

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Oxaliplatin Kabi 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține oxaliplatină 5 mg.

10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conțin oxaliplatină 50 mg.

20 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conțin oxaliplatină 100 mg.

40 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conțin oxaliplatină 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține sodiu 0,00008 milimoli per ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede și incoloră, fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Oxaliplatină în asociere cu 5-fluorouracil (5-FU) și acid folic (AF) este indicată în:

- tratamentul adjuvant al neoplasmului de colon stadiul III (stadiul C conform clasificării Duke) după rezecția completă a tumorii primare;
- tratamentul neoplasmului colorectal metastazat.

4.2 Doze și mod de administrare

Prepararea soluțiilor injectabile de medicamente citotoxice trebuie să fie realizată de personal de specialitate instruit, care să dețină cunoștințe despre medicamentul utilizat, în condiții care să garanteze integritatea medicamentului, protecția mediului și, în special, protecția personalului care manipulează medicamentele, în conformitate cu regulile spitalului. Este nevoie de o zonă de preparare destinată acestui scop. În această zonă, este interzis fumatul și consumul alimentelor sau băuturilor (vezi pct. 6.6).

Doze

NUMAI PENTRU ADULȚI

Doza de oxaliplatină recomandată în tratamentul adjuvant este de 85 mg/m², administrată intravenos, repetată la intervale de 2 săptămâni, timp de 12 cicluri de tratament (6 luni).

Doza de oxaliplatină recomandată în tratamentul neoplasmului colorectal metastazat este de 85 mg/m², administrată intravenos, repetată la intervale de 2 săptămâni.

Dozele administrate trebuie ajustate în funcție de tolerabilitate (vezi pct. 4.4).

Oxaliplatina trebuie administrată întotdeauna înaintea fluoropirimidinelor, de exemplu 5-fluorouracil.

Oxaliplatina se administrează în perfuzie intravenoasă cu durată de 2 până la 6 ore, diluată în 250 până la 500 ml soluție de glucoză 5%, pentru a obține o concentrație cuprinsă între 0,20 mg/ml și 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml este concentrația maximă în practica clinică pentru o doză de oxaliplatină de 85 mg/m².

Oxaliplatina a fost administrată, în principal, în asociere cu regimuri de tratament care conțin 5-fluorouracil (5-FU) în perfuzie continuă. Pentru schemele de tratament de 2 săptămâni au fost utilizate regimuri de tratament cu 5-fluorouracil care combină administrarea în *bolus* cu perfuzia continuă.

Grupe speciale de pacienți

- Insuficiență renală:

Oxaliplatina nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3). La pacienți cu insuficiență renală moderată, tratamentul poate fi inițiat la doza recomandată uzual (vezi pct. 4.4). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară.

- Insuficiență hepatică:

În cadrul unui studiu de fază I care a inclus pacienți cu grade diferite de insuficiență hepatică, frecvența și severitatea tulburărilor hepatobiliare au părut a fi în legătură cu caracterul progresiv al bolii și cu valorile inițiale, anormale, ale testelor funcționale hepatice. În cadrul studiului clinic, nu au fost efectuate ajustări ale dozei în mod special, la pacienții cu valori anormale ale testelor funcționale hepatice.

- Copii și adolescenți:

Nu există indicație relevantă pentru utilizarea oxaliplatină la copii și adolescenți. Eficacitatea tratamentului cu oxaliplatină în monoterapie la copiii și adolescenții cu tumori solide nu a fost stabilită (vezi pct. 5.1).

- Vârstnici:

Nu a fost observată creșterea toxicității severe, atunci când oxaliplatina a fost utilizată în monoterapie sau în asociere cu 5-fluorouracil (5-FU) la pacienți cu vârsta peste 65 ani. În consecință, nu este necesară ajustarea dozei în mod special, la pacienții vârstnici.

Mod de administrare

Oxaliplatina se administrează în perfuzie intravenoasă.

Administrarea oxaliplatină nu necesită hiperhidratare.

Oxaliplatina, diluată în 250 până la 500 ml soluție de glucoză 5% pentru a obține o concentrație de minimum 0,2 mg/ml, trebuie administrată în perfuzie printr-o linie venoasă centrală sau într-o venă periferică, în decurs de 2 până la 6 ore. Perfuzia cu oxaliplatină trebuie să precedă întotdeauna administrarea 5-fluorouracilului.

În cazul extravazării, administrarea trebuie întreruptă imediat.

Instrucțiuni de utilizare:

Oxaliplatina trebuie diluată înainte de utilizare. Pentru diluarea concentratului pentru soluție perfuzabilă trebuie utilizată numai soluție de glucoză 5% (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Oxaliplatina este contraindicată la pacienți care:

- au un istoric cunoscut de hipersensibilitate la oxaliplatină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- alăptează;
- prezintă, înainte de inițierea primei cure terapeutice, mielosupresie evidențiată de numărul inițial al neutrofilelor $< 2 \times 10^9/l$ și/sau al trombocitelor $< 100 \times 10^9/l$;
- au neuropatie periferică senzitivă însoțită de deficit funcțional înainte de prima cură terapeutică;
- au insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min) (vezi pct. 5.2).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Oxaliplatina trebuie utilizată numai în secțiile specializate de oncologie și trebuie administrată sub supravegherea unui medic oncolog cu experiență.

Insuficiență renală

Ca urmare a datelor limitate privind siguranța la pacienți cu insuficiență renală moderată, administrarea trebuie luată în considerare numai după evaluarea corespunzătoare a raportului beneficiu/risc pentru pacient. În această situație, funcția renală trebuie monitorizată atent și doza trebuie ajustată în funcție de toxicitate.

Antecedente de reacții alergice

Pacienții cu antecedente de reacții alergice la compuși pe bază de platină, trebuie monitorizați pentru observarea simptomelor alergice. În cazul unei reacții de tip anafilactic la oxaliplatină, perfuzia trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament simptomatic adecvat. Reluarea administrării oxaliplatinei este contraindicată.

Extravazare

În cazul extravazării, perfuzia trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat tratamentul local simptomatic uzual.

Toxicitate neurologică

Toxicitatea neurologică a oxaliplatinei trebuie atent monitorizată, în special dacă se administrează în asocieră cu alte medicamente cu toxicitate neurologică specifică. Trebuie efectuat un examen neurologic înainte de fiecare administrare și, apoi, periodic.

Disestezie laringofaringiană

La pacienții la care apare disestezie laringofaringiană acută (vezi pct. 4.8), în timpul sau în orele de după perfuzia cu durată de 2 ore, următoarea perfuzie cu oxaliplatină trebuie administrată în decurs de 6 ore.

Simptome neurologice

Dacă apar simptome neurologice (parestezie, disestezie), ajustarea dozelor de oxaliplatină recomandate ulterior trebuie să țină cont de durata și severitatea acestor simptome:

- dacă simptomele durează mai mult de șapte zile și sunt supărătoare, următoarea doză de oxaliplatină trebuie scăzută de la 85 mg/m^2 la 65 mg/m^2 (în tratamentul neoplasmului metastazat) sau la 75 mg/m^2 (în tratamentul adjuvant);

- dacă paresteziile fără deficit funcțional persistă până la următorul ciclu terapeutic, următoarea doză de oxaliplatină trebuie scăzută de la 85 mg/m² la 65 mg/m² (în tratamentul neoplasmului metastazat) sau la 75 mg/m² (în tratamentul adjuvant);
- dacă paresteziile însoțite de deficit funcțional persistă până la următorul ciclu terapeutic, tratamentul cu oxaliplatină trebuie întrerupt;
- dacă aceste simptome se ameliorează după întreruperea tratamentului cu oxaliplatină, poate fi luată în considerare reluarea tratamentului.

Neuropatie senzitivă periferică

Pacienții trebuie informați cu privire la posibilitatea persistenței simptomelor de neuropatie periferică senzitivă după terminarea tratamentului. Paresteziile localizate moderate sau paresteziile care pot interfera cu activitățile funcționale pot persista până la 3 ani după încetarea tratamentului în terapia adjuvantă.

Sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile (SLPR)

Au fost raportate cazuri de sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR cunoscută și sub denumirea de SEPR, Sindromul encefalopatiei reversibile posterioare) la pacienți cărora li s-a administrat oxaliplatină în chimioterapia asociată. SLPR este o afecțiune neurologică rară, reversibilă, cu evoluție rapidă, care se poate manifesta prin crize convulsive, hipertensiune arterială, cefalee, confuzie, pierderea vederii și alte tulburări vizuale și neurologice (vezi pct. 4.8). Diagnosticul de SLPR se confirmă prin examinarea cu tehnici imagistice a creierului, preferabil prin RMN (Imagistică prin Rezonanță Magnetică Nucleară).

Toxicitate gastrointestinală

Toxicitatea gastrointestinală, care se manifestă prin greață și vărsături, necesită tratament antiemetic profilactic și/sau curativ (vezi pct. 4.8).

Diareea/vărsăturile severe pot determina deshidratare, ileus paralytic, obstrucție intestinală, hipokaliemie, acidoză metabolică și insuficiență renală, în special în cazul asocierii oxaliplatinei cu 5-fluorouracil.

Toxicitate hematologică

Dacă apar semne de toxicitate hematologică (număr de neutrofile < 1,5 x 10⁹/l sau număr de trombocite < 50 x 10⁹/l), administrarea următorului ciclu terapeutic trebuie amânată până când valorile analizelor hematologice revin la valori acceptabile. Înainte de inițierea tratamentului și înaintea fiecărui ciclu terapeutic ulterior, trebuie efectuată hemoleucograma completă.

Pacienții trebuie informați în mod corespunzător despre riscul apariției diareei/vărsăturilor, mucozitei/stomatitei și neutropeniei după administrarea oxaliplatinei în asociere cu 5-fluorouracil, astfel încât să se poată adresa de urgență medicului curant pentru măsurile terapeutice necesare.

Dacă apare mucozită/stomatită însoțită sau nu de neutropenie, următorul ciclu terapeutic trebuie amânat până la remisia mucozitei/stomatitei la gradul 1 sau mai puțin și/sau până când numărul neutrofilelor este ≥ 1,5 x 10⁹/l.

În cazul administrării oxaliplatinei în asociere cu 5-fluorouracil (cu sau fără acid folinic), trebuie să se aplice ajustările uzuale ale dozei în funcție de toxicitatea 5-fluorouracilului.

Dacă apar diaree de gradul 4, neutropenie de gradul 3-4 (numărul neutrofilelor < 1,0 x 10⁹/l), trombocitopenie de gradul 3-4 (numărul trombocitelor < 50 x 10⁹/l), doza de oxaliplatină trebuie scăzută de la 85 mg/m² la 65 mg/m² (în tratamentul neoplasmului metastazat) sau la 75 mg/m² (în tratamentul adjuvant), asociat oricărei reduceri necesare a dozei de 5-fluorouracil.

Simptome respiratorii

În cazul apariției unor simptome respiratorii inexplicabile, cum sunt tuse neproductivă, dispnee, raluri sau infiltrate pulmonare evidențiate radiologic, tratamentul cu oxaliplatină trebuie întrerupt până când investigațiile pulmonare ulterioare exclud pneumopatia interstițială sau fibroza pulmonară (vezi pct. 4.8).

Toxicitate hepatică

În cazul unor rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice sau în cazul hipertensiunii portale, care nu este determinată în mod evident de metastaze hepatice, trebuie avute în vedere cazuri foarte rare de tulburări vasculare hepatice induse de medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (0,002 mg) per ml, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La pacienți cărora li s-a administrat o doză unică de 85 mg/m² oxaliplatină imediat înainte de administrarea de 5-fluorouracil, nu au fost observate modificări ale nivelului de expunere la 5-fluorouracil.

In vitro, nu s-a observat deplasarea semnificativă a oxaliplatinei de pe situsurile de legare ale proteinelor plasmatică, de către următoarele medicamente: eritromicină, salicilați, granisetron, paclitaxel și valproat de sodiu.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Până în prezent, nu sunt disponibile date privind siguranța administrării medicamentului la femeile gravide. În studii la animale, a fost observată toxicitate asupra funcției de reproducere. În consecință, nu se recomandă administrarea oxaliplatinei în timpul sarcinii și nici femeilor aflate la vârsta fertilă care nu folosesc metode contraceptive.

Administrarea oxaliplatinei trebuie să fie luată în considerare numai după evaluarea raportului beneficiu/risc pentru făt și numai cu consimțământul pacientei.

Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu oxaliplatină și trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente. În studiile preclinice au fost observate efecte genotoxice ale oxaliplatinei. Ca urmare, pacienților de sex masculin tratați cu oxaliplatină li se recomandă să nu procreze în timpul tratamentului și timp de 6 luni după tratament și să solicite informații privind conservarea spermei înainte de tratament.

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Trebuie folosite metode contraceptive adecvate în timpul și după încetarea tratamentului timp de 4 luni pentru femei și 6 luni pentru bărbați.

Alăptarea

Nu a fost studiată excreția oxaliplatinei în laptele uman. Alăptarea este contraindicată pe durata terapiei cu oxaliplatină.

Fertilitatea

Oxaliplatina poate determina infertilitate, care poate fi ireversibilă (vezi pct. 4.4).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, deoarece tratamentul cu oxaliplatină poate determina creșterea riscului de apariție a amețelilor, stării de greață și vărsăturilor și a altor simptome neurologice care afectează mersul și

echilibrul, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată ușor până la moderat.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse ale administrării oxaliplatiniei în asociere cu 5-fluorouracil/acid folinic (5-FU/AF) au fost cele gastrointestinale (diaree, greață, vărsături și mucozită), hematologice (neutropenie, trombocitopenie) și neurologice (neuropatie periferică senzitivă după doză unică și după doze repetate). Global, aceste evenimente adverse au fost mai frecvente și mai severe în cazul asocierii oxaliplatiniei cu 5-FU/AF decât în cazul tratamentului cu 5-FU/AF în monoterapie.

Frecvențele raportate în tabelul de mai jos sunt rezultate din studiile clinice în care oxaliplatină a fost administrată în indicațiile neoplasm metastazat și tratament adjuvant (care au inclus 416, respectiv 1108 pacienți, în brațul de tratament cu oxaliplatină + 5-FU/AF) și din experiența de după punerea pe piață.

Frecvențele din acest tabel sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Detaliile suplimentare sunt prezentate după tabel.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări*	- Infecție	- Rinită - Infecție a căilor respiratorii superioare - Sepsis neutropenic			
Tulburări hematologice și limfatice*	- Anemie - Neutropenie - Trombocitopenie - Leucopenie - Limfopenie	- Neutropenie febrilă		- Trombocitopenie autoimună - Anemie hemolitică	- Pancitopenie autoimună
Tulburări ale sistemului imunitar*	- Alergie/reacții alergice [†]				
Tulburări metabolice și de nutriție	- Anorexie - Hipokaliemie - Valori anormale ale glicemiei - Valori anormale ale natremiei	- Deshidratare	- Acidoză metabolică		
Tulburări psihice		- Depresie - Insomnie	- Nervozitate		
Tulburări ale sistemului	- Neuropatie senzitivă	- Amețeli - Nevrită		- Dizartrie - Sindrom de	

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
nervos*	periferică - Tulburări senzoriale - Disgeuzie - Cefalee	motorie - Meningism		leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR sau SEPR)** (vezi pct. 4.4)	
Tulburări oculare		- Conjunctivită - Tulburări de vedere	- Pierdere tranzitorie a vederii (reversibilă după întreruperea tratamentului)	- Scădere tranzitorie a acuității vizuale - Tulburări ale câmpului vizual - Nevrită optică	
Tulburări acustice și vestibulare			- Ototoxicitate	- Surditate	
Tulburări vasculare	- Epistaxis	- Hemoragie - Hiperemie a feței - Tromboză venoasă profundă - Embolie pulmonară			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	- Dispnee - Tuse	- Sughit		- Pneumopatie interstițială - Fibroză pulmonară**	
Tulburări gastrointestinale*	- Greăță - Diaree - Vărsături - Stomatită/mucozită - Durere abdominală - Constipație	- Dispepsie - Reflux gastro-esofagian - Hemoragie gastrointestinală - Rectoragie	- Ileus - Obstrucție intestinală	- Colită incluzând diaree cu <i>Clostridium difficile</i> - Pancreatită	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	- Afecțiuni cutanate - Alopecie	- Exfoliere cutanată (adică sindromul mână-picior) - Erupecie eritematoasă tranzitorie - Erupecie cutanată tranzitorie - Hiperhidroză - Afecțiuni ale unghiilor			- Vasculită de hipersensibilitate

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	- Durere de spate	- Artralгии - Dureri osoase			
Tulburări renale și ale căilor urinare		- Hematurie - Disurie - Frecvență anormală a micțiunilor - Creșterea creatininemiei			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	- Fatigabilitate - Febră ⁺⁺ - Astenie - Durere - Reacții la locul de perfuzare ⁺⁺⁺ - Frisoane				
Tulburări hepatobiliare	- Creștere a valorilor plasmaticice ale enzimelor hepatice - Creștere a bilirubinemiei				
Investigații diagnostice	- Creșterea valorilor serice ale fosfatazei alcaline - Creșterea valorilor serice ale lactatdehidrogenazei - Creștere ponderală (în tratamentul adjuvant)	- Scădere ponderală (în tratamentul neoplasmului metastazat)			

* Vezi punctul de mai jos pentru detalii

** Vezi pct. 4.4

+ Alergii/reacții alergice foarte frecvente, care apar în principal în timpul perfuzării, fiind uneori letale. Reacțiile alergice frecvente includ erupție cutanată tranzitorie, în special urticarie, conjunctivită și rinită. Reacțiile anafilactice și anafilactoide frecvente includ bronhospasm, angioedem, hipotensiune arterială, senzație de durere retrosternală și șoc anafilactic. **La administrarea oxaliplatiniei, a fost raportată și apariția hipersensibilității întârziate, după ore sau chiar zile de la perfuzie.**

⁺⁺ Foarte frecvent febră, frisoane (tremurături), cauzate de infecții (cu sau fără neutropenie febrilă) sau posibil prin mecanism imunologic.

⁺⁺⁺ Au fost raportate reacții la locul de perfuzare, incluzând durere locală, eritem, edem și tromboză. Extravazarea poate produce durere și inflamație locale care pot fi severe și care pot determina

complicații, inclusiv necroză, în special când oxaliplatină este perfuzată într-o venă periferică (vezi pct. 4.4).

Toxicitate hematologică

Incidența la pacienți (%), în funcție de grad

Oxaliplatină și 5-FU/AF 85 mg/m ² la intervale de 2 săptămâni	Tratamentul neoplasmului metastazat			Tratament adjuvant		
	Toate gradele	Gr. 3	Gr. 4	Toate gradele	Gr. 3	Gr. 4
Anemie	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropenie	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocitopenie	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Neutropenie febrilă	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Sepsis neutropenic	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Reacții adverse după punerea pe piață, cu frecvență necunoscută
Sindrom hemolitic-uremic

Reacții alergice:

Incidența la pacienți (%), în funcție de grad

Oxaliplatină și 5-FU/AF 85 mg/m ² la intervale de 2 săptămâni	Tratamentul neoplasmului metastazat			Tratament adjuvant		
	Toate gradele	Gr 3	Gr 4	Toate gradele	Gr 3	Gr 4
Reacții alergice/Alergii	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Sistemul nervos:

Toxicitatea neurologică limitează doza de oxaliplatină. Aceasta constă în neuropatie senzitivă periferică caracterizată prin disestezie și/sau parestezie la nivelul extremităților însoțită sau nu de crampe, frecvent declanșate de frig. Aceste simptome apar la până la 95% din pacienții tratați. Durata acestor simptome, care, de regulă, regresează între ciclurile terapeutice, crește odată cu numărul acestor cicluri.

Apariția durerilor și/sau a unei tulburări funcționale reprezintă indicații, în funcție de durata simptomelor, pentru ajustarea dozei sau chiar pentru întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Această tulburare funcțională include dificultăți în executarea unor mișcări fine și este o consecință posibilă a deficitului senzorial. Pentru o doză cumulativă de 850 mg/m² (10 cicluri), riscul de apariție a simptomelor persistente este de aproximativ 10%, și de 20% pentru o doză cumulativă de 1020 mg/m² (12 cicluri terapeutice).

În majoritatea cazurilor, semnele și simptomele neurologice se atenuază sau dispar complet la întreruperea tratamentului. În tratamentul adjuvant al neoplasmului de colon, la 6 luni după întreruperea tratamentului, 87% dintre pacienți prezentau simptome ușoare sau nu prezentau niciun simptom. După o perioadă de monitorizare de până la 3 ani, aproximativ 3% dintre pacienți au prezentat fie parestezie locală persistentă de intensitate medie (2,3%), fie parestezie care poate interfera cu activitățile funcționale (0,5%).

Au fost raportate tulburări neurosenzitive acute (vezi pct. 5.3). Acestea debutează în primele ore după administrare și apar frecvent ca urmare a expunerii la frig. De regulă, acestea se manifestă sub formă de parestezie, disestezie și hipoestezie tranzitorii. La 1% până la 2% dintre pacienți, apare un sindrom acut de disestezie faringo-laringiană caracterizat prin senzații subiective de disfagie sau dispnee/senzație de sufocare, fără nicio dovadă obiectivă de insuficiență respiratorie (fără cianoză sau

hipoxie) sau de laringospasm sau bronhospasm (fără stridor sau wheezing). Deși în aceste cazuri au fost administrate antihistaminice și bronhodilatatoare, simptomele sunt rapid reversibile chiar și în absența tratamentului. Prolungirea duratei perfuziei ajută la reducerea incidenței acestui sindrom (vezi pct. 4.4). Ocazional, au fost observate și alte simptome, incluzând spasm mandibular/spasme musculare/contractii musculare involuntare/mişcări musculare convulsive/mioclonie, anomalii de coordonare/tulburări ale mersului/ataxie/tulburări de echilibru, senzații de constricție/presiune/disconfort/durere toracică sau faringiană. În plus, pot fi asociate disfuncții ale nervilor cranieni sau, de asemenea, pot apărea evenimente izolate, cum sunt ptoză, diplopie, afonie/disfonie/răgușeală, uneori descrise ca paralizie a corzilor vocale, senzații anormale la nivelul limbii sau dizartrie, uneori descrise ca afazie, nevralgie trigeminală/durere facială/durere oculară, scăderea acuității vizuale, tulburări ale câmpului vizual.

În timpul tratamentului cu oxaliplatină au fost raportate și alte simptome neurologice cum sunt dizartrie, pierdere a reflexelor osteo-tendinoase și semnul Lhermitte. Au fost raportate cazuri izolate de nevrită optică.

Toxicitate digestivă:

Incidența la pacienți (%), în funcție de grad

Oxaliplatină și 5-FU/AF 85 mg/m ² la intervale de 2 săptămâni	Tratamentul neoplasmului metastazat			Tratament adjuvant		
	Toate gradele	Gr. 3	Gr. 4	Toate gradele	Gr. 3	Gr. 4
Greață	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Diaree	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Vărsături	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mucozită/Stomatită	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Este indicată profilaxia și/sau tratamentul cu antiemetice puternice.

Diareea/vărsăturile severe pot determina deshidratare, ileus paralytic, obstrucție intestinală, hipokaliemie, acidoză metabolică și insuficiență renală, în special în cazul asocierii oxaliplatină cu 5-fluorouracil (5-FU) (vezi pct. 4.4).

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare (≤ 1/10000):

Sindrom de obstrucție a canalelor sinusoide de la nivel hepatic, cunoscut, de asemenea, ca hepatopatie veno-ocluzivă sau manifestări patologice determinate de astfel de afecțiuni ale ficatului, incluzând *peliosis hepatis*, hiperplazie nodulară regenerativă, fibroză perisinusoidală. Manifestările clinice pot consta în hipertensiune portală și/sau creșterea valorilor serice ale transaminazelor.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte rare (≤ 1/10000):

Necroză tubulară acută, nefrită interstițială acută și insuficiență renală acută.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478-RO
Tel: +4 0757 117 259
Fax: +4 021 316 34 97
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu este cunoscută existența unui antidot în cazul intoxicației cu oxaliplatină.

Simptome

În caz de supradozaj, se anticipează exacerbarea reacțiilor adverse.

Abordare terapeutică

Trebuie inițiată monitorizarea parametrilor hematologici și administrat tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antineoplazice, compuși ai platinei, codul ATC: L01XA03.

Oxaliplatina este un medicament antineoplazic care aparține unei clase noi de compuși pe bază de platină, în care atomul de platină formează un complex cu 1,2 diaminociclohexan ("DACH") și o grupare oxalat.

Oxaliplatina este un enantiomer unic, cis-[oxalato(trans-1-1,2-DACH) platină].

Oxaliplatina prezintă un spectru larg, atât de citotoxicitate *in vitro*, cât și în ceea ce privește activitatea antineoplazică *in vivo* asupra unei varietăți de sisteme de modele tumorale, inclusiv modele de neoplasm colorectal uman. De asemenea, oxaliplatina prezintă activitate atât *in vitro*, cât și *in vivo*, asupra diverselor modele rezistente la cisplatină.

Prin asocierea cu 5-fluorouracil a fost observată o acțiune citotoxică sinergică atât *in vitro*, cât și *in vivo*.

Mecanism de acțiune

Studii asupra mecanismului de acțiune a oxaliplatinei, deși acesta nu este pe deplin elucidat, arată faptul că hidroderivații rezultați din metabolizarea oxaliplatinei interacționează cu ADN-ul pentru a forma legături atât inter-, cât și intracatenare, rezultând întreruperea sintezei ADN, ceea ce determină efecte citotoxice și antineoplazice.

La pacienți cu neoplasm colorectal metastatic, eficacitatea oxaliplatinei (85 mg/m² repetat la intervale de două săptămâni) asociată cu 5-fluorouracil/acid folic (5-FU/AF) este raportată în trei studii clinice:

- În cazul tratamentului de primă linie, în studiul EFC2962, de fază III, comparativ, cu 2 brațe de tratament, au fost repartizați randomizat 420 pacienți, tratați fie cu 5-FU/AF în monoterapie (LV5FU2, N=210), fie cu oxaliplatină asociată cu 5-FU/AF (FOLFOX4, N=210).
- La pacienții tratați anterior, în studiul EFC4584, de fază III, comparativ, cu 3 brațe de tratament, au fost repartizați randomizat 821 pacienți refractari la asocierea irinotecan (CPT-11) + 5-FU/AF, tratați fie cu 5-FU/AF în monoterapie (LV5FU2, N=275), fie cu oxaliplatină în monoterapie (N=275), fie cu oxaliplatină asociată cu 5-FU/AF (FOLFOX4, N=271).

- În final, studiul EFC2964, necontrolat, de fază II a inclus pacienți refractari la 5-FU/AF în monoterapie, care au fost tratați cu oxaliplatină în asociere cu 5-FU/AF (FOLFOX4, N=57).

Eficacitate și siguranță clinică

Cele două studii clinice randomizate, EFC2962 ca tratament de primă linie și EFC4584 care a inclus pacienți tratați anterior, au demonstrat o rată de răspuns semnificativ mai mare și prelungirea supraviețuirii fără progresia bolii (SFP)/timpului până la progresia bolii (TPP), comparativ cu 5-FU/AF în monoterapie. În studiul EFC4584, efectuat la pacienți tratați anterior, refractari, diferența privind supraviețuirea globală mediană (SG) dintre asocierea de oxaliplatină și 5-FU/AF comparativ cu monoterapia cu 5-FU/AF nu a atins valori semnificative statistice.

Rata de răspuns sub tratament cu FOLFOX4 comparativ cu LV5FU2

Rata de răspuns % (Î=95%) Control radiologic independent cu analiză ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatină în monoterapie
Tratament de primă linie EFC2962 Evaluarea răspunsului la intervale de 8 săptămâni	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
Valoarea p = 0,0001			
Pacienți tratați anterior EFC4584 (refractari la CPT-11 + 5-FU/AF) Evaluarea răspunsului la intervale de 6 săptămâni	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Valoarea p < 0,0001			
Pacienți tratați anterior EFC2964 (refractari la 5-FU/AF) Evaluarea răspunsului la intervale de 12 săptămâni	NA*	23 (13-36)	NA*

* NA: Nu este cazul

Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP)/Timpul median până la progresia bolii (TPP)

FOLFOX4 comparativ cu LV5FU2

Valoarea mediană a SFP/TPP, Luni (Î=95%) Analiză ITT cu examinare radiologică independentă	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatină în monoterapie
Tratament de primă linie EFC2962 (SFP)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
Valoarea logaritmică a lui p = 0,0003			
Pacienți tratați anterior EFC4584 (TPP) (refractari la CPT-11 + 5-FU/AF)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
Valoarea logaritmică a lui p < 0,0001			
Pacienți tratați anterior EFC2964 (refractari la 5-FU/AF)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

* NA: nu este cazul

Valoarea mediană a supraviețuirii globale (SG) sub tratament cu FOLFOX4 comparativ cu LV5FU2

Valoarea mediană a SG Luni (Î=95%) Analiză ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatină în monoterapie
Tratament de primă linie EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
	Valoarea logaritmică a lui p = 0,12		
Pacienți tratați anterior EFC4584 (refractari la CPT-11 + 5-FU/AF)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Valoarea logaritmică a lui p = 0,09		
Pacienți tratați anterior EFC2964 (refractari la 5-FU/AF)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

* NA: nu este cazul

La pacienții tratați anterior (EFC4584), care erau inițial simptomatici, un procent mai mare dintre cei tratați cu oxaliplatină și 5-FU/AF au prezentat o ameliorare semnificativă a simptomelor determinate de afecțiune, comparativ cu cei tratați cu 5-FU/AF în monoterapie (27,7% comparativ cu 14,6%, $p < 0,0033$).

La pacienții netratați anterior (EFC2962), între cele două grupuri nu s-a observat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește calitatea vieții. Cu toate acestea, scorurile de evaluare a calității vieții au fost, în general, mai mari în brațul de control, în ceea ce privește starea de sănătate generală și durerea, și mai mici în brațul de tratament cu oxaliplatină, în ceea ce privește greața și vărsăturile.

În tratamentul adjuvant, în studiul comparativ de fază III MOSAIC (EFC3313) au fost repartizați randomizat 2246 pacienți (899 în stadiul II/ Duke B2 și 1347 în stadiul III/ Duke C) după rezecția completă a tumorii primare de colon și tratați fie cu 5-FU/AF în monoterapie (LV5FU2 N=1123, (B2/C)=448/675), fie cu oxaliplatină în asociere cu 5-FU/AF (FOLFOX4 N=1123, (B2/C)=451/672).

EFC 3313, supraviețuire după 3 ani fără semne de boală (analiză ITT)* pentru populația globală

Brațul de tratament	LV5FU2	FOLFOX4
Procent de supraviețuire după 3 ani fără semne de boală (Î=95%)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Riscul relativ (Î=95%)	0,76 (0,64-0,89)	
Valoarea logaritmică stratificată	p=0,0008	

* urmărirea mediană timp de 44,2 luni (toți pacienții urmăriți timp de cel puțin 3 ani)

Studiul a demonstrat un avantaj global semnificativ în ceea ce privește supraviețuirea după 3 ani fără semne de boală în favoarea asocierii de oxaliplatină și 5-FU/AF (FOLFOX4) față de monoterapia cu 5-FU/AF (LV5FU2).

EFC 3313, supraviețuire după 3 ani fără semne de boală (analiză ITT)* în funcție de stadiul bolii

Stadiul pacientului	Stadiul II (Duke B2)		Stadiul III (Duke C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Procent de supraviețuire la 3 ani fără semne de boală (Î=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)
Riscul relativ (Î=95%)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	

Valoarea logaritmică	p=0,151	p=0,002
-----------------------------	---------	---------

* urmărirea mediană timp de 44,2 luni (toți pacienții urmăriți timp de cel puțin 3 ani)

Supraviețuirea globală (analiză ITT):

În momentul analizei supraviețuirii după 3 ani fără semne de boală, care a fost criteriul principal de evaluare a studiului MOSAIC, 85,1% dintre pacienți erau încă în viață în brațul de tratament FOLFOX4, comparativ cu 83,8% în brațul de tratament LV5FU2. Aceasta se interpretează printr-o reducere globală de 10% a riscului de deces în favoarea FOLFOX4, fără a avea o semnificație statistică (risc relativ = 0,90). Procentele au fost 92,2 %, comparativ cu 92,4 % la subgrupul din Stadiul II (Duke B2) (risc relativ = 1,01) și 80,4 %, comparativ cu 78,1 % la subgrupul din Stadiul III (Duke C) (risc relativ = 0,87), pentru FOLFOX4, respectiv LV5FU2.

Oxaliplatina în monoterapie a fost evaluată la copii și adolescenți în cadrul a 2 studii de fază I (69 pacienți) și 2 studii de fază II (166 pacienți). În total, au fost tratați 235 pacienți (cu vârsta cuprinsă între 7 luni și 22 de ani), având tumori solide. Eficacitatea administrării oxaliplatinii în monoterapie la copii și adolescenți nu a fost stabilită.

Ambele studii de fază II au fost întrerupte din cauza lipsei de răspuns terapeutic.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Farmacocinetica individuală a compușilor activi nu a fost determinată. Farmacocinetica platinei ultrafiltrabile, reprezentând un amestec al tuturor speciilor de platină nelegate, active și inactive, după administrarea unei perfuzii cu oxaliplatină cu durata de două ore în doză de 130 mg/m² la intervale de trei săptămâni timp de 1 până la 5 cicluri și oxaliplatină în doză de 85 mg/m² la intervale de două săptămâni timp de 1 până la 3 cicluri este prezentată în continuare:

Rezumatul estimărilor parametrilor farmacocinetici ai platinei în ultrafiltrat după administrarea de doze repetate de oxaliplatină de 85 mg/m² la intervale de două săptămâni sau de 130 mg/m² la intervale de trei săptămâni

Doză	C _{max}	ASC ₀₋₄₈	ASC	t _{1/2α}	t _{1/2β}	t _{1/2γ}	V _{ss}	Cl
	μg/ml	μg.h/ml	μg.h/ml	h	h	h	l	l/h
85 mg/m²								
Medie	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
DS	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m²								
Medie	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
DS	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Valorile medii ale ASC₀₋₄₈ și C_{max} au fost determinate în ciclul 3 (85 mg/m²) sau ciclul 5 (130 mg/m²).

Valorile medii ale ASC, V_{ss}, Cl și Cl_{R0-48} au fost determinate în ciclul 1.

Valorile C_{final}, C_{max}, ASC, ASC₀₋₄₈, V_{ss} și Cl au fost determinate prin analiză necompartimentală.

Valorile t_{1/2α}, t_{1/2β}, și t_{1/2γ} au fost determinate prin analiză compartimentală (ciclurile 1-3 combinate).

Distribuție

După administrarea unei perfuzii cu durata de 2 ore, 15% din platina administrată este prezentă în circulația sistemică, restul de 85% fiind distribuită rapid în țesuturi sau eliminată în urină. Legarea ireversibilă de eritrocite și proteine plasmatice determină un timp de înjumătățire plasmatică pe aceste suporturi apropiat de turn-over-ul fiziologic al hematiilor și al albuminei serice. Nu a fost observată

acumularea în ultrafiltratul plasmatic în urma administrării a 85 mg/m² la intervale de două săptămâni sau 130 mg/m² la intervale de trei săptămâni și starea de echilibru a fost atinsă la ciclul 1 în această matrice. Variabilitatea inter- și intraindividuală este, în general, mică.

Metabolizare

Se consideră că metabolizarea *in vitro* este rezultatul degradării neenzimatice și nu există dovezi privind metabolizarea inelului diaminociclohexan (DACH) mediată de citocromul P450.

Oxaliplatina este metabolizată în proporție mare la pacienți și nu a fost detectat medicament nemetabolizat în ultrafiltratul plasmatic la sfârșitul administrării unei perfuzii cu durata de 2 ore. Câțiva produși de metabolizare citotoxici, inclusiv speciile de platină monocloro-, dicloro- și dihidro-DACH au fost ulterior identificați în circulația sistemică împreună cu un număr de conjugați inactivi.

Eliminare

Platina este excretată predominant în urină, eliminându-se, în principal, în primele 48 ore după administrare.

Până în ziua a 5-a, aproximativ 54% din doza totală s-a regăsit în urină și < 3% în materiile fecale.

Efectul insuficienței renale asupra distribuției oxaliplatinei a fost studiat la pacienți cu diferite grade ale insuficienței renale.

Oxaliplatina a fost administrată într-o doză de 85 mg/m² la grupul de control, cu o funcție renală normală ($Cl_{cr} > 80$ ml/min, n=12) și la pacienți cu insuficiență renală ușoară ($Cl_{cr} = 50$ până la 80 ml/min, n=13) și moderată ($Cl_{cr} = 30$ până la 49 ml/min, n=11) și într-o doză de 65 mg/m² la pacienți cu insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ ml/min, n=5). Expunerea mediană a fost de 9, 4, 6, respectiv 3 cicluri de tratament, iar datele farmacocinetice la ciclul 1 au fost obținute de la 11, 13, 10, respectiv 4 pacienți.

S-a înregistrat o creștere a ASC, ASC/doză a platinei din ultrafiltratul plasmatic (UFP) și o scădere a valorilor totale și renale ale Cl și V_{SS}, cu o agravare a insuficienței renale în grupul (mic) de pacienți cu insuficiență renală severă: estimarea punctuală (Î 90%) a rapoartelor medii estimate dintre starea renală și funcția renală normală pentru ASC/doză au fost de 1,36 (1,08, 1,71) la pacienții cu insuficiență renală ușoară, 2,34 (1,82, 3,01) la cei cu insuficiență renală moderată, respectiv 4,81 (3,49, 6,64) la cei cu insuficiență renală severă.

Eliminarea oxaliplatinei este corelată semnificativ cu clearance-ul creatininei. Valoarea totală a Cl platinei din UFP a fost de 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) și 0,21 (0,15, 0,29), iar pentru V_{SS} a fost de 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) și 0,27 (0,20, 0,36), la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și respectiv severă. Prin urmare, clearance-ul total al platinei din UFP s-a redus cu 26% la pacienții cu insuficiență renală ușoară, cu 57% la pacienții cu insuficiență renală moderată și cu 79% la pacienții cu insuficiență renală severă, comparativ cu pacienții cu funcția renală normală.

Clearance-ul renal al platinei din UFP s-a redus cu 30% la pacienții cu insuficiență renală ușoară, cu 65% la pacienții cu insuficiență renală moderată și cu 84% la pacienții cu insuficiență renală severă, comparativ cu pacienții cu funcția renală normală.

S-a înregistrat o creștere a timpului de înjumătățire plasmatică beta al platinei din UFP proporțională cu creșterea gradului de insuficiență renală, în special la grupul cu insuficiență renală severă. În pofida numărului mic de pacienți cu insuficiență renală severă, aceste date ridică motive de îngrijorare la pacienții cu insuficiență renală severă și trebuie luate în considerare atunci când li se prescrie oxaliplatină pacienților cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Organele țintă ale speciilor non-clinice (șoareci, șobolani, câini și/sau maimuțe) studiate în cadrul unor studii în care s-au administrat doze unice sau repetate au inclus măduva osoasă, tractul gastrointestinal, rinichii, testiculele, sistemul nervos și inima. Toxicitatea la nivelul organului țintă observată la animale este concordantă cu cea produsă de alte medicamente care conțin platină și care afectează ADN,

medicamente citotoxice utilizate în tratamentul neoplasmelor la om, cu excepția efectelor produse la nivelul inimii. Efectele asupra inimii au fost observate numai la câini și au inclus tulburări electrofiziologice cu fibrilație ventriculară cu efect letal. Cardiotoxicitatea este considerată ca fiind specifică la câini, nu numai din cauza faptului că a fost observată numai la câini, dar și pentru că doze similare celor care au produs cardiotoxicitate letală la câini (150 mg/m²) au fost bine tolerate la om. Studii preclinice care au utilizat neuroni senzitivi de șobolan sugerează că simptomele neurosenzitive acute determinate de oxaliplatină pot implica interacțiunea cu canalele de Na⁺ voltaj-dependente.

Oxaliplatina a avut efecte mutagene și clastogene în cadrul sistemelor de teste efectuate la mamifere și a produs toxicitate embriofetală la șobolani. Oxaliplatina este considerată a avea potențial carcinogen, deși nu au fost efectuate studii de carcinogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid succinic
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Medicamentul diluat nu trebuie amestecat cu alte medicamente în aceeași pungă cu soluție perfuzabilă sau prin aceeași linie de perfuzare. Respectând instrucțiunile de utilizare de la pct. 6.6, oxaliplatina poate fi administrată concomitent cu acidul folinic (AF), dacă se utilizează o linie de perfuzare în Y.

- A NU se amesteca cu medicamente sau soluții alcaline, în special 5-fluorouracil (5-FU), acid folinic (AF) care conțin ca excipient trometamol și săruri de trometamol ale altor substanțe active. Medicamentele sau soluțiile alcaline vor afecta negativ stabilitatea oxaliplatinei (vezi pct. 6.6).
- A NU se dilua oxaliplatina cu soluție salină izotonă sau alte soluții care conțin ioni de clor (inclusiv clorură de calciu, potasiu sau sodiu).
- A NU se amesteca cu alte medicamente în aceeași pungă sau linie de perfuzare (vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni privind administrarea concomitentă cu acid folinic).
- A NU se utiliza echipamente de perfuzare care conțin aluminiu.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După diluare în soluție de glucoză 5%, stabilitatea fizico-chimică înainte de utilizare a fost demonstrată pentru 24 ore la 2°-8°C și pentru 6 ore la 15°C-25°C. Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat.

Dacă nu este utilizată imediat, perioada și condițiile de păstrare înainte de administrare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C și 6 ore la temperaturi cuprinse între 15°C și 25°C, cu excepția cazului când diluarea a avut loc în condiții de asepsie controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră de tip I, prevăzut cu dop clorobutilic și capsă din aluminiu (verde), conținând 10 ml concentrat. Flacoanele pot fi ambalate cu sau fără folie protectoare din plastic.

Flacon din sticlă incoloră de tip I, prevăzut cu dop clorobutilic și capsă din aluminiu (albastră), conținând 20 ml concentrat. Flacoanele pot fi ambalate cu sau fără folie protectoare din plastic.

Flacon din sticlă incoloră de tip I, prevăzut cu dop clorobutilic și capsă din aluminiu (roșie), conținând 40 ml concentrat. Flacoanele pot fi ambalate cu sau fără folie protectoare din plastic.

Mărimi de ambalaj: cutie cu un flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Instrucțiuni speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Similar altor substanțe cu potențial toxic, trebuie manifestată precauție la manipularea și prepararea soluțiilor de oxaliplatină.

Instrucțiuni de manipulare

Manipularea acestui medicament citotoxic de către asistenta medicală sau personalul medical necesită toate măsurile de precauție pentru a garanta protecția celor care îl manipulează și a mediului.

Prepararea soluțiilor injectabile de medicament citotoxic trebuie efectuată de personal specializat, instruit, care are cunoștințe despre medicamentul utilizat, în condiții care să garanteze integritatea medicamentului, protejarea mediului și, în special, protejarea personalului care manipulează medicamentele, în conformitate cu politica spitalului. Este necesară existența unui spațiu de preparare rezervat acestui scop. În acest spațiu, este interzis fumatul și consumul de alimente sau băuturi.

Personalul trebuie să aibe la dispoziție echipament de manipulare corespunzător, în special halate cu mâneci lungi, măști de protecție, bonete, ochelari de protecție, mănuși de unică folosință sterile, materiale de protecție a zonei de lucru, recipiente și saci de colectare pentru deșeuri.

Excrețiile și conținutul vărsăturilor trebuie manipulate cu atenție.

Femeile gravide trebuie atenționate să evite manipularea medicamentelor citotoxice.

Orice recipient deteriorat trebuie tratat cu aceleași precauții și considerat deșeu contaminat. Deșeurile contaminate trebuie incinerate în containere rigide adecvate, etichetate corespunzător. Vezi capitolul de mai jos "Eliminare".

În cazul în care concentratul de oxaliplatină sau soluția perfuzabilă intră în contact cu tegumentele, acestea se vor spăla imediat cu apă din abundență.

În cazul în care concentratul de oxaliplatină sau soluția perfuzabilă intră în contact cu mucoasele, acestea se vor spăla imediat cu apă din abundență.

Precauții speciale pentru administrare:

- A NU se utiliza pentru injectare dispozitive care conțin aluminiu;
- A NU se administra nediluat;
- a se utiliza ca solvent numai soluție de glucoză 5%. A NU se reconstitui sau dilua pentru perfuzare cu soluție de clorură de sodiu sau alte soluții care conțin cloruri;

- A NU se amesteca cu alte medicamente în aceeași pungă de perfuzie și A NU se administrează simultan cu alte medicamente prin aceeași linie de perfuzare;
- A NU se amesteca cu medicamente sau soluții alcaline, în special care conțin 5-fluorouracil (5-FU), acid folinic (AF), care conțin ca excipient trometamol sau săruri de trometamol ale altor substanțe active. Medicamentele sau soluțiile alcaline vor afecta în mod negativ stabilitatea oxaliplatinei.

Instrucțiuni privind administrarea în asociere cu acid folinic (AF) (sub formă de folinat de calciu sau folinat disodic)

Perfuzia intravenoasă cu oxaliplatină 85 mg/m² diluată în 250 până la 500 ml soluție de glucoză 5% se administrează concomitent cu acid folinic (AF) în perfuzie intravenoasă în soluție de glucoză 5%, pe durata a 2 până la 6 ore, utilizând o linie de perfuzare în Y, plasată imediat înaintea locului de perfuzare.

Aceste două medicamente nu trebuie amestecate în aceeași pungă cu soluție perfuzabilă. Acidul folinic nu trebuie să conțină trometamol ca excipient și trebuie diluat numai cu soluție izotonă de glucoză 5%, niciodată cu soluții alcaline sau clorură de sodiu sau soluții care conțin cloruri.

Instrucțiuni privind administrarea în asociere cu 5-fluorouracil

Oxaliplatina trebuie întotdeauna administrată înaintea fluoropirimidinelor, adică 5-fluorouracil.

După administrarea oxaliplatinei, spălați linia de perfuzare și, apoi, administrați 5-fluorouracil.

Pentru informații suplimentare despre medicamentele care pot fi administrate concomitent cu oxaliplatina, a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului al medicamentului respectiv.

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Inspectați vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule în suspensie.

Medicamentul este destinat unei singure utilizări. Orice cantitate din concentrat neutilizată trebuie aruncată (vezi mai jos pct. "Eliminare").

Diluarea în vederea administrării în perfuzie intravenoasă

Extrageți cantitatea de soluție concentrată necesară din flacon (flacoane) și, apoi, diluați cu 250 ml până la 500 ml soluție de glucoză 5% pentru a obține o concentrație de oxaliplatină cuprinsă între 0,20 mg/ml și 0,70 mg/ml. Intervalul de concentrații la care a fost demonstrată stabilitatea fizico-chimică a oxaliplatinei este de 0,20 mg/ml până la 2,0 mg/ml.

Se administrează prin perfuzare intravenoasă.

După diluarea în soluție de glucoză 5%, stabilitatea fizico-chimică a fost demonstrată pentru 24 de ore, la 2-8°C și pentru 6 ore, la 15-25°C. Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioada și condițiile de păstrare înaintea administrării sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C și 6 ore, la temperaturi cuprinse între 15°C și 25°C, cu excepția cazului când diluarea s-a efectuat în condiții de asepsie controlate și validate.

Inspectați vizual soluția înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule în suspensie.

Medicamentul este destinat unei singure utilizări. Orice cantitate de soluție neutilizată trebuie eliminată (vezi mai jos pct. "Eliminare").

Nu utilizați **NICIODATĂ** pentru diluare soluție de clorură de sodiu sau soluții care conțin cloruri.

Compatibilitatea soluției perfuzabile de oxaliplatină a fost testată cu truse de administrare reprezentative, pe bază de PVC.

Administrarea în perfuzie

Administrarea oxaliplatinei nu necesită hidratarea anterioară.

Oxaliplatina diluată în 250 până la 500 ml soluție de glucoză 5% pentru a obține o concentrație de minimum 0,2 mg/ml, trebuie perfuzată fie printr-o linie venoasă centrală, fie într-o venă periferică, în decursul a 2 până la 6 ore. Atunci când oxaliplatina este administrată în asociere cu 5-fluorouracil, perfuzia cu oxaliplatină trebuie să precedă administrarea 5-fluorouracil.

Eliminare

Resturile de medicament, precum și toate materialele utilizate la diluare și administrare, trebuie distruse în conformitate cu procedurile standard ale spitalului aplicabile medicamentelor citotoxice, cu respectarea reglementărilor în vigoare privind eliminarea deșeurilor periculoase.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Fresenius Kabi România S.R.L.
Strada Fânarului nr. 2A, 500464 Brașov, România
Telefon: +40 268 40 62 60
Fax: +40 268 40 62 63
e-mail: office@fresenius-kabi.ro

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10109/2017/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Aprilie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2018