

UPUTSTVO ZA LEK

Goxyral[®], prašak za rastvor za infuziju, 50 mg
Pakovanje: bočica staklena, 1 x 50 mg

Goxyral[®], prašak za rastvor za infuziju, 100 mg
Pakovanje: bočica staklena, 1 x 100 mg

Proizvođač: **ERIOCHEM S.A.**

Adresa: **Ruta 12 km 452, Entre Rios, Colonia Avellaneda, Argentina**

Podnosilac zahteva: **INNVENTA PHARM DOO VRŠAC**

Adresa: **Trg pobede 3, Vršac**

Goxyral[®], 50 mg, prašak za rastvor za infuziju
Goxyral[®], 100 mg, prašak za rastvor za infuziju

INN: oksaliplatin

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lek.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta

U ovom uputstvu pročit ćete:

1. Šta je lek Goxyral i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Goxyral
3. Kako se upotrebljava lek Goxyral
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Goxyral
6. Dodatne informacije

1. ŠTA JE LEK GOXYRAL I ČEMU JE NAMENJEN

Lek Goxyral sadrži aktivnu supstancu oksaliplatin.

Lek Goxyral se primenjuje u terapiji tumora debelog creva (lečenje stadijuma III tumora debelog creva nakon potpunog odstranjivanja primarnog tumora, metastatskog tumora debelog creva i rektuma).

Lek Goxyral se primenjuje u kombinaciji sa drugim antitumorskim lekovima kao što su 5-fluorouracil i folinska kiselina.

Lek Goxyral je antineoplastik ili antitumorski lek koji sadrži platinu.

2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE NEGO ŠTO UZMETE LEK GOXYRAL

Lek Goxyral ne smete koristiti:

- ako ste alergični na oksaliplatin ili bilo koji drugi sastojak ovog leka (videti odeljak 6),
- ako dođite,
- ako već imate smanjen broj krvnih ćelija,
- ako već imate osećaj peckanja i utrnulosti u prstima šaka i/ili stopala, i ako imate poteškoća pri izvođenju finih pokreta, kao što je zakopčavanje odevce,
- ako imate ozbiljnih problema sa bubrezima.

Kada uzimate lek Goxyral , posebno vodite računa:

- ako ste već imali alergijsku reakciju na druge lekove koji sadrže platinu kao što je karboplatin ili cisplatin.
Alergijska reakcija se može javiti tokom bilo koje primene infuzije oksaliplatina:
- ako imate umereno ili blago oštećenje bubrega,
- ako imate problema sa jetrom ili poremećaj u vrednostima testova funkcije jetre tokom vaše terapije.

Ukoliko se bilo šta od dole navedenog odnosi na Vas, odmah obavestite Vašeg lekara. Vaš lekar može proceniti da li je potrebno da Vas leči u tim slučajevima. Vaš lekar može smanjiti dozu oksaliplatina, odložiti ili prekinuti Vaš tretman oksaliplatinom.

- ukoliko imate neprijatan osećaj u grlu, naročito tokom gutanja, i imate osećaj kratkog daha tokom terapije, obavestite Vašeg lekara,
- ukoliko imate problema sa nervima u Vašim šakama ili stopalima, kao što je utrnulost ili peckanje, obavestite Vašeg lekara.
- ukoliko imate glavobolje, izmenjene mentalne funkcije, epileptične napade, poremećaj vida – od zamućenosti vida do slepila, obavestite Vašeg lekara.
- ukoliko Vam je muka (mučnina ili povraćanje), obavestite Vašeg lekara.
- ukoliko imate tešku dijareju, obavestite Vašeg lekara.
- ukoliko imate rane na usnama ili čireve u ustima (mukozitis/stomatitis), obavestite Vašeg lekara.

-
- ukoliko imate smanjen broj belih krvnih zrnaca (leukocita) ili trombocita, obavestite Vašeg lekara. Vaš lekar može smanjiti dozu oksaliplatina ili odložiti Vašu terapiju oksaliplatinom.
 - ukoliko imate neobjašnjive simptome od strane organa za disanje kao što su kašalj ili poteškoće prilikom disanja, obavestite Vašeg lekara. Vaš lekar može prekinuti primenu terapije oksaliplatinom.
 - ukoliko osetite veliki umor, imate kratak dah ili dođe do oboljenja bubrega čiji simptomi su smanjeno izlučivanje mokraće (simptomi akutnog otkazivanja bubrega), obavestite Vašeg lekara.
 - ukoliko imate groznicu (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) ili drhtavicu, što mogu biti znaci infekcije, odmah obavestite Vašeg lekara. Može postojati rizik infekcije krvi.

Primena drugih lekova

Molimo Vas, kažite svom lekaru i farmaceutu ako uzimate ili ste do nedavno uzimali bilo koji drugi lek, uključujući i one koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta.

Primena leka Goxryal u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

- Tokom terapije oksaliplatinom ne preporučuje se trudnoća i moraju je koristiti efikasne metode kontracepcije. Žene koje su na terapiji ovim lekom treba da primenjuju odgovarajuće kontraceptivne mere tokom i 4 meseca nakon završetka terapije.
- Ukoliko ste trudni ili planirate trudnoću veoma je važno da se posavetujete sa svojim lekarom pre nego što započnete bilo kakvo lečenje.
- Ako zatrudnite tokom terapije, potrebno je da odmah obavestite o tome svog lekara.

Dojenje

- Ne smete dojiti dete tokom terapije ovim lekom.

Fertilitet

- Oksaliplatin može negativno uticati na plodnost. Uticaj može biti ireverzibilan i zato bi muški pacijenti trebalo da zatraže savet o načinu čuvanja sperme pre započinjanja terapije.
- Muškarcima koji su na terapiji oksaliplatinom bi za vreme trajanja terapije i 6 meseci po završetku terapije trebalo savetovati da koriste efikasne metode kontracepcije.

Konsultujte se sa Vašim lekarom ili farmaceutom pre nego što počnete da uzmete neki lek.

Uticaj leka Goxyral na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama

Terapija oksaliplatinom može dovesti do povećanog rizika od vrtoglavice, mučnine i povraćanja kao i drugih neuroloških simptoma koji utiču na hod i ravnotežu. Ukoliko se ovi simptomi jave, ne smete da upravljate vozilima niti da rukujete mašinama. Ukoliko Vam se tokom terapije oksaliplatinom jave problemi sa vidom, nemojte voziti, rukovati teškim mašinama ili biti uključeni u opasne aktivnosti.

3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK GOXYRAL

Lek Goxyral uzimajte uvek tačno onako kako Vam je objasnio Vaš lekar. Ako niste sasvim sigurni, proverite sa svojim lekarom ili farmaceutom.

Lek oksaliplatin je namenjen samo za odrasle.
Samo za jednokratnu upotrebu.

Doziranje

Propisana doza leka Goxyral zavisi od površine Vašeg tela koja se može izračunati na osnovu Vaše visine i telesne mase.

Uobičajena doza za odrasle, uključujući i pacijente starije životne dobi, iznosi 85mg/m² telesne površine. Doza koju ćete dobijati takođe zavisi od rezultata analiza krvi i od toga da li ste ranije imali neke neželjene efekte tokom uzimanja leka Goxyral.

Način primene

- Lek Goxyral će Vam propisati lekar specijalista-onkolog.
- Propisanu dozu leka Goxyral može primenjivati samo za to obučeno medicinsko osoblje.
- Lek se primenjuje intravenskom infuzijom (sporim ubrizgavanjem u jednu od vena) tokom perioda od 2 do 6 sati.
- Lek Goxyral se primenjuje istovremeno sa folinskom kiselinom i pre primene infuzije 5-fluorouracila.

Učestalost primene

Uobičajeno je da se infuzija primenjuje jednom u dve nedelje.

Dužina terapije

Dužinu terapije će odrediti Vaš lekar.

Lečenje će trajati najviše 6 meseci ukoliko se primenjuje nakon potpunog odstranjivanja tumora.

Ako ste uzeli više leka Goxyral nego što je trebalo

Ovaj lek se primenjuje u bolničkim uslovima od strane obučenog medicinskog osoblja i zbog toga je veoma mala verovatnoća da ćete primiti više ili manje leka nego što je potrebno.

U slučaju predoziranja možete osetiti pojačane neželjene efekte. Vaš lekar će preduzeti odgovarajuće mere za neželjene efekte koje možete imati.

Ukoliko imate bilo kakvih nedoumica obratite se svom lekaru.

Ako ste zaboravili da uzmete lek Goxyral

Lek Goxyral se mora davati po tačno utvrđenoj šemi. Potrudite se da idete na sve zakazane preglede i razgovarajte sa Vašim lekarom ako propustite neku dozu.

Ako naglo prestanete da uzimate lek Oksaliplatin ADOC

Nemojte prekidati lečenje lekom Goxyral osim ako Vam tako nije rekao lekar.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA

Kao i drugi lekovi, i lek Goxyral može imati neželjena dejstva, mada se ona ne moraju ispoljiti kod svih pacijenata.

Ako se kod Vas javi bilo koje neželjeno dejstvo, veoma je važno da pre sledeće terapije o tome obavestite vašeg lekara.

Sledi opis neželjenih dejstava koja se mogu javiti tokom primene leka Goxyral.

Odmah obavestite svog lekara ukoliko primetite neke od sledećih simptoma:

- simptome alergijske ili anafilaktičke reakcije sa iznenadnim znacima kao što su osip, svrab ili koprivnjača na koži, probleme prilikom gutanja, oticanje lica, usana, jezika ili drugih delova tela, kratak dah, zviždanje u plućima ili teškoće pri disanju, ekstreman umor (možete se osećati kao da ćete se onesvestiti),
- neuobičajena pojava modrica, krvarenje ili znakovi infekcije poput bola u grlu i visoke temperature,
- uporna ili teška dijareja ili povraćanje,
- prisustvo krvi ili tamno braon (boje kafe) delova povraćenog sadržaju,
- stomatitis/mukozitis (rane na usnama ili čirevi u ustima),

- neobjašnjivi respiratorni simptomi kao što su suv kašalj, teškoće pri disanju ili udisanjem,
- grupu simptoma kao što su glavobolja, izmenjena mentalna funkcija, epileptični napadi i poremećaj vida od zamućenog vida do slepila (simptomi sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije - retkog neurološkog oboljenja),
- ekstremni umor sa smanjenim brojem crvenih krvnih zrnaca, kratak dah (hemolitička anemija), samostalno ili zajedno sa niskim brojem trombocita, neuobičajenom pojavom modrica (trombocitopenija) i bolešću bubrega kod koje smanjeno izlučujete mokraću (simptomi Hemolitičkog urinarnog sindroma).

Ostala poznata neželjena dejstva leka Goxyral su:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- lek Goxyral može prouzrokovati oštećenja nerava (periferalna neuropatija). Moguć je osećaj trnjenja ili svraba/peckanja u prstima šaka i stopala, oko usana ili u grlu, što ponekad može biti praćeno grčevima. Ovi simptomi su najčešće isprovocirani hladnoćom, na primer otvaranje frižidera ili držanje hladnog pića. Takođe, možete imati problema prilikom izvođenja finih pokreta, kao što je zakopčavanje dugmadi na odeći. Iako se u većini slučajeva ovi simptomi u potpunosti sami povlače nakon prestanka terapije, simptomi periferne senzorne neuropatije (slabost i utrnulost zbog oštećenja nerava) mogu postati stalni i nakon prekida terapije.
Kod nekih pacijenata javljao se osećaj peckanja koji se pruža duž ruke ili trupa naniže prilikom savijanja vrata.
- lek Goxyral ponekad može izazvati neprijatan osećaj u grlu, posebno prilikom gutanja, dajući utisak otežanog disanja. Ovaj osećaj, ukoliko se dogodi, obično se javlja tokom ili nekoliko sati nakon infuzije i može biti izazvan izlaganjem hladnoći. Iako je neprijatan, neće dugo trajati i prolazi bez potrebe za bilo kakvim lečenjem. Vaš lekar može odlučiti da zbog ovoga promeni Vašu terapiju,
- lek Goxyral može prouzrokovati dijareju (proliv), blagu mučninu i povraćanje; međutim Vaš lekar će Vam verovatno pre terapije propisati lek protiv mučnine i povraćanja, a može nastaviti sa propisanom terapijom i posle terapije lekom Goxyral,
- lek Goxyral izaziva privremeno smanjenje broja krvnih zrnaca što može prouzrokovati nastanak anemije (smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca), abnormalno krvarenje ili pojavljivanje modrica – krvnih podliva (usled smanjenja broja trombocita) ili infekcija (usled smanjenja broja belih krvnih zrnaca). Vaš lekar će pre početka terapije, i kasnije, pre svakog terapijskog ciklusa, proveriti Vašu krvnu sliku,
- osećaj nelagodnosti u blizini ili na mestu primene leka tokom infuzije,
- groznica, tremori, umerena ili izražena iscrpljenost, bol u celom telu,
- promene telesne mase, gubitak ili smanjenje apetita, poremećaj čula ukusa, zatvor,
- glavobolja, bol u leđima,
- grčevi u mišićima, ukočenost vrat, promenjeni osećaj u jeziku koji može uticati i na sposobnost govora, stomatitis/mukozitis (ranice na usnama ili čirevi u ustima),
- bol u stomaku,
- abnormalno krvarenje uključujući krvarenje iz nosa,
- kašalj, otežano disanje,
- alergijske reakcije, osip po koži sa crvenilom i svrabom, umeren gubitak kose (alopecija),
- promene u anlizama krvi (uključujući i one koje su povezane sa poremećajima funkcije jetre).

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- infekcije usled smanjenog broja belih krvnih zrnaca,
- ozbiljna infekcija krvi praćena smanjenim brojem belih krvnih zrnaca (neutropenijska sepsa), koja može imati smrtni ishod,
- poremećaj varenja, gorušica, štućanje, talasi vrućine, vrtoglavica,
- pojačano znojenje i promene na noktima, perutanje kože,
- bol u grudima,
- bolesti pluća i curenje iz nosa,
- bolovi u zglobovima i kostima,
- bol pri mokrenju i promene u funkciji bubrega, promene učestalosti mokrenja, dehidratacija,
- krv u mokraći/stolici, oticanje vena, krvni ugrušci u plućima
- visok krvni pritisak,
- depresija i nesаница,
- konjuktivitis i problemi sa vidom.

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- ozbiljna infekcija krvi (sepsa) koja može imati smrtni ishod,
- zatvor i nadutost creva,
- nervoza.

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- gubitak sluha,
- pojava ožiljaka i zadebljanja na plućima praćena otežanim disanjem, što ponekad može imati smrtni ishod (intersticijalna bolest pluća).
- prolazni, kratkotrajni gubitak vida.

Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek):

- prisustvo krvi ili tamno braon (boje kafe) čestica u povraćenom sadržaju,
- bolest bubrega usled koje je smanjeno izlučivanje mokraće (simptomi akutnog otkazivanja bubrega).
- vaskularno oboljenje jetre.

Nepoznata učestalost (ne može se utvrditi na osnovu raspoloživih podataka):

- ozbiljna infekcija krvi praćena niskim vrednostima krvnog pritiska (septični šok), koji može imati smrtni ishod,
- konvulzije (stanje u kom se trese celo telo)
- spazam grla koji dovodi do poteškoća pri disanju,
- ekstreman umor sa smanjenim brojem crvenih krvnih zrnaca i kratak dah (hemolitička anemija), samostalno ili zajedno sa malim brojem trombocita i bolešću bubrega usled koje je smanjeno izlučivanje mokraće (simptomi sindroma hemolitičke uremije), koji može biti fatalan, su prijavljeni.

Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navđena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. KAKO ČUVATI LEK

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Pre upotrebe ovaj lek čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti. Ne koristiti lek nakon isteka roka trajanja istaknutog na spoljašnjem pakovanju i bočici leka. Rok trajanja se odnosi na poslednji dan u mesecu.

Lek Goxyral ne sme da dođe u kontakt sa očima ili kožom. Ako dođe do slučajnog prosipanja, recite odmah svom lekaru ili medicinskoj sestri.

Po završetku infuzije, lek Goxyral će pažljivo odložiti lekar ili medicinska sestra.

Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice: 2 godine

Rok upotrebe leka nakon rekonstitucije: Lek je nakon rekonstitucije i razblaženja u fizičko-hemijskom pogledu stabilan 24-48 sati na temperaturi od 2 do 8°C. S mikrobiološkog stanovišta, proizvod treba upotrebiti odmah nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik.

Čuvanje

Lek čuvati na temperaturi do 25°C, zaštićeno od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja pogledati odeljak „Rok upotrebe”

6. DODATNE INFORMACIJE

Šta sadrži lek Goxyral

Aktivna supstanca leka je oksaliplatin.

1 mL rekonstituisanog rastvora sadrži 5 mg oksaliplatina.

Goxyral, 50 mg, prašak za rastvor za infuziju:

1 bočica praška za rastvor za infuziju sadrži 50 mg oksaliplatina za rekonstituciju.

Goxyral, 100 mg, prašak za rastvor za infuziju:

1 bočica praška za rastvor za infuziju sadrži 100 mg oksaliplatina za rekonstituciju.

Pomoćne supstance:

laktoza, monohidrat.

Kako izgleda lek Goxyral i sadržaj pakovanja

Prašak za rastvor za infuziju.

Beo, liofilizovani prašak, bez prisustva vidljive kontaminacije, homogen, bez grudvica, čestica, materija ili crnih tačkica.

Unutrašnje pakovanje:

Goxyral 50 mg: bočica od tamnog stakla tip I od 30 mL, sa gumenim zatvaračem od brombutil gume i aluminijumskom kapicom sa plastičnim flip-off vrhom.

Goxyral 100 mg: bočica od tamnog stakla tip I od 50 mL, sa gumenim zatvaračem od brombutil gume i aluminijumskom kapicom sa plastičnim flip-off vrhom.

Spoljašnje pakovanja: složiva kartonska kutija sa bočicom i Uputstvom za lek.

Nosilac dozvole i Proizvođač

Nosilac dozvole:

INNVENTA PHARM DOO VRŠAC

Trg Pobede 3, Vršac

Broj rešenja: 515-01-03921-15-001 od 28.09.2016. za lek Goxyral®, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (50mg)

Broj rešenja: 515-01-03922-15-001 od 28.09.2016. za lek Goxyral®, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (100mg)

Proizvođač:
ERIOCHEM S.A.
Ruta 12 km 452, Entre Rios, Colonia Avellaneda, Argentina

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Maj 2016.
Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

Broj rešenja za lek Goxyral , prašak za rastvor za infuziju, 1 x (50mg): 515-01-03921-15-001 od 28.09.2016.

Broj rešenja za lek Goxyral, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (100mg): 515-01-03922-15-001 od 28.09.2016.

SLEDEĆE INFORMACIJE SU NAMENJENE ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

KLINIČKI PODACI

Terapijske indikacije

Oksaliplatin se u kombinaciji sa 5-fluorouracilom (5-FU) i folinskom kiselinom (FA) primenjuje kao:

-adjuvanta terapija stadijuma III (Dukes C) karcinoma kolona posle kompletne resekcije primarnog tumora;

-terapija metastatskog karcinoma kolona.

Doziranje i način primene

Pripremanje injekcionih rastvora citotoksičnih lekova mora da obavlja obučeno, specijalizovano osoblje sa poznavanjem primenjenih lekova, a u uslovima koji garantuju integritet leka, zaštitu okoline i, posebno, zaštitu osoblja koje rukuje lekovima, a u skladu sa politikom zdravstvene ustanove. Za pripremanje lekova neophodan je poseban prostor, koji se koristi isključivo za te svrhe. U tom prostoru zabranjeno je pušenje i unošenje hrane i pića (videti odeljak: Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)).

Doziranje

Broj rešenja: 515-01-03921-15-001 od 28.09.2016. za lek Goxyral®, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (50mg)
Broj rešenja: 515-01-03922-15-001 od 28.09.2016. za lek Goxyral®, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (100mg)

LEK JE NAMENJEN SAMO ZA ODRASLE

Preporučena doza oksaliplatina kada se primenjuje kao adjuvantna terapija je 85 mg/m² intravenski, koja se ponavlja na svake dve nedelje tokom 12 ciklusa (6 meseci).

Preporučena doza oksaliplatina u terapiji metastatskog kolorektalnog karcinoma je 85 mg/m² intravenski, koja se ponavlja na svake dve nedelje sve dok ne dođe do progresije bolesti ili sve do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Primenjenu dozu leka treba prilagoditi prema podnošljivosti (videti odeljak: Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Oksaliplatin treba uvek primeniti pre fluoropirimidina - tj. 5-fluorouracila (5-FU).

Oksaliplatin se primenjuje kao 2 – do 6 – očasovna intravenska infuzija u 250 do 500 mL 5% rastvora glukoze kako bi koncentracija leka bila od 0,2 mg/mL do 0,70 mg/mL; 0,70 mg/mL je najviša zabeležena koncentracija oksaliplatina u kliničkoj praksi pri pojedinačnoj dozi oksaliplatina od 85 mg/m².

Oksaliplatin je uglavnom primenjivan u kombinaciji sa kontinuiranom infuzijom 5-fluorouracila. Za dvonedeljne sheme terapije, 5- fluorouracil je primenjivan kombinovano kao bolus i kao kontinuirana intravenska infuzije.

Posebne grupe pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega

Oksaliplatin se ne sme primenjivati kod osoba sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke: Kontraindikacije i Farmakokinetički podaci).

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem bubrežne funkcije, preporučena doza oksaliplatina je 85 mg/m² (videti odeljke: Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Farmakokinetički podaci).

Insuficijencija jetre

U fazi I kliničke studije u kojoj su učestvovali pacijenti sa različitim stepenom oštećenja funkcije jetre, ispostavilo se da su učestalost javljanja i težina hepatobilijarnih poremećaja povezani sa progresijom bolesti i poremećajem vrednosti testova funkcije jetre na početku ispitivanja.

Tokom kliničkih ispitivanja oksaliplatina nije bilo posebnog prilagođavanja doza kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

Pacijenti starije životne dobi

Nije uočeno povećanje toksičnosti oksaliplatina, kada je primenjivan kao monoterapija ili u kombinaciji sa 5- fluorouracilom, kod pacijenata starijih od 65 godina. Prema tome, nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata starije životne dobi.

Pedijatrijski pacijenti

Nema relevantnih indikacija za upotrebu oksaliplatina kod dece. Efikasnost oksaliplatina kod solidnih tumora dece kada se primenjuje kao monoterapija, nije utvrđena (videti odeljak: Farmakodinamski podaci).

Način primene

Oksaliplatin se primenjuje intravenskom infuzijom.

Primena oksaliplatina ne zahteva hiperhidrataciju.

Oksaliplatin rastvoren sa 250 do 500 mL 5% rastvora glukoze, kako bi se dobila koncentracije leka koja nije manja od 0,2 mg/mL, mora se primeniti putem centralnog venskog katetera ili u perifernu venu, tokom 2 do 6 h.

Oksaliplatin se uvek primenjuje pre 5-fluorouracila.

U slučaju ekstravazacije, primenu leka odmah prekinuti.

Uputstvo za primenu

Pre upotrebe oksaliplatin se mora rastvoriti. Za rastvaranje leka koristiti samo 5% rastvor glukoze (videti odeljak: Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)).

Kontraindikacije

Oksaliplatin je kontraindikovano kod:

- pacijenata koji su preosteljivi na oksaliplatin ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku: Lista pomoćnih supstanci ,
- pacijentkinja koje doje,
- pacijenata koji imaju mijelosupresiju pre započinjanja prvog ciklusa terapije, potvrđeno brojem neutrofila $<2 \times 10^9/L$ i/ili brojem trombocita $<100 \times 10^9/L$,
- pacijenata koji imaju perifernu senzornu neuropatiju sa funkcionalnim oštećenjem pre prve primene leka,
- pacijenata koji imaju teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 mL/min) (videti odeljak: Farmakokinetički podaci).

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Oksaliplatin treba primenjivati samo u specijalizovanim odeljenjima onkologije i pod nadzorom onkologa sa iskustvom.
--

Oštećenje bubrežne funkcije

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem bubrežne funkcije neophodno je pažljivo praćenje pojave neželjenih reakcija i prilagođavanje doze u zavisnosti od toksičnosti (videti odeljak: Farmakokinetički podaci.).

Reakcije preosetljivosti

Pacijente sa anamnestičkim podacima o ranijim alergijskim reakcijama na druge proizvode koji sadrže platinu treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave simptoma alergije. U slučaju da se javi anafilaktička reakcija usled primene oksaliplatina, odmah prekinuti sa primenom infuzije i započeti odgovarajuću simptomatsku terapiju. Ponovna primena oksaliplatina kod ovih pacijenata je kontraindikovana. Prijavljene su ukrštene reakcije, ponekad i sa smrtnim ishodom, na sva jedinjenja platine.

U slučaju ekstravazacije oksaliplatina, primenu infuzije treba odmah prekinuti i započeti uobičajenu lokalnu terapiju.

Neurološki simptomi

Neurološku toksičnost oksaliplatina treba pažljivo pratiti, posebno ukoliko se oksaliplatin istovremeno primenjuje sa drugim lekovima sa specifičnom neurološkom toksičnošću. Neurološki pregled treba obaviti pre svake primene i periodično nakon toga.

Kod pacijenata kod kojih se razvije akutna laringofaringealna dizestezijska (videti odeljak: Neželjena dejstva), tokom ili nekoliko sati posle 2 – časovne infuzije, sledeću dozu oksaliplatina treba primeniti kao 6-časovnu infuziju.

Periferna neuropatija

U slučaju pojave neuroloških simptoma (parestezija, dizestezijska), preporučuje se sledeće prilagođavanje doze bazirane na dužini trajanja i težini simptoma:

- Ako simptomi traju duže od 7 dana i ako su teško podnošljivi, sledeću dozu oksaliplatina treba smanjiti sa 85 mg/m² na 65 mg/m² (terapija metastaza) ili 75 mg/m² (adjuvantna terapija).
- Ako parestezija bez funkcionalnog oštećenja potraje do sledećeg ciklusa, sledeću dozu oksaliplatina treba smanjiti sa 85 mg/m² na 65 mg/m² (terapija metastaza) ili 75 mg/m² (adjuvantna terapija).
- Ako parestezija sa funkcionalnim oštećenjem potraje do sledećeg ciklusa, terapiju oksaliplatinom treba prekinuti.
- Nastavak terapije se može razmotriti ukoliko ovi simptomi nestanu nakon prekida terapije oksaliplatinom.

Pacijente treba obavestiti o mogućnosti da simptomi periferne senzorne neuropatije traju i nakon završetka terapije. Umerene lokalizovane parestezija ili parestezije koje mogu uticati na funkcionalne aktivnosti određene funkcije, mogu perzistirati i nakon 3 godine od prestanka primene adjuvantne terapije oksaliplatinom.

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS)

Kod pacijenata koji su dobijali oksaliplatin u kombinovanoj hemioterapiji prijavljeni su slučajevi sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS takođe poznat kao PRES- sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije). RPLS je retko, reverzibilno, rapidno progresivno neurološko stanje, koje može obuhvatiti napade, hipertenziju, glavobolju, konfuziju, slepilo i ostale vizuelne i neurološke poremećaje (videti odeljak: Neželjena dejstva).

Dijagnoza RPLS se bazira na potvrdi dobijenoj na osnovu snimaka mozga, po mogućstvu magnetnom rezonancom (MRI-Magnetic Resonance Imaging).

Mučnina, povraćanje, dijareja, dehidracija i hematološke promene

Gastrointestinalna toksičnost, koja se manifestuje kao mučnina i povraćanje, opravdava profilaktičku i/ili terapijsku primenu antiemetičke terapije. (videti odeljak: Neželjena dejstva).

Dehidracija, paralitički ileus, intestinalna opstrukcija, hipokalemija, metabolička acidoza i oštećenje funkcije bubrega mogu biti uzrokovani ozbiljnom dijarejom/povraćanjem, posebno kada se oksaliplatin kombinuje sa 5-fluorouracilom (5-FU).

Ako se javi hematološka toksičnost (broj neutrofila $<1,5 \times 10^9/L$ ili broj trombocita $<50 \times 10^9/L$), sledeći ciklus terapije treba odložiti dok se hematološki parametri ne vrate na prihvatljive vrednosti. Pre započinjanja terapije oksaliplatinom kao i pre svakog sledećeg ciklusa potrebno je uraditi kompletnu analizu krvne slike uključujući i leukocitarnu formulu. Hemioterapija istovremeno može biti udružena sa mijelosupresivnim efektima. Pacijenti sa teškom i upornom mijelosupresijom su u visokom riziku od infektivnih komplikacija.

Sepsa, neutropenijska sepsa i septički šok su zabeleženi kod pacijenata koji su primali terapiju oksaliplatinom uključujući i smrtnu ishodu. Ukoliko se bilo koji od ovih neželjenih događaja javi, terapiju oksaliplatinom treba odmah prekinuti.

Pacijente je potrebno adekvatno informisati o rizicima za pojavu dijareje/povraćanja, mukozeitisa/stomatitisa i neutropenije kao posledice primene oksaliplatina i 5-fluorouracila (5-FU), da bi se odmah javili ordinirajućem lekaru radi eventualne primene odgovarajuće terapije.

U slučaju da dođe do pojave mukozeitisa/stomatitisa sa ili bez neutropenije, sledeću terapiju treba odložiti sve dok se mukozeitis/stomatitis ne vrate do stepena 1 ili manje, i/ili dok broj neutrofila ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/L$.

Kada se oksaliplatin kombinuje sa 5-fluorouracilom (5-FU) (sa ili bez folinske kiseline (FA)) dozu 5-fluorouracila (5-FU) treba prilagoditi prema uobičajenim toksičnim efektima ovog leka.

Kod pojave dijareje stepena 4, neutropenije 3-4. stepena (broj neutrofila $<1,0 \times 10^9/L$) ili trombocitopenije 3-4. stepena (broj trombocita $<50 \times 10^9/L$), dozu oksaliplatina treba smanjiti sa 85 na 65 mg/m² (terapija metastaza) ili 75 mg/m² (adjuvantna terapija), uz odgovarajuće prilagođavanje doze 5-fluorouracila (5-FU).

Plućna funkcija

U slučaju nejasnih respiratornih simptoma, kao što su neproduktivni kašalj, dispnea, krepitacije ili radiografski infiltrati plućnog parenhima, primenu oksaliplatina treba prekinuti sve dok dalja pulmonalna ispitivanja ne isključe intersticijalnu bolest pluća (videti odeljak: Neželjena dejstva).

Poremećaji na nivou krvi

Hemolitičko-uremijski sindrom je po život opasan neželjeni događaj (učestalost nepoznata). Terapiju oksaliplatinom treba prekinuti usled pojave prvih znakova ili bilo koje evidencije mikroangiopatične hemolitičke anemije, kao što je rapidni pad koncentracije hemoglobina udružen sa trombocitopenijom, povišene vrednosti bilirubina u serumu, kreatinina u serumu, uree u krvi ili LDH. Bubrežna insuficijencija možda neće biti reverzibilna prekidom terapije i može biti potrebna dijaliza.

Funkcija jetre

U slučaju abnormalnih vrednosti testova funkcije jetre ili portne hipertenzije koja očigledno nije posledica metastaza na jetri, treba uzeti u obzir vrlo retke slučajeve vaskularnih oboljenja jetre izazvanih primenom leka.

Trudnoća

Za primenu kod trudnica, videti odeljak Primena u periodu trudnoće i dojenja

Fertilitet

U pretkliničkim studijama s oksaliplatinom prijavljeni su genotoksični efekti. Iz tog razloga muškarcima koji su na terapiji oksaliplatinom se savetuje da ne ostvaruju potomstvo za vreme trajanja terapije i do 6 meseci po završetku terapije, kao i da potraže savet o načinu čuvanja sperme pre započinjanja terapije, zato što oksaliplatin može dovesti do ireverzibilnog steriliteta.

Žene ne smeju da ostanu u drugom stanju tokom terapije oksaliplatinom i potrebno je da koriste efikasne metode kontracepcije (videti odeljak Primena u periodu trudnoće i dojenja).

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kod pacijenata koji su primili jednu dozu oksaliplatina od 85 mg/m² neposredno pre primene 5-fluorouracila, nije primećena promena u stepenu izloženosti 5-fluorouracilu.

U *in vitro* uslovima, sa sledećim lekovima nije uočeno značajno istiskivanje oksaliplatina sa mesta vezivanja za proteine: eritromicin, salicitati, granisetron, paklitaksel i natrijum-valproat.

Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Do sada nema dostupnih podataka o bezbednosti primene oksaliplatina kod trudnica. Reproductivna toksičnost je uočena u studijama na životinjama. Primena oksaliplatina se iz tog razloga ne preporučuje tokom trudnoće, kao ni kod žena u reproduktivnom dobu, a koje ne koriste neke od metoda kontracepcije.

Primenu oksaliplatina kod trudnica treba razmotriti samo u slučaju da je pacijentkinja detaljno informisana o riziku za fetus i uz njen lični pristanak.

Tokom primene oksaliplatina kao i u periodu od 4 meseca nakon prekida terapije (za žene) odnosno 6 meseci (za muškarace), treba koristiti efikasne metode kontracepcije.

Dojenje

Nije ispitivano izlučivanje oksaliplatina u mleko. Dojenje je kontraindikovano tokom terapije oksaliplatinom.

Fertilitet

Oksaliplatin može imati negativan uticaj na fertilitet (videti odeljak: Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o efektima oksaliplatina na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, terapija oksaliplatinom povećava rizik od pojave vrtoglavice, mučnine i povraćanja, kao i drugih neuroloških simptoma koji utiču na hod i ravnotežu i time može dovesti do blagog ili umerenog uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Poremećaj vida, posebno prolazni gubitak vida, (reverzibilno nakon prekida terapije), mogu uticati na sposobnost pacijenta da vozi ili rukuje mašinama. Zbog toga, pacijente treba upozoriti na potencijalni uticaj ovih događaja na sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama.

Neželjena dejstva

Najčešća neželjena dejstva oksaliplatina u kombinaciji sa 5-fluorouracilom/folinskom kiselinom (5-FU/FA) su gastrointestinalna (dijareja, mučnina, povraćanje, mukozitis), hematološka (neutropenija, trombocitopenija) i neurološka (akutna i dozno-kumulativna periferna senzorna neuropatija). Uopšte, neželjena dejstva su bila češća i teža pri primeni kombinacije oksaliplatin i 5-FU/FA nego posle primene samo 5-FU/FA.

Podaci o učestalosti neželjenih dejstava koji su navedeni u tabeli u nastavku teksta dobijeni su iz kliničkih studija primene leka u terapiji metastaza i kao adjuvantna terapija (kod 416 odnosno 1108 pacijenata lečenih oksaliplatinom + 5-FU/FA) i iz post-marketinškog iskustva.

Procena neželjenih dejstava je zasnovana na sledećim podacima o učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$), često

($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Dodatni detalji se navode nakon tabele.

MedDRA klasifikacija sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko
Infekcije i infestacije*	– Infekcije	– Rinitis – Infekcije gornjih delova respiratornog trakta – Neutropenijska sepsa+	– Sepsa+	
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema*	– Anemija – Neutropenija – Trombocitopenija – Leukopenija – Limfopenija	– Febrilna neutropenija		– Imunoalergijska trombocitopenija – Hemolitička anemija
Imunološki poremećaji*	– Alergija/alergijske reakcije++			
Poremećaji metabolizma i ishrane	– Anoreksija – Hiperglikemija – Hipokalemija – Hipernatremija	– Dehidracija	– Metabolička acidoza	
Psihijatrijski poremećaji		– Depresija – Nesanica	– Nervoja	
Poremećaji nervnog sistema*	– Periferna senzorna neuropatija – Senzorni poremećaji – Disgeuzija – Glavobolja	– Vrtoglavica – Motorni neuritis – Meningizam		– Dizartrija – Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS ili PRES) (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)
Poremećaji na nivou oka		– Konjunktivitis – Poremećaj vida		– Prolazno smanjenje oštine vida – Poremećaji vidnog

Broj rešenja: 515-01-03921-15-001 od 28.09.2016. za lek Goxyral®, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (50mg)
Broj rešenja: 515-01-03922-15-001 od 28.09.2016. za lek Goxyral®, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (100mg)

				polja – Optički neuritis – Prolazni gubitak vida, reverzibilan nakon prekida terapije
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu			– Ototoksičnost	– Gluvoća
Vaskularni poremećaji		– Hemoragija – Crvenilo – Duboka venska Tromboza Hipertenzija		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	– Dispnea – Kašalj – Epistaksa	– Štucanje – Plućna embolija		– Intersticijalna bolest pluća nekad sa fatalnim ishodom – Fibroza pluća**
Gastrointestinalni poremećaji*	– Mučnina – Dijareja – Povraćanje – Stomatitis/Mukozitis – Abdominalni bol – Konstipacija	– Dispepsija – Gastroezofagealni i refluks – Gastrointestinalno krvarenje – Rektalna hemoragija	– Ileus – Intestinalna opstrukcija	– Kolitis uključujući i dijareju uzrokovanu bakterijom <i>Clostridium difficile</i> – Pankreatitis
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	– Oboljenja kože – Alopecija	– Eksfolijacija kože (sindrom šaka-stopalo) – Eritematozni osip – Osip – Hiperhidroza – Promene na noktima		
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	– Bol u leđima	– Artralgija – Bolovi u kostima		
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema		– Hematurija – Dizurija – Abnormalna učestalost mokrenja		

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<ul style="list-style-type: none"> - Zamor - Groznica+++ - Astenija - Bolovi - Reakcije na mestu primene injekcije++++ 			
Laboratorijska ispitivanja	<ul style="list-style-type: none"> - Povišene vrednosti enzima jetre - Povišene vrednosti alkaline fosfataze u krvi - Povišene vrednosti bilirubina u krvi - Povišene vrednosti laktat-dehidrogenaze u krvi - Porast telesne mase (adjuvantna terapija) 	<ul style="list-style-type: none"> - Povišene vrednosti kreatinina u krvi - Smanjenje telesne mase (terapija metastaza) 		

* Videti u nastavku odeljak sa detaljima

** Videti odeljak: Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka.

+ Česte: neutropenijska sepsa uključujući i smrtno ishode

++ Veoma česte alergijske reakcije koje se javljaju uglavnom tokom infuzije i ponekad su fatalne. Česte alergijske reakcije uključuju osip, posebno urtikariju, konjuktivitis i rinitis. Često anafilaksa ili anafilaktoidne reakcije, uključujući bronhospazam, angioedem, hipotenziju, osećaj bola u grudima i anafilaktički šok.

+++ Veoma često groznica, rigor (tremor) ili zbog infekcije (sa ili bez febrilne neutropenije) ili moguće zbog imunoloških mehanizama.

++++ Prijavljene su reakcije na mestu primene koje uključuju lokalni bol, crvenilo, otok i trombozu. Ekstravazacija može dovesti do lokalnog bola i inflamacije koje mogu biti teške i mogu dovesti do komplikacija uključujući i nekrozu, posebno kada se oksaliplatin primenjuje u perifernu venu (videti odeljak: Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Opis pojedinih neželjenih reakcija

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema

Incidencija po pacijentu (%) i po stepenu

Oksaliplatin i 5-FU/FA 85 mg/m² na svake 2 nedelje	Terapija metastaza			Adjuvantna terapija		
	Svi stepeni	Stepen 3	Stepen 4	Svi stepeni	Stepen 3	Stepen 4
Anemija	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropenija	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocitopenija	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2

Broj rešenja: 515-01-03921-15-001 od 28.09.2016. za lek Goxyral®, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (50mg)

Broj rešenja: 515-01-03922-15-001 od 28.09.2016. za lek Goxyral®, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (100mg)

Febrilna neutropenija	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
-----------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Postmarketinško iskustvo nepoznate učestalosti
Hemolitičko-uremijski sindrom

Infekcije i infestacije

Incidenca alergijskih reakcija po pacijentu (%)

Oksaliplatin i 5-FU/FA 85 mg/m ² na svake 2 nedelje	Terapija metastaza	Adjuvantna terapija
	Svi stepeni	Svi stepeni
Sepsa (uključujući sepsu i neutropenijsku sepsu)	1.5	1.7

Postmarketinško iskustvo nepoznate učestalosti
Septički šok, uključujući smrtno ishode.

Imunološki poremećaji

Incidenca alergijskih reakcija po pacijentu (%) i po stepenu

Oksaliplatin i 5-FU/FA 85 mg/m ² na svake 2 nedelje	Terapija metastaza			Adjuvantna terapija		
	Svi stepeni	Stepen 3	Stepen 4	Svi stepeni	Stepen 3	Stepen 4
Alergijske reakcije/ Alergije	9.1	1	<1	10.3	2.3	0.6

Poremećaji nervnog sistema

Dozno-limitirajuća toksičnost oksaliplatina je neurološka toksičnost. Ona uključuje perifernu neuropatiju senzornih nerava koju karakteriše dizestezija i/ili parestezija ekstremiteta sa ili bez grčeva, koja je najčešće izazvana hladnoćom. Ovi simptomi se javljaju kod oko 95% lečenih pacijenata. Dužina trajanja simptoma, koji se obično povlače u periodu između dva terapijska ciklusa, povećava se sa povećanjem broja primljenih ciklusa hemioterapije.

Broj rešenja: 515-01-03921-15-001 od 28.09.2016. za lek Goxyral®, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (50mg)
Broj rešenja: 515-01-03922-15-001 od 28.09.2016. za lek Goxyral®, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (100mg)

Početak bola i/ili funkcionalnog poremećaja su indikacija, u zavisnosti od dužine trajanja simptoma, za prilagođavanje doze ili čak prekid terapije oksaliplatinom (videti odeljak: Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Funkcionalni poremećaj se manifestuju teškoćama pri izvođenju finih pokreta, što je verovatno posledica senzornih oštećenja. Rizik pojave perzistentnih simptoma kod primene kumulativne doze od 850 mg/m² (10 ciklusa) je oko 10 %, odnosno 20% pri kumulativnim dozama od 1020 mg/m² (12 ciklusa).

U većini slučajeva, neurološki znakovi i simptomi se delimično ili potpuno povlače posle prekida terapije. Kod primene adjuvantne terapije karcinoma kolona, 6 meseci po završetku terapije, 87% pacijenata nije imalo ili je imalo blage simptome. Posle 3 godine praćenja, oko 3% pacijenata je imalo perzistentnu lokalizovanu paresteziju umerenog intenziteta (2,3%) ili parestezije koje mogu uticati na funkcionalne aktivnosti (0,5%).

Prijavljeni su akutni neurosenzorni poremećaji (videti odeljak: Farmakokinetički podaci). Oni počinju u okviru od nekoliko sati nakon primene i često su posledica izlaganja hladnoći. Obično se javljaju u vidu prolazne parestezija, dizestezija i hipoestezija. Akutni sindrom faringolaringealne dizestezije se javlja kod 1 do 2% pacijenata i karakteriše ga subjektivni osećaj disfagije ili dispnee/osećaja gušenja, bez objektivnih znakova respiratorne insuficijencije (bez cijanoze ili hipoksije) ili laringospazma ili bronhospazma (bez stridora ili zviždanja u grudima prilikom disanja). Iako su u ovakvim slučajevima primenjeni antihistaminici i bronhodilatatori, simptomi su se brzo povlačili, čak i bez terapije. Produženjem trajanja primene infuzije smanjuje se učestalost javljanja ovog sindroma (videti odeljak: Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Povremeno su prijavljeni i simptomi kao što su spazam vilice/mišićni spazmi/nevoljne mišićne kontrakcije/mišićne fascikulacije/mioklonus, poremećaj koordinacije/poremećaji hoda/ataksija/poremećaji ravnoteže, stezanje/pritisak/neugodnost/bol u grlu ili grudima. Pored toga, prijavljena je i disfunkcija kranijalnog nerva koja može, ali ne mora biti u vezi sa prethodno navedenim simptomima, a manifestuje se kao ptoza, diplopija, afonija/ disfonija/promuklost, ponekad opisan kao paraliza glasnih žica, senzorni poremećaj jezika ili dizartrijska, ponekad opisana kao afazija, neuralgija trigeminusa/fascijalni bol/bol u oku, smanjenje oštine vida i poremećaji vidnog polja.

Tokom terapije oksaliplatinom prijavljeni su i drugi neurološki simptomi kao što su dizartrijska, gubitak dubokih tetivnih refleksa i *Lhermitte-jev* znak. Prijavljeni su i izolovani slučajevi optičkog neuritisa.

Postmarketinško iskustvo sa nepoznatom učestalosti

Konvulzije

Gastrointestinalni poremećaji

Incidencija po pacijentu (%) i po stepenu

Oksaliplatin i 5-FU/FA 85 mg/m ² na svake 2 nedelje	Terapija metastaza			Adjuvantna terapija		
	Svi stepeni	Stepen 3	Stepen 4	Svi stepeni	Stepen 3	Stepen 4
Mučnina	69.9	8	<1	73.7	4.8	0.3
Dijareja	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5

Broj rešenja: 515-01-03921-15-001 od 28.09.2016. za lek Goxyral®, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (50mg)
Broj rešenja: 515-01-03922-15-001 od 28.09.2016. za lek Goxyral®, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (100mg)

Povraćanje	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mukozitis/stomatitis	39,9	4	<1	47,2	2,8	0,1

Indikovana je profilaksa i/ili terapija jakim antiemeticima.

Dehidracija, paralitički ileus, intestinalna opstrukcija, hipokalemija, metabolička acidoza i poremećaj funkcije bubrega mogu biti uzrokovani teškom dijarejom/povraćanjem, posebno kada se oksaliplatin kombinuje sa 5-fluorouracilom (5-FU) (videti odeljak: Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Hepatobilijarni poremećaji

Veoma retko (<1/10000)

Sindrom opstrukcije sinusoida jetre, takođe poznat kao okluzivno vensko oboljenje jetre ili patološke manifestacije povezane sa ovim oboljenjem, uključujući peliozu jetre, nodularnu regenerativnu hiperplaziju, perisinusoidalnu fibrozu. Kliničke manifestacije mogu biti portna hipertenzija i/ili porast vrednosti transaminaza.

Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema

Veoma retko (<1/10000)

Akutna tubularna nekroza, akutni intersticijalni nefritis i akutna renalna insuficijencija.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Nije poznat antidot za oksaliplatin. U slučaju predoziranja, može se očekivati pogoršanje neželjenih dejstava leka. Neophodan je stalni monitoring hematoloških parametara kao i primena simptomatske terapije.

FARMACEUTSKI PODACI

Broj rešenja: 515-01-03921-15-001 od 28.09.2016. za lek Goxryal®, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (50mg)
Broj rešenja: 515-01-03922-15-001 od 28.09.2016. za lek Goxryal®, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (100mg)

Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat.

Inkompatibilnost

Rastvoreni lek se ne sme mešati sa drugim lekovima u istoj infuzionoj kesi/boci ili infuzionoj liniji. Pridržavajući se uputstva za primenu navedenog u odeljku: Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom) oksaliplatin se može primeniti sa folinskom kiselinom upotrebom Y-sistema.

– NE koristiti ga zajedno sa alkalnim lekovima ili rastvorima, posebno sa rastvorima 5-fluorouracila i folinske kiseline koji sadrže trometamol kao pomoćnu supstancu ili trometamol soli drugih lekova. Alkalni lekovi ili rastvori imaju negativan efekat na stabilnost oksaliplatina (videti odeljak: Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)).

– NE rastvarati sa rastvorima koji sadrže soli ili drugim rastvorima koji sadrže jone hlorida (uključujući kalcijum, kalijum ili natrijum hloride).

– NE mešati oksaliplatin sa drugim lekovima u istoj infuzionoj boci/kesi ili infuzionoj liniji (videti odeljak: Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom). za upustvo o primeni zajedno sa folinskom kiselinom).

– NE koristiti medicinska sredstva za injektovanje koja sadrže aluminijum.

Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice: 2 godine

Lek je nakon rekonstitucije i razblaženja u fizičko-hemijskom pogledu stabilan 24-48 sati na temperaturi od 2°C do 8°C.

S mikrobiološkog stanovišta, lek treba odmah upotrebiti nakon pripreme za primenu. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik.

Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaženja pogledati odeljak: Rok upotrebe .

Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje:

Goxyral 50 mg: bočica od tamnog stakla tip I od 30 mL, sa gumenim zatvaračem od brombutil gume i aluminijskom kapičom sa plastičnim flip-off vrhom.

Goxyral 100 mg: bočica od tamnog stakla tip I od 50 mL, sa gumenim zatvaračem od brombutil gume i aluminijskom kapičom sa plastičnim flip-off vrhom.

Spoljašnje pakovanja: složiva kartonska kutija sa bočicom i Uputstvom za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Kao i kod drugih potencijalno toksičnih jedinjenja i prilikom rukovanja i pripremanja rastvora oksaliplatina potreban je oprez.

Uputstvo za rukovanje

Zdravstveni radnici koji rukuju ovim citotoksičnim lekom moraju preduzeti sve mere opreza, koje garantuju njihovu ličnu zaštitu i zaštitu njihove okoline.

Pripremanje injekcionih rastvora citotoksičnih lekova mora da obavlja obučeno, specijalizovano osoblje sa poznavanjem korišćenih lekova, a u uslovima koji garantuju integritet leka, zaštitu okoline i, posebno, zaštitu osoblja koje rukuje lekovima, a u skladu sa politikom bolnice. Za pripremanje lekova neophodan je poseban prostor, koji se koristi isključivo za te svrhe. U tom prostoru zabranjeno je pušenje, hrana i piće.

Osoblju se mora obezbediti odgovarajući materijal za rukovanje, a posebno mantili sa dugim rukavima, zaštitne maske, kape, zaštitne naočare, sterilne rukavice za jednokratnu upotrebu, zaštitni prekrivači za radni prostor, kontejneri i kese za otpadni materijal.

Ekskreti i povraćeni sadržaj se moraju uklanjati posebno pažljivo.

Trudnice treba upozoriti da ne rukuju citotoksičnim agensima.

Sa svakim oštećenim kontejnerom se mora postupati sa istom predostrožnošću kao sa kontaminiranim otpadom. Kontaminirani otpad treba spaliti u adekvatno obeleženim tvrdim kontejnerima (videti odeljak "Uklanjanje otpada").

Ako oksaliplatin prašak za rastvor za infuziju, rekonstituisani rastvor ili rastvor za infuziju dođu u kontakt sa kožom, kožu treba neodložno i detaljno oprati sa velikom količinom vode.

Posebne mere opreza pri primeni

- NE koristiti opremu za injektovanje koja sadrži aluminijum.
- NE primenjivati nerazblažen lek.
- Kao rastvarač za rastvor za infuziju se može koristiti isključivo 5% rastvor glukoze (50 mg/mL). NEMOJTE razblaživati rastvorima koji sadrže natrijum-hlorid ili drugim rastvorima koji sadrže jone hlorida.
- NEMOJTE mešati lek sa drugim lekom u istoj infuzionoj boci/kesi ili ga primenjivati istovremeno kroz isti sistem za infuziju.
- NE mešati sa alkalnim lekovima ili rastvorima, posebno sa 5-fluorouracilom, preparatima folinske kiseline koji sadrže trometamol kao ekscipijens i trometamol solima drugih aktivnih supstanci. Alkalni lekovi ili rastvori imaju negativan efekat na stabilnost oksaliplatina.

Uputstvo za primenu sa folinskom kiselinom (FA) u obliku kalcijum-folinata ili dinatrijum-folinata

Oksaliplatin 85 mg/m² intravenska infuzija u 250 do 500 mL 5% rastvora glukoze primenjuje se istovremeno sa intravenskom infuzijom rastvora folinske kiseline (FA) u 5% rastvoru glukoze, upotrebom Y-sistema postavljenog neposredno pre mesta injekcije, u trajanju 2 do 6 sata..

Ova dva leka se ne smeju mešati u istoj boci/kesi za infuziju. Folinska kiselina ne sme sadržati trometamol kao ekscipijens i mora se razblažiti isključivo izotoničnim rastvorom glukoze 5%, nikako alkalnim rastvorima ili rastvorima koji sadrže natrijum-hlorid ili druge hloride.

Uputstvo za primenu sa 5-fluorouracilom (5-FU)

Oksaliplatin treba uvek primenjivati pre fluoropirimidina, npr. 5-fluorouracila (5-FU).

Nakon primene oksaliplatina, potrebno je ispratiti infuzionu liniju i onda primeniti 5-fluorouracil (5-FU).

Za dodatne informacije o lekovima koji se kombinuju sa oksaliplatinom pogledati odgovarajuće sažetke karakteristika leka.

PRIMENJIVATI SAMO preporučene rastvarače (videti u nastavku teksta).

Rekonstituisan rastvor koji ima znakove precipitacije ne sme se koristiti i mora se uništiti u skladu sa zakonskim propisima vezanim za uklanjanje opasnog otpada (videti u nastavku teksta).

Rekonstitucija rastvora

- Za rekonstituisanje rastvora treba koristiti vodu za injekcije ili 5% rastvor glukoze (50 mg/mL)
- Za bočicu u kojoj se nalazi 50 mg oksaliplatina: dodati 10 mL rastvarača da bi se dobila koncentracija oksaliplatina od 5 mg/mL.
- Za bočicu u kojoj se nalazi 100 mg oksaliplatina: dodati 20 mL rastvarača da bi se dobila koncentracija oksaliplatina od 5 mg/mL.

Lek je nakon rekonstitucije i razblaženja u fizičko-hemijskom pogledu stabilan 24-48 sati na temperaturi od 2°C do 8°C.

S mikrobiološkog stanovišta, lek treba odmah upotrebiti nakon pripreme za primenu. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik.

Pre upotrebe vizuelno prekontrolišite rastvor. Samo bistar rastvor bez prisustva čestica je pogodan za primenu.

Broj rešenja: 515-01-03921-15-001 od 28.09.2016. za lek Goxyral®, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (50mg)

Broj rešenja: 515-01-03922-15-001 od 28.09.2016. za lek Goxyral®, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (100mg)

Ovaj lek je namenjen za jednokratnu upotrebu. Neiskorišćeni rastvor treba baciti (videti uputstvo za uklanjanje otpada u nastavku teksta).

Razblaživanje rastvora

Izvučite potrebnu količinu rekonstituisanog rastvora iz bočice(ca) i razblažite sa 250 do 500 mL 5% rastvora glukoze (50 mg/mL), da bi se dobio rastvor koncentracije od 0,2 mg/mL do 0,7 mg/mL, raspon u kome je pokazana fizičko-hemijska stabilnost oksaliplatina.

Primenite rastvor putem intravenske infuzije.

Lek je nakon rekonstitucije i razblaženja u fizičko-hemijskom pogledu stabilan 24-48 sati na temperaturi od 2°C do 8°C.

S mikrobiološkog stanovišta, lek treba odmah upotrebiti nakon pripreme za primenu. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik.

Vizuelno prekontrolišite rastvor pre upotrebe. Sme se koristiti samo bistar rastvor bez prisustva čestica.

Ovaj lek je namenjen za jednokratnu upotrebu. Neiskorišćeni rastvor se mora baciti.

NIKADA nemojte koristiti natrijum-hlorid niti rastvore koji sadrže hloride za rekonstituisanje ili razblaživanje.

Kompatibilnost oksaliplatin rastvora za infuziju testirana je sa PVC setovima za infuziju.

Rastvor za infuziju

Primena oksaliplatina ne zahteva prethodnu hidrataciju.

Oksaliplatin se razblažuje u 250 do 500 mL 5% glukoze da se dobije koncentracija ne manja od 0,2 mg/mL i mora da se primeni u infuziji preko centralnog venskog katetera ili u perifernu venu u trajanju od 2 do 6 h. Kada se oksaliplatin primenjuje sa 5-fluorouracilom, infuziju oksaliplatina treba dati pre infuzije 5-fluorouracila.

Uklanjanje otpada

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

Ostatke leka, kao i sav materijal korišćen za njegovo rekonstituisanje, razblaživanje i primenu treba uništiti prema standardnim procedurama bolnice, koje se odnose na citotoksične agense, a prema važećim lokalnim zakonskim propisima u pogledu uklanjanja opasnog otpada.