniji (glejte poglavje 6.6 za navodila glede sočasne uporabe zdravila s folinsko kislino (FA)).
- NE uporabljajte pripomočkov za injiciranje, ki vsebujejo aluminij.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rekonstituirana raztopina v originalni viali:

Z mikrobiološkega in kemičnega stališča je potrebno rekonstituirano raztopino razredčiti takoj.

Raztopina za infundiranje:

Po redčenju rekonstituirane raztopine s 5 % raztopino glukoze (50 mg/ml), sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 48 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je potrebno raztopino za infundiranje uporabiti takoj.

Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika. Čas shranjevanja običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega in razredčenega zdravila, glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

30 ml viala (prozorno steklo tipa I) z zamaškom iz bromobutilne gume ter zaporko (tipa "flip off"), ki vsebuje 50 mg oksaliplatina v obliki praška.

50 ml viala (prozorno steklo tipa I) z zamaškom iz bromobutilne gume ter zaporko (tipa "flip off"), ki vsebuje 100 mg oksaliplatina v obliki praška.

Pakiranja: 1, 2, 3, 5, 10 ali 50 vial v škatli.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Navodila za ravnanje z zdravilom

Pri ravnanju s tem citotoksičnim zdravilom mora zdravstveno osebje uporabljati vse previdnostne ukrepe, da bi bila zagotovljena zaščita zdravstvenega delavca in njegovega okolja.

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

Zdravstveno osebje mora imeti na voljo ustrezno opremo za ravnanje s tovrstnimi zdravili, predvsem pa halje z dolgimi rokavi, zaščitne maske, kape in zaščitna očala, sterilne rokavice za enkratno uporabo, zaščitna prekrivala za delovno območje, zbiralne posode in vrečke za odlaganje odpadkov.

Z izločki bolnikov in izbljuvane vsebine je treba ravnati previdno.

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

Tudi vsak poškodovan vsebnik moramo obravnavati kot kontaminiran odpadke, v skladu s previdnostnimi ukrepi. Kontaminirane odpadke je potrebno sežgati v primerno označenih trdih posodah (glejte poglavje "Odstranjevanje zdravila" v nadaljevanju).

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

Če pride prašek oksaliplatina, rekonstituirana raztopina ali raztopina za infundiranje v stik s sluznico, jo nemudoma temeljito sperite z vodo.

Posebni previdnostni ukrepi pri infundiranju

- NIKOLI ne uporabljajte pripomočkov za injiciranje, ki vsebujejo aluminij.
- NIKOLI ne infundirajte nerazredčenega zdravila.

- Za redčenje uporabljajte samo 5 % infuzijsko raztopino glukoze (50 mg/ml). Infuzijske raztopine NIKOLI ne rekonstituirajte ali redčite s fiziološko raztopino ali drugimi raztopinami, ki vsebujejo kloride.
- Zdravila NIKOLI ne mešajte z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki in ga ne infundirajte sočasno z istim infuzijskim sistemom. Zdravila NIKOLI ne mešajte z alkalnimi zdravili ali raztopinami, zlasti ne s 5 fluorouracilom (5 FU) in pripravki folinske kisline (FA), ki kot pomožno snov vsebujejo trometamol in soli trometamola drugih zdravilnih učinkovin. Alkalna zdravila ali raztopine bodo neugodno vplivali 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 % raztopine glukoze (50 mg/ml) se daje sočasno z intravensko infuzijo folinske kisline (FA) v 5 % raztopini glukoze (50 mg/ml) v času 2 do 6 ur. Uporabljamo linijo Y, ki jo namestimo tik pred mestom namestitve infuzije. Obeh zdravil ne smete dati v isto infuzijsko vrečko. Folinska kislina (FA) ne sme vsebovati trometamola kot pomožne snovi; razredčimo jo lahko le z izotonično 5 % raztopino glukoze (50 mg/ml), nikoli z alkalnimi raztopinami, z raztopinami natrijevega klorida ali z raztopinami, ki vsebujejo klorid.

Navodila za infundiranje skupaj s 5 fluorouracilom (5 FU):

Oksaliplatin je potrebno vedno infundirati pred fluoropirimidini – pred 5 fluorouracilom (5 FU). Po infundiranju oksaliplatina vedno najprej sperite infuzijsko cevko, šele nato lahko bolniku infundirate 5 fluorouracil.

Za dodatne informacije o zdravilu, ki se uporablja v kombinaciji z oksaliplatinom, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila proizvajalca.

- UPORABLJAJTE SAMO priporočene vehikle (glejte v nadaljevanju)
- Rekonstituiranih raztopin, ki kažejo znake obarjanja, ne smete uporabljati in jih morate uničiti v skladu z ustreznimi pravnimi predpisi, ki se nanašajo na odlaganje nevarnih snovi (glejte v nadaljevanju).

Rekonstitucija raztopine

- Za rekonstitucijo raztopine uporabljajte vodo za injekcije ali 5 % raztopino glukoze (50 mg/ml).
- Viala 50 mg: dodajte 10 ml vehikla, da dobite koncentracijo 5 mg oksaliplatina na ml.
- Viala 100 mg: dodajte 20 ml vehikla, da dobite koncentracijo 5 mg oksaliplatina na ml.

Z mikrobiološkega in kemičnega stališča je potrebno rekonstituirano raztopino takoj razredčiti s 5 % raztopino glukoze (50 mg/ml).

Raztopino pred uporabo vizualno preglejte. Uporabiti smete le bistro raztopino brez delcev. Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Morebitno neuporabljeno raztopino morate zavreči.

Redčenje za intravensko infundiranje

Posesajte potrebno količino rekonstituirane raztopine iz viala (vial) in jo razredčite z 250 do 500 ml 5 % raztopine glukoze (50 mg/ml), da dobite koncentracijo oksaliplatina med 0,2 in 0,7 mg/ml. Zdravilo dajte bolniku z intravensko infuzijo.

Po redčenju s 5 % raztopino glukoze (50 mg/ml), sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 48 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiološkega in kemičnega stališča je potrebno rekonstituirano infuzijsko raztopino uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika. Čas shranjevanja običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo razredčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Raztopino pred uporabo vizualno preglejte. Uporabiti smete le bistro raztopino brez delcev. Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Morebitno neuporabljeno raztopino morate zavreči (glejte poglavje v nadaljevanju 'Odstranjevanje zdravila').

Za rekonstitucijo ali redčenje zdravila NIKOLI ne uporabljajte raztopin natrijevega klorida.

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

Infundiranje zdravila

Pri uporabi oksaliplatina ni potrebna predhodna hidracija bolnika.

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

Odstranjevanje zdravila

Ostanke zdravila in vse pripomočke, ki so bili uporabljeni pri rekonstituciji, redčenju in dajanju zdravila bolniku, uničite v skladu z običajnimi bolnišničnimi postopki za ravnanje s citotoksičnimi zdravili in v skladu z lokalnimi zahtevami za odlaganje nevarnih odpadkov.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Mylan SAS, Allee des Parcs, 69800 Saint Priest, Francija

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

5363-I-1019/10, pakiranje 1 x 30 ml

5363-I-1020/10, pakiranje 1 x 50 ml

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

28.11.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

03.09.2008