

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Sinoxal 50 mg prašak za otopinu za infuziju
Sinoxal 100 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rekonstituirane otopine za infuziju sadrži 5 mg oksaliplatina.

50 mg bočica: Svaka bočica sadrži 50 mg oksaliplatina za rekonstituciju u 10 ml otapala.
100 mg bočica: Svaka bočica sadrži 100 mg oksaliplatina za rekonstituciju u 20 ml otapala.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Bijeli ili gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Oksaliplatin u kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU) i folinatnom kiselinom (FK) 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 te osobito zaštitu osoblja koje rukuje lijekom u skladu s bolničkim propisima. Priprema zahtijeva poseban prostor u kojem je zabranjeno pušiti, jesti ili piti.

Doziranje

SAMO ZA PRIMJENU U ODRASLIH OSOBA.

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

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

Doza se mora prilagoditi ovisno o 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/m² (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 bili povezani s napredovanjem bolesti i narušenim testovima jetrene funkcije na početku liječenja. Tijekom kliničkog razvoja se nije 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 primjenjuje 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 se uvijek primijeniti prije 5-fluorouracila (5-FU).

U slučaju ektravazacije, primjena se mora odmah prekinuti.

Upute za primjenu

Oksaliplatin se mora rekonstituirati, a otopina dalje razrijediti prije primjene. Za rekonstituciju i zatim za razrjeđivanje liofiliziranog lijeka smiju se koristiti samo preporučena otapala (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, što se dokazano 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 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 uz nadzor iskusnog onkologa.

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnike s blago 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 anamnezi imaju alergijske reakcije na druge lijekove koji sadrže platinu. U slučaju pojave anafilaktičkih manifestacija, infuzija se mora odmah prekinuti i započeti primjereno simptomatsko liječenje. Ponovna primjena oksaliplatina u tih je bolesnika kontraindicirana. Križne reakcije, ponekad smrtonosne, prijavljene su uz sve spojeve platine.

U slučaju ekstravazacije oksaliplatina, infuziju se mora odmah prekinuti i započeti uobičajeno lokalno simptomatsko liječenje.

Neurološki simptomi

Neurotoksičnost oksaliplatina mora se pomno nadzirati, pogotovo ako se primjenjuje istodobno s drugim lijekovima sa specifičnom neurološkom toksičnošću. Neurološki pregled mora se provesti 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 dizestezijska (vidjeti dio 4.8), sljedeća se infuzija oksaliplatina mora davati tijekom 6 sati.

Periferna neuropatija

Ako se pojave neurološki simptomi (parestezija, dizestezija), preporučena prilagodba doze oksaliplatina mora se temeljiti na trajanju i težini tih simptoma:

- ako simptomi traju dulje od 7 dana i ako uzrokuju tegobe, doza oksaliplatina u sljedećem ciklusu liječenja mora se smanjiti s 85 na 65 mg/m² (liječenje metastaza) ili na 75 mg/m² (adjuvantno liječenje).
- ako parestezija bez funkcionalnog oštećenja traje do sljedećeg ciklusa, sljedeća doza oksaliplatina mora se smanjiti s 85 na 65 mg/m² (liječenje metastaza) ili na 75 mg/m² (adjuvantno liječenje). Ako parestezija s funkcionalnim oštećenjem traje do sljedećeg ciklusa, liječenje oksaliplatinom mora se prekinuti.
- ako se nakon prekida liječenja ovi simptomi poboljšaju, može se razmotriti nastavak liječenja.

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

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS)

Slučajevi sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (engl. *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*, RPLS ili *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES) prijavljeni su u bolesnika koji su primali oksaliplatin u kombiniranoj kemoterapiji. RPLS je rijetko, reverzibilno neurološko stanje koje se brzo razvija te može uključivati napadaje, hipertenziju, glavobolju, konfuziju, sljepoću i druge vizualne i neurološke poremećaje (vidjeti dio 4.8). Dijagnoza RPLS-a se potvrđuje snimanjem mozga, po mogućnosti MR-om (magnetskom rezonancijom).

Imunosupresivni učinci/Povećana sklonost infekcijama

Primjena živih ili živih oslabljenih cjepiva u bolesnika imunokompromitiranih kemoterapeutičkim, može rezultirati ozbiljnim ili po 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.

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-fluorouracilom.

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 te prije svakog sljedećeg ciklusa.

Bolesnike se mora upozoriti o rizicima kao što su proljev/povraćanje, mukozitis/stomatitis i neutropenija nakon primjene oksaliplatina i 5-fluorouracila kako bi hitno mogli obavijestiti svog liječnika i dobiti primjereno liječenje. Ako se pojavi mukozitis/stomatitis sa ili bez neutropenije, sljedeći ciklus liječenja mora se odgoditi sve dok se mukozitis/stomatitis ne povuče na 1. stupanj ili niži i/ili dok broj neutrofila ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

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

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 $> 38,3^\circ\text{C}$ 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 na 65 mg/m² (metastatsko liječenje) ili na 75 mg/m² (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.).

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 smrtne 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 ulkus/gastrointestinalno krvarenje i perforacija

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

Jetra

U slučaju abnormalnih vrijednosti testova jetrene funkcije ili portalne hipertenzije koji očito nisu posljedica jetrenih metastaza, mora se uzeti u obzir mogućnost vrlo rijetkih slučajeva vaskularnih poremećaja jetre uzrokovanih lijekovima.

Trudnoća

Za primjenu kod trudnica vidjeti dio 4.6.

Plodnost

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

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

Kod bolesnika koji su primili jednokratnu dozu oksaliplatina od 85 mg/m² neposredno prije primjene 5-fluorouracila (5-FU), nije zamijećena promjena u razini izloženosti 5-fluorouracilu (5-FU). *In vitro* nije zamijećeno značajno istiskivanje oksaliplatina vezanog za proteine plazme uz sljedeće lijekove: eritromicin, salicilati, granisetron, paklitaksel i natrijev valproat.

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 pažljivo 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.).

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Za sada nema dostupnih podataka o sigurnosti primjene oksaliplatina kod trudnica. U ispitivanjima na životinjama zapažena je reproduktivna toksičnost. Stoga se ne preporučuje primjena oksaliplatina tijekom trudnoće i kod 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 koristiti tijekom liječenja te nastaviti u žena 4 mjeseca te 6 mjeseci u muškaraca nakon završetka liječenja.

Dojenje

Nije ispitivano izlučivanje u majčino mlijeko. Dojenje je kontraindicirano za vrijeme 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 od pojave omaglice, mučnine, povraćanja i drugih neuroloških simptoma koji utječu na hod i ravnotežu, liječenje može imati blagi ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Poremećaji vida, osobito prolazni gubitak vida (reverzibilan nakon prekida liječenja), mogu utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Stoga se bolesnike mora upozoriti na mogućnost utjecaja ovih simptoma na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Najčešće nuspojave koje su se javile pri liječenju oksaliplatinom u kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU)/folinatnom kiselinom (FK) su gastrointestinalne (proljevi, mučnina, povraćanje i mukozitis), hematološke (neutropenija, trombocitopenija) i neurološke (akutna i o dozi ovisna kumulativna periferna senzorna neuropatija). Sveukupno su ove nuspojave bile češće kad se oksaliplatin davao u kombinaciji s 5-fluorouracilom (5FU)/folinatnom kiselinom (FK) nego kad su se 5-fluorouracil (5-FU)/folinatna kiselina (FK) davali samostalno.

Učestalost navedena u donjoj tablici temelji se na podacima iz kliničkih ispitivanja u liječenju metastatske bolesti i adjuvantnom liječenju (na 416, odnosno 1108 bolesnika u skupini liječenoj oksaliplatinom + 5-FU/FK) te na podacima prikupljenim nakon stavljanja lijeka u promet.

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

Ostali detalji prikazani 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	-sepsa+		

<i>Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i</i>	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
		- neutropenijska 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 - hipokalijemija -hipernatrijemija	- dehidracija, hipokalcijemija	- metabolička acidoza		
Psihijatrijski poremećaji		- depresija - nesanica	- nervoza		
Poremećaji živčanog sustava*	- periferna senzorna neuropatija - senzorni poremećaji - dizgeuzija - glavobolja	- omaglica - motorni neuritis - meningizam		- dizartrija - sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS ili PRES) (vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji oka		- konjunktivitis - poremećaji vida		- prolazno smanjene oštrine vida - poremećaj 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			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	- dispneja - kašalj - epistaksa	- štucavica - plućna embolija		- intersticijska plućna bolest, ponekad smrtonosna - plućna fibroza**	
Poremećaji probavnog sustava*	- mučnina - proljev - povraćanje	- dispepsija - gastroezofagealni	- ileus - intestinalna opstrukcija	- kolitis uključujući proljev uzrokovan	

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
	- stomatitis/ mukozitis - bol u abdomenu - konstipacija	refluks - gastrointestinalno krvarenje - rektalno krvarenje		sa <i>Clostridium difficile</i> - pankreatitis	
Poremećaji jetre i žuči	povećane vrijednosti jetrenih enzima; povećana razina bilirubina u krvi			Vrlo rijetko: Sindrom sinusoidalne opstrukcije jetre (također poznat kao veno-okluzivna bolest jetre)	fokalna nodularna hiperplazija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	- poremećaj kože - alopecija	- ljuštenje kože (tj. sindrom šake i stopala) - eritematozni osip - osip - hiperhidroza - promjene na noktima			hipersenzitivni vaskulitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	- križobolja	- artralgiya - bol u kostima			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		- hematurija - dizurija - abnormalna učestalost mokrenja			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	- umor - vrućica+++ - astenija - bol - reakcija na mjestu primjene++++				

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Pretrage	- povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi - povišene vrijednosti bilirubina u krvi - povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze u krvi - povećanje tjelesne težine (adjuvantno liječenje)	- povišene vrijednosti kreatinina u krvi - gubitak tjelesne težine (liječenje metastaza)			
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		pad			

* Detalji se navode u daljnjem tekstu.

** Vidjeti dio 4.4.

+Česta neutropenijska sepsa, uključujući smrtno ishode.

++Vrlo česte alergije/alergijske reakcije, javljaju se uglavnom za vrijeme infuzije, ponekad mogu biti smrtonosne. Česte alergijske reakcije uključuju kožni osip (naročito urtikarija), konjunktivitis, rinitis. Česte anafilaktičke reakcije 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, tremor (nevoljno drhtanje) ili zbog infekcije (sa ili bez febrilne neutropenije) ili moguće putem imunološkog mehanizma.

++++Prijavljene su reakcije na mjestu primjene uključujući lokalnu bol, crvenilo, oticanje i trombozu. Ekstravazacija može također dovesti do lokalne boli i upale koja može biti teška i može dovesti do komplikacija, uključujući nekrozu, osobito ako se oksaliplatin primjenjuje infuzijom u perifernu venu (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji krvi i limfnog sustava:

Incidencija po bolesniku (%) i prema stupnju

Oksaliplatin i 5-FU/FK 85 mg/m²	Metastatsko liječenje			Adjuvantno liječenje		
	Svi stupnjevi	Stupanj 3	Stupanj 4	Svi stupnjevi	Stupanj 3	Stupanj 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 (>1/10000 do < 1/1 000)

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

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalošću

Hemolitičko-uremijski sindrom

Autoimuna pancitopenija

Pancitopenija

Sekundarna leukemija

Infekcije i infestacije:

Oksaliplatin i 5-FU/FK 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 učestalošću

Septički šok, uključujući smrtne ishode.

Poremećaji imunološkog sustava:

Incidencija alergijskih reakcija po bolesniku (%) i prema stupnju

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

Poremećaji živčanog sustava:

Neurološka toksičnost ovisi o dozi oksaliplatina. Uključuje perifernu senzornu neuropatiju, često izazvanu hladnoćom, obilježenu dizestezijom i/ili parestezijom udova sa ili bez grčeva. Ovi simptomi se pojavljuju u do 95% liječenih bolesnika. Trajanje ovih simptoma, koji se obično povlače između pojedinih ciklusa liječenja, povećava se s brojem ciklusa liječenja.

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

Takav funkcionalni poremećaj uključuje teškoće pri izvođenju 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% te za kumulativnu dozu od 1020 mg/m² (12 ciklusa) oko 20%.

U većini slučajeva se neurološki znaci i simptomi poboljšaju ili potpuno nestaju nakon prestanka liječenja. 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 perzistirajuće lokalizirane parestezije umjerenog intenziteta (2,3%) ili parestezije koje mogu utjecati na funkcionalnu aktivnost (0,5%).

Prijavljene 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 hipoestezija. Akutni sindrom faringolaringealne dizestezije javlja se u 1 - 2%

bolesnika i karakteriziran je subjektivnim osjećajem disfagije ili dispneje/osjećajem gušenja, bez objektivnog dokaza respiratornog distresa (bez cijanoze ili hipoksije) ili laringospazmom ili bronhospazmom (bez stridora ili piskanja). Premda se u ovim slučajevima daju antihistaminici i bronhodilatatori, simptomi su ubrzo povlače čak i bez liječenja. Produljenje trajanja infuzije za vrijeme sljedećih ciklusa pomaže smanjenju incidencije ovog sindroma (vidjeti dio 4.4). Povremeno se mogu pojaviti i drugi simptomi kao što su spazam vilice, mišićni spazam, mišićne nevoljne kontrakcije, trzanje mišića, mioklonus, abnormalna koordinacija, abnormalni hod, ataksija, poremećaji ravnoteže, stezanje u grlu ili u prsnom košu, pritisak, nelagoda, bol. Također može biti prisutna disfunkcija moždanih živaca ili se može pojaviti kao izolirani događaj kao što je ptoza, diplopija, afonija, disfonija, promuklost, ponekad opisano kao paraliza glasnica, abnormalni osjeti jezika ili dizartrija, ponekad opisana kao afazija, neuralgija trigeminusa, bol lica, bol oka, smanjena oštrina vida, poremećaji vidnog polja.

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

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalošću

Konvulzije

Ishemijski ili hemoragični cerebrovaskularni poremećaj

Srčani poremećaji

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalošću

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

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 sredoprsja:

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalošću

Laringospazam.

Pneumonija i bronhopneumonija, uključujući smrtno ishode.

Poremećaji probavnog sustava:

Incidencija po bolesniku (%) i po stupnju

Oksaliplatin i 5-FU/FK 85 mg/m ² svaka 2 tjedna	Metastatsko liječenje			Adjuvantno liječenje		
	Svi stupnjevi	Stupanj 3	Stupanj 4	Svi stupnjevi	Stupanj 3	Stupanj 4
mučnina	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
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 potentnim antiemetcima.

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

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalošću

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

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

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$):

Sindrom sinusoidne opstrukcije jetre, također poznat i kao veno-okluzivna bolest jetre, ili patološke pojave povezane s takvim poremećajem jetre, uključujući jetrenu peliozu, nodularnu regenerativnu hiperplaziju i perisinusoidalnu fibrozu. Kliničke manifestacije mogu biti portalna hipertenzija i/ili povišene transaminaze.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalošću
Rabdomioliza, uključujući i smrtne ishode (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$):

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalošću
Vaskulitis uzrokovan preosjetljivošću

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Simptomi

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

Liječenje

Mora se započeti s praćenjem 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 oksalatnom skupinom.

Oksaliplatin je jednostruki enantiomer, (*SP*-4-2)-[(1*R*,2*R*)-cikloheksan-1,2-diamin-*kN*, *kN'*][etanediato(2-)-*kO*¹, *kO*²] platina.

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

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

Ispitivanja mehanizma djelovanja oksaliplatina, koje do sada nije u potpunosti razjašnjeno, pokazuju da akva-derivati, koji nastaju biotransformacijom oksaliplatina, djeluju na DNA stvarajući unutarnje i vanjske poprečne veze, što za posljedicu ima prekid sinteze DNA te dovodi do citotoksičnog i protutumorskog djelovanja.

Djelotvornost oksaliplatina (85 mg/m² svaka dva tjedna) u kombinaciji s 5-fluorouracilom/folinatnom kiselinom (5-FU/FK) u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom, dokazana je u tri klinička ispitivanja:

- Kao prva linija liječenja, u usporednom ispitivanju EFC2962 faze III u dvije skupine bolesnika, 420 bolesnika randomizirano za liječenje ili samo s 5-FU/FK (LV5FU2, N=210) ili kombinacijom oksaliplatina s 5-FU/FK (FOLFOX4, N=210).
- Kod prethodno liječenih bolesnika, komparativno ispitivanje EFC4584 faze III u tri skupine bolesnika, 821 bolesnik kod kojih nije djelovala kombinacija irinotekana (CPT-11) + 5-FU/FK, randomiziranih za liječenje ili samo s 5-FU/FK (LV5FU2, N=275), samo oksaliplatinom (N=275), ili kombinacijom oksaliplatina s 5-FU/FK (FOLFOX4, N=271).
- Na kraju, nekontrolirano ispitivanje EFC2964 faze II uključivalo je bolesnike kod kojih nije djelovalo liječenje samo s 5-FU/FK, pa su liječeni kombinacijom oksaliplatina i 5-FU/FK (FOLFOX4, N=57).

U dva randomizirana klinička ispitivanja (EFC2962 s prvom linijom liječenja i EFC4584 u prethodno liječenih bolesnika) pokazana je značajno veća stopa odgovora i produženo preživljenje 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/FK.

U kliničkom ispitivanju 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-FU/FK nije bila statistički značajna.

Stopa odgovora FOLFOX4 prema LV5FU2

Stopa odgovora, % (CI=95%) Neovisni radiološki pregled ITT analiza	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin kao monoterapija
Prva linija liječenja EFC2962	22 (16-27)	49 (42-46)	NP*
Procjena terapijskog odgovora svakih 8 tjedana	P vrijednost = 0,0001		
Prethodno liječeni bolesnici EFC4584 (refraktorni na liječenje s CPT-11 + 5-FU/FK)	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Procjena terapijskog odgovora svakih 6 tjedana	P vrijednost < 0,0001		
Prethodno liječeni bolesnici EFC2964 (refraktorni na liječenje s 5-FU/FK)	NP*	23 (13-36)	NP*
Procjena terapijskog odgovora svakih 12 tjedana			

*NP: nije primjenjivo

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

H A L M E D
28 - 02 - 2023
O D O B R E N O

Medijan PFS/TTP, Mjeseci (CI=95%) Neovisni radiološki pregled ITT analiza	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin kao monoterapija
Prva linija liječenja EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NP*
Log-rank P vrijednost = 0,0003			
Prethodno liječeni bolesnici EFC4584 (TTP) (refraktorni na liječenje CPT-11 + 5- FU/FK)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
Log-rank P vrijednost < 0.0001			
Prethodno liječeni bolesnici EFC2964 (refraktorni na liječenje 5-FU/FK)	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 kao monoterapija
Prva linija liječenja EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NP*
Log-rank P vrijednost = 0,12			
Prethodno liječeni bolesnici EFC4584 (refraktorni na liječenje s CPT-11 + 5- FU/FK)	8,8 (7,3 – 9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
Log-rank P vrijednost = 0,09			
Prethodno liječeni bolesnici EFC2964 (refraktorni na liječenje s 5-FU/FK)	NP*	10,8 (9,3-12,8)	NP*

*NP: nije primjenjivo

Od prethodno liječenih bolesnika koji su na početku ispitivanja imali simptome (EFC4584), veći dio onih koji su primali oksaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinatna kiselina (FK) osjetilo je značajno poboljšanje simptoma uzrokovanih bolešću u odnosu na one bolesnike koji su primali samo 5-fluorouracil (5-FU)/folinatnu kiselinu (FK) (27,7% prema 14,6% p = 0,0033). U bolesnika koji nisu bili prethodno liječeni (EFC2962) nije nađena statistički značajna razlika u bilo kojem aspektu kvalitete života između dviju ispitivanih 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, komparativno kliničko ispitivanje faze III MOSAIC (EFC3313), uključivalo 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/FK (LV5FU2, N=1123 (B2/C = 448/675) ili na kombinaciju oksaliplatina i 5-FU/FK (FOLFOX4, N=1123 (B2/C = 451/672)).

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

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

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

Ispitivanje je pokazalo ukupnu značajnu prednost u 3-godišnjem preživljenju bez simptoma bolesti za kombinaciju oksaliplatina i 5-FU/FK (FOLFOX4) u odnosu na terapiju samo s 5-FU/FK (LV5FU2).

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

Stupanj bolesti	Stupanj II (Dukes B2)		Stupanj III (Dukes C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Ispitivana skupina	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Postotak 3-godišnjeg preživljenja 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 hazarda (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 bili praćeni barem 3 godine)

Ukupno preživljenje (ITT analiza):

U vrijeme analize 3-godišnjeg preživljavanja bez znakova bolesti, što je bio primarni ishod kliničkog ispitivanja MOSAIC, u skupini FOLFOX4 je još bilo živo 85,1% bolesnika, a u skupini LV5FU2 83,8%. To je pokazalo ukupno smanjenje rizika smrtnosti od 10% u korist skupini FOLFOX4, ali nije postignuta statistička značajnost (omjer hazarda= 0,90).

Za FOLFOX4, odnosno LV5FU2 rezultati su iznosili 92,2% prema 92,4% u podskupini sa stupnjem II (Dukes B2) (omjer hazarda= 1,01) i 80,4% prema 78,1% u podskupini sa stupnjem III (Dukes C) (omjer hazarda= 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

Apsorpcija i distribucija

Farmakokinetika pojedinačnih djelatnih sastojaka dosad nije utvrđena. Farmakokinetika ultrafiltrabilne platine, tj. sve nevezane, djelatne i nedjelatne vrste platine, nakon dvosatne infuzije od

130 mg/m² oksaliplatina svaka tri tjedna kroz 1 do 5 ciklusa i 85 mg/m² oksaliplatina svaka dva tjedna kroz 1 do 3 ciklusa bila je sljedeća:

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}	AUC ₀₋₄₈	AUC	t _{1/2α}	t _{1/2β}	t _{1/2γ}	V _{ss}	CL
	μ g/mL	μ g.h/mL	μ g.h/mL	h	h	h	L	L/h
85 mg/m² Srednja 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 je u 3. ciklusu (85 mg/m²) ili 5. ciklusu (130 mg/m²). Srednje vrijednosti AUC, V_{ss}, CL određene su u 1. ciklusu.

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 je prisutno u sistemskej cirkulaciji, a preostalih 85% se brzo raspođjeljuje u tkiva i izlučuje mokraćom. Ireverzibilno vezanje za crvene krvne stanice i plazmu rezultira poluvremenom života sličnom prirodnoj izmjeni crvenih krvnih stanica i albumina u serumu. Nije zapaženo nakupljanje platine u ultrafiltratu plazme nakon infuzije doze od 85 mg/m² svaka dva tjedna ili doze od 130 mg/m² svaka tri tjedna i stanje dinamičke ravnoteže je u toj sredini postignuto u prvom ciklusu. Intervarijabilnost i intravarijabilnost općenito su male

Biotransformacija

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

U bolesnika opksaliplatin podliježe opsežnoj biotransformaciji te se nepromijenjena djelatna tvar ne može detektirati u plazmatskom ultrafiltratu i nakon dvosatne infuzije. Nekoliko citotoksičnih produkata biotransformacije, uključujući monokloro-, dikloro- i diakvo-DACH vrste platine, identificirano je u sistemskej 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 te < 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 (PUF) AUC, AUC/doza platine i smanjenja ukupnog i bubrežnog CL i Vss, 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 Vss 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 oštećenja funkcije bubrega, 57% kod umjerenog oštećenja funkcije bubrega i 79% kod teškog oštećenja funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom.

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

Zabilježeno je povećanje beta poluvijeka plazmatskog ultrafiltrata (PUF) 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 opaženom kod životinja u skladu je s toksičnošću opaženoj s drugim lijekovima koji sadrže platinu i drugim citotoksičnim lijekovima koji oštećuju DNA, a koriste se u liječenju zloćudnih bolesti kod ljudi, uz izuzetak učinaka na srce. Učinci na srce zapaženi su samo u pasa i uključivali su elektrofiziološke poremećaje uz letalnu ventrikularnu fibrilaciju. Kardiotoksičnost se smatra specifičnom za pse, ne samo zato što je opažena samo u toj vrsti, nego zato što su doze slične letalnim kardiotoksičnim dozama z 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 dovodi do embrio-fetalne toksičnosti u štakora. Oksaliplatin se smatra vjerojatno kancerogenim, iako nisu provedena ispitivanja kancerogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat.

6.2 Inkompatibilnosti

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

- NE miješati s alkalnim lijekovima ili otopinama, osobito ne s 5-fluorouracilom, pripravcima folinatne kiseline koji sadrže trometamol kao pomoćnu tvar i solima trometamola drugih djelatnih tvari. Alkalni lijekovi ili otopine nepovoljno utječu na stabilnost oksaliplatina (vidjeti dio 6.6).
- NE rekonstituirati ili razrjeđivati s otopinama soli 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 koje se odnose na istodobnu primjenu s folinatnom kiselinom (FK)).
- NE rabiti pribor za injekciju koji sadrži aluminij.

6.3 Rok valjanosti

Originalno pakiranje:
4 godine.

Rekonstituirana otopina u originalnoj bočici:
Rekonstituiranu otopinu treba odmah razrijediti.

Pripremljena infuzija:

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja u 5% otopini glukoze, kemijska i fizikalna stabilnost otopine dokazana je tijekom 24 sata pri temperaturi od 2°C do 8°C.

S mikrobiološkog stajališta, otopina za infuziju mora se odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako su rekonstitucija/razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Za uvjete čuvanja rekonstituiranog i razrijeđenog lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (tip I) s brombutil gumenim zatvaračem i metalnom kapičom (aluminij) s polipropilen diskom.

Bočica se pakira sa ili bez zaštitnog plastičnog omota.

Veličine pakiranja:

1 bočica x 50 mg

1 bočica x 100 mg

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kao i kod svih potencijalno toksičnih spojeva, potreban je pojačan oprez pri rukovanju i pripremanju otopine oksaliplatina.

Upute za rukovanje

Zdravstveno osoblje koje rukuje ovim citotoksičnim lijekom 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 „Odlaganje“ ispod).

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

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

Posebne mjere opreza tijekom primjene

- NE SMIJE se koristiti pribor za injekciju koji sadrži aluminij.
- Lijek se NE SMIJE primjenjivati nerazrijeđen.
- Razrjeđivati samo s 5%-tnom otopinom glukoze (50 mg/ml). Za rekonstituciju ili razrjeđivanje infuzije NE SMIJU se koristiti otopina natrijeva klorida ili otopine koje sadrže kloride.
- NE SMIJE se miješati s bilo kojim drugim lijekovima u istoj vrećici za infuziju i primijeniti istodobno u istoj infuzijskoj liniji.
- NE SMIJE se miješati s alkalnim lijekovima ili otopinama, osobito ne s 5-fluorouracilom (5-FU), pripravcima folinatne kiseline koji sadrže trometamol kao pomoćnu tvar i solima trometamola drugih djelatnih tvari. Alkalni lijekovi ili otopine nepovoljno utječu na stabilnost oksaliplatina.

Upute za primjenu s folinatnom kiselinom (FK) (kao kalcijev folinat ili dinatrijev 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 folinatne kiseline (FK) u 5%-tnoj otopini glukoze tijekom 2 do 6 sati, koristeći Y-liniju smještenu neposredno ispred mjesta infuzije.

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

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

Oksaliplatin uvijek mora biti primijenjen prije fluoropirimidina – odnosno 5-fluorouracila (5-FU).

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

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

Rekonstitucija otopine

Za rekonstituciju otopine treba koristiti vodu za injekcije ili 5%-tnu otopinu glukoze:

- Za bočicu s 50 mg: dodati 10 ml otapala kako bi se dobila koncentracija oksaliplatina od 5 mg/ml.
- Za bočicu s 100 mg: dodati 20 ml otapala kako bi se dobila koncentracija oksaliplatina od 5 mg/ml.

Smiju se koristiti samo preporučena otapala.

Rekonstituirane otopine treba odmah razrijediti s 5%-tnom otopinom glukoze.

Pregledati vizualno prije uporabe. Smije se koristiti samo bistra otopina bez vidljivih čestica. Rekonstituirana otopina u kojoj se vide čestice ne smije se koristiti i treba je zbrinuti u skladu sa propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom.

Lijek je namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za citotoksične lijekove.

Razrjeđivanje za intravensku infuziju

Uzmite traženu količinu rekonstituirane otopine iz bočice/bočica i razrijedite s 250 ml do 500 ml 5%-tne otopine glukoze kako bi se dobila koncentracija oksaliplatina između 0,2 mg/ml i 0,7 mg/ml. Raspon koncentracije za koji je dokazana fizikalno-kemijska stabilnost oksaliplatina je između 0,2 mg/ml i 2 mg/ml.

Primijenite intravenskom infuzijom.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja u 5%-tnoj otopini glukoze, kemijska i fizikalna stabilnost otopine dokazana je za 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

S mikrobiološkog stajališta, otopina za infuziju mora se primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako su rekonstitucija/razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

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

Lijek je namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

NIKAD ne koristite natrijev klorid ili otopine koje sadrže klorid za rekonstituciju ili razrjeđivanje otopine.

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

Infuzija

Prethodna hidracija nije potrebna pri primjeni oksaliplatina.

Oksaliplatin rekonstituiran i razrijeđen u 250 do 500 ml 5%-tne otopine glukoze kako bi se dobila koncentracija veća od 0,2 mg/ml može se primijeniti u perifernu venu ili u centralni venski put tijekom 2 do 6 sati. Kada se oksaliplatin primjenjuje s 5-fluorouracilom, infuzija oksaliplatina mora prethoditi primjeni 5-fluorouracila.

Odlaganje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76-78
220 Hafnarfjordur
Island

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

HR-H-640588353

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25.05.2010.
Datum obnove odobrenja: 30.09.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. veljače 2023.