

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Oxaliplatin Accord 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 conține oxaliplatină 50 mg.

20 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține oxaliplatină 100 mg.

40 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține oxaliplatină 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile, cu pH-ul cuprins între 3,5 și 6,5 și osmolaritatea între 125 osmol/l. și 175 osmol/l.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

- tratamentul adjuvant al cancerului de colon în stadiul III (stadiul C în clasificarea Duke) după o rezecție completă a tumorii primare;
- tratamentul cancerului colo-rectal metastazat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

NUMAI PENTRU ADULȚI

Doza recomandată de oxaliplatină în tratamentul adjuvant este de 85 mg/m² administrată pe cale intravenoasă, repetată la intervale de 2 săptămâni pe durata a 12 cicluri (6 luni).

Doza recomandată de oxaliplatină în tratamentul cancerului colo-rectal metastazat este de 85 mg/m² administrată pe cale intravenoasă, repetată la intervale de 2 săptămâni până la apariția semnelor de progresie a bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Doza trebuie ajustată în funcție de tolerabilitate (vezi pct. 4.4).

Oxaliplatină trebuie întotdeauna administrată înaintea fluoropirimidinelor – și anume 5-fluorouracil.

Oxaliplatină, concentrat pentru soluție perfuzabilă este administrată ca 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

între 0,2 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.

Oxaliplatină, concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost utilizată, în principal, în asociere cu 5-fluorouracil, administrată în perfuzie continuă. Pentru regimurile de tratament de 2 săptămâni a fost utilizată o schemă de tratament cu 5-fluorouracil care combină administrarea în bolus cu perfuzia continuă.

Grupe speciale de pacienți

- Insuficiență renală

Oxaliplatină nu trebuie administrată la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, doza recomandată de oxaliplatină este de 85 mg/m² (vezi pct. 4.4 și 5.2).

- 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 apărut ca fiind legate de caracterul progresiv al bolii și de valorile inițiale ale testelor privind funcția hepatică. În timpul evoluției clinice nu au fost făcute ajustări ale dozei, specifice pentru pacienții cu valori anormale ale funcției hepatice.

- Pacienți vârstnici

Nu a fost observată nicio creștere a toxicității severe atunci când oxaliplatină a fost utilizată în monoterapie sau în asociere cu 5-fluorouracil la pacienții cu vârsta peste 65 de ani. În consecință, nu este necesară o ajustare a dozei specifică la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Nu există date relevante cu privire la utilizarea oxaliplatinei la copii și adolescenți. Eficacitatea oxaliplatinei în monoterapie la copii și adolescenți cu tumori solide nu a fost stabilită (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Oxaliplatină, concentrat pentru soluție perfuzabilă este administrată în perfuzie intravenoasă.

Administrarea oxaliplatinei, concentrat pentru soluție perfuzabilă nu necesită hiperhidratare.

Oxaliplatină, concentrat pentru soluție perfuzabilă este diluată în 250 până la 500 ml soluție de glucoză 5% pentru a obține o concentrație nu mai mică de 0,2 mg/ml și trebuie perfuzată pe o linie venoasă centrală sau într-o venă periferică pe o perioadă de 2 până la 6 ore. Perfuzia de oxaliplatină trebuie întotdeauna să preceadă administrarea de 5-fluorouracil.

În cazul extravazării, administrarea trebuie întreruptă imediat.

Instrucțiuni de utilizare

Oxaliplatină, concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluată înainte de utilizare. La diluarea concentratului se va utiliza ca solvent numai soluția de glucoză 5% (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Oxaliplatină este contraindicată pacienților care:

- au hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

- alăptează.
- au mielosupresie înainte de începerea primei cure terapeutice, evidențiată de valori inițiale ale neutrofilelor $< 2 \times 10^9/l$ și/sau ale trombocitelor $< 100 \times 10^9/l$.
- au neuropatie senzorială periferică cu deficit funcțional, anterioară primei cure terapeutice.
- 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, concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie utilizată doar în departamentele specializate de oncologie și trebuie administrată sub supravegherea unui medic oncolog cu experiență.

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată trebuie atent monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse, iar doza trebuie ajustată în funcție de toxicitate (vezi pct. 5.2).

Reacții de hipersensibilitate

Pacienții cu antecedente de manifestări alergice la alți compuși care conțin platină trebuie supravegheați în mod special. În cazul apariției unei manifestări de tip anafilactic, perfuzia trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament simptomatic adecvat. Repetarea administrării oxaliplatinei la acești pacienți este contraindicată. Au fost raportate reacții încrucișate, uneori letale, la toți compușii care conțin platină.

În cazul extravazării oxaliplatinei, perfuzia trebuie întreruptă imediat și trebuie început tratamentul simptomatic local corespunzător.

Simptome neurologice

Toxicitatea neurologică a oxaliplatinei trebuie atent monitorizată, în special dacă se administrează în asocieră cu alte medicamente cu toxicitate neurologică specifică. O examinare neurologică trebuie efectuată înainte de fiecare administrare și apoi în mod periodic.

La pacienții care dezvoltă 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 să fie administrată în 6 ore.

Neuropatie periferică

Dacă apar simptome neurologice (parestezie, disestezie), ajustarea dozei de oxaliplatină recomandată ulterior, trebuie să se bazeze pe durata și severitatea acestor simptome:

- Dacă simptomele durează mai mult de șapte zile și sunt supărătoare, următoarea doză de oxaliplatină, trebuie redusă de la 85 la 65 mg/m² (în tratamentul cancerului metastatic) sau 75 mg/m² (în tratamentul adjuvant).
- Dacă parestezia fără deficit funcțional persistă până la următorul ciclu terapeutic, următoarea doză de oxaliplatină, trebuie redusă de la 85 la 65 mg/m² (în tratamentul cancerului metastatic) sau 75 mg/m² (în tratamentul adjuvant).
- Dacă parestezia cu deficit funcțional persistă până la următorul ciclu terapeutic, tratamentul cu oxaliplatină trebuie întrerupt.
- Dacă aceste simptome se atenuează după întreruperea terapiei cu oxaliplatină, poate fi luată în considerare reluarea terapiei.

Pacienții trebuie informați asupra posibilității persistenței simptomelor de neuropatie senzorială periferică după terminarea tratamentului. Parestezia moderată localizată sau parestezia care ar putea interferă cu activitățile funcționale poate persista până la 3 ani după încetarea tratamentului în terapia adjuvantă.

Sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile (SLPR)

Au fost raportate cazuri de pacienți tratați cu oxaliplatină în combinație cu chimioterapie care au prezentat Sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile (SLPR). SLPR este o afecțiune neurologică rară, reversibilă, cu evoluție rapidă, care poate include convulsii, hipertensiune arterială, cefalee, confuzie, orbire și alte tulburări vizuale și neurologice (vezi pct. 4.8). Diagnosticul de SLPR necesită confirmare prin imagistică cerebrală, de preferință prin RMN (Rezonanță Magnetică Nucleară).

Greață, vărsături, diaree, deshidratare și modificări hematologice

Toxicitatea gastro-intestinală, manifestată sub formă de greață și vărsături, necesită tratament antiemetic profilactic și/sau curativ (vezi pct. 4.8).

Diareea severă/emeza pot determina deshidratare, ileus paralic, ocluzie intestinală, hipokaliemie, acidoză metabolică și insuficiență renală, în special în cazul asocierii oxaliplatinei cu 5-fluorouracil .

În cazul tratamentului cu oxaliplatină, au fost raportate cazuri de ischemie intestinală, inclusiv cu evoluție letală. Dacă apare ischemie intestinală, trebuie întrerupt tratamentul cu oxaliplatină și inițiate măsuri adecvate (vezi pct. 4.8).

Dacă apare toxicitate hematologică (neutrofile $< 1,5 \times 10^9/l$ sau trombocite $< 50 \times 10^9/l$), administrarea următorului ciclu terapeutic trebuie amânată până când valorile analizelor hematologice revin la valori acceptabile. Înainte de începerea terapiei și înainte fiecărui ciclu terapeutic ulterior, trebuie făcută o hemoleucogramă completă. Efectele mielosupresive pot fi aditive celor determinate de chimioterapia concomitentă. Pacienții cu mielosupresie severă și persistentă au un risc crescut de complicații infecțioase. La pacienții tratați cu oxaliplatină au fost raportate sepsis, sepsis neutropenic și șoc septic, inclusiv cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). Dacă apare oricare dintre aceste reacții adverse, administrarea oxaliplatinei trebuie întreruptă.

Pacienții trebuie informați în mod corespunzător despre riscul de diaree/emeză, mucozită/stomatită și neutropenie după administrarea oxaliplatinei și 5-fluorouracilului (5-FU), astfel încât să poată contacta de urgență medicul curant pentru a lua măsurile terapeutice necesare.

Dacă apare mucozită/stomatită cu sau fără neutropenie, următorul ciclu terapeutic trebuie amânat până la remisia mucozitei/stomatitei la gradul 1 sau mai puțin și/sau până când numărul neutrofilelor este $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Pentru oxaliplatina asociată cu 5-fluorouracilul (cu sau fără acid folic(AF)), ar trebui să se aplice ajustările dozei uzuale pe baza toxicității 5-fluorouracilului.

Dacă apar diaree de gradul 4, neutropenie de gradul 3-4 (numărul neutrofilelor $< 1,0 \times 10^9/l$), neutropenie febrilă (febră de etiologie necunoscută, fără infecție documentată clinic sau microbiologic, cu valoarea absolută a numărului neutrofilelor $< 1,0 \times 10^9/l$, o singură valoare a temperaturii mai mare de $38,3^\circ C$ sau o temperatură mai mare de $38^\circ C$ persistentă mai mult de o oră) sau trombocitopenie de gradul 3-4 (numărul trombocitelor $< 50 \times 10^9/l$), doza de oxaliplatină trebuie redusă de la 85 la 65 mg/m^2 (în tratamentul cancerului metastatic) sau 75 mg/m^2 (în tratamentul adjuvant), suplimentar oricărei reduceri necesare a dozei de 5-fluorouracil.

Afectare pulmonară

În cazul 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 o boală pulmonară interstițială (vezi pct. 4.8).

Tulburări hematologice

Sindromul hemolitic-uremic (SHU) este o reacție adversă (cu frecvență necunoscută) care pune în pericol viața. Oxaliplatina trebuie întreruptă la apariția primelor semne de anemie hemolitică microangiopatică, cum sunt scăderea rapidă a valorilor hemoglobinei și trombocitopenie

concomitentă, creșterea valorilor bilirubinemiei, creatininemiei, uremiei, sau LDH (lactat dehidrogenazei). Este posibil ca insuficiența renală să nu fie reversibilă la întreruperea tratamentului și poate fi necesară dializa.

În asociere cu tratamentul cu oxaliplatină, a fost raportată apariția coagulării intravasculare diseminate (CID), inclusiv cu evoluție letală. Dacă apare CID, trebuie întrerupt tratamentul cu oxaliplatină și trebuie administrat tratamentul adecvat (vezi pct. 4.8). Trebuie luate măsuri de precauție la pacienții cu afecțiuni care se asociază cu CID, cum sunt infecțiile, sepsisul, etc.

Prelungirea intervalului QT

Prelungirea intervalului QT poate duce la creșterea riscului de aritmii ventriculare, inclusiv de torsada vârfurilor, care pot fi letale (vezi pct. 4.8). Înainte de și după administrarea oxaliplatinei, intervalul QT trebuie monitorizat cu atenție, în mod regulat. Trebuie luate măsuri de precauție la pacienții cu antecedente sau cu predispoziție pentru prelungirea intervalului QT și la cei cu dezechilibre electrolitice, cum sunt hipokaliemia, hipocalcemia sau hipomagneziemia.

Rabdomioliză

La pacienții tratați cu oxaliplatină, a fost raportată rabdomioliză, inclusiv cazuri cu evoluție letală. În cazul apariției de dureri sau edeme musculare, asociate cu slăbiciune, febră sau urină hiperchromă, trebuie întrerupt tratamentul cu oxaliplatină. Dacă se confirmă prezența rabdomiolizei, trebuie luate măsurile adecvate. Se recomandă prudență în cazul în care se administrează concomitent cu oxaliplatină medicamente asociate cu rabdomioliză (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Ulcer gastro-intestinal/Ulcer gastro-intestinal asociat cu hemoragie și perforație

Tratamentul cu oxaliplatină poate provoca ulcer gastro-intestinal și posibile complicații, cum sunt hemoragia și perforația gastro-intestinale, care pot fi letale. În caz de ulcer gastro-intestinal, trebuie întrerupt tratamentul cu oxaliplatină și trebuie luate măsurile adecvate (vezi pct. 4.8).

Afectare hepatică

În caz de rezultate anormale ale testelor funcției hepatice sau de hipertensiune portală, care nu sunt determinate în mod evident de metastaze hepatice, trebuie avute în vedere cazuri foarte rare de tulburări vasculare hepatice induse de medicament.

Efecte imunopresoare/susceptibilitate crescută la infecții

Administrarea unor vaccinuri vii sau vii atenuate pacienților imunocompromiși de agenți chimioterapeutici poate cauza infecții grave sau fatale. Imunizarea cu un vaccin viu trebuie evitată la pacienții cărora li se administrează oxaliplatină. Pot fi administrate vaccinuri cu tulpină omorâtă sau inactivată; totuși, răspunsurile la administrarea acestor vaccinuri pot fi diminuate.

Sarcină

Pentru utilizarea la femei gravide, vezi pct. 4.6.

Fertilitate

În studiile preclinice au fost observate efecte genotoxice ale oxaliplatinei. Prin urmare, pacienților bărbați tratați cu oxaliplatină li se recomandă să nu procreze în timpul tratamentului și până la 6 luni după tratament și să solicite informații privind conservarea spermei înainte de tratament, deoarece oxaliplatină poate determina infertilitate care poate fi ireversibilă.

Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu oxaliplatină și trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție (vezi pct. 4.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La pacienții cărora li s-a administrat o doză unică de 85 mg/m² de oxaliplatină, imediat înainte de administrarea de 5-fluorouracil, nu a fost observată nicio modificare a nivelului de expunere la 5-fluorouracil.

In vitro, nu s-a observat o deplasare semnificativă a oxaliplatinei de pe situsurile de legare ale proteinelor plasmatiche, de către următoarele substanțe: eritromicină, salicilați, granisetron, paclitaxel și valproat de sodiu.

Se recomandă prudență atunci când tratamentul cu oxaliplatină se administrează concomitent cu alte medicamente cunoscute că determină prelungirea intervalului QT. În cazul asocierii cu astfel de medicamente, trebuie monitorizat cu atenție intervalul QT (vezi pct. 4.4).

Se recomandă prudență atunci când tratamentul cu oxaliplatină se administrează concomitent cu alte medicamente cunoscute că se asociază cu apariția rabdomiolizei (vezi pct. 4.4).

Imunizarea cu vaccinuri vii sau vii atenuate trebuie evitată la pacienții cărora li se administrează oxaliplatină (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Până în prezent, nu există date disponibile privind siguranța utilizării oxaliplatinei la femeile gravide. În studiile la animale, a fost observată toxicitate asupra funcției de reproducere.

Ca urmare, nu este recomandată administrarea de oxaliplatină în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri contraceptive.

Administrarea de oxaliplatină trebuie luată în considerare numai după evaluarea corespunzătoare a pacienței în ceea ce privește riscul pentru făt și cu consimțământul pacienței.

Trebuie utilizate măsuri contraceptive adecvate, atât în cursul tratamentului cât și după terminarea lui, timp de 4 luni la femei.

Alăptare

Excreția în laptele uman nu a fost studiată. Alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu oxaliplatină.

Fertilitate

Oxaliplatina poate avea un efect negativ asupra fertilității (vezi pct. 4.4).

Din cauza efectelor genotoxice potențiale ale oxaliplatinei, trebuie utilizate măsuri contraceptive adecvate, atât în cursul tratamentului, cât și după terminarea lui, timp de 4 luni la femei și timp de 6 luni la bărbați.

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 duce la creșterea riscului de apariție a amețelilor, greții și vărsăturilor și a altor simptome neurologice care afectează mersul și echilibrul, acest lucru poate avea o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Anomaliile de vedere, în special pierderea tranzitorie a vederii (reversibilă după întreruperea tratamentului), pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje a pacienților. Prin urmare, pacienții trebuie avertizați asupra potențialului efect al acestor evenimente asupra abilității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente evenimente adverse ale oxaliplatinei în asocierie cu 5-fluorouracil (5-FU)/acid folic (5-FU/AF) au fost cele gastro-intestinale (diaree, greață, vărsături și mucozită), hematologice

(neutropenie, trombocitopenie) și neurologice (neuropatie senzorială periferică acută și la doze repetate). În general, aceste evenimente adverse au fost mai frecvente și mai severe la asocierea oxaliplatină cu 5-FU/AF decât în cazul monoterapiei cu 5-FU/AF.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvențele raportate în tabelul de mai jos sunt rezultate din studiile clinice în cazul schemei de tratament pentru cancerului metastatic și tratament adjuvant (incluzând 416, respectiv 1108 pacienți în brațele de tratament cu oxaliplatină+5-FU/AF) și din experiența de după punerea pe piață a medicamentului.

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 (care 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	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	<ul style="list-style-type: none"> - Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice - Creștere a valorilor fosfatazei alcaline - Creștere a bilirubinemiei - Creștere a valorilor lactat-dehidrogenazei - Creștere în greutate (în tratamentul adjuvant) 	<ul style="list-style-type: none"> - Creștere a creatininemiei - Scădere în greutate (în tratamentul cancerului metastatic) 				
Tulburări hematologice și limfatic*	<ul style="list-style-type: none"> - Anemie - Neutropenie - Trombocitopenie - Leucopenie - Limfopenie 	<ul style="list-style-type: none"> - Neutropenie febrilă 		<ul style="list-style-type: none"> - Trombocitopenie imunoalergică - Anemie hemolitică - Coagulare intravasculară diseminată (CID), inclusiv rezultate fatale (vezi pct. 4.4) 		<ul style="list-style-type: none"> - Sindrom hemolitic-uremic - Pancitopenie autoimună - Pancitopenie - Leucemie secundară

Tulburări ale sistemului nervos*	- Neuropatie senzorială periferică - Tulburări senzoriale - Disgeuzie - Cefalee	- Amețeli - Nevrită motorie - Meningism		- Dizartrie - Sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile (SLPR sau SEPR)** (vezi pct. 4.4)		- Convulsii
Tulburări oculare		- Conjunctivită - Tulburări de vedere		- Reducerea tranzitorie a acuității vizuale - Tulburări ale câmpului vizual - Nevrită optică - Pierdere tranzitorie a vederii, - reversibilă după întreruperea tratamentului		
Tulburări acustice și vestibulare			- Ototoxicitate	- Surditate - Pierdere tranzitorie a vederii, - reversibilă după întreruperea tratamentului		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	- Dispnee - Tuse- Epistaxis	- Sughit - Embolie pulmonară		- Boală pulmonară interstițială - Fibroză pulmonară**		- Laringospasm - Pneumonie și bronhopneumonie, inclusiv rezultate fatale
Tulburări gastro-intestinale*	- Greață - Diaree - Vărsături - Stomatită/-mucozită - Durere abdominală - Constipație	- Dispepsie - Reflux gastroesofagian - Hemoragie rectală	- Ileus - Obstrucție intestinală	- Colită incluzând diaree cu <i>Clostridium difficile</i> - Pancreatită		- Ischemie intestinală, inclusiv rezultate fatale (vezi pct. 4.4) - Ulcer gastrointestinal și

						perforație, care pot fi fatale (vezi pct. 4.4) -Esofagită
Tulburări renale și ale căilor urinare		- Hematurie - Disurie - Frecvență anormală a micțiunilor				
Tulburări hepatobiliare					- Sindromul obstrucției sinusoidale hepatice, cunoscut și sub denumirea de boală veno-ocluzivă a ficatului, sau manifestări patologice legate de astfel de tulburări hepatice, inclusiv hepatitis peliosis, hiperplazie regenerativă nodulară, fibroză perisinusoidală. -Hipertensiune arterială și / sau transaminaze crescute. -Necroză tubulară acută, nefrită interstițială acută și insuficiență renală acută	-Hiperplazie nodulară focală

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	- Afecțiuni cutanate - Alopecie	- Exfoliere cutanată (adică sindromul mână-picior) - Erupecție cutanată tranzitorie, eritematoasă - Erupecție cutanată tranzitorie - Hiperhidroză - Afecțiuni la nivelul unghiilor				-Vasculită de hipersensibilizare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	- Dorsalgie	- Artralgie - Durere osoasă				-Rabdomioliză, inclusiv rezultate fatale (vezi pct. 4.4)
Tulburări metabolice și de nutriție	- Anorexie - Hiperglicemie - Hipokaliemie - Hipernatremie	- Deshidratare - Hipocalcemie	- Acidoză metabolică			
Infecții și infestări*	- Infecție	- Rinită - Infecție a căilor respiratorii superioare - Sepsis neutropenic	- Sepsis+			Șoc septic, inclusiv rezultate fatale
Tulburări cardiace						-Prelungirea QT, care poate duce la aritmii ventriculare, inclusiv Torsade de Pointes, care poate fi fatală (vezi pct. 4.4) -Sindrom coronarian acut, inclusiv infarct miocardic și coronarian

						arteriospas m și angină pectorală la pacienții tratați cu oxaliplatină în asociere cu 5-FU și bevacizu- mab
Tulburări vasculare		- Hemoragie - Hiperemia feței - Tromboză venoasă profundă - Hiperten- siune arterială				-Tulburări cerebro- vasculare ischemice sau hemoragice
Tulburări generale și la nivelul locului de administre	- Fatigabilitate - Febră+++ - Astenie - Durere - Reacție la locul de perfuzare +++++					
Tulburări ale sistemului imunitar*	- Alergie/reacție alergică++					
Tulburări psihice		- Depresie - Insomnie	- Nervo zitate			
Leziuni, otrăviri și complicații procedurale		-Cădere				

* Vezi punctul de mai jos pentru detalii

** Vezi pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”

+ Sepsis neutropenic frecvent, inclusiv cu evoluție letală

++Alergii/reacții alergice foarte frecvente, care survin în special în timpul perfuzării, uneori conducând la deces. Reacțiile alergice frecvente includ erupție cutanată tranzitorie (în special urticarie), conjunctivită și rinită.

Reacțiile anafilactice sau anafilactoide frecvent, includ bronhospasm, angioedem, hipotensiunea arterială, senzație de durere toracică și șoc anafilactic. La tratamentul cu oxaliplatină a fost observată și hipersensitivitate întârziată la câteva zile sau ore după perfuzie.

+++ Foarte frecvente febră, frisoane (tremurături), fie datorate infecțiilor (cu sau fără neutropenie febrilă) sau posibil datorată mecanismului imunologic.

++++ Au fost raportate reacții la locul de perfuzare, incluzând durere locală, eritem, inflamare și tromboză. De asemenea, extravazarea poate avea ca rezultat durere și inflamare locală care pot fi severe și pot duce la complicații, incluzând necroză, în special când oxaliplatină este perfuzată într-o venă periferică (vezi pct. 4.4).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări ale sistemului hematologic și limfatic

Incidența la pacient (%), în funcție de grad

Oxaliplatină 85 mg/m ² și 5-FU/AF la fiecare 2 săptămâni	Tratamentul cancerului metastatic			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

Rare (>1/10000, <1/1000)

Coagulare intravasculară diseminată (CID), inclusiv cazuri cu evoluție letală (vezi pct. 4.4).

Experiența după punerea pe piață cu frecvență necunoscută

Sindrom uremic hemolitic

Pancitopenie autoimună

Infecții și infestări

Incidența în funcție de numărul de pacienți (%)

Oxaliplatină și 5-FU/AF 85 mg/m ² la fiecare 2 săptămâni	Tratamentul cancerului metastatic			Tratamentul adjuvant		
	Toate gradele			Toate gradele		
Sepsis (include sepsis și sepsis neutropenic)	1,5			1,7		

Tulburări ale sistemului imunitar

Incidența reacțiilor alergice la pacient (%), în funcție de grad

Oxaliplatină 85 mg/m ² și 5-FU/AF la fiecare 2 săptămâni	Tratamentul cancerului metastatic			Tratamentul adjuvant		
	Toate gradele	gr 3	gr 4	Toate gradele	gr 3	gr 4
Reacții alergice/ Alergie	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Tulburări ale sistemului nervos

Toxicitatea care limitează doza de oxaliplatină este cea neurologică. Aceasta implică o neuropatie periferică senzorială caracterizată prin disestezie și/sau parestezie a extremităților cu sau fără crampe, adesea declanșată de frig. Aceste simptome apar la până la 95% dintre pacienții tratați. Durata acestor simptome, care de obicei regresează între ciclurile terapeutice, crește odată cu numărul acestor cicluri.

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

Această tulburare funcțională include dificultăți în efectuarea mișcărilor delicate și este o posibilă consecință a deficitului senzorial. Riscul apariției simptomelor persistente pentru doze repetate

cumulative de 850 mg/m² (10 cicluri) este de aproximativ 10% și de 20% pentru doze repetate cumulative de 1020 mg/m² (12 cicluri).

În majoritatea cazurilor, semnele și simptomele neurologice se atenuează sau dispar complet la întreruperea tratamentului. În tratamentul adjuvant pentru cancerul de colon, la 6 luni după întreruperea tratamentului, 87% dintre pacienți prezentau simptome ușoare sau deloc. După o perioadă de urmărire de până la 3 ani, aproximativ 3% dintre pacienți au prezentat fie parestezie locală persistentă cu intensitate moderată (2,3%), fie parestezie care poate interfera cu activitățile funcționale (0,5%).

Au fost raportate manifestări neurosenzoriale acute (vezi pct. 5.3). Acestea debutează în primele ore după administrare și apar adesea la expunerea la frig. De obicei acestea se manifestă sub formă de parestezie, disestezie și hipostezie tranzitorie. Un sindrom acut de disestezie faringolaringiană apare la 1% - 2% dintre pacienți și este caracterizat prin senzații subiective de disfagie sau dispnee/senzație de sufocare, fără nicio dovadă obiectivă de detresă 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, inclusiv spasm mandibular/spasme musculare/contractii musculare involuntare/mișcări musculare convulsive/mioclonie, anomalii de coordonare/tulburări ale mersului/ataxie/tulburări de echilibru, senzații de constricție/presiune/disconfort/durere toracică sau faringiană. În plus, cu evenimentele menționate mai sus, pot fi asociate disfuncții ale nervilor cranieni sau, de asemenea, pot apare evenimente izolate, cum sunt ptoza, diplopia, afonia/disfonia/răgușeala, 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 dizartria, pierderea reflexului tendinos profund și semnul Lhermitte. Au fost raportate cazuri izolate de nevrită optică.

Tulburări gastro-intestinale

Incidența la pacient (%), în funcție de grad

Oxaliplatină 85 mg/m² și 5-FU/AF la fiecare 2 săptămâni	Tratamentul cancerului metastatic			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 prevenirea și/sau tratamentul cu medicamente antiemetice puternice.

Diareea severă/emeza pot determina deshidratare, ileus paralytic, ocluzie intestinală, hipokaliemie, acidoză metabolică și insuficiență renală, în special în cazul asocierii oxaliplatină cu 5-fluorouracilul (5-FU) (vezi pct. 4.4).

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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot cunoscut pentru oxaliplatină. În caz de supradozaj, poate fi de așteptat o exacerbare a evenimentelor adverse. Trebuie inițiată monitorizarea parametrilor hematologici și administrat tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Oxaliplatină 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.

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

Oxaliplatină prezintă un spectru larg, atât de citotoxicitate *in vitro* cât și activitate antineoplazică *in vivo* asupra unei varietăți de sisteme de modele tumorale, inclusiv modele de cancer colorectal uman. De asemenea, oxaliplatină demonstrează 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*.

Studierea mecanismului de acțiune a oxaliplatinei, deși nu este pe deplin elucidată, indică faptul că hidroderivații rezultați din biotransformarea oxaliplatinei, interacționează cu ADN-ul pentru a forma atât legături inter-, cât și intra-catenare, rezultând întreruperea sintezei ADN-ului, ceea ce duce la efecte citotoxice și antineoplazice.

Eficacitate și siguranță clinică

La pacienții cu cancer colorectal metastatic, eficacitatea oxaliplatinei (85mg/m² repetat la intervale de două săptămâni) asociat cu 5-fluorouracil/acid folic este raportată în trei studii clinice:

- În cazul tratamentului de primă linie, într-un studiu de fază III comparativ cu 2 brațe EFC2962 au fost randomizați 420 de pacienți, tratați fie cu 5-fluorouracil/acid folic (LV5FU2, N=210) în monoterapie, fie cu oxaliplatină asociată cu 5-fluorouracil/acid folic (FOLFOX4, N=210)

- La pacienții tratați anterior, într-un studiu de fază III comparativ cu trei brațe, studiul EFC4584, au fost randomizați 821 de pacienți refractari la asocierea irinotecan (CPT-11) + 5-fluorouracil/acid folic, tratați fie cu 5-fluorouracil/acid folic (LV5FU2, N=275) în monoterapie, fie cu oxaliplatină în monoterapie, fie cu oxaliplatină asociată cu 5-fluorouracil/acid folic (FOLFOX4, N=271)

- În final, într-un studiu necontrolat de fază II, EFC2964 care a inclus pacienți refractari la monoterapia cu 5-fluorouracil/acid folic, au fost tratați cu oxaliplatină și 5-fluorouracil/acid folic (FOLFOX4, N=57) în asociere

Cele două studii clinice randomizate, EFC2962 cu tratament de primă linie și EFC4584 cu pacienți tratați anterior, au demonstrat o rată de răspuns semnificativ mai mare și o prelungire a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP)/timp până la progresie (TPP), comparativ cu monoterapia cu 5-fluorouracil/acid folic. În EFC 4584 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 statistice semnificative.

Rata de răspuns în FOLFOX4 comparativ cu LV5FU2

Rata de răspuns % (Î=95%) Analiză ITT a controalelor radiologice independente	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatină în monoterapie
Tratament de primă linie EFC2962	22 (16-27)	49 (42-56)	NA*
Evaluarea răspunsului la intervale de 8 săptămâni	Valoare p = 0,0001		
Pacienți tratați anterior EFC4584	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
(refractari la CPT-11 + 5-FU/AF)	Valoare p <= 0,0001		
Evaluarea răspunsului la intervale de 6 săptămâni			
Pacienți tratați anterior EFC2964	NA*	23 (13-36)	NA*
(refractari la 5-FU/AF) Evaluarea răspunsului la intervale de 12 săptămâni			

NA: Nu se aplică

Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP)/Timpul median până la progresia bolii (TPP) FOLFOX4 comparativ cu LV5FU2

Valoarea mediană a SFP/TPP median	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatină în monoterapie
Luni (Î=95%) Analiză ITT a controalelor radiologice independente			
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)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
(refractari la CPT-11 + 5-FU/AF)			

	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 se aplică

Valoarea mediană a supraviețuirii (SG) în studiul FOLFOX4 comparativ cu LV5FU2

Valoarea mediană a SG Luni (ÎÎ=95%) Analiză ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatină în monoterapie
Tratament de primă linie	14,7	16,2	NA*
EFC2962	(13,0-18,2)	(14,7-18,2)	
	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 se aplică

La pacienții tratați anterior (EFC4584), care erau inițial simptomatici, o proporție mai mare dintre cei tratați cu oxaliplatină/5-fluorouracil/acid folic au prezentat o ameliorare semnificativă a simptomelor legate de afecțiune, comparativ cu cei tratați doar cu 5-fluorouracil/acid folic în monoterapie (27,7% comparativ cu 14,6% $p = 0,0033$).

La pacienții netratați anterior, nu s-a observat nicio diferență statistic semnificativă privind calitatea vieții între cele două grupuri. Cu toate acestea, scorurile calității vieții au fost, în general, mai mari în brațul de control, pentru statusul global de sănătate și durere și mai scăzute în brațul oxaliplatină, pentru greață și vărsături. În tratamentul adjuvant, studiul comparativ MOSAIC de fază III, (EFC3313) a randomizat 2246 pacienți (899 în stadiul II/ Duke B2 și 1347 în stadiul III/ Duke C) tratați, fie cu 5-FU/AF în monoterapie (LV5FU2 N=1123, B2/C = 448/675), fie cu oxaliplatină în asociere cu 5-FU/AF (FOLFOX 4 N = 1123, B2/C = 451/672), ulterior rezecției complete a tumorii primare de colon.

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

Brațul de tratament	LV5FU2	FOLFOX4
Procent -3 ani de supraviețuire fără semne de boală (ÎÎ=95%)	73,3	78,7

	(70,6-75,9)	(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 pentru cel puțin 3 ani)

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

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

Stadiul pacientului	Stadiul II (Duke B2)		Stadiul III (Duke C)		
	Brațul de tratament	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Procent-3 ani de supraviețuire fără semne de boală (Î=95%)	84,3	87,4	65,8	72,8	
	(80,9-87,7)	(84,3-90,5)	(62,2-69,5)	(69,4-76,2)	
Riscul relativ (Î=95%)	0,79		0,75		
	(0,57-1,09)		(0,62-0,90)		
Valoarea logaritmică stratificată	p=0,151		p=0,002		

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

Supraviețuirea globală (analiză ITT)

La momentul analizei a 3 ani de supraviețuire fără semne de boală, care a fost criteriul principal final de evaluare al studiului MOSAIC, 85,1% dintre pacienți erau încă în viață în brațul FOLFOX4, comparativ cu 83,8 % în brațul LV5FU2. Aceasta se traduce într-o reducere globală de 10% a riscului de mortalitate în favoarea FOLFOX4, fără a atinge o semnificație statistică (risc relativ = 0,90). Procentele au fost de 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.

Copii și adolescenți

Oxaliplatină în monoterapie a fost evaluată pentru copii și adolescenți în două studii de fază I (69 de pacienți) și două studii de fază II (166 de pacienți). Au fost tratați în total 235 de copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 7 luni și 22 ani) cu tumori solide. Eficacitatea administrării oxaliplatinei în monoterapie la copii și adolescenți nu a fost stabilită. Ambele studii de fază II au fost oprite din cauza lipsei de răspuns a tumorii la tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

Farmacocinetica individuală a compușilor activi nu a fost determinată. Farmacocinetica platinei ultrafiltrabile, reprezentând un amestec al tuturor speciilor platinei nelegate, active și inactive, după o perfuzie cu durată de două ore de oxaliplatină 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 se prezintă după cum urmează:

Rezumatul estimărilor parametrilor farmacocinetici ai platinei în ultrafiltrat după doze repetate de oxaliplatină cu 85 mg/m² la intervale de două săptămâni sau cu 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								
Media	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								
Media	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, și Cl au fost determinate în ciclul 1. Valorile C_{max}, ASC, ASC₀₋₄₈, V_{ss} și Cl au fost determinate prin analiză necompartimentală. t_{1/2α}, t_{1/2β}, și t_{1/2γ} au fost determinați prin analiză compartimentală (ciclurile 1-3 combinate).

La finalul 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 globulele roșii și plasmă face ca timpul de înjumătățire plasmatică în aceste matrice să fie aproape de turn-over-ul natural al globulelor roșii și albuminei serice. Nu a fost observată nicio acumulare 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 unu în această matrice. Variabilitatea interindividuală și intraindividuală este, în general, mică.

Biotransformare

Biotransformarea *in vitro* este considerată a fi rezultatul degradării non-enzimatice și nu există dovezi privind metabolizarea inelului diaminociclohexan (DACH) mediată de citocromul P450.

Oxaliplatina suferă o metabolizare extensivă la pacienți și niciun medicament nemodificat nu a fost detectabil în ultrafiltratul plasmatic la sfârșitul perfuziei de 2 ore. Câțiva produși citotoxici de metabolizare, 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 48 de ore după administrare.

În ziua a 5-a, aproximativ 54% din doza totală a fost regăsită în urină și < 3% în materiile fecale.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Efectul afectării renale asupra dispoziției oxaliplatinei a fost studiat la pacienți cu grade diferite de insuficiență renală. S-a administrat oxaliplatină în doză de 85 mg/m² în grupul de control cu funcție renală normală (CLcr > 80 ml/min, n=12) și în grupul de pacienți cu insuficiență renală ușoară (CLcr = 50 to 80 ml/min, n=13) și moderată (CLcr = 30 to 49 ml/min, n=11), iar în grupul de pacienți cu insuficiență renală severă (CLcr < 30 ml/min, n=5) s-a administrat o doză de 65mg/m². Expunerea mediană a fost de 9, 4, 6, respectiv 3 cicluri, iar datele farmacocinetice din ciclul 1 au fost obținute de la 11, 13, 10, respectiv 4 pacienți.

S-a constatat o creștere a ASC, ASC/doză a platinei în ultrafiltratul seric și o scădere a CL și a volumului de distribuție total și renal la starea de echilibru, cu agravarea insuficienței renale mai ales

în grupul (mic) de pacienți cu insuficiență renală severă: estimarea punctuală (90% CI) din raportul mediu estimat pentru statusul renal versus funcția renală normală pentru ASC/doză a fost de 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01), și respectiv 4,81 (3,49, 6,64) la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată, respectiv severă.

Eliminarea oxaliplatinei este corelată semnificativ cu clearance-ul creatininei. Clearance-ul total al platinei din ultrafiltratul seric a fost de 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) și 0,21 (0,15, 0,29) iar pentru volumul de distribuție la starea de echilibru, 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, respectiv severă. Prin urmare, clearance-ul total corporal pentru platina din ultrafiltratul seric s-a redus cu 26% în insuficiența renală ușoară, 57% în insuficiența renală moderată, și 79% în insuficiența renală severă, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală.

Clearance-ul renal al platinei din ultrafiltratul seric s-a redus la pacienții cu afectare renală în proporție de 30% în insuficiența renală ușoară, 65% în insuficiența renală moderată, și 84% în insuficiența renală severă, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală.

S-a constatat creșterea timpului de înjumătățire beta al platinei din ultrafiltratul seric, cu agravarea afectării renale, mai ales în grupul cu insuficiență renală severă. Deși numărul pacienților cu insuficiență renală severă a fost mic, aceste date prezintă interes pentru pacienții cu insuficiență renală severă și trebuie avute în vedere atunci când se prescrie oxaliplatină pentru pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Organele țintă identificate la speciile non-clinice (șoareci, șobolani, câini și/sau maimuțe) în cadrul studiilor cu doze unice sau repetate au inclus măduva osoasă, tractul gastro-intestinal, 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-ul, medicamente citotoxice utilizate în tratamentul cancerului la om, cu excepția efectelor produse la nivelul inimii. Efectele asupra inimii au fost observate numai la câini și au inclus tulburări electrofiziologice însoțite de fibrilație ventriculară letală. Cardiotoxicitatea este considerată ca fiind specifică câinilor nu doar datorită 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 utilizând neuroni senzoriali la șobolan sugerează că simptomele neurosenzoriale acute legate de oxaliplatină pot implica o interacțiune cu canalele de Na⁺ voltaj-dependente.

Oxaliplatină a fost mutagenă și clastogenă în sistemele de teste la mamifere și a produs toxicitate embrio-fetală la șobolani. Oxaliplatină este considerată a avea potențial carcinogen, deși nu au fost efectuate studii de carcinogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Medicamentul diluat nu trebuie amestecat cu alte medicamente în aceeași pungă sau linie de perfuzie. Respectând instrucțiunile de utilizare de la pct. 6.6, oxaliplatină poate fi administrată concomitent cu acidul folinic prin intermediul unei linii de perfuzie în Y.

- NU amestecați cu medicamente sau soluții alcaline, în special cu 5-fluorouracil, preparate de acid folinic conținând ca excipient trometamol și săruri de trometamol ale altor substanțe active. Medicamentele sau soluțiile alcaline vor afecta negativ stabilitatea oxaliplatinei (vezi pct. 6.6).

- NU diluați oxaliplatina cu soluții saline sau alte soluții care conțin ioni de clor (inclusiv clorură de calciu, potasiu sau sodiu).
- NU amestecați cu alte medicamente în aceeași pungă sau linie de perfuzie (vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni privind administrarea simultană cu acid folinic).
- NU utilizați echipament de perfuzare care conține aluminiu.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După diluare în soluție de glucoză 5%, stabilitatea chimică și fizică în utilizare a fost demonstrată pentru 48 de ore la o temperatură cuprinsă între 2°C - 8°C și pentru 24 de ore la o temperatură de +25°C.

Din punct de vedere microbiologic, perfuzia preparată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să fie mai lungă de 24 ore la o temperatură cuprinsă între 2°C și 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină. A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă:

Concentratul pentru soluție perfuzabilă este ambalat în flacon tubular (siliconat) din sticlă incoloră de tip I de 15 ml, închis cu dop din cauciuc V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF de 20 mm și sigilat cu o capsă din aluminiu de 20 mm de culoarea lavandei.

20 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă:

Concentratul pentru soluție perfuzabilă este ambalat în flacon tubular (siliconat) din sticlă incoloră de tip I de 20 ml, închis cu dop din cauciuc V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF de 20 mm și sigilat cu o capsă din aluminiu de 20 mm de culoarea lavandei.

40 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă:

Concentratul pentru soluție perfuzabilă este ambalat în flacon tubular (siliconat) din sticlă incoloră de tip I de 50 ml, închis cu dop din cauciuc V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF de 20 mm și sigilat cu o capsă din aluminiu de 20 mm de culoarea lavandei.

Mărimea ambalajului: cutie cu 1 flacon.

6.6 Instrucțiuni de utilizare/manipulare

Similar altor substanțe potențial toxice, este necesară prudență la manipularea și prepararea soluțiilor de oxaliplatină.

Instrucțiuni de manipulare

Manipularea acestui medicament citotoxic de către personalul medical, necesită toate precauțiile pentru a garanta protecția celui care-l manipulează și a mediului înconjurător.

Prepararea soluțiilor injectabile de medicamente citotoxice trebuie realizată de personal specializat, instruit, care cunoaște medicamentul utilizat, în condiții care să garanteze integritatea medicamentului, protecția mediului și, în special, protecția personalului care manipulează medicamentele, în conformitate cu procedurile din spital. Este necesară o zonă de preparare rezervată acestui scop. Este interzis a se fuma, mânca și bea în această zonă.

Personalul trebuie dotat cu materiale de manipulare corespunzătoare, în special halate cu mâneci lungi, măști de protecție, bonete, ochelari de protecție, mănuși de unică folosință sterile, materiale de protecție pentru zona de lucru, recipiente și saci de colectare pentru deșeuri. Materiile excretate și conținutul vărsăturilor trebuie manipulate cu grijă.

Femeile gravide trebuie avertizate să evite manipularea medicamentelor citotoxice.

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

Dacă concentratul pentru soluție perfuzabilă de oxaliplatină intră în contact cu pielea, spălați imediat cu apă din abundență.

Dacă concentratul pentru soluție perfuzabilă de oxaliplatină intră în contact cu mucoasele, spălați imediat cu apă din abundență.

Precauții speciale pentru administrare

- A NU se utiliza pentru injectare materiale care conțin aluminiu.
- A NU se administra nediluat.
- Se va utiliza ca solvent numai soluție de glucoză 5%. A NU se dilua pentru perfuzie cu soluție de clorură de sodiu sau alte soluții care conțin cloruri.
- A NU se amesteca cu alte medicamente în aceeași pungă de perfuzie sau administra simultan în aceeași linie de perfuzie.
- A NU se amesteca cu medicamente sau soluții alcaline, în special cu 5-fluorouracil, preparate din acid folic conținând ca excipient trometamol sau cu săruri de trometamol ale altor substanțe active. Medicamentele sau soluțiile alcaline vor afecta în mod negativ stabilitatea oxaliplatinei.

Instrucțiuni pentru utilizarea cu acid folic (sub formă de folinat de calciu sau folinat disodic)

Oxaliplatină 85 mg/m² în soluție perfuzabilă intravenoasă (i.v.) cu 250 până la 500 ml soluție de glucoză 5%, se administrează concomitent cu acid folic în perfuzie intravenoasă cu soluție de glucoză 5%, pe durata a 2 până la 6 ore, utilizând o linie perfuzabilă în Y plasată imediat înaintea locului de perfuzare. Cele două medicamente nu trebuie amestecate în aceeași pungă de soluție perfuzabilă. Acidul folic (AF) 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 clorură.

Instrucțiuni pentru utilizarea cu 5-fluorouracil

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

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

Pentru informații suplimentare privind administrarea simultană a altor medicamente cu oxaliplatină, consultați rezumatele caracteristicilor respectivelor medicamente.

Diluarea pentru perfuzia intravenoasă

Extrageți cantitatea necesară de soluție reconstituită 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 nu mai

puțin de 0,2 mg/ml și 0,7 mg/ml. Intervalul de concentrație la care stabilitatea fizico-chimică a oxaliplatinei a fost demonstrată, este de la 0,2 mg/ml până la 2 mg/ml.

Se administrează prin perfuzie intravenoasă (i.v.).

După diluare cu soluție de glucoză 5%, stabilitatea chimică și fizică la utilizare a fost demonstrată de la 2°C la 8°C. Din punct de vedere microbiologic, acest preparat perfuzabil trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare constituie responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la o temperatură de la 2°C la 8°C, decât dacă diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

Medicamentul este destinat unei singure utilizări. Orice concentrat neutilizat trebuie aruncat (vezi capitolul "Eliminare" de mai jos).

NICIODATĂ nu trebuie utilizată soluție de clorură de sodiu sau soluții care conțin cloruri pentru diluare.

Compatibilitatea soluției de oxaliplatină perfuzabilă a fost testată cu seturi reprezentative de perfuzie pe bază de PVC.

Perfuzie

Administrarea oxaliplatinei nu necesită hidratare 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 într-o venă periferică, fie într-o linie vasculară centrală în decurs de 2 până la 6 ore. Când oxaliplatina este administrată în asociere cu 5-fluorouracil, perfuzia de oxaliplatină trebuie să o precedă pe cea de 5-fluorouracil.

Eliminare

Resturile de medicament și toate obiectele utilizate la reconstituire, diluare și administrare, trebuie eliminate conform procedurilor standard ale spitalului aplicabile medicamentelor citotoxice, cu respectarea legilor în vigoare privind eliminarea deșeurilor periculoase.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa, Polonia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10763/2018/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare: Iulie 2010

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2022