

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Oksaliplatin Kalceks 5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 5 mg oksaliplatina.

Jedna bočica od 10 ml koncentrata sadrži 50 mg oksaliplatina.

Jedna bočica od 20 ml koncentrata sadrži 100 mg oksaliplatina.

Jedna bočica od 40 ml koncentrata sadrži 200 mg oksaliplatina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra, bezbojna otopina, praktički bez vidljivih čestica.

pH otopine 4,0-7,0

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Oksaliplatin u kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU) i folinatnom kiselinom (FA) indiciran je kod odraslih osoba za:

- Adjuvantno liječenje karcinoma debelog crijeva stupnja III (Dukes C) nakon potpune resekcije primarnog tumora.
- Liječenje metastatskog kolorektalnog karcinoma.

4.2 Doziranje i način primjene

Pripremu injekcijskih otopina citotoksičnog lijeka mora obavljati obučeno i specijalizirano osoblje sa znanjem o korištenom lijeku, u uvjetima koji osiguravaju cjelovitost lijeka, zaštitu okoliša, a osobito zaštitu osoblja koje rukuje lijekovima, u skladu s pravilima bolnice (vidjeti dio 6.6).

Doziranje

SAMO ZA ODRASLE.

Preporučena doza oksaliplatina za adjuvantno liječenje je 85 mg/m² i daje se intravenski svaka dva tjedna u 12 ciklusa (6 mjeseci).

Preporučena doza oksaliplatina za liječenje metastatskog kolorektalnog karcinoma je 85 mg/m² i daje se intravenski svaka dva tjedna do pojave progresije bolesti ili do neprihvatljive toksičnosti.

Primijenjenu dozu nužno je prilagoditi podnošljivosti (vidjeti dio 4.4).

Oksaliplatin treba uvijek primijeniti prije fluoropirimidina – tj. 5-fluorouracila.

Oksaliplatin koncentrat za otopinu za infuziju primjenjuje se kao intravenska infuzija, s trajanjem od 2 do 6 sati, u 250 do 500 ml 50 mg/ml otopine glukoze (5%), da se postigne koncentracija između

0,2 mg/ml i 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml je najveća koncentracija u kliničkoj praksi za dozu oksaliplatina od 85 mg/m².

Oksaliplatin se uglavnom primjenjivao u kombinaciji s režimima kontinuirane infuzije temeljenim na 5-fluorouracilu. Kod dvotjednog rasporeda liječenja, primjenjivali su se režimi 5-fluorouracila u kombinaciji s bolusom i kontinuiranom infuzijom.

Posebne skupine

Oštećenje funkcije bubrega

Oksaliplatin se ne smije primjenjivati kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2). Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega preporučena doza oksaliplatina je 85 mg/m² (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

U fazi I ispitivanja koje je uključivalo bolesnike s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre, čini se da su učestalost i težina hepatobilijarnih poremećaja bile povezane s uznapredovalom bolesti i nalazima oštećene jetrene funkcije na početku liječenja. Tijekom kliničkog razvoja nije se provodila specifična prilagodba doze u bolesnika s nalazima poremećene funkcije jetre.

Stariji bolesnici

Nije primijećeno povećanje teške toksičnosti kad se oksaliplatin primjenjivao pojedinačno ili u kombinaciji s 5-fluorouracilom kod bolesnika starijih od 65 godina. Posljedično, nije potrebno prilagođavanje doze za starije bolesnike.

Pedijatrijska skupina

Nema značajne indikacije za primjenu oksaliplatina kod djece. Nije ustanovljena učinkovitost oksaliplatina kao pojedinačnog lijeka u pedijatrijskoj populaciji sa solidnim tumorima (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Oksaliplatin se primjenjuje intravenskom infuzijom.

Primjena oksaliplatina ne zahtijeva hiperhidraciju.

Oksaliplatin, razrijeđen u 250 do 500 ml 50 mg/ml otopine glukoze (5%), da se postigne koncentracija koja nije manja od 0,2 mg/ml, mora se infundirati putem centralnog venskog puta ili periferne vene tijekom 2 do 6 sati.

Infuzija oksaliplatina mora uvijek prethoditi primijeni 5-fluorouracila.

U slučaju ekstravazacije, primjena se mora odmah prekinuti.

Upute za primjenu

Oksaliplatin se mora razrijediti prije primjene.

Samo 50 mg/ml (5%) otopina glukoze smije se koristiti za razrjeđivanje koncentrata za otopinu za infuziju.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Oksaliplatin je kontraindiciran kod bolesnika koji:

- imaju u anamnezi poznatu preosjetljivost na oksaliplatin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- doje;
- imaju mijelosupresiju prije početka prvog ciklusa, dokazanu početnim vrijednostima neutrofila < 2 x 10⁹/l i/ili broj trombocita < 100 x 10⁹/l;
- imaju perifernu senzornu neuropatiju s funkcionalnim oštećenjem prije početka prvog ciklusa;
- imaju teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 5.2).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oksaliplatin koncentrat za otopinu za infuziju smije se davati samo u specijaliziranim onkološkim odjelima i potrebno ga je primjenjivati pod nadzorom iskusnog onkologa.

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nužno je pomno nadzirati zbog nuspojave i prilagoditi dozu ovisno o toksičnosti (vidjeti dio 5.2).

Reakcije preosjetljivosti

Potrebno je osigurati poseban nadzor za bolesnike s alergijskim manifestacijama u anamnezi na druge lijekove koji sadrže platinu. U slučaju anafilaktičkih manifestacija nužno je odmah prekinuti infuziju i započeti primjereno simptomatsko liječenje. Ponovna primjena oksaliplatina kontraindicirana je kod takvih bolesnika. Križne reakcije, ponekad smrtonosne, zabilježene su kod svih spojevima platine. U slučaju ekstrasvazacije oksaliplatina, infuzija se mora odmah prekinuti i započeti uobičajeno lokalno simptomatsko liječenje.

Neurološki simptomi

Neurološku toksičnost oksaliplatina potrebno je pomno nadzirati, pogotovo kad se primjenjuje istodobno s drugim lijekovima sa specifičnom neurološkom toksičnošću. Neurološki pregled nužno je učiniti prije svake primjene i periodički nakon toga.

Kod bolesnika koji razviju akutnu laringofaringealnu disesteziiju (vidjeti dio 4.8), tijekom ili nekoliko sati nakon 2-satne infuzije, sljedeću infuziju oksaliplatina potrebno je primjenjivati tijekom 6 sati.

Periferna neuropatija

Ako se pojave neurološki simptomi (parestezija, disestezija), preporučenu prilagodbu doze oksaliplatina potrebno je temeljiti na trajanju i težini tih simptoma kako slijedi:

- Ako simptomi traju dulje od sedam dana i neugodni su, dozu oksaliplatina u sljedećem ciklusu liječenja nužno je smanjiti s 85 na 65 mg/m² (metastatsko liječenje) ili 75 mg/m² (adjuvantno liječenje).
- Ako parestezija bez funkcionalnog oštećenja potraje do sljedećeg ciklusa, sljedeću dozu oksaliplatina nužno je smanjiti s 85 na 65 mg/m² (metastatsko liječenje) ili 75 mg/m² (adjuvantno liječenje).
- Ako parestezija s funkcionalnim oštećenjem potraje do sljedećeg ciklusa, liječenje oksaliplatinom nužno je prekinuti.
- Ako se nakon prekida terapije oksaliplatinom simptomi poboljšaju, može se razmotriti nastavak terapije.

Nužno je obavijestiti bolesnike o mogućnosti trajnih simptoma periferne senzorne neuropatije nakon završetka liječenja. Lokalizirane, umjerene parestezije ili parestezije koje mogu ometati funkcionalne aktivnosti mogu potrajati dulje od tri godine nakon prestanka liječenja kod adjuvantnog liječenja.

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS)

Slučajevi sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (engl. *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*, RPLS, također poznato kao *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES) zabilježeni su kod bolesnika koji su primali oksaliplatin u kombiniranoj kemoterapiji. RPLS je rijetko, reverzibilno, neurološko stanje koje se brzo razvija, koje može uključivati napadaje, hipertenziju, glavobolju, konfuziju, sljepoću i ostale vizualne i neurološke poremećaje (vidjeti dio 4.8). Dijagnoza RPLS-a temelji se na potvrđi snimanja mozga, poželjno MR-om (Magnetska Rezonanca).

Mučnina, povraćanje, proljev, dehidracija i hematološke promjene

Gastrointestinalna toksičnost, koja se manifestira kao mučnina i povraćanje, opravdava profilaktičku i/ili terapijsku primjenu antiemetika (vidjeti dio 4.8).

Teški proljev/povraćanje mogu izazvati dehidraciju, paralitički ileus, intestinalnu opstrukciju, hipokalijemiju, metaboličku acidozu i oštećenje funkcije bubrega, osobito kad se kombinira oksaliplatin s 5-fluorouracilom.

Slučajevi intestinalne ishemije, uključujući smrtne ishode, zabilježeni su kod liječenja s oksaliplatinom. U slučaju intestinalne ishemije, liječenje oksaliplatinom potrebno je prekinuti i započeti odgovarajuće mjere (vidjeti dio 4.8).

Ako se pojavi hematološka toksičnost (neutrofili $< 1,5 \times 10^9/l$ ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$), potrebno je odgoditi primjenu sljedećeg ciklusa liječenja, dok se hematološke vrijednosti ne vrate na prihvatljive razine. Kompletnu krvnu sliku uz diferencijalnu krvnu sliku potrebno je učiniti prije početka liječenja i prije svakog sljedećeg ciklusa. Mogući su dodatni mijelosupresivni učinci na već postojeće učinke istodobne kemoterapije. Bolesnici s teškom i trajnom mijelosupresijom pod povećanim su rizikom od nastanka infektivnih komplikacija. Sepsa, neutropenijska sepsa i septički šok prijavljeni su kod bolesnika liječenih oksaliplatinom, uključujući i smrtne ishode (vidjeti dio 4.8). Ako se pojavi bilo koji od ovih događaja, potrebno je prekinuti liječenje oksaliplatinom.

Bolesnici moraju biti adekvatno upoznati o rizicima proljeva/povraćanja, mukozitisa/stomatitisa i neutropenije nakon primjene oksaliplatina i 5-fluorouracila kako bi se mogli hitno obratiti svom liječniku zbog primjerenog zbrinjavanja.

Ako se pojavi mukozitis/stomatitis s ili bez neutropenije, sljedeći ciklus liječenja nužno je odgoditi dok se mukozitis/stomatitis ne povuče do stupnja 1 ili manjeg i/ili dok vrijednosti neutrofila ne budu $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Za oksaliplatin u kombinaciji s 5-fluorouracilom (s ili bez folinatne kiseline), nužno je provesti uobičajenu prilagodbu doze preporučena kod toksičnog učinka 5-fluorouracila.

Ako se pojavi proljev stupnja 4, neutropenija stupnja 3-4 (neutrofili $< 1,0 \times 10^9/l$), febrilna neutropenija (vrućica nepoznatog uzroka bez klinički ili mikrobiološki dokazane infekcije s apsolutnim brojem neutrofila $< 1,0 \times 10^9/l$, temperatura $> 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ ili održana tjelesna temperatura $> 38 \text{ }^\circ\text{C}$ duže od jednog sata) ili trombocitopenija stupnja 3-4 (trombociti $< 50 \times 10^9/l$), nužno je smanjiti dozu oksaliplatina s 85 mg/m^2 na 65 mg/m^2 (metastatsko liječenje) ili 75 mg/m^2 (adjuvantno liječenje), dodatno smanjenje bilo koje doze 5-fluorouracila je potrebno.

Respiratorni poremećaji

U slučaju nerazjašnjenih respiratornih simptoma, kao što su neproduktivni kašalj, dispneja, krepitacije ili radiološki uočeni plućni infiltrati, nužno je prekinuti primjenu oksaliplatina sve dok se daljnjim pretragama pluća ne isključi intersticijska bolest pluća (vidjeti dio 4.8).

Poremećaji krvi

Hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) je po život opasna nuspojava (učestalost nepoznata). Potrebno je prekinuti liječenje oksaliplatinom pri pojavi prvih znakova bilo kojeg dokaza mikroangiopatske hemolitičke anemije, kao što je brzo smanjivanje hemoglobina s istodobnom trombocitopenijom, povišenje razine bilirubina u serumu, kreatinina u serumu, dušika iz ureje u krvi ili laktat dehidrogenaze (LDH). Zatajenje bubrega može biti ireverzibilno i nakon prekida terapije te može biti potrebna dijaliza.

Zabilježena je diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), uključujući smrtne ishode, povezana s liječenjem oksaliplatinom. Ako je DIK prisutan, potrebno je prekinuti liječenje oksaliplatinom i primijeniti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.8). Potreban je oprez kod bolesnika sa stanjima koja su povezana s DIK-om kao što su infekcija, sepsa, itd.

Produljenje QT

Produljenje QT može dovesti do povećanog rizika za ventrikularne aritmije, uključujući *Torsade de Pointes*, što može biti smrtonosno (vidjeti dio 4.8). Nužno je redovito pomno pratiti QT interval prije i nakon primjene oksaliplatina. Potreban je oprez kod bolesnika koji imaju predispoziciju ili

produljenje QT u anamnezi, kod onih koji uzimaju lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval, te onih s poremećajima elektrolita kao što su hipokalijemija, hipokalcijemija, ili hipomagnezijemija. U slučaju produljenja QT intervala, potrebno je prekinuti liječenje oksaliplatinom (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Rabdomioliza

Rabdomioliza je zabilježena kod bolesnika liječenih oksaliplatinom, uključujući smrtno ishode. U slučaju oticanja i bolova u mišićima, u kombinaciji sa slabošću, vrućicom ili urinom tamne boje, liječenje oksaliplatinom potrebno je prekinuti. Ako se potvrdi rabdomioliza, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere. Preporuča se oprez, ako se istodobno s oksaliplatinom primjenjuju lijekovi povezani s rabdomiolizom (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Gastrointestinalni ulkus/krvarenje gastrointestinalnog ulkusa i perforacija gastrointestinalnog ulkusa
Liječenje oksaliplatinom može uzrokovati gastrointestinalni ulkus i potencijalne komplikacije kao što je gastrointestinalno krvarenje i perforacija, što može biti smrtonosno. U slučaju gastrointestinalnog ulkusa potrebno je prekinuti liječenje oksaliplatinom i poduzeti odgovarajuće mjere (vidjeti dio 4.8).

Imunosupresivni učinci/Povećana sklonost infekcijama

Primjena živih ili živih oslabljenih cjepiva kod bolesnika imunokompromitiranih kemoterapeutima, može rezultirati ozbiljnim ili smrtonosnim infekcijama. Nužno je izbjegavati primjenu živih cjepiva kod bolesnika koji primaju oksaliplatin. Mogu se primijeniti mrtva ili inaktivirana cjepiva; međutim, odgovor na takva cjepiva može biti smanjen.

Poremećaj jetre

U slučaju odstupanja u rezultatima testa funkcije jetre ili portalne hipertenzije, koji očigledno nisu rezultat jetrenih metastaza, potrebno je uzeti u obzir vrlo rijetke slučajeve vaskularnih poremećaja jetre uzrokovanih lijekovima.

Trudnoća

Za primjenu u trudnica vidjeti dio 4.6.

Plodnost

U pretkliničkim ispitivanjima primijećeni su genotoksični učinci oksaliplatina. Muškim bolesnicima liječenim oksaliplatinom stoga je preporučeno da ne pokušavaju imati djecu tijekom i 6 mjeseci nakon završetka liječenja, te da se prije početka liječenja posavjetuju o pohrani sperme, jer oksaliplatin može imati antifertilni učinak, koji može biti nepovratan.

Žene ne smiju zatrudnjati tijekom liječenja oksaliplatinom i trebaju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

Ostala upozorenja

Kad se oksaliplatin primjenjuje intraperitonealnim putem (način primjene izvan odobrene indikacije, engl. „*off-label*“) može doći do peritonealnog krvarenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kod bolesnika koji su primili jednokratnu dozu oksaliplatina od 85 mg/m² neposredno prije primjene 5-fluorouracila, nije primijećena promjena u razini izloženosti 5-fluorouracilu.

In vitro, nije primijećeno značajno izmještanje s mjesta vezivanja oksaliplatina za proteine plazme sa sljedećim lijekovima: eritromicin, salicilati, granisetron, paklitaksel i natrijev valproat.

Potreban je oprez kad se oksaliplatin primjenjuje istovremeno s drugim lijekovima za koje je poznato da uzrokuju produljenje QT intervala. U slučaju kombinacije s takvim lijekovima, potrebno je pomno pratiti QT interval (vidjeti dio 4.4).

Potreban je oprez kad se oksaliplatin primjenjuje istodobno s drugim lijekovima za koje je poznato da su povezani s rabdmiolizom (vidjeti dio 4.4).

Cijepljenje živim ili živim oslabljenim cjepivima nužno je izbjegavati kod bolesnika koji primaju oksaliplatin (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Do sada, nije bilo dostupnih podataka o sigurnosti primjene kod trudnica. Reproductivna toksičnost opažena je u studijama na životinjama. Stoga, oksaliplatin se ne preporučuje tijekom trudnoće i kod žena u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepcijske mjere.

Primjena oksaliplatina smije se uzeti u obzir tek nakon odgovarajućeg informiranja bolesnice o riziku za fetus te uz njen pristanak.

Odgovarajuće mjere kontracepcije moraju se primjenjivati tijekom i 9 mjeseci nakon prestanka liječenja kod žena.

Dojenje

Izlučivanje u majčino mlijeko nije se ispitalo. Dojenje je kontraindicirano tijekom liječenja oksaliplatinom (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Oksaliplatin može imati antifertilni učinak (vidjeti dio 4.4).

Zbog potencijalno genotoksičnog učinka oksaliplatina, moraju se poduzeti odgovarajuće mjere kontracepcije tijekom i 9 mjeseci nakon završetka liječenja kod žena te 6 mjeseci nakon završetka liječenja kod muškaraca.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene studije o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, liječenje oksaliplatinom uzrokuje povećani rizik omaglice, mučnine, povraćanja i drugih neuroloških simptoma koji utječu na hod i ravnotežu, mogu voditi ka manjem ili umjerenom utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Poremećaji vida, osobito prolazni gubitak vida (reverzibilan nakon prestanka liječenja), mogu utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Stoga, potrebno je upozoriti bolesnike o mogućem učinku tih događaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave oksaliplatina u kombinaciji s 5-fluorouracilom/folinatnom kiselinom bile su gastrointestinalne (proljevanje, mučnina, povraćanje i mukozitis), hematološke (neutropenija, trombocitopenija) i neurološke (akutna i o dozi ovisna kumulativna periferna senzorna neuropatija). Sveukupno, te nuspojave bile su češće i teže s kombinacijom oksaliplatina i 5-FU/FA nego sa samim 5-FU/FA.

Tablični popis nuspojava

Učestalosti navedene u tablici ispod izvedene su iz kliničkih ispitivanja metastatskog i adjuvantnog liječenja (koje je uključivalo 416 odnosno 1108 bolesnika u skupini liječenoj oksaliplatinom + 5-FU/FA) te iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost u ovoj tablici definirana je prema dogovoru MedDRA: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Ostale pojedinosti naznačene su nakon tablice.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato***
Infekcije i infestacije*	Infekcija	Rinitis, upala gornjeg dišnog sustava, neutropenijska sepsa	Sepsa+			Septički šok+
Poremećaji krvi i limfnog sustava*	Anemija, neutropenija, trombocitopenija, leukopenija, limfopenija	Febrilna neutropenija		Imunoalergijska trombocitopenija, hemolitička anemija, diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK)+**		Hemolitičko-uremijski sindrom, autoimuna pancitopenija, pancitopenija, sekundarna leukemija
Poremećaji imunološkog sustava*	Alergija/alergijska reakcija++					
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija, hiperglikemija, hipokalijemija, hipernatrijemija	Dehidracija, hipokalcijemija	Metabolička acidoza			
Psijhijatrijski poremećaji		Depresija, nesanicna	Nervoza			
Poremećaji živčanog sustava*	Periferna senzorna neuropatija, senzorni poremećaji, disgeuzija, glavobolja	Omaglica, motorni neuritis, meningizam		Dizartrija, sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS ili PRES)**		Konvulzije, ishemijski ili hemoragijski cerebrovaskularni poremećaj
Poremećaji oka		Konjunktivitis, poremećaji vida		Prolazno smanjenje oštine vida, poremećaji vidnog polja, optički neuritis, prolazni gubitak vida, reverzibilan nakon prekida liječenja		
Poremećaji uha i labirinta			Ototoksičnost	Gluhoća		
Srčani poremećaji						QT produljenje, koje može voditi ka ventrikularnoj aritmiji uključujući Torsade de Pointes+**, akutni koronarni sindrom, uključujući infarkt miokarda, spazam koronarne arterije

						te anginu pectoris kod bolesnika liječenih oksaliplatinom u kombinaciji s 5-FU i bevacizumabom
Krvožilni poremećaji		Krvarenje, naleti crvenila, duboka venska tromboza, hipertenzija				
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Dispneja, kašalj, epistaksa	Štucavica, plućna embolija		Intersticijska bolest pluća+, plućna fibroza**		laringospazam, upala pluća i bronhopneumonija+
Poremećaji probavnog sustava*	Mučnina, proljev, povraćanje, stomatitis/mukozitis, bol u abdomenu, zatvor	Dispepsija, gastroezofagealni refluks, gastrointestinalno krvarenje, rektalno krvarenje	Ileus, intestinalna opstrukcija	Kolitis uključujući <i>Clostridioides difficile</i> proljev, pankreatitis		Intestinalna ishemija+, gastrointestinalni ulkus i perforacija+**, ezofagitis
Poremećaji jetre i žuči					Sindrom sinusoidne opstrukcije jetre, poznat i kao venookluzivna bolest jetre, ili patološke manifestacije povezane s takvim poremećajem jetre, uključujući peliosis hepatis, nodularnu regenerativnu hiperplaziju, perisinusoidnu fibrozu. Klinička ispoljavanja mogu biti portalna hipertenzija i/ili povišene transaminaze	Fokalna nodularna hiperplazija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Poremećaji kože, alopecija	Ljuštenje kože (tj. sindrom šaka-stopalo), osip, eritematozni osip, hiperhidroza, poremećaji noktiju				Hipersenzitivni vaskulitis
Poremećaji mišićno-	Bol u leđima	Artralgija, bol u kostima				Rabdomioliza+*

koštanog sustava i vezivnog tkiva						
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Hematurija, dizurija, abnormalna učestalost mokrenja				Akutna tubularna nekroza, akutni intersticijski nefritis i akutno zatajenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor, vrućica+++ astenija, bol, reakcije na mjestu injiciranja++++					
Pretrage	Povećane vrijednosti jetrenih enzima, povećane razine alkalne fosfataze u krvi, povećane razine bilirubina u krvi, povećane razine laktat dehidrogenaze u krvi, povećanje tjelesne težine (adjuvantno liječenje)	Povećanje kreatinina u krvi, gubitak tjelesne težine (metastatsko liječenje)				
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Pad				

* Vidjeti detaljnije dio ispod.

** Vidjeti dio 4.4.

*** Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet.

+ Uključujući smrtno ishode.

++ Vrlo česte alergije/alergijske reakcije, javljaju se uglavnom tijekom infuzije, ponekad smrtonosne. Česte alergijske reakcije uključuju kožni osip, osobito urtikariju, konjunktivitis i rinitis. Česte anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, uključuju bronhospazam, angioedem, hipotenziju, osjećaj boli u prsima i anafilaktički šok. Odgođena preosjetljivost na oksaliplatin također je prijavljena u roku od nekoliko sati ili čak dana nakon infuzije.

+++ Vrlo često vrućica, tresavica (tremor), ili zbog infekcije (s ili bez febrilne neutropenije) ili moguće zbog imunološkog mehanizma.

++++ Zabilježene su reakcije na mjestu injiciranja, uključujući lokalnu bol, crvenilo, oticanje i trombozu. Ekstravazacija isto može izazvati lokalnu bol i upalu, koje mogu biti teške i dovesti do komplikacija, uključujući nekrozu, osobito kad se oksaliplatin infundira preko periferne vene (vidjeti dio 4.4).

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Incidencija po bolesniku (%), prema stupnju

Oksaliplatin / 5-FU/FA 85 mg/m ² svaka 2 tjedna	Metastatsko liječenje			Adjuvantno liječenje		
	Svi stupnjevi	Stupanj 3	Stupanj 4	Svi stupnjevi	Stupanj 3	Stupanj 4
Anemija	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1
Neutropenija	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocitopenija	71,6	4	< 1	77,4	1,5	0,2
Febrilna neutropenija	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Infekcije i infestacije

Incidencija po bolesniku (%)

Oksaliplatin i 5-FU/FA 85 mg/m ² svaka 2 tjedna	Metastatsko liječenje	Adjuvantno liječenje
	Svi stupnjevi	Svi stupnjevi
Sepsa (<i>uključujući sepsu i neutropenijsku sepsu</i>)	1,5	1,7

Poremećaji imunološkog sustava

Incidencija alergijskih reakcija po bolesniku (%), prema stupnju

Oksaliplatin i 5-FU/FA 85 mg/m ² svaka 2 tjedna	Metastatsko liječenje			Adjuvantno liječenje		
	Svi stupnjevi	Stupanj 3	Stupanj 4	Svi stupnjevi	Stupanj 3	Stupanj 4
Alergijske reakcije/Alergija	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

Poremećaji živčanog sustava

Toksičnost oksaliplatina ograničena dozom je neurološka. Uključuje senzornu perifernu neuropatiju, karakteriziranu dizestezijom i/ili parestezijom udova s ili bez grčeva, često izazvanu hladnoćom. Ti se simptomi javljaju u do 95 % liječenih bolesnika. Trajanje tih simptoma, koji se obično povlače između pojedinih ciklusa liječenja, povećava se s brojem ciklusa liječenja.

Ovisno o trajanju simptoma, pojava boli i/ili funkcionalnog poremećaja indikacije su za prilagodbu doze ili čak prekid liječenja (vidjeti dio 4.4).

Taj funkcionalni poremećaj uključuje teškoće u izvršavanju finih pokreta i moguća je posljedica senzornog oštećenja. Rizik od pojave trajnih simptoma za kumulativnu dozu od 850 mg/m² (10 ciklusa) je otprilike 10 %, a 20 % za kumulativnu dozu od 1020 mg/m² (12 ciklusa). U većini slučajeva, neurološki znakovi i simptomi se poboljšaju ili potpuno vrata u prvobitno stanje kad se liječenje prekine. U adjuvantnom liječenju karcinoma debelog crijeva, 87 % bolesnika nije imalo ili je imalo blage simptome 6 mjeseci nakon prestanka liječenja. Praćenjem do 3 godine nakon, oko 3 % bolesnika pokazuje ili perzistirajuće, lokalizirane parestezije umjerenog intenziteta (2,3 %) ili parestezije koje mogu utjecati na funkcionalnu aktivnost (0,5 %).

Zabilježene su akutne neurosenzorne manifestacije (vidjeti dio 5.3). Započinju unutar nekoliko sati nakon primjene i često se javljaju pri izlaganju hladnoći. Obično su prisutni kao prolazna parestezija, dizestezija i hipostezijska. Akutni sindrom faringolaringealne dizestezije javlja se u 1-2 % bolesnika, a karakteriziran je subjektivnim osjećajem disfagije ili dispneje/osjećaja gušenja, bez ikakve objektivne potvrde respiratornog distresa (bez cijanoze ili hipoksije) ili laringospazma ili bronhospazma (bez stridora ili piskanja). Iako se u takvim slučajevima primjenjuju antihistaminici i bronhodilatatori, simptomi se brzo povlače, čak i u odsutnosti liječenja. Produljenje infuzije pomaže smanjiti učestalost tog sindroma (vidjeti dio 4.4).

Povremeno su zamijećeni drugi simptomi koji uključuju spazam čeljusti, spazam mišića, nevoljne mišićne kontrakcije, mioklonus, poremećaje koordinacije, poremećeni hod, ataksija, poremećaje ravnoteže, stezanje u grlu ili prsima, pritisak, nelagodu, bol. Osim toga, disfunkcija kranijalnog živca može biti povezana s gore spomenutim slučajevima ili se također javlja kao izolirani slučaj kao što je ptoza, diplopija, afonija, disfonija, promuklost, koja se ponekad opisuje kao paraliza glasnica, abnormalni osjet jezika ili dizartrija, koja se ponekad opisuje kao afazija, neuralgija trigeminusa, bol u licu ili bol u oku, smanjenje oštine vida, poremećaji vidnog polja.

Za vrijeme liječenja oksaliplatinom zabilježeni su drugi neurološki simptomi kao što su dizartrija, gubitak dubokog tetivnog refleksa i Lhermitteov znak. Zabilježeni su izolirani slučajevi optičkog neuritisa.

Poremećaji probavnog sustava Incidencija po bolesniku (%), prema stupnju

Oksaliplatin/5-FU/FA 85 mg/m² svaka 2 tjedna	Metastatsko liječenje			Adjuvantno liječenje		
	Svi stupnjevi	Stupanj 3	Stupanj 4	Svi stupnjevi	Stupanj 3	Stupanj 4
Mučnina	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Proljev	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Povraćanje	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mukozitis / Stomatitis	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Indicirana je profilaksa i/ili liječenje snažnim antiemetcima.

Teški proljev/povraćanje mogu uzrokovati dehidraciju, paralitički ileus, intestinalnu opstrukciju, hipokalijemiju, metabolička acidozu i oštećenje funkcije bubrega, pogotovo kad se oksaliplatin kombinira s 5-fluorouracilom (5-FU) (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Nema poznatog antidota za oksaliplatin. U slučaju predoziranja može se očekivati egzacerbacija nuspojava.

Liječenje

Nužno je započeti praćenje hematoloških parametara te pružiti simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali antineoplastici, spojevi platine, ATK oznaka: L01XA03

Mehanizam djelovanja

Oksaliplatin je aktivna supstancija antineoplastik koji pripada novoj skupini spojeva na bazi platine u kojima je atom platine kompleksiran s 1,2-diaminocikloheksanom („DACH“) i skupinom oksalata. Oksaliplatin je jednostruki enantiomer, (SP-4-2)-[(1R,2R)-cikloheksan-1,2-diamin-kN, KN'] [etanediato(2-)-kO¹, KO²] platina.

Oksaliplatin pokazuje široki spektar i *in vitro* citotoksičnosti i *in vivo* antitumorske aktivnosti na različitim sustavima tumorskih modela koji uključuju humane modele kolorektalnog karcinoma. Oksaliplatin također pokazuje *in vitro* i *in vivo* aktivnost na različitim modelima otpornim na cisplatin.

Sinergistična citotoksična aktivnost opažena je u kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU) i *in vitro* i *in vivo*.

Ispitivanja mehanizma djelovanja oksaliplatina, iako ne posve rasvijetljenog, pokazuju da vodeni derivati koji nastaju biotransformacijom oksaliplatina, djeluju na DNK stvarajući unutarnje i vanjske ukrižene poveznice, rezultirajući prekidom sinteze DNK i dovode do citotoksičnih i antitumorskih učinaka.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kod bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom, djelotvornost oksaliplatina (85 mg/m² ponovljeno svaka dva tjedna) u kombinaciji s 5-fluorouracilom/folinskom kiselinom (5-FU/FA) zabilježena je u tri kliničke studije:

- u komparativnom ispitivanju faze III EFC2962 s 2 skupine, randomizirana su 420 bolesnika ili isključivo za 5-FU/FA (LV5FU2, N = 210) ili kombinaciju oksaliplatina i 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 210) u prvoj liniji liječenja.
- u komparativnom ispitivanju faze III EFC4584 s tri skupine ranije liječenih bolesnika, randomiziran je 821 bolesnik koji nije reagirao na kombinaciju irinotekana (CPT-11) + 5-FU/FA ili samo 5-FU/FA (LV5FU2, N = 275), pojedinačni oksaliplatin (N = 275) ili kombinaciju oksaliplatina s 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 271).
- konačno, nekontrolirano kliničko ispitivanje faze II EFC2964 uključivalo je bolesnike koji nisu reagirali na isključivo 5-FU/FA, koji su liječeni kombinacijom oksaliplatina i 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 57).

Dvije randomizirane kliničke studije, EFC2962 s prvom linijom liječenja i EFC4584 s već liječenim bolesnicima, pokazale su značajno veću stopu odgovora i produljenje preživljavanja bez progresije (engl. *progression free survival*, PFS)/vrijeme do progresije bolesti (engl. *time to progression*, TTP) u usporedbi s liječenjem samo s 5-FU/FA. U EFC4584 provedenoj s bolesnicima koji nisu reagirali na prethodnu terapiju, razlika u medijanu ukupnoga preživljenja (engl. *overall survival*, OS) između kombinacije oksaliplatina i 5-FU/FA nije bila statistički značajna.

Stopa odgovora u FOLFOX4 prema LV5FU2

Stopa odgovora, % (95 %CI) Neovisni radiološki pregled ITT analiza	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin jedini lijek
Prva linija liječenja EFC2962 Procjena odgovora svakih 8 tjedana	22 (16-27)	49 (42-56)	NP*
	P-vrijednost = 0,0001		
Ranije liječeni bolesnici EFC4584 (refraktorni na liječenje s CPT-11 + 5-FU/FA) Procjena odgovora svakih 6 tjedana	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
	P vrijednost < 0,0001		
Ranije liječeni bolesnici EFC2964 (refraktorni na liječenje s 5-FU/FA) Procjena odgovora svakih 12 tjedana	NP*	23 (13-36)	NP*

*NP: Nije primjenjivo

Medijan preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) / medijan vremena do progresije (TTP) FOLFOX4 prema LV5FU2

Medijan PFS/TTP, mjeseci (95 % CI) Neovisni radiološki pregled ITT analiza	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin jedini lijek
Prva linija liječenja EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NP*
	Log-rank P-vrijednost = 0,0003		
Ranije liječeni bolesnici EFC4584 (refraktorni na CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Log-rank P-vrijednost < 0,0001		
Ranije liječeni bolesnici EFC2964 (refraktorni na 5-FU/FA)	NP*	5,1 (3,1-5,7)	NP*

*NP: Nije primjenjivo

Medijan ukupnog preživljenja (OS) u FOLFOX4 prema LV5FU2

Medijan OS, mjeseci (95 % CI) ITT analiza	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin jedini lijek
Prva linija liječenja EFC2962 (PFS)	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NP*
	Log-rank P-vrijednost = 0,12		
Ranije liječeni bolesnici EFC4584 (refraktorni na CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Log-rank P-vrijednost = 0,09		
Ranije liječeni bolesnici EFC2964 (refraktorni na 5-FU/FA)	NP*	10,8 (9,3-12,8)	NP*

*NP: Nije primjenjivo

Kod ranije liječenih bolesnika (EFC4584), koji su bili simptomatski na početku ispitivanja, veći dio onih koji su primali oksaliplatin i 5-FU/FA doživjeli su značajno poboljšanje simptoma uzrokovanih bolešću u usporedbi s onima liječenim samo s 5-FU/FA (27,7 % prema 14,6 %, p = 0,0033).

Kod bolesnika koji nisu ranije liječeni (EFC2962), nije pronađena statistički značajna razlika u bilo kojem vidu kvalitete života između dviju liječenih skupina. Međutim, pokazatelji kvalitete života bili su općenito bolji u kontrolnoj skupini za mjerenje općeg zdravstvenog stanja i boli, a lošiji u skupini s oksaliplatinom zbog mučnine i povraćanja. U adjuvantnom liječenju, komparativno ispitivanje faze III MOSAIC (EFC3313), dodatno je randomizirano 2246 bolesnika (899 sa stupnjem II/Dukes B2 i 1347 sa stupnjem III/Dukes C) nakon resekcije primarnog tumora debelog crijeva, za samo 5-FU/FA (LV5FU2, N = 1123 (B2/C = 448/675)) ili za kombinaciju oksaliplatina i 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 1123 (B2/C = 451/672)).

EFC 3313 3-godišnje preživljavanje bez bolesti (ITT analiza)* za ukupnu populaciju

Terapijska skupina	LV5FU2	FOLFOX4
Postotak 3-godišnjeg preživljenja bez bolesti (95 % CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Omjer rizika (95 % CI)	0,76 (0,64-0,89)	
Stratificirani log-rank test	P = 0,0008	

* medijan praćenja 44,2 mjeseca (svi bolesnici su praćeni najmanje 3 godine)

Ispitivanje je pokazalo ukupnu značajnu prednost u 3-godišnjem preživljenju bez bolesti za kombinaciju oksaliplatin i 5-FU/FA (FOLFOX4) u odnosu na samo 5-FU/FA (LV5FU2).

EFC 3313 3-godišnje preživljavanje bez bolesti (ITT analiza)* prema stupnju bolesti

Stupanj bolesti	Stage II (Dukes B2)		Stage III (Dukes C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Postotak 3-godišnjeg preživljenja bez bolesti (95 % CI)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Omjer rizika (95 % CI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Log-rank test	P = 0,151		P = 0,002	

*medijan praćenja 44,2 mjeseca (svi bolesnici su praćeni najmanje 3 godine)

Ukupno preživljavanje (ITT analiza)

U vrijeme analize 3-godišnjeg preživljenja bez znakova bolesti, što je bio primarni ishod ispitivanja MOSAIC, 85,1 % bolesnika bilo je još živo u skupini FOLFOX4 prema 83,8 % bolesnika u skupini LV5FU2. To je pokazalo ukupno smanjenje rizika smrtnosti od 10 % u korist FOLFOX4, no nije postignuta statistička značajnost (omjer rizika = 0,90). Procjene su bile 92,2 % prema 92,4 % u podskupini sa stupnjem II (Dukes B2) (omjer rizika = 1,01) i 80,4 % prema 78,1 % u podskupini sa stupnjem III (Dukes C) (omjer rizika = 0,87), za FOLFOX4, odnosno LV5FU2.

Pedijatrijska populacija

Oksaliplatin kao pojedinačni lijek procjenjivao se u pedijatrijskoj populaciji u dva ispitivanja faze I (69 bolesnika) i dva ispitivanja faze II (166 bolesnika). Ukupno je liječeno 235 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 7 mjeseci do 22 godine) sa solidnim tumorima. Učinkovitost oksaliplatina kao pojedinačnog lijeka u pedijatrijskoj populaciji nije ustanovljena. Uključivanje u oba ispitivanja faze II zaustavljeno je zbog nedostatka tumorskog odgovora.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Farmakokinetika pojedinačnih djelatnih tvari nije utvrđena. Farmakokinetika ultrafiltrabilne platine, koja predstavlja mješavinu svih nevezanih, djelatnih i nedjelatnih vrsta platine, nakon dvosatne infuzije oksaliplatina od 130 mg/m² svaka tri tjedna tijekom 1 do 5 ciklusa i oksaliplatina od 85 mg/m² svaka dva tjedna tijekom 1 do 3 ciklusa su sljedeće:

Sažetak procjene farmakokinetičkih parametara platine u ultrafiltratu nakon višekratnih doza oksaliplatina od 85 mg/m² svaka dva tjedna ili od 130 mg/m² svaka tri tjedna

Doza	C _{max} μg/ml	AUC ₀₋₄₈ μg.h/ml	AUC μg.h/ml	t _{1/2α} h	t _{1/2β} h	t _{1/2γ} h	V _{ss} l	CL l/h
85 mg/m ²								
Srednja vrijednost	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/m ²								
Srednja vrijednost	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 vrijednosti AUC₀₋₄₈, i C_{max} određene su u ciklusu 3 (85 mg/m²) ili ciklusu 5 (130 mg/m²).

Srednje vrijednosti AUC, V_{ss}, i CL određene su u ciklusu 1.

Vrijednosti C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} i CL određene su analizom bez uključivanja odjeljaka (engl. *noncompartmental analysis*). t_{1/2α}, t_{1/2β}, i t_{1/2γ}, određene su analizom odjeljaka (engl. *compartmental analysis*) (kombinacija ciklusa 1-3).

Po završetku 2-satne infuzije, 15 % primijenjene platine nalazi se u sistemske cirkulaciji, preostalih 85 % brzo se raspodjeljuje po tkivima ili eliminira mokraćom. Ireverzibilno vezanje za crvene krvne stanice i plazmu, rezultira poluvijekom koji je blizu onom prirodne izmjene crvenih krvnih stanica i serumskog albumina u tim sredinama. Nije primijećeno nakupljanje platine u ultrafiltratu plazme nakon 85 mg/m² svaka dva tjedna ili 130 mg/m² svaka tri tjedna, u toj je sredini stanje dinamičke ravnoteže postignuto u prvom ciklusu. Inter- i intraindividualna varijabilnost općenito su male.

Biotransformacija

Smatra se da je biotransformacija *in vitro* rezultat razgradnje koja nije enzimatska i nema dokaza o metabolizmu diaminocikloheksanskog (DACH) prstena posredovanom citokromom P450. Kod bolesnika oksaliplatin podliježe opsežnoj biotransformaciji, nakon 2-satne infuzije nepromijenjeni lijek ne može se detektirati u ultrafiltratu plazme. Nekoliko citotoksičnih produkata biotransformacije, uključujući monokloro-, dikloro- i diakvo-DACH vrsta platine, identificirano je u sistemske cirkulaciji zajedno s brojnim neaktivnim konjugatima u kasnijim vremenskim točkama.

Eliminacija

Platina se najvećim dijelom izlučuje mokraćom, s klirensom uglavnom unutar 48 sati nakon primjene. Do dana 5, približno 54% ukupne doze se izluči mokraćom, a < 3 % stolicom.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Učinak oštećenja funkcije bubrega na dispoziciju oksaliplatina ispitan je kod bolesnika s različitim stupnjevima funkcije bubrega. Oksaliplatin je primjenjivan u dozi od 85 mg/m² u kontrolnoj skupini s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina > 80 ml/min, n = 12) i kod bolesnika s blagim (klirens kreatinina = 50 do 80 ml/min, n = 13) te umjerenim (klirens kreatinina = 30 do 49 ml/min, n = 11) oštećenjem funkcije bubrega, te u dozi od 65 mg/m² kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min, n = 5). Medijan izloženosti bio je 9, 4, 6, i 3 ciklusa, a PK podaci u ciklusu 1 dobiveni su na 11, 13, 10, odnosno 4 bolesnika.

S povećanjem oštećenja funkcije bubrega došlo je do povećanja u plazmatskom ultrafiltratu (engl. *plasma ultrafiltrate*, PUF) platine AUC, AUC/doza i smanjenja ukupnog i bubrežnog CL i V_{ss}, osobito u (malim) skupinama bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega: točka procjene (90 % CI) od procijenjenih srednjih omjera bubrežnog statusa naspram normalne funkcije bubrega za AUC/doza bile su 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) i 4,81 (3,49, 6,64) za bolesnike s blagim i umjerenim, odnosno teškim zatajenjem bubrega.

Eliminacija oksaliplatina značajno je bila korelirana s klirensom kreatinina. Ukupni CL platine PUF-a bio je 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) odnosno 0,21 (0,15, 0,29), a za V_{ss} 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) odnosno 0,27 (0,20, 0,36) za bolesnike s blagim, umjerenim, odnosno teškim zatajenjem bubrega. Ukupni tjelesni klirens platine PUF-a bio je stoga smanjen za 26 % kod blagog, 57 % kod umjerenog i 79 % kod teškog oštećenja funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom.

Bubrežni klirens platine PUF-a bio je smanjen za 30 % kod bolesnika s blagim, 65 % kod bolesnika s umjerenim i 84 % kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom.

Zabilježeno je povećanje t_{1/2β} platine PUF-a s povećanjem stupnja oštećenja funkcije bubrega, uglavnom kod skupine s teškim oštećenjem. Unatoč malom broju bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, ovi podaci su od važnosti kod bolesnika s teškim zatajenjem bubrega i potrebno ih je uzeti u obzir kada se propisuje oksaliplatin kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ciljni organi identificirani u vrstama korištenim u nekliničkim ispitivanjima (miševi, štakori, psi i/ili majmuni), nakon jednokratne i višekratne doze uključivali su koštanu srž, gastrointestinalni sustav, bubrege, testise, živčani sustav i srce. Toksičnosti na ciljnim organima zamijećene kod životinja u skladu su s onima prouzrokovanim drugim lijekovima koji sadržavaju platinu i citotoksičnim lijekovima koji oštećuju DNK, korištenim u liječenju raka kod ljudi, izuzevši učinke prouzrokovane na srcu. Učinci na srcu primijećeni su samo kod pasa i uključivali su elektrofiziološke poremećaje s letalnom ventrikularnom fibrilacijom. Kardiotoksičnost se smatra specifičnom za pse, ne samo zato što je primijećena samo kod pasa, nego i zato što su doze slične onima koje uzrokuju smrtonosnu kardiotoksičnost kod pasa (150 mg/m^2), ljudi dobro podnosili. Neklinička ispitivanja na senzornim neuronima štakora ukazuju da se akutni neurosenzorni simptomi povezani s oksaliplatinom mogu uključiti u međudjelovanje s Na^+ kanalima koji se otvaraju naponom.

Oksaliplatin je bio mutagen i klastogen u ispitivanim sustavima sisavaca i uzrokovao je embrio-fetalnu toksičnost kod štakora. Oksaliplatin se smatra vjerojatno kancerogenim, iako se nisu provodila ispitivanja kancerogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Razrijeđeni lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima u istoj infuzijskoj vrećici ili infuzijskoj cijevi. Prema uputama za rukovanje navedenima u dijelu 6.6, oksaliplatin se može istovremeno primjenjivati s folinatnom kiselinom putem Y-cijevi.

- NE miješati s alkalnim lijekovima ili otopinama, osobito s pripravcima 5-fluorouracila, folinatne kiseline koji sadržavaju trometamol kao pomoćnu tvar i soli trometamola drugih lijekova. Alkalni lijekovi ili otopine štetno će djelovati na stabilnost oksaliplatina (vidjeti dio 6.6).
- NE razrjeđivati oksaliplatin s fiziološkom ili drugim otopinama koje sadržavaju kloridne ione (uključujući kalcijev, kalijev ili natrijev klorid).
- NE miješati s drugim lijekovima u istoj infuzijskoj vrećici ili infuzijskoj cijevi (vidjeti dio 6.6 za upute vezane za istovremenu primjenu s folinatnom kiselinom).
- NE koristite pribor za injiciranje koji sadrži aluminijski.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je za 24 sata pri temperaturi od $25 \text{ }^\circ\text{C}$ i 4 dana na 2 do $8 \text{ }^\circ\text{C}$, kada se razrijedi u otopini glukoze 50 mg/ml (5%) u koncentracijama između $0,2 \text{ mg/ml}$ i 2 mg/ml .

S mikrobiološkog gledišta, razrijeđeni lijek treba se upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ono ne bi trebalo biti duže od 24 sata pri temperaturi od 2 do $8 \text{ }^\circ\text{C}$, osim ako se postupak razrjeđivanja nije proveo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10 ml, 20 ml ili 40 ml otopine u prozirnim staklenim bočicama tip I, zatvorene s gumenim čepom od bromobutila i aluminijskim „flip-off“ kapičom. Bočice su pakirane u kutije.

Veličine pakiranja: 1 bočica s 10 ml, 20 ml ili 40 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja

Kao i kod drugih potencijalno toksičnih spojeva, oprez je potreban pri rukovanju i pripremi otopina oksaliplatina.

Upute za rukovanje

Rukovanje zdravstvenog osoblja ovim citotoksičnim lijekom zahtijeva svaku predostrožnost kako bi se osigurala zaštita osobe koja rukuje lijekom te njezine okoline.

Pripremu injekcijskih otopina citotoksičnog lijeka mora obavljati osposobljeno i specijalizirano osoblje sa znanjem o korištenom lijeku, u uvjetima koji osiguravaju cjelovitost lijeka, zaštitu okoliša, a osobito zaštitu osoblja koje rukuje lijekovima, u skladu s pravilima bolnice. To zahtijeva prostor za pripremanje, rezerviran za tu svrhu. Zabranjeno je pušiti, jesti ili piti u tom prostoru.

Osoblju se mora osigurati prikladna oprema za rukovanje, prvenstveno kute s dugim rukavima, zaštitne maske, kape, zaštitne naočale, sterilne rukavice za jednokratnu upotrebu, zaštitne navlake za radni prostor, spremnike i vreće za skupljanje otpada.

S izlučevinama i povraćanim sadržajem treba postupati s oprezom.

Trudnice treba upozoriti da izbjegavaju rukovanje citotoksičnim lijekovima.

S oštećenim spremnikom mora se rukovati s jednakim oprezom i tretirati ga kao kontaminirani otpad. Kontaminirani otpad nužno je spaliti u prikladno označenim čvrstim spremnicima (vidjeti pododjeljak "Zbrinjavanje" ispod).

Ako oksaliplatin koncentrat ili otopina za infuziju dođu u dodir s kožom, potrebno je kožu odmah i temeljito isprati vodom.

Ako oksaliplatin koncentrat ili otopina za infuziju dođu u dodir sa sluznicom, isperite sluznicu odmah i temeljito vodom.

Posebna upozorenja za primjenu

- NE koristite pribor za injiciranje koji sadrži aluminij.
- NE primjenjivati nerazrijeđeno.
- Samo otopina glukoze 50 mg/ml (5 %) treba se koristiti kao otapalo. NE razrjeđivati infuziju s natrijevim kloridom ili otopinama koje sadrže kloride.
- NE miješati s bilo kojim drugim lijekovima u istoj vrećici za infuziju ili primjenjivati istovremeno kroz istu infuzijsku cijev.
- NE miješati s alkalnim lijekovima ili otopinama, osobito s pripravcima 5-fluorouracila, folinatne kiseline koji sadržavaju trometamol kao pomoćnu tvar i soli trometamola drugih lijekova. Alkalni lijekovi ili otopine štetno će djelovati na stabilnost oksaliplatina.

Upute za primjenu s folinatnom kiselinom (kao što su kalcijev folinat ili dinatrijev folinat)

Intravenska infuzija oksaliplatina 85 mg/m² u 250 ml do 500 ml otopine glukoze 50 mg/ml (5 %) daje se istovremeno kao intravenska infuzija folinatne kiseline u otopini glukoze 50 mg/ml (5 %), tijekom 2 do 6 sati, koristeći Y-cijev smještenu odmah prije mjesta infuzije. Ova dva lijeka ne smiju se miješati u istoj infuzijskoj vrećici. Folinatna kiselina ne smije sadržavati trometamol kao pomoćnu tvar i mora se isključivo razrijediti koristeći izotoničnu otopinu glukoze 50 mg/ml (5 %), nikada u alkalnim otopinama ili natrijevom kloridu ili otopinama koje sadrže kloride.

Upute za primjenu s 5-fluorouracilom

Oksaliplatin treba uvijek primijeniti prije fluoropirimidina – tj. 5-fluorouracila.

Nakon primjene oksaliplatina, isperite cijev i tek onda primijenite 5-fluorouracil.

Za dodatne informacije o lijekovima koji se kombiniraju s oksaliplatinom, pogledajte odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka proizvođača.

Koncentrat za otopinu za infuziju

Pregledati lijek vizualno prije uporabe. Treba koristiti isključivo bistre otopine bez čestica. Samo za jednokratnu uporabu. Sav neiskorišteni koncentrat treba zbrinuti (vidjeti pododjeljak „Zbrinjavanje“ ispod).

Razrjeđivanje za intravensku infuziju

Povucite potrebnu količinu otopine koncentrata iz bočice/bočica i potom razrijedite s 250 ml do 500 ml otopine glukoze 50 mg/ml (5 %) da se dobije koncentracija oksaliplatina između 0,2 mg/ml i 0,7 mg/ml; raspon koncentracije u kojem je dokazana fizikalno-kemijska stabilnost oksaliplatina je između 0,2 mg/ml i 2 mg/ml.

NIKAD ne koristiti natrijev klorid ili otopine za razrjeđivanje koje sadrže kloride.

Za vrijeme čuvanja i uvjete nakon razrjeđivanja lijeka, vidjeti dio 6.3.

Primijeniti intravenskom infuzijom.

Kompatibilnost otopine za infuziju oksaliplatina ispitana je na setovima za primjenu na PVC bazi.

Prije upotrebe razrijeđenu otopinu treba vizualno pregledati. Treba koristiti isključivo bistre otopine bez čestica. Sav neiskorištenu otopinu treba zbrinuti (vidjeti pododjeljak „Zbrinjavanje“ ispod).

Infuzija

Primjena oksaliplatina ne zahtijeva prethodnu hidrataciju.

Oksaliplatin razrijeđen s 250 ml do 500 ml s otopine glukoze 50 mg/ml (5 %) da se dobije koncentracija ne manja od 0,2 mg/ml mora se infundirati ili u perifernu venu ili centralnim venskom putem tijekom 2 do 6 sati.

Kad se oksaliplatin primjenjuje s 5-fluorouracilom, infuzija oksaliplatina mora prethoditi primjeni 5-fluorouracila.

Zbrinjavanje

Ostaci lijeka, kao i svi materijali koji su se koristili za razrjeđivanje i primjenu moraju se uništiti u skladu sa standardnim bolničkim procedurama primjenjivim za citotoksične lijekove, a u skladu s trenutnim propisima vezanim za postupanje s opasnim otpadom.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-434230309

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. siječanj 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-