

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Oxaliplatin Pliva 5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 5 mg oksaliplatina.
1 bočica s 10 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 50 mg oksaliplatina.
1 bočica s 20 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 100 mg oksaliplatina.
1 bočica s 40 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 200 mg oksaliplatina.

Pomoćne tvari s poznati učinkom:

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži i 45 mg laktoze hidrata.
10 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 450 mg laktoze hidrata.
20 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 900 mg laktoze hidrata.
40 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 1800 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.
Bistra, bezbojna ili gotovo bezbojna otopina.
pH: 4,0 – 6,0
Osmolarnost: 0,200 osmol/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Oksaliplatin u kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU) i folinskom kiselinom (FA) indiciran je 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 otopine za injekciju citotoksičnoga lijeka mora provoditi osposobljeno, specijalizirano osoblje koje poznaje lijek koji priprema, u uvjetima koji jamče ispravnost lijeka, zaštitu okoliša i, osobito, zaštitu osoblja koje rukuje lijekom u skladu s bolničkom praksom. Priprema zahtijeva posebni prostor u kojemu je zabranjeno pušiti, jesti ili piti.

Doziranje

SAMO ZA PRIMJENU U ODRASLIH OSOBA.

Preporučena doza oksaliplatina za adjuvantno liječenje iznosi 85 mg/m² i daje se intravenski svaka 2 tjedna u 12 ciklusa (6 mjeseci).

Preporučena doza oksaliplatina za liječenje metastatskog kolorektalnog karcinoma iznosi 85 mg/m² intravenski svaka 2 tjedna do pojave progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Doza se mora prilagoditi razini podnošljivosti svakog bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Oksaliplatin se uvijek mora dati prije fluoropirimidina, tj. 5-fluorouracila (5-FU).

Oksaliplatin se daje intravenskom infuzijom, u trajanju od 2 do 6 sati, u 250 do 500 ml 5% otopine glukoze (50 mg/ml), kako bi se postigla koncentracija između 0,2 mg/ml i 0,7 mg/ml; 0,7 mg/ml je najveća koncentracija zabilježena u kliničkoj praksi pri dozi oksaliplatina od 85 mg/m².

Oksaliplatin se uglavnom daje u kombinaciji s kontinuiranom infuzijom 5-fluorouracila (5-FU). U shemi liječenja s 5-fluorouracilom koja se ponavlja svaka dva tjedna, 5-fluorouracil (5-FU) se primjenjivao u bolusu i kontinuiranom infuzijom.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Oksaliplatin se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.3. i 5.2.).

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega preporučena doza oksaliplatina je 85 mg/ml (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Insuficijencija jetre

Prema rezultatima jedne kliničke studije faze I, koja je uključivala bolesnike s različitim stupnjevima oštećenja jetrene funkcije, čini se da su učestalost i težina hepatobilijarnih poremećaja bile povezane s napredovanjem bolesti i narušenim testovima jetrene funkcije na početku liječenja. Tijekom kliničkog razvoja nije se provodila specifična prilagodba doze u bolesnika s abnormalnim testovima funkcije jetre.

Stariji bolesnici

Nije primijećeno povećanje teške toksičnosti kad se oksaliplatin davao u monoterapiji ili u kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU) bolesnicima starijim od 65 godina. Starijim bolesnicima, stoga, nije potrebno posebno prilagođavati dozu lijeka.

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Oksaliplatin se daje intravenskom infuzijom.

Primjena oksaliplatina ne zahtjeva hiperhidraciju.

Oksaliplatin, razrijeđen u 250 do 500 ml 5% otopine glukoze (50 mg/ml) kako koncentracija ne bi bila manja od 0,2 mg/ml; mora se davati infuzijom u centralni venski put ili perifernu venu i to tijekom 2 do 6 sati.

Infuzija oksaliplatina mora uvijek prethoditi primjeni 5-fluorouracila (5-FU).

U slučaju ekstravazacije, davanje se mora odmah prekinuti.

Uputa za primjenu

Oksaliplatin se prije primjene mora razrijediti. Za razrjeđivanje koncentrata za otopinu za infuziju smije se koristiti samo 5% otopina glukoze (50 mg/ml) (vidjeti dio 6.6.).

4.3. Kontraindikacije

Oksaliplatin je kontraindiciran:

- u bolesnika s preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- tijekom dojenja,
- u bolesnika koji prije početka prvoga ciklusa imaju mijelosupresiju, dokazanu početnim vrijednostima neutrofila $< 2 \times 10^9 / l$ i/ili trombocita $< 100 \times 10^9 / l$,
- u bolesnika koji prije prvoga ciklusa imaju perifernu senzornu neuropatiju s funkcionalnim oštećenjem,
- u bolesnika koji imaju teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina $< 30 \text{ ml/min}$) (vidjeti dio 5.2.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oksaliplatin se smije davati samo na specijaliziranim onkološkim odjelima i to pod nadzorom iskusnog onkologa.

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega mora se pomno nadzirati zbog nuspojava te im prilagoditi dozu ovisno o toksičnosti (vidjeti dio 5.2.).

Reakcije preosjetljivosti

Mora se osigurati poseban nadzor za bolesnike koji u povijesti bolesti imaju zabilježene alergijske reakcije na druge lijekove koji sadrže platinu. U slučaju anafilaktičkih manifestacija mora se odmah prekinuti infuzija i započeti primjereno simptomatsko liječenje. Ponovna primjena oksaliplatina kontraindicirana je u tih bolesnika. Križne reakcije, ponekad smrtonosne, zabilježene su sa svim spojevima platine.

U slučaju ekstrapilacije oksaliplatina, infuzija se mora odmah prekinuti i započeti uobičajeno lokalno simptomatsko liječenje.

Neurološki simptomi

Neurotoksičnost oksaliplatina mora se pomno nadzirati, pogotovo kad se primjenjuje istodobno s drugim lijekovima sa specifičnom neurološkom toksičnošću. Neurološki pregled mora se učiniti prije svake primjene i u redovitim razmacima nakon toga.

Bolesnicima u kojih se tijekom 2-satne infuzije ili nekoliko sati nakon toga razvije akutna laringofaringealna disestezija (vidjeti dio 4.8.), sljedeća se infuzija oksaliplatina mora davati tijekom 6 sati.

Periferna neuropatija

Ako se pojave neuroloških simptoma (parestezija, dizestezijska), preporučena prilagodba doziranja oksaliplatina mora se temeljiti na trajanju i težini tih simptoma:

- ako simptomi traju dulje od 7 dana i neugodni su, dozu oksaliplatina u sljedećem ciklusu liječenja mora se smanjiti s $85 \text{ na } 65 \text{ mg/m}^2$ (metastatsko liječenje) ili na 75 mg/m^2 (adjuvantno liječenje)
- ako parestezija bez funkcionalnog oštećenja potraje do sljedećega ciklusa, sljedeća doza oksaliplatina mora se smanjiti s $85 \text{ na } 65 \text{ mg/m}^2$ (metastatsko liječenje) ili 75 mg/m^2 (adjuvantno liječenje). Ako parestezija s funkcionalnim oštećenjem potraje do sljedećeg ciklusa, liječenje oksaliplatinom mora se prekinuti.
- ako se nakon prekida terapije oksaliplatinom simptomi poboljšaju, može se razmotriti nastavak terapije.

Bolesnike se mora obavijestiti o mogućnosti trajnih simptoma periferne senzorne neuropatije nakon završetka liječenja. Lokalizirane, umjerene parestezije ili parestezije koje mogu ometati funkcionalne aktivnosti mogu potrajati dulje od 3 godine nakon prestanka adjuvantnoga liječenja.

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije

Slučajevi sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (engl. *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome, RPLS* ili *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES*) zabilježeni su u bolesnika koji su primali oksaliplatin u kombiniranoj kemoterapiji. PRES je rijetko, reverzibilno, brzo razvijajuće, neurološko stanje koje može uključivati napadaje, hipertenziju, glavobolju, konfuziju, sljepoću i ostale vizualne i neurološke poremećaje (vidjeti dio 4.8). Dijagnoza PRES-a potvrđuje se snimanjem 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 bolesniku daje oksaliplatin u kombinaciji s 5-FU.

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

Ako se pojavi hematološka toksičnost (neutrofili $< 1.5 \times 10^9/l$ ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$), mora se dogoditi sljedeći ciklus liječenja dok se hematološke vrijednosti ne vrate na prihvatljivu razinu. Kompletna krvna slika uz diferencijalnu krvnu sliku mora se kontrolirati prije početka liječenja oksaliplatinom i prije svakog sljedećeg ciklusa.

Mogući su dodatni mijelosupresivni učinci na već postojeće učinke istodobne kemoterapije. Bolesnici s teškom i perzistentnom mijelosupresijom su pod povećanim rizikom od nastanka infektivnih komplikacija. U bolesnika koji su liječeni oksaliplatinom zabilježeni su sepsa, neutropenijska sepsa i septički šok, uključujući događaje sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8.). U slučaju pojave bilo kojeg od navedenih događaja, potrebno je prekinuti liječenje oksaliplatinom

Bolesnici se moraju upozoriti na rizik od proljeva/povraćanja, mukozitisa/stomatitisa i neutropenije nakon primjene oksaliplatina/5-fluorouracila (5-FU) kako bi se mogli hitno obratiti svome liječniku zbog primjerenog liječenja.

Ako se pojavi mukozitis/stomatitis s ili bez neutropenije, sljedeći ciklus liječenja mora se dogoditi sve dok se mukozitis/stomatitis ne povuče do stupnja 1 ili manjeg, i/ili dok vrijednosti neutrofila ne budu $\geq 1.5 \times 10^9/l$.

Kada se oksaliplatin primjenjuje u kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU) (sa ili bez folinske kiseline (FA)), mora se provesti uobičajena prilagodba doze kod toksičnog učinka 5-fluorouracila (5-FU).

Ako se pojavi proljev stupnja 4, neutropenija stupanja 3-4 (neutrofili $< 1.0 \times 10^9/l$), febrilna neutropenija (vrućica nepoznatog uzroka bez klinički ili mikrobiološki dokazane infekcije s apsolutnim brojem neutrofila $< 1 \times 10^9/l$, uz jedno mjerenje tjelesne temperature $> 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ ili uz kontinuiranu tjelesnu temperaturu $> 38^\circ\text{C}$ duže od jednog sata) ili trombocitopenija stupanja 3-4 (trombociti $< 50 \times 10^9/l$), doza oksaliplatina mora se smanjiti s 85 na 65 mg/m^2 (metastatsko liječenje) ili na 75 mg/m^2 (adjuvantnoj liječenje), uz smanjenje doze 5-FU.

Imunosupresivni učinci/Povećana sklonost infekcijama

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

Pluća

U slučaju neobjašnjivih respiratornih simptoma kao što su neproduktivni kašalj, dispneja, krepitacije ili radiološki vidljivi plućni infiltrati, mora se prekinuti primjena oksaliplatina sve dok se daljnim pretragama pluća ne isključi intersticijska bolest pluća ili fibroza pluća (vidjeti dio 4.8.).

Poremećaji krvi

Hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) je po život opasna nuspojava (učestalost je nepoznata). Treba prekinuti liječenje oksaliplatinom pri pojavi prvih znakova bilo kojeg dokaza mikroangiopatske hemolitičke anemije, kao što su brzo smanjivanje hemoglobina s pratećom trombocitopenijom, povišenje razine bilirubina u serumu, kreatinina u serumu, dušika iz ureje u krvi ili LDH-a. Može se dogoditi da zatajenje bubrega bude ireverzibilno čak i nakon prestanka terapije, te može biti potrebna dijaliza.

Zabilježena je diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), uključujući smrtno ishode, povezana s liječenjem oksaliplatinom. Ako se pojavi DIK potrebno je prekinuti liječenje oksaliplatinom i primijeniti odgovarajuće mjere liječenja (vidjeti dio 4.8.). Potreban je oprez u bolesnika sa stanjima koja su povezana s DIK kao što su infekcija, sepsa itd.

Produljenje QT intervala

Produljenje QT intervala može dovesti do povećanog rizika za ventrikularne aritmije, uključujući Torsade de Pointes, što može biti smrtonosno (vidjeti dio 4.8.). Potreban je oprez u bolesnika koji imaju produljenje QT intervala u povijesti bolesti ili predispoziciju za produljenje QT intervala, u onih koji uzimaju lijekove za koje je poznato da mogu produljiti QT interval te u bolesnika s poremećajima elektrolita kao što su hipokalijemija, hipokalcijemija, ili hipomagnezijemija. U slučaju produljenja QT intervala potrebno je prekinuti liječenje s oksaliplatinom (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Rabdomioliza

Rabdomioliza, uključujući i smrtno ishode, zabilježena je u bolesnika liječenih oksaliplatinom. U slučaju oticanja i bolova u mišićima u kombinaciji sa slabošću, vrućicom ili pojavom urina 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 nastankom rabdomiolize (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Gastrointestinalni vrijed/gastrointestinalno krvarenje i perforacija

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

Jetra

U slučaju abnormalnih rezultata testova funkcije jetre ili portalne hipertenzije koji očigledno nisu rezultat metastaza na jetri, mora se uzeti u obzir mogućnost vrlo rijetkih slučajeva vaskularnih poremećaja jetre uzrokovanih lijekovima.

Trudnoća

Za primjenu u trudnica vidjeti dio 4.6.

Plodnost

U pretkliničkim ispitivanjima primijećen je genotoksični učinak oksaliplatina. Muškarcima je stoga preporučeno da ne pokušavaju imati djecu tijekom liječenja oksaliplatinom i 6 mjeseci nakon završetka liječenja, i da se također prije početka liječenja savjetuju o pohrani sperme budući da oksaliplatin može imati ireverzibilan antifertilni učinak. Žene ne smiju zatrudnjati tijekom liječenja oksaliplatinom i moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije (vidjeti dio 4.6.).

Ostalo

Oksaliplatin se ne smije primjenjivati intraperitonealno. Kad se oksaliplatin primjenjuje intraperitonealno (način primjene izvan odobrene indikacije, eng. „*off-label*“) može doći do peritonealnog krvarenja .

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

In vitro, nije primijećeno značajno istiskivanje oksaliplatina s mjesta vezanja za proteina plazme sa sljedećim lijekovima: eritromicin, salicilati, granisetron, paklitaksel i natrijev valproat.

Cjepljenje sa živim ili živim oslabljenim cjepivima treba izbjegavati kod bolesnika koji primaju oksaliplatin (vidjeti dio 4.4.)

Potreban je oprez kad se oksaliplatin primjenjuje istodobno s drugim lijekovima za koje je poznato da uzrokuju produljenje QT intervala. U slučaju kombinacije s takvim lijekovima treba pozorno 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 nastankom rbdomiolize. (vidjeti dio 4.4.).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Za sada nema podataka o sigurnosti primjene oksaliplatina u trudnica. Reproductivna toksičnost opažena je u studijama na životinjama. Stoga se ne preporučuje se primjena oksaliplatina tijekom trudnoće i u žena u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepciju.

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

Odgovarajuće mjere kontracepcije moraju se primjenjivati tijekom liječenja te nastaviti u žena 4 mjeseca te 6 mjeseci u muškaraca nakon završetka liječenja.

Dojenje

Izlučivanje u majčino mlijeko nije ispitivano. Dojenje je kontraindiciran tijekom liječenja oksaliplatinom.

Plodnost

Oksaliplatin može imati antifertilni učinak (vidjeti dio 4.4.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nije ispitivan. Međutim, budući da liječenje oksaliplatinom uzrokuje povećani rizik pojave omaglice, mučnine, povraćanja i drugih neuroloških simptoma koji utječu na hod i ravnotežu, liječenje može imati mali ili umjereni utjecaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Abnormalnosti vida, osobito prolazni gubitak vida (reverzibilan nakon prestanka liječenja), mogu utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Stoga se bolesnici moraju upozoriti na mogući učinak tih poremećaja na sposobnost upravljanja vozilima i rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Najčešće nuspojave koje su se javile u kombinaciji oksaliplatina i 5-fluorouracila (5-FU)/folinske kiseline (FA) su gastrointestinalne (proljev, mučnina, povraćanje i mukozitis), hematološke (neutropenija, trombocitopenija) i neurološke (akutna i o dozi ovisna kumulativna periferna senzorna neuropatija). Sveukupno su te nuspojave bile češće i teže kad se oksaliplatin davao u kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU)/folinskom kiselinom (FA) nego kad su se 5-fluorouracil (5-FU)/folinska kiselina (FA) davali samostalno.

Učestalost navedena u donjoj tablici proizlazi iz kliničkih ispitivanja u liječenju metastatske bolesti i adjuvantnom liječenju (na 416, odnosno 1108 bolesnika u skupini liječenoj oksaliplatinom + 5-fluorouracil (5-FU)/folinska kiselina (FA)) i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost prikazana u tablici definirana je prema sljedećim smjernicama: vrlo često ($\geq 1/10$) često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Ostale pojedinosti prikazane su nakon tablice.

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije*	infekcija	rinitis, infekcija gornjeg dišnog sustava, neutropenijska sepsa+	sepsa+		
Poremećaji krvi i limfnog sustava*	anemija, neutropenija, trombocitopenija, leukopenija, limfopenija	febrilna neutropenija		imunoalergijska trombocitopenija, hemolitička anemija	autoimuna pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava*	alergija/ alergijska reakcija++				
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija, hiperglikemija, hipokalcijemija, hipernatrijemija	dehidracija, hipokalcijemija	metabolička acidoza		
Psihijatrijski poremećaji		depresija, nesanic	nervoza		

Poremećaji živčanog sustava*	periferna senzorna neuropatija, senzorni poremećaji, disgeuzija, glavobolja	omaglica, motorni neuritis, meningizam		dizartrija, sindrom reverzibilne posteriornе leukoencefalopatije (RPLS ili PRES) (vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji oka		konjunktivitis, poremećaji vida		prolazno smanjenje oštine vida, poremećaj i vidnog polja, optički neuritis, prolazni gubitak vida, reverzibilan nakon prekida liječenja	
Poremećaji uha i labirinta			ototoksičnost	gluhoća	

Krvožilni poremećaji		krvarenje, crvenilo uz osjećaj vrućine, duboka venska tromboza, hipertenzija			
Srčani poremećaji					akutni koronarni sindrom, uključujući infarkt miokarda i koronarni arteriospazam te angina pectoris u bolesnika liječenih s oksaliplatinom u kombinaciji s 5-FU i bevacizumabom.
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	dispneja, kašalj, epistaksa	štucavica, plućna embolija		intersticijska bolest pluća, ponekad smrtonosna; plućna fibroza**	
Poremećaji probavnog sustava*	mučnina; proljev, povraćanje, stomatitis/mukozitis, bol u abdomenu, konstipacija	dispepsija, gastroezofagealni refluks, gastrointestinalno krvarenje, rektalno krvarenje	ileus, intestinalna opstrukcija	kolitis, uključujući proljev uzrokovan s <i>Clostridium difficile</i> ; pankreatitis	ezofagitis
Poremećaji jetre i žuči					fokalna nodularna hiperplazija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	poremećaji kože, alopecija	ljuštenje kože (tj. sindrom šaka-stopalo), eritematozni osip, osip, hiperhidroza, promjene na noktima			hipersenzitivni vaskulitis

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	križobolja	artralgija, bol u kostima			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		hematurija, dizurija, abnormalna učestalost mokrenja			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor; vrućica+++ astenija, bol, reakcije na mjestu injiciranja+++ +				
Pretrage	povećane vrijednosti jetrenih enzima; povećana razina alkalne fosfataze u krvi; povećana razina bilirubina u krvi; povećana razina laktat dehidrogenaze u krvi; povećanje tjelesne težine (adjuvantno liječenje)	povećana razina kreatinina u krvi, gubitak tjelesne težine (metastatsko liječenje)			
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		pad			

* Detalji se navode u daljnjemu tekstu.

** Vidjeti dio 4.4.

+ Česta neutropenijska sepsa, uključujući smrtno ishode

++ Vrlo česte alergije/alergijske reakcije uglavnom se javljaju tijekom infuzije, ponekad su smrtonosne. Česte alergijske reakcije uključuju kožni osip, osobito urtikariju, konjunktivitis, i rinitis.

Česte anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, uključujući 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 putem imunološkog mehanizma.

++++ Zabilježene su reakcije na mjestu injiciranja uključujući lokalnu bol, crvenilo, oticanje i trombozu. Uz to, ektravazacija može izazvati lokalnu bol i upalu, koje mogu biti teške i dovesti

do komplikacija, uključujući nekrozu, osobito kad se oksaliplatin primjenjuje infuzijom u perifernu venu (vidjeti dio 4.4.).

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Incidencija po bolesniku (%) i prema stupnju

Oksaliplatin / 5-FU/FA 85 mg/m ² svaka 2 tjedna	Metastatsko liječenje			Adjuvantno liječenje		
	Svi stupnjevi	St. 3	St. 4	Svi stupnjevi	St. 3	St. 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
Neutropenijska sepsa	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Rijetko (>1/10000 i < 1/1 000)

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), uključujući i smrtne ishode (vidjeti dio 4.4.).

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalosti:

Hemolitičko- uremijski sindrom

Autoimuna pancitopenija

Pancitopenija

Sekundarna leukemija

Infekcije i infestacije

Oksaliplatin i 5-FU/FA 85 mg/m ² Svaka 2 tjedna	Metastatsko liječenje svi stupnjevi	Adjuvantno liječenje svi stupnjevi
Sepsa (uključujući sepsu i neutropenijsku sepsu)	1.5	1.7

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalosti:

Septički šok, uključujući smrtne ishode.

Poremećaji imunološkog sustava

Incidencija alergijskih reakcija po bolesniku (%) i prema stupnju

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

Poremećaji živčanog sustava

Neurološka toksičnost ovisi o dozi oksaliplatina. Uključuje senzornu perifernu neuropatiju, često izazvanu hladnoćom, koju karakteriziraju dizestezija i/ili parestezija udova sa ili bez grčeva. 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.

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

Takav funkcionalni poremećaj uključuje teškoće u obavljanju preciznih pokreta i moguća je posljedica senzornog oštećenja. Rizik od pojave trajnih simptoma iznosi za kumulativnu dozu od 850 mg/m² (10 ciklusa) oko 10%, a za kumulativnu dozu od 1020 mg/m² (12 ciklusa) oko 20%. U većini slučajeva, neurološki se znaci i simptomi poboljšaju ili potpuno nestanu kad se liječenje prekine. U adjuvantnom liječenju karcinoma debelog crijeva 87% bolesnika ili uopće nema ili ima samo blage simptome 6 mjeseci nakon prestanka liječenja. Nakon više od 3 godine praćenja, oko 3% bolesnika ima 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.). Ti se simptomi javljaju u satima nakon primjene i do njih često dolazi nakon izloženosti hladnoći. Uobičajeni znakovi su prolazna parestezija, disestezija i hipoestezija. Akutni sindrom faringolaringealne disestezije javlja se u 1% - 2% bolesnika i karakteriziraju ga subjektivni osjećajem disfagije ili dispneje/osjećaja gušenja, bez bilo kakvog objektivnog znaka respiratornog distresa (nema cijanoze ili hipoksije), ili laringospazma ili bronhospazma (nema stridora ili piskanja). Iako su u tim slučajevima primjenjivani antihistaminici i bronhodilatatori, simptomi se brzo povlače, čak i kada se ne liječe. Produljenje trajanja infuzije za vrijeme slijedećih ciklusa pomaže u smanjivanju incidencije tog sindroma (vidjeti dio 4.4.). Katkad su zamijećeni i drugi simptomi: spazam čeljusti, spazam mišića, nevoljne mišićne kontrakcije, trzanje mišića, mioklonus, poremećaji koordinacije, poremećeni hod, ataksija, poremećaji ravnoteže, stezanje u grlu ili prsima, pritisak, nelagoda, bol. Osim toga, disfunkcija kranijalnog živaca može biti udružena s gore spomenutim događajima, ili se može javiti kao izolirani događaj kao što je ptoza, diplopija, afonija, disfonija, promuklost koja se ponekad opisuje kao paraliza glasnica, abnormalni osjet jezika ili dizartrijska, koje se ponekad opisuje kao afazija, neuralgija trigeminusa, facijalna bol ili bol u oku, smanjenja oštine vida, poremećaji vidnog polja.

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

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalosti:

Konvulzije.

Ishemijski ili hemoragični cerebrovaskularni poremećaj

Srčani poremećaji

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalosti

Produljenje QT intervala koje može dovesti do ventrikularnih aritmija, uključujući Torsade des Pointes što može biti smrtonosno (vidjeti dio 4.4.)

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalosti

Laringospazam.

Pneumonija i bronhopneumonija, uključujući smrtno ishode.

Poremećaji probavnog sustava

Incidencija po bolesniku (%) i prema stupnju

Oksaliplatin/ 5-FU/FA 85 mg/m ² svaka 2 tjedna	Metastatsko liječenje			Adjuvantno liječenje		
	Svi stupnjevi	St. 3	St. 4	Svi stupnjevi	St. 3	St. 4
Mučnina	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Proljevi	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 antiemeticima.

Teški proljevi/povraćanje mogu dovesti do dehidracije, paralitičkog ileusa, intestinalne opstrukcije, hipokalijemije, metaboličke acidoze i oštećenja funkcije bubrega, pogotovo kad se oksaliplatin kombinira s 5-fluorouracilom (5-FU) (vidjeti dio 4.4.).

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalosti

Intestinalna ishemija, uključujući smrtne ishode (vidjeti dio 4.4.).

Gastrointestinalni vrijed i perforacija, što može biti smrtonosno (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko (<1/10 000)

Sindrom sinusoidne opstrukcije jetre, poznat i kao veno-okluzivna bolest jetre, ili patološke pojave povezane s takvim poremećajem jetre, uključujući peliozu jetre, regenerativnu nodularnu hiperplaziju i perisinusoidalnu fibrozu. Klinički znakovi mogu biti portalna hipertenzija i/ili povišene razine transaminaza.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalosti

Rabdomioliza, uključujući i smrtne ishode (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Vrlo rijetko (<1/10 000)

Akutna tubularna nekroza, akutni intersticijski nefritis i akutno zatajenje bubrega.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalosti

Hipersenzitivni vaskulitis

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema poznatog antidota za oksaliplatin. U slučaju predoziranja može se očekivati egzacerbacija nuspojava. Mora se započeti praćenje hematoloških parametara zajedno sa simptomatskim liječenjem ostalih znakova toksičnosti.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Oksaliplatin je antineoplastik koji pripada novoj skupini spojeva platine u kojima atom platine stvara kompleks s 1,2-diaminocikloheksanom („DACH“) i skupinom oksalata.

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

Oksaliplatin pokazuje široki spektar citotoksičnosti *in vitro* i antitumorske aktivnosti *in vivo* na različitim tumorskim modelima koji uključuju humane modele kolorektalnog karcinoma. Oksaliplatin također pokazuje *in vitro* i *in vivo* aktivnost na različitim modelima rezistentnim na cisplatin. Sinergistična citotoksična aktivnost s 5-fluorouracilom (5-FU) dokazana je *in vitro* i *in vivo*.

Ispitivanja mehanizma, koje još do sada nije posve rasvijetljeno, pokazala su da vođeni derivati koji nastaju biotransformacijom oksaliplatina, djeluju na DNK u stvaranju unutarnjih i vanjskih ukriženih poveznica što rezultira prekidom sinteze DNK i dovodi do citotoksičnih i antitumorskih učinaka.

Djelotvornost oksaliplatina (85 mg/m² svaka 2 tjedna), u kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU)/folinskom kiselinom (FA) u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom zabilježena je u tri kliničke studije:

- u komparativnoj studiji faze III s 2 skupine (EFC2962) randomizirano je 420 bolesnika koji su primali samo s 5-fluorouracilom (5-FU)/folinskom kiselinom (FA) (LV5FU2, n=210) ili kombinaciju oksaliplatina i 5-fluorouracilom (5-FU)/folinskom kiselinom (FA) (FOLFOX4, n=210) u prvoj liniji liječenja;
- u komparativnoj studiji faze III s 3 skupine (EFC4584), ranije liječenih bolesnika koji nisu reagirali na liječenje irinotekanom (CPT-11) + 5-fluorouracil (5-FU)/folinska kiselina (FA), randomiziran je 821 bolesnik koji je primao ili samo 5-fluorouracil (5-FU) /folinsku kiselinu (FA) (LV5FU2, n=275), ili samo oksaliplatin kao jedini lijek (n=275), ili kombinaciju oksaliplatina i 5-fluorouracila (5-FU)/folinske kiseline (FA) (FOLFOX4, n=271).
- konačno, nekontrolirana klinička studija faze II (EFC2964) uključivala je bolesnike koji nisu reagirali na terapiju samo s 5-fluorouracilom (5-FU)/folinskom kiselinom (FA), te su liječeni kombinacijom oksaliplatina i 5-fluorouracila (5-FU)/folinske kiseline (FA) (FOLFOX4, n=57).

U dvije randomizirane kliničke studije (EFC2962 s prvom linijom liječenja i EFC4584 s već liječenim bolesnicima) pokazana je značajno veća stopa odgovora kao i produljenje preživljenja bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS)/ vrijeme do progresije bolesti (engl. *time to progression*, TTP) u usporedbi s liječenjem samo s 5-FU/FA.

U kliničkoj studiji EFC4584 s već ranije liječenim bolesnicima koji nisu reagirali na prethodnu terapiju, razlika u medijanu ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) između kombinacije oksaliplatina i 5-fluorouracila (5-FU)/folinske kiseline (FA) nije bila statistički značajna.

Stopa odgovora FOLFOX4 prema LV5FU2

Stopa odgovora, % (CI=95%) Neovisni radiološki pregled ITT analiza	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin jedini lijek
Prva linija liječenja EFC2962 Procjena terapijskog odgovora svakih 8 tjedana	22 (16-27) P = 0,0001	49 (42-46)	NP*
Ranije liječeni bolesnici EFC4584 (refraktorni na liječenje s CPT-11 + 5-FU/FA) Procjena terapijskog odgovora svakih 6 tjedana	0,7 (0,0-2,7) P < 0,0001	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2 -3,2)

Ranije liječeni bolesnici EFC2964 (refraktorni na liječenje s 5-FU/FA) Procjena terapijskog odgovora svakih 12 tjedana	NP*	23 (3-36)	NP*
---	-----	--------------	-----

*NP nije primjenjivo

**Medijan preživljenja bez progresije bolesti (PFS)/Medijan vremena do progresije (TTP):
FOLFOX4 prema LV5FU2**

Medijan PFS/TTP, mjeseci (CI=95%) 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 = 0,0003			
Ranije liječeni bolesnici EFC4584 (TTP) (refraktorni na liječenje s 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 < 0,0001			
Ranije liječeni bolesnici EFC2964 (refraktorni na liječenje s 5-FU/FA)	NP*	5,1 (3,1-5,7)	NP*

*NP nije primjenjivo

Medijan ukupnog preživljenja (OS): FOLFOX4 prema LV5FU2

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

*NP nije primjenjivo

Od ranije liječenih bolesnika, koji su na početku ispitivanja imali simptome (EFC4584), veći dio onih koji su primali oksaliplatinom/ 5-fluorouracil (5-FU)/folinska kiselina (FA) osjetilo je značajno poboljšanje simptoma uzrokovanih bolešću u odnosu na one bolesnike koji su primali samo 5-fluorouracil (5-FU)/folinsku kiselinu (FA) (27,7% prema 14,6%, p=0,0033).

U bolesnika koji ranije nisu liječeni (EFC2962) nije nađena statistički značajna razlika u bilo kojem aspektu kvalitete života između dviju liječenih skupina. Pokazatelji kvalitete života bili su, međutim, općenito bolji u kontrolnoj skupini prema mjerenju općeg zdravstvenog stanja i boli, a lošiji, zbog mučnine i povraćanja, u skupini koja je primala oksaliplatin.

U adjuvantnom liječenju, komparativna klinička studija faze III MOSAIC (EFC3313), uključivala je 2246 bolesnika (899 sa stupnjem II/Dukes B2 i 1347 sa stupnjem III/Dukes C). Nakon potpune resekcije primarnog karcinoma debelog crijeva bolesnici su randomizirani na liječenje ili samo s 5-FU/FA (LV5FU2, n=1123 (B2/C=448/675)) ili na kombinaciju oksaliplatin i 5-FU/FA (FOLFOX4, n=1123 (B2/C=451/672)).

EFC3313: 3-godišnje preživljenje bez simptoma bolesti (ITT analiza)* za ukupnu populaciju

Terapijska skupina	LV5FU2	FOLFOX4
---------------------------	---------------	----------------

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

* medijan praćenja 44,2 mjeseca (svi bolesnici bili praćeni barem 3 godine)

Studija je pokazalo ukupnu značajnu prednost u 3-godišnjem preživljenju bez simptoma bolesti za kombinacije oksaliplatin i 5-FU/FA (FOLFOX4) u odnosu na terapiju samo s 5-FU/FA (LV5FU2).

EFC 3313: 3-godišnje preživljenje bez simptoma bolesti (ITT analiza)* prema stupnju bolesti

Stupanj bolesti	Stupanj II (Dukes B2)		Stupanj III (Dukes C)	
Terapijska skupina	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Postotak 3-godišnjeg preživljavanja bez simptoma bolesti (CI=95%)	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 (CI=95%)	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 barem 3 godine)

Ukupno preživljenje (ITT analiza):

U vrijeme analize 3-godišnjeg preživljenja bez znakova bolesti, što je bio primarni ishod studije MOSAIC, u skupini FOLFOX4 još je bilo živo 85,1% , a u skupini LV5FU2 83,8% bolesnika. To je pokazalo ukupno smanjenje rizika smrtnosti od 10% u korist FOLFOX4, no nije postignuta statistička značajnost razlike (omjer rizika= 0,90).

Za FOLFOX4, odnosno LV5FU2 rezultati su bili 92,2% prama 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).

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika pojedinačnih djelatnih tvari nije utvrđena. Farmakokinetika ultrafilterabilne platine, tj. sve nevezane, djelatne i nedjelatne vrste platine nakon 2-satne infuzije 130 mg/m² oksaliplatina svaka tri tjedna kroz 1 do 5 ciklusa i 85 mg/m² svaka dva tjedna kroz 1 do 3 ciklusa prikazana je u sljedećoj tablici:

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

Doza	C_{max} µg/ml	AUC₀₋₄₈ µg.h/ml	AUC µg.h/ml	t_{½α} h	t_{½β} h	t_{½γ} h	V_{ss} L	CL l/h
85 mg/m²								
Srednje vrijednosti	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								
Srednje vrijednosti	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 AUC_{0-48} i C_{max} određene su u ciklusu 3 (85 mg/m^2) odnosno ciklusu 5 (130 mg/m^2).

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

Vrijednosti C_{max} , AUC , AUC_{0-48} , V_{ss} i CL određene su analizom bez uključivanja odjeljaka (*engl. non-compartment analysis*).

$t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$ i $t_{1/2\gamma}$ određene su analizom odjeljaka (*engl. compartment analysis*) (kombinacija ciklusa 1-3).

Po završetku dvosatne infuzije 15% primijenjene platine nalazi se u sistemske cirkulaciji, a 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. Nije primijećeno nakupljanje platine u ultrafiltratu plazme nakon infuzije doze od 85 mg/m^2 svaka dva tjedna ili od 130 mg/m^2 svaka tri tjedna i u toj je sredini stanje dinamičke ravnoteže postignuto u prvom ciklusu. Intervarijabilnost i intravarijabilnost općenito su male.

Smatra se da je biotransformacija *in vitro* rezultat neenzimatske razgradnje i nema dokaza o citokrom P450 posredovanom metabolizmu diaminocikloheksanskog (DACH) prstena.

U bolesnika oksaliplatin podliježe opsežnoj biotransformaciji, te se nepromijenjena djelatna tvar ne može detektirati u plazmatskom ultrafiltratu nakon 2-satne infuzije. Nekoliko citotoksičnih produkata biotransformacije, uključujući monokloro-, dikloro- i dihidro-DACH vrste platine, identificirano je u sistemske cirkulaciji zajedno s brojnim neaktivnim konjugatima u kasnijim vremenskim točkama.

Platina se najvećim dijelom izlučuje mokraćom, s klirensom uglavnom unutar 48 sati nakon primjene.

Do dana 5, približno se 54% ukupne doze izluči mokraćom, a manje od 3% stolicom.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Učinak oštećenja funkcije bubrega na raspodjelu oksaliplatina ispitivan je u bolesnika s različitim stupnjevima funkcije bubrega. Oksaliplatin je primjenjivan u dozi od 85 mg/m^2 u kontrolnoj skupini s normalnom funkcijom bubrega ($CL_{cr} > 80 \text{ ml/min}$, $n=12$) i u bolesnika s blagim ($CL_{cr} = 50$ do 80 ml/min , $n=13$) i umjerenim ($CL_{cr} = 30$ do 49 ml/min , $n=11$) oštećenjem funkcije bubrega, te u dozi od 65 mg/m^2 u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CL_{cr} < 30 \text{ ml/min}$, $n=5$). 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) AUC , AUC /doza platine 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 bila 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 je značajno povezana s klirensom kreatinina. Ukupni CL platine u plazmatskom ultrafiltratu 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) u bolesnika s blagim, umjerenim, odnosno teškim zatajenjem bubrega. Ukupni tjelesni klirens plazmatskog ultrafiltrata platine stoga je bio smanjen za 26% kod blagog, 57% kod umjerenog oštećenja bubrega i 79% kod teškog oštećenja funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom.

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

Zabilježeno je povećanje beta poluvijeka PUF-a platine s povećanjem stupnja oštećenja funkcije bubrega uglavnom u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Unatoč malom broju bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, ovi podaci su od važnosti u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega i moraju se uzeti u obzir pri propisivanju oksaliplatina u 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, bili su koštana srž, gastrointestinalni sustav, bubreg, testisi, živčani sustav i srce. Toksičnost na ciljnim organima koja je zamijećena u životinja u skladu je s toksičnošću opaženoj s drugim lijekovima koji sadržavaju platinu i drugim citotoksičnim lijekovima koji oštećuju DNK, a koriste se u liječenju zloćudnih bolesti u ljudis izuzetkom učinaka na srce.

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 na toj vrsti, nego i zato što su doze slične letalnim kardiotoksičnim dozama u pasa (150mg/m²) ljudi dobro podnosili. Nekliničke studije na senzornim neuronima štakora ukazuju da se akutni neurosenzorni simptomi uzrokovani oksaliplatinom mogu dovesti u vezu s interakcijom s otvaranjem Na⁺ kanala ovisnih o naponu.

Oksaliplatin je mutagen i klastogen u stanicama sisavaca i uzrokovao je embrio-fetalnu toksičnost u štakora. Oksaliplatin se smatra vjerojatno karcinogenim, iako se ispitivanja karcinogenosti nisu provodila.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Razrijeđen lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima u istoj infuzijskoj vrećici ili infuzijskoj liniji. Oksaliplatin se smije primijeniti istodobno s folinskom kiselinom (FA), upotrebljavajući Y-liniju, prema uputama za uporabu/rukovanje navedenim u dijelu 6.6.

- NEMOJTE miješati oksaliplatin s alkalnim lijekovima ili otopinama, posebice ne s 5-fluorouracilom (5-FU), pripravcima folinske kiseline (FA) koji sadrže trometamol kao pomoćnu tvar i solima trometamola drugih djelatnih tvari. Alkalni lijekovi ili alkalne otopine nepovoljno utječu na stabilnost oksaliplatina (vidjeti dio 6.6.).
- NEMOJTE razrjeđivati s otopinama soli ili drugim otopinama koje sadrže kloridne ione (uključujući kalcijeve, kalijeve i natrijeve kloride)
- NEMOJTE miješati s drugim lijekovima u istoj infuzijskoj vrećici ili infuzijskoj liniji (vidjeti dio 6.6. za upute koje se odnose na istodobnu primjenu s folinskom kiselinom (FA)).
- NEMOJTE upotrebljavati injekcijski pribor koji sadrži aluminij.

6.3 Rok valjanosti

Bočica prije otvaranja

2 godine

Nakon pripreme otopine za infuziju

Nakon razrjeđivanja u 5% otopini glukoze, utvrđena je kemijska i fizička stabilnost otopine tijekom 24 sata na temperaturi 2-8°C i tijekom 6 sati na temperaturi ispod 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, pripremljena otopina se treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti pohrane nakon pripreme otopine za infuziju su odgovornost onog tko lijek priprema. Taj period ne smije biti duži od 24 sata ukoliko se otopina čuva na temperaturi 2-8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1 staklena bočica (Tip I) s 10 ml koncentrata, s gumenim (brombutilnim) čepom, aluminijskim prstenom i zaštitnim poklopcem

1 staklena bočica (Tip I) s 20 ml koncentrata, s gumenim (brombutilnim) čepom, aluminijskim prstenom i zaštitnim poklopcem

1 staklena bočica (Tip I) s 40 ml koncentrata, s gumenim (brombutilnim) čepom, aluminijskim prstenom i zaštitnim poklopcem

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Kao i kod svih potencijalno toksičnih spojeva, potreban je pojačan oprezan u rukovanju i pripremanju otopina oksaliplatina.

Upute za rukovanje

Zdravstveno osoblje koje rukuje ovom citotoksičnom tvari mora provoditi sve mjere opreza kojima se osigurava zaštita djelatnika i njegove okoline.

Pripremu otopine za injiciranje citotoksične tvari mora uvijek provoditi osposobljeno specijalizirano osoblje koje poznaje lijekove s kojima rukuje, u uvjetima koji osiguravaju integritet lijeka, zaštitu okoline i poglavito zaštitu osoblja koje rukuje tim lijekovima, prema bolničkoj praksi. To zahtijeva poseban prostor za pripremu. Zabranjeno je pušiti, jesti ili piti u tom prostoru.

Osoblju treba osigurati primjerenu opremu, osobito kute dugih rukava, zaštitne maske, kape, zaštitne naočale, sterilne rukavice za jednokratnu uporabu, zaštitne navlake za radnu okolinu, spremnike i vreće za otpad.

S izlučevinama i povraćanim sadržajem treba postupati s oprezom.

Trudnice treba upozoriti da izbjegavaju rukovanje citotoksičnim tvarima.

S oštećenim spremnicima mora se rukovati s istim mjerama opreza i tretirati ih kao kontaminirani otpad.

Kontaminirani otpad mora se spaliti u odgovarajuće označenim tvrdim spremnicima (vidjeti dio o odlaganju otpada).

Ako koncentrat ili otopina za infuziju dođe u kontakt s kožom, odmah temeljito isprati otopinu s vodom.

Ako koncentrat ili otopina za infuziju dođe u kontakt sa sluznicom, odmah temeljito isprati otopinu s vodom.

Posebna upozorenja prilikom primjene

- NE upotrebljavati injekcijski pribor koji sadrži aluminij

- Lijek se NE smije davati nerazrijeđen
- Razrjeđivati SAMO s 5% otopinom glukoze(50 mg/ml). Za razrjeđivanje za infuziju NE SMIJU se rabiti otopina natrijevog klorida ili otopine koje sadrže kloride.
- NE miješati s lijekovima u istoj infuzijskoj vrećici ili primjenjivati istodobno po istoj infuzijskoj liniji.
- NE miješati s alkalnim lijekovima ili otopinama, posebice ne s 5-fluorouracilom (5-FU) i pripravcima folinske kiseline (FA) koji sadrže trometamol kao pomoćnu tvar i solima trometamola drugih djelatnih tvari. Alkalni lijekovi ili alkalne otopine nepovoljno utječu na stabilnost oksaliplatina.

Upute za primjenu s folinskom kiselinom (FA) (kalcijev folinat ili natrijev folinat)

Intravenska infuzija 85 mg/m² oksaliplatina u 250 do 500 ml 5%-tne otopine glukoze (50 mg/ml) primjenjuje se istodobno s intravenskom infuzijom folinske kiseline (FA) u 5%-tnoj otopini glukoze (50 mg/ml) kroz 2 do 6 sati uporabom Y-linije smještene neposredno ispred mjesta infuzije. Ova dva lijeka ne smiju se miješati u istoj infuzijskoj vrećici. Folinska kiselina (FA) ne smije sadržavati trometamol kao pomoćnu tvar i smije biti razrijeđena samo u 5%-tnoj izotoničnoj otopini glukoze (50 mg/ml), nikad u alkalnim otopinama ili otopini natrijevog klorida ili otopinama koje sadrže kloride.

Upute za primjenu s 5-fluorouracilom (5-FU)

Oksaliplatin uvijek treba davati prije fluoropirimidina (tj. 5-fluorouracila (5-FU)). Obavezno treba ispratiti infuzijsku liniju nakon davanja oksaliplatina i tek onda se može započeti s davanjem 5-fluorouracila (5-FU).

Za dodatne informacije o lijekovima koji se kombiniraju s oksalipatinom, vidjeti odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

Koncentrat za otopinu za infuziju

Prije uporabe potrebno je vizualno pregledati pripravak. Samo se bistra otopina bez vidljivih čestica smije uporabiti.

Lijek je samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni koncentrat se mora ukloniti (vidjeti dio o odlaganju ispod).

Razrjeđivanje za intravensku infuziju

Uzeti potrebnu količinu koncentrata za otopinu iz bočice(a) i razrijediti s 250 ml do 500 ml 5%-tne otopine glukoze (50 mg/ml) da bi se dobila koncentracija oksaliplatina između 0,2 mg/ml i 0,7 mg/ml. Koncentracijski raspon za koji je dokazana fizička i kemijska stabilnost oksaliplatina je između 0,2 mg/ml i 2,0 mg/ml.

Davati putem intravenske infuzije.

Prije uporabe potrebno je vizualno pregledati pripravak. Samo se bistra otopina bez vidljivih čestica smije uporabiti.

NIKADA nemojte upotrijebiti natrijev klorid ili druge otopine koje sadrže klorid za pripremu razrijeđene otopine.

Infuzija

Davanje oksaliplatina ne zahtijeva prethodnu hidraciju bolesnika.

Oksaliplatin razrijeđen u 250 do 500 ml 5%-tne otopine glukoze (50 mg/ml), kako bi se dobila koncentracija veća od 0,2 mg/ml, može se dati u centralni venski put ili u perifernu venu tijekom 2 do 6 sati. Kada se oksaliplatin daje s 5-fluorouracilom (5-FU), infuzija oksaliplatina se mora dati prije infuzije 5-fluorouracila (5-FU).

Odlaganje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-505929304

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28.08.2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 09. studenoga 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06. srpanj 2022.