

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Oxaliplatin Kabi 5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

40 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 200 mg oksaliplatina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Lijek je uvezen iz Republike Poljske.

Bistra, bezbojna tekućina, bez vidljivih čestica.

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 citotoksičnog 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 dva tjedna u 12 ciklusa (6 mjeseci).

Preporučena doza oksaliplatina za liječenje metastatskog kolorektalnog karcinoma iznosi 85 mg/m² i daje se intravenski svaka dva 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, odnosno 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 skupine bolesnika

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/m^2 (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Oštećenje funkcije jetre

Prema rezultatima jednog kliničkog ispitivanja faze I, koje je uključivalo bolesnike s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre, 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.

Pedijatrijski bolesnici

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 zahtijeva 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 primijeni 5-fluorouracila (5-FU).

U slučaju ekstravazacije primjena se mora odmah prekinuti.

Upute 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 prvog ciklusa imaju mijelosupresiju, dokazanu početnim vrijednostima neutrofila $<2 \times 10^9/l$ i/ili trombocita $<100 \times 10^9/l$,
- u bolesnika koji prije prvog 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 ekstrasvazacije 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 neurološki simptomi (parestezija, disestezija), preporučena prilagodba doziranja oksaliplatina mora se temeljiti na trajanju i težini tih simptoma:

- ako simptomi traju dulje od sedam dana i neugodni su, doza oksaliplatina u sljedećem ciklusu liječenja mora se smanjiti s 85 mg/m² na 65 mg/m² (metastatsko liječenje) ili na 75 mg/m² (adjuvantno liječenje);
- ako parestezija bez funkcionalnog oštećenja potraje do sljedećeg ciklusa, sljedeća doza oksaliplatina mora se smanjiti s 85 na 65 mg/m² (metastatsko liječenje) ili na 75 mg/m² (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 tri godine nakon prestanka adjuvantnog 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 odgoditi 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 i 5-fluorouracila (5-FU) kako bi se mogli hitno obratiti svom liječniku zbog primjerenog liječenja. Ako se pojavi mukozitis/stomatitis s ili bez neutropenije, sljedeći ciklus liječenja mora se odgoditi sve dok se mukozitis/stomatitis ne povuče do stupnja 1 ili manjeg, i/ili dok vrijednosti neutrofila ne budu $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

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

Ako se pojavi proljev stupnja 4, neutropenija stupnja 3-4 (neutrofili $<1 \times 10^9/l$), 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 stupnja 3-4 (trombociti $<50 \times 10^9/l$), doza oksaliplatina mora se smanjiti s 85 mg/m^2 na 65 mg/m^2 (metastatsko liječenje) ili na 75 mg/m^2 (adjuvantno liječenje), uz smanjenje doze 5-FU.

Pluća

U slučaju nerazjašnjenih respiratornih simptoma, kao što su neproduktivni kašalj, dispneja, krepitacije ili radiološki vidljivi plućni infiltrati, mora se prekinuti primjena oksaliplatina sve dok se daljnjim 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 smrtne 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 smrtnu ishodu, 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 u 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 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 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 rabdomiolize (vidjeti dio 4.4.).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Za sada nema dostupnih podataka o sigurnosti primjene oksaliplatina u trudnica. U ispitivanjima na životinjama opažena je reproduktivna toksičnost. Stoga se ne preporučuje 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 još 4 mjeseca nakon završetka liječenja.

Dojenje

Nije ispitivano izlučivanje u majčino mlijeko. Dojenje je kontraindicirano tijekom liječenja oksaliplatinom.

Plodnost

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

Zbog potencijalno genotoksičnog učinka oksaliplatina potrebno je primjenjivati odgovarajuće mjere kontracepcije tijekom liječenja i 4 mjeseca nakon završetka liječenja u žena te 6 mjeseci nakon završetka liječenja u muškaraca.

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 sposobnost 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 rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave koje su se javile pri liječenju oksaliplatinom u kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU)/ folinskom kiselinom (FA) su gastrointestinalne (proljevanje, 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-FU/FA nego kad su se 5-FU/FA davali samostalno.

Tablični popis nuspojava

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-FU/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 ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Ostale pojedinosti prikazane su nakon tablice.

Klasifikacija	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
---------------	------------	-------	-------------	---------	-----------

organskih sustava prema MedDRA-i					
Infekcije i infestacije*	- infekcija	- rinitis - upala 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 -promjene vrijednosti natrija u krvi	-dehidracija -hipokalcijemija	-metabolička acidoza		
Psihijatrijski poremećaji		-depresija -insomnija	-nervoza		
Poremećaji živčanog sustava*	-periferna senzorna neuropatija -senzorni poremećaji -disgeuzija -glavobolja	-omaglica -motorni neuritis -meningizam		-dizartrija -sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS ili PRES) (vidjeti dio 4.4.)	
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					-akutni koronarni sindrom, uključujući infarkt miokarda, spazam koronarne arterije te anginu pektoris, u bolesnika liječenih oksaliplatinom u kombinaciji s 5-fluorouracilom i bevacizumabom
Krvožilni poremećaji		-krvarenje -crvenilo uz osjećaj vrućine -duboka venska tromboza -hipertenzija			
Poremećaji dišnog sustava,	-dispneja -kašalj	-štucavica -plućna embolija		-intersticijska bolest pluća,	

prsišta i sredoprjsja	-epistaksa			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 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	- bol u leđima	- 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 daljnjem tekstu

** Vidjeti dio 4.4.

+ Česta neutropenijska sepsa, uključujući smrtne 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, ekstravazacija može izazvati lokalnu bol i upalu, koje mogu biti teške i dovesti do komplikacija.

uključujući nekrozu, osobito ako 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	Metastatsko liječenje			Adjuvantno liječenje		
	Svi stupnjevi	St. 3	St. 4	Svi stupnjevi	St. 3	St. 4
Svaka 2 tjedna						
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 ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)

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

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalosti

Hemolitičko-uremijski sindrom

Infekcije i infestacije

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

Poremećaji živčanog sustava

Neurološka toksičnost ovisi o dozi oksaliplatinu. Uključuje senzornu perifernu neuropatiju, često izazvanu hladnoćom, koju karakteriziraju dizestezijska i/ili parestezijska udova s 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 boli i/ili funkcionalnog poremećaja zahtijeva prilagodbu doze ili čak 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 tri 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, dizestezija i hipostezijska. Akutni sindrom faringolaringealne dizestezije javlja se u 1% - 2% bolesnika i karakteriziraju ga subjektivni osjećaj disfagije ili dispneje/osjećaj gušenja, bez bilo kakvog objektivnog znaka respiratornog distresa (bez cijanoze ili hipoksije), ili laringospazma ili bronhospazma (bez stridora ili piskanja). Iako su u tim slučajevima primjenjivani antihistaminici i bronhodilatatori, simptomi se brzo povlače, čak i kad se ne liječe. Produljenje trajanja infuzije za vrijeme sljedećih ciklusa pomaže u smanjivanju incidencije tog sindroma (vidjeti dio 4.4.). Katkada 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 i bol. Osim toga, disfunkcija kranijalnog živca 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 dizartrija koja se ponekad opisuje kao afazija, neuralgija trigeminusa, facijalna bol ili bol u oku, smanjenje oštine vida, poremećaji vidnog polja.

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

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalosti
Konvulzije.

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 sredoprsja

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalosti
Laringospazam.

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
Proljevanje	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 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 persinusoidalnu fibrozu. Klinički znakovi mogu biti portalna hipertenzija i/ili povišenje 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.

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 nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

U slučaju predoziranja može se očekivati egzacerbacija nuspojava.

Liječenje

Nema poznatog antidota za oksaliplatin. Mora se započeti praćenje hematoloških parametara zajedno sa simptomatskim liječenjem ostalih znakova toksičnosti.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici (citostatici), spojevi platine.

ATK oznaka: L01XA03

Mehanizam djelovanja

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'] [etanediato(2-)-kO¹, KO²] platina.

Oksaliplatin pokazuje široki spektar *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 rezistentnim na cisplatin.

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

Ispitivanja mehanizma djelovanja, 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.

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

- u komparativnom ispitivanju faze III s 2 skupine (EFC2962) randomizirano je 420 bolesnika koji su primali samo 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 s tri skupine (EFC4584) ranije liječenih bolesnika koji nisu reagirali na liječenje irinotekanom (CPT-11) + 5-FU/FA, randomiziran je 821 bolesnik koji je primao ili samo 5-FU/FA (LV5FU2, N=275), ili samo oksaliplatin kao jedini lijek (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 terapiju samo s 5-FU/FA, te su liječeni kombinacijom oksaliplatina i 5-FU/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 ukupnoga preživljenja (engl. *overall survival*, OS) između kombinacije oksaliplatina i 5-fluorouracila (5-FU)/folinske kiseline (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 terapijskog 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 terapijskog 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 terapijskog odgovora svakih 12 tjedana	NP*	23 (13-36)	NP*

*NP: nije primjenjivo

**Medijan preživljenja bez progresije bolesti (*median progression free survival – PFS*)/ Medijan vremena do progresije bolesti (*median time to progression- 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 =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 (*overall survival - OS*): FOLFOX4 prema LV5FU2

Medijan OS, Mjeseci (95%CI) ITT analiza	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin jedini lijek
Prva linija liječenja EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NP*
Log-rank p =0,12			
Ranije 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			
Ranije 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 oksaliplatin i 5-FU/FA osjetilo je značajno poboljšanje simptoma uzrokovanih bolešću u odnosu na one bolesnike koji su primali samo 5-FU/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 primarnoga karcinoma debeloga crijeva bolesnici su randomizirani na liječenje ili samo s 5-FU/FA (LV5FU2, N=1123 (B2/C = 448/675)) ili na kombinaciju oksaliplatina i 5-FU/FA (FOLFOX4, N=1123 (B2/C = 451/672)).

EFC 3313: 3-godišnje preživljenje bez simptoma bolesti (ITT analiza)* za ukupnu populaciju

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

Postotak 3-godišnjeg preživljenja bez simptoma 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 simptoma bolesti za kombinaciju oksaliplatin i 5-FU/FA (FOLFOX4) u odnosu na terapiju samo s 5-FU/FA (LV5FU2).

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

Stupanj bolesti	Stupanj II (Dukes B2)		Stupanj III (Dukes C)	
	Terapijska skupina		Terapijska skupina	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Postotak 3-godišnjeg preživljenja bez simptoma 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 preživljenje (ITT analiza):

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

Za FOLFOX4, odnosno LV5FU2 rezultati su bili 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).

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 liječenoj 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, tj. sve nevezane, djelatne i nedjelatne vrste platine, nakon dvosatne infuzije oksaliplatina u dozi od 130 mg/m² svaka tri tjedna tijekom 1 do 5 ciklusa i oksaliplatina u dozi od 85 mg/m² svaka dva tjedna tijekom 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	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/hr
------	---------------------------	--------------------------------	----------------	------------------------	------------------------	------------------------	----------------------	------------

85 mg/m² 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/m² 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. *Non-compartmental analysis*).

t_{1/2α}, t_{1/2β}, i t_{1/2γ}, određene su analizom odjeljaka (engl. *compartmental analysis*) (kombinacija ciklusa 1-3).

Po završetku dvosatne infuzije, 15% primijenjene platine nalazi se u sistemskoj cirkulaciji, a preostalih 85% se brzo 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/m² svaka dva tjedna ili od 130 mg/m² svaka tri tjedna i u toj je sredini stanje dinamičke postignuto u prvom ciklusu. Intervarijabilnost i intravarijabilnost općenito su male.

Biotransformacija

Smatra se da je biotransformacija *in vitro* rezultat neenzimatske razgradnje i nema dokaza o citokromom 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 diakvo-DACH vrste platine, identificirano je u sistemskoj 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 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/m² u kontrolnoj skupini s normalnom funkcijom bubrega (CL_{cr} > 80 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/m² u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{cr} < 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) 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 je 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 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 s 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, bubrezi, testisi, živčani sustav i srce. Toksičnost na ciljnim organima koja je zamijećena u životinja u skladu je s toksičnošću opaženom s drugim lijekovima koji sadržavaju platinu i drugim citotoksičnim lijekovima koji oštećuju DNK, a koriste se u liječenju zloćudnih bolesti u ljudi, s 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 (150 mg/m²), ljudi dobro podnosili. Neklinička ispitivanja 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 kancerogenim, iako se ispitivanja kancerogenosti nisu provodila.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onima koji su navedeni u dijelu 6.6. Oksaliplatin se može istovremeno primijeniti s folinskom kiselinom (FA) kroz Y-cijev, prema uputama za rukovanje navedenim u dijelu 6.6.

Ne miješati s alkalnim lijekovima ili otopinama, osobito ne s pripravcima 5-fluorouracila (5-FU) te folinske kiseline koji sadrže trometamol kao pomoćnu tvar i trometamol soli drugih djelatnih tvari. Alkalni lijekovi ili otopine mogu štetno djelovati na stabilnost oksaliplatina (vidjeti dio 6.6.).

Ne razrjeđivati oksaliplatin s fiziološkom ili drugim otopinama koje sadrže 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 kod istovremene primjene s folinskom kiselinom (FA)).

Ne koristite pribor za injiciranje koji sadrži aluminij.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon razrjeđivanja u 5%-tnoj otopini glukoze, dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je 24 sata na sobnoj temperaturi (15°C do 25°C) i u hladnjaku (2°C do 8°C).

S mikrobiološkog stajališta, otopinu za infuziju treba odmah primijeniti.

Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi 2°C–8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne zamrzavati. Čuvati na temperaturi ispod 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

40 ml koncentrata u bočici (prozirno staklo tip I) s klorobutilnim elastomernim čepom i aluminijskim prstenom s PP poklopcem. Svaka bočica može se pakirati u foliju i plastičnu posudu.

Veličina pakiranja: 1 bočica u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kao i pri primjeni drugih potencijalno toksičnih spojeva, oprez je potreban pri rukovanju i pripremi otopine oksaliplatina.

Upute za rukovanje

Medicinsko osoblje koje rukuje ovim citotoksičnim lijekom treba provesti sve mjere opreza kako bi zaštitilo onoga koji rukuje lijekom i njegovu okolinu.

Pripremu otopine za infuziju citotoksičnog lijeka treba obavljati posebno obučeno osoblje koje poznaje lijek s kojim rukuje, uz uvjete koji osiguravaju cjelovitost lijeka, mjere zaštite okoliša, osobito zaštite osoblja koje rukuje lijekovima, a u skladu s pravilima ustanove. Pripremanje treba biti u za to posebno određenom prostoru. Zabranjeno je pušiti, jesti ili piti u tom prostoru.

Osoblje treba biti prikladno opremljeno za rukovanje, prvenstveno treba imati kute s dugim rukavima, zaštitne maske, kape, zaštitne naočale, sterilne rukavice za jednokratnu primjenu, zaštitne prekrivače radnog prostora, spremnike i vreće za skupljanje otpada.

Rukovanje s izlučevinama i povraćenim sadržajem treba biti oprezno.

Trudnice treba upozoriti da izbjegavaju rukovanje citotoksičnim lijekovima.

Jednaki oprez je potreban pri rukovanju s oštećenim spremnikom i treba ga smatrati kontaminiranim otpadom. Kontaminirani otpad treba spaliti u prikladno označenim čvrstim spremnicima. Vidjeti dio "*Odlaganje otpada*".

Ako nerazrijeđeni oksaliplatin ili pripremljena otopina za infuziju dođe u dodir s kožom, treba je odmah dobro isprati vodom.

Ako nerazrijeđeni oksaliplatin ili pripremljena otopina za infuziju dođe u dodir sa sluznicom, treba je odmah dobro isprati vodom.

Posebna upozorenja pri primjeni

- NE koristite pribor za injiciranje koji sadrži aluminij.
- NE primjenjujte nerazrijeđeno.
- Samo se 5%-tna otopina glukoze smije koristiti za razrjeđivanje. NE koristite otopinu natrijeva klorida ili otopine koje sadrže kloride za pripremu ili razrjeđivanje infuzije.

- NE miješajte s drugim lijekovima u istoj vrećici za infuziju i NE primjenjujte istovremeno kroz istu infuzijsku cijev.
- NE miješajte s alkalnim lijekovima ili otopinama, osobito ne s pripravcima 5-fluorouracila (5-FU) te folinske kiseline (FA) koji sadrže trometamol kao pomoćnu tvar i trometamol soli drugih djelatnih tvari. Alkalni lijekovi ili otopine mogu štetno djelovati na stabilnost oksaliplatina.

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

Intravenska infuzija oksaliplatina 85 mg/m^2 u 250 ml do 500 ml 5%-tne otopine glukoze daje se istovremeno s intravenskom infuzijom folinske kiseline (FA) u 5%-tnoj otopini glukoze tijekom 2 do 6 sati, koristeći Y-cijev smještenu odmah uz mjesto infuzije.

Ova dva lijeka **NE** smiju se miješati u istoj infuzijskoj vrećici. Folinska kiselina ne smije sadržavati trometamol kao pomoćnu tvar i smije se razrijediti samo s izotoničnom 5%-tnom otopinom glukoze, nikada alkalnim otopinama ili otopinama natrijevog klorida ili otopinama koje sadrže kloride.

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

Oksaliplatin treba uvijek dati prije fluoropirimidina, odnosno 5-fluorouracila. Nakon primjene oksaliplatina, isperite infuzijsku cijev i tek onda primijenite 5-fluorouracil.

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

Koncentrat za otopinu za infuziju

Pregledati vizualno prije uporabe. Smije se koristiti samo bistra otopina bez vidljivih čestica.

Lijek je namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni koncentrat mora se ukloniti (vidjeti dio „*Odlaganje otpada*“).

Razrjeđivanje za intravensku infuziju

Uzmite traženu količinu koncentrata iz bočice/bočica i razrijedite s 250 ml do 500 ml 5%-tne otopine glukoze kako bi se dobila koncentracija oksaliplatina između $0,20 \text{ mg/ml}$ i $0,70 \text{ mg/ml}$. Raspon koncentracije u kojem je dokazana fizikalno-kemijska stabilnost oksaliplatina je od $0,20 \text{ mg/ml}$ do $2,0 \text{ mg/ml}$.

Primijenite intravenskom infuzijom.

Nakon razrjeđivanja u 5%-tnoj otopini glukoze, dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je 24 sata na sobnoj temperaturi (15°C do 25°C) i u hladnjaku (2°C do 8°C).

S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu infuziju treba primijeniti odmah.

Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi 2°C do 8°C , osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Pregledati vizualno prije uporabe. Smije se koristiti samo bistra otopina bez vidljivih čestica.

Lijek je namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Neiskorištena otopina za infuziju mora se ukloniti (vidjeti dio „*Odlaganje otpada*“).

NIKAD za razrjeđivanje ne koristite otopinu natrijevog klorida ili otopine koje sadrže kloride.

Kompatibilnost otopine oksaliplatina za infuziju testirana je na standardnim PVC setovima za infuziju.

Infuzija

Prethodna hidracija nije potrebna pri primjeni oksaliplatina.

Oksaliplatin razrijeđen u 250 ml do 500 ml 5%-tne otopine glukoze kako bi se dobila koncentracija ne manja od 0,20 mg/ml , mora se injicirati ili u perifernu venu ili centralnim venskim putem u trajanju od 2 do 6 sati. Kada se oksaliplatin primjenjuje s 5-fluorouracilom, infuzija oksaliplatina mora prethoditi primjeni 5-fluorouracila.

Odlaganje otpada

Neiskorišteni lijek kao i materijali korišteni za pripremanje, razrjeđivanje i primjenu moraju se uništiti u skladu sa standardnim procedurama primjerenim za citotoksične lijekove, a u skladu s propisima koji vrijede za postupanje s opasnim otpadom.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA PARALELNI UVOZ LIJEKA

Delecto Firmus d.o.o., Kutnjački put 18, 10 000 Zagreb, Hrvatska

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

HR-H-004755819

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

<Datum prvog odobrenja: 03. ožujka 2022.

<Datum posljednje obnove odobrenja: /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-.