



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

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 Pobjede 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)

1. IME LEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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.

Za listu pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. 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.

4.2. 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 6.6.).

Doziranje

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 4.4).

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 4.3 i 5.2).

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem bubrežne funkcije, preporučena doza oksaliplatina je 85 mg/m² (videti odeljke 4.4 i 5.2).

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 5.1).

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 6.6).

4.3. Kontraindikacije

Oksaliplatin je kontraindikovan kod:

- pacijenata koji su preosteljivi na oksaliplatin ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1,
- 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 5.2).

4.4. 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 5.2.).

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 4.8.), 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, dizestezija), 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/m^2 na 65 mg/m^2 (terapija metastaza) ili 75 mg/m^2 (adjuvantna terapija).
- Ako parestezija bez funkcionalnog oštećenja potraje do sledećeg ciklusa, sledeću dozu oksaliplatina treba smanjiti sa 85 mg/m^2 na 65 mg/m^2 (terapija metastaza) ili 75 mg/m^2 (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 4.8).

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 4.8).

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 smrtno ishode. 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, mukozitisa/stomatitisa i neutropenije kao posledice primene oksaliplatinom i 5-fluorouracila (5-FU), da bi se odmah javili ordinirajućem lekaru radi eventualne primene odgovarajuće terapije.

U slučaju da dođe do pojave mukozitisa/stomatitisa sa ili bez neutropenije, sledeću terapiju treba odložiti sve dok se mukozitis/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, kreptacije ili radiografski infiltrati plućnog parenhima, primenu oksaliplatina treba prekinuti sve dok dalja pulmonalna ispitivanja ne isključe intersticijalnu bolest pluća (videti odeljak 4.8).

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 4.6.

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 4.6).

4.5. 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.

4.6. 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 4.4).

4.7. 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.

4.8. 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	– Nervoza	
Poremećaji nervnog sistema*	– Periferna senzorna neuropatija – Senzorni poremećaji – Disgeuzija – Glavobolja	– Vrtoglavica – Motorni neuritis – Meningizam		– Dizarija – Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS ili PRES) (videti odeljak



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

				4.4)
Poremećaji na nivou oka		<ul style="list-style-type: none"> - Konjunktivitis - Poremećaj vida 		<ul style="list-style-type: none"> - Prolazno smanjenje oštine vida - Poremećaji vidnog polja - Optički neuritis - Prolazni gubitak vida, reverzibilan nakon prekida terapije
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu			- Ototoksičnost	- Gluvoća
Vaskularni poremećaji		<ul style="list-style-type: none"> - Hemoragija - Crvenilo - Duboka venska Tromboza - Hipertenzija 		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> - Dispnea - Kašalj - Epistaksa 	<ul style="list-style-type: none"> - Štucanje - Plućna embolija 		<ul style="list-style-type: none"> - Intersticijalna bolest pluća nekad sa fatalnim ishodom - Fibroza pluća**
Gastrointestinalni poremećaji*	<ul style="list-style-type: none"> - Mučnina - Dijareja - Povraćanje - Stomatitis/Mukozitis - Abdominalni bol - Konstipacija 	<ul style="list-style-type: none"> - Dispepsija - Gastroezofagealni i refluks - Gastrointestinalni o krvarenje - Rektalna hemoragija 	<ul style="list-style-type: none"> - Ileus - Intestinalna opstrukcija 	<ul style="list-style-type: none"> - Kolitis uključujući i dijareju uzrokovanu bakterijom <i>Clostridium difficile</i> - Pankreatitis
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	<ul style="list-style-type: none"> - Oboljenja kože - Alopecija 	<ul style="list-style-type: none"> - Eksfolijacija kože (sindrom šaka-stopalo) - Eritematozni osip - Osip - Hiperhidroza - Promene na noktima 		

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)



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

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	– Zamor – Groznica+++ – Astenija – Bolovi – Reakcije na mestu primene injekcije++++			
Laboratorijska ispitivanja	– 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)	– Povišene vrednosti kreatinina u krvi – Smanjenje telesne mase (terapija metastaza)		

* Videti u nastavku odeljak sa detaljima

** Videti odeljak 4.4.

+ Česte: neutropenijska sepsa uključujući i smrtne 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 4.4).

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)

Opis pojedinih neželjenih reakcija

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema

Incidenca 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
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/m² 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.

Početak bola i/ili funkcionalnog poremećaja su indikacija, u zavisnosti od dužine trajanja simptoma, za prilagođavanje doze ili čak prekid terapije oksaliplatinom (videti odeljak 4.4).

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 5.3). 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 4.4). 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 dizartriya, 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 dizartriya, gubitak dubokih tetivnih refleksa i *Lhermitte-jev* znak. Prijavljeni su i izolovani slučajevi optičkog neuritisa.

Postmarketinško iskustvo sa nepoznatom učestalosti
Konvulzije

Gastrointestinalni poremećaji

Incidenca 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

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.

Dehidratacija, 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 4.4).

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

4.9. 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.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali antineoplastici, jedinjenja platine

ATC kod: L01XA03

Mehanizam dejstva

Oksaliplatin je antineoplastik koji pripada novoj grupi lekova na bazi platine gde se atom platine nalazi u kompleksu sa 1,2-diaminocikloheksanom ("DACH") i oksalatnom grupom.

Oksaliplatin ima jedan enantiomer, $(SP-4-2)-[(1R,2R)\text{-cikloheksan-1,2-diamin-}kN, kN']$ [etandioato(2-)- kO^1, kO^2] platina.

Oksaliplatin ima širok spektar citotoksičnosti u *in vitro* uslovima kao i antitumorske aktivnosti u različitim tumorskim modelima *in vivo*, uključujući modele humanih kolorektalnih karcinoma. Oksaliplatin takođe, pokazuje *in vitro* i *in vivo* aktivnost u različitim modelima koji su rezistentni na cisplatin. Sinergistička citotoksična aktivnostu uočena je u kombinaciji sa 5-fluorouracilom i *in vitro* i *in vivo*.

Studije o mehanizmu delovanja oksaliplatina, iako nisu u potpunosti objašnjene, pokazuju da hidro-derivati koji nastaju biotransformacijom oksaliplatina interaguju sa DNK dovodeći do inter- i intra-povezivanja njenih lanaca, što dovodi do prekida sinteze DNK odnosno citotoksičnog i antitumorskog efekta.

Klinička efikasnost i bezbednost

Kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom, efikasnost oksaliplatina (85 mg/m² na svake 2 nedelje) u kombinaciji sa 5-fluorouracilom/folinskom kiselinom (5-FU/FA) ispitivana je u tri kliničke studije:

- Kao prva linija terapije, u okviru komparativne EFC2962 studije faze III u kojoj su pacijenti (420) randomizovani u grupu koja je primala samo 5-FU/FA (LV5FU2, N=210) ili u grupu koja je primala oksaliplatin u kombinaciji sa 5-FU/FA (LV5FU2, N=210).
- U okviru komparativne EFC4584 studije faze III koja je randomizovana (821 pacijent), pacijenti koji su prethodno primali irinotekan (CPT-11)+5-FU/FA randomizovani su u tri grupe: grupu koja je primala samo 5-FU/FA (LV5FU2, N=275), oksaliplatin kao monoterapiju (N=275), ili kombinaciju oksaliplatina i 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271).
- Konačno, u okviru nekontrolisane EFC2964 studije faze II koja je uključivala pacijente koji nisu reagovali na terapiju samo 5-FU/FA, pa su lečeni kombinacijom oksaliplatin i 5-FU/FA (FOLFOX4, N=57).

U dve randomizovane kliničke studije, EFC2962 kao prva linija terapije i EFC4584 sa prethodno lečenim pacijentima, pokazan je značajno viši stepen učestalosti odgovora i produženje preživljavanja bez progresije (PFS)/vreme do progresije (TTP) u poređenju sa terapijom samo 5-FU/FA. U studiji EFC4584 sprovedenoj na već lečenim pacijentima koji nisu reagovali na prethodnu terapiju nije bilo statističke razlike u medijani ukupnog preživljavanja (OS) kod pacijenata koji su primali kombinaciju oksaliplatina i 5-FU/FA i onih koji su primali samo 5-FU/FA.

Terapijski odgovor na FOLFOX4 u odnosu na LV5FU2

Terapijski odgovor, % (95% CI) Nezavisni radiološki pregled ITT analiza	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin (kao monoterapija)
Prva linija terapije EFC2962 Procena odgovora svakih 8 nedelja	22 (16 -27)	49 (42 - 56)	NA*
p = 0,0001			
Prethodni lečeni pacijenti EFC4584 (rezistentni na CPT-11 + 5-FU/FA) Procena odgovora svakih 6 nedelja	0,7 (0,0 -2,7)	11,1 (7,6 -15,5)	1,1 (0,2 - 3,2)
p < 0,0001			
Prethodno lečeni pacijenti EFC2964 (razistentni na 5- FU/FA) Procena odgovora svakih 12 nedelja	NA*	23 (13 -36)	NA*

*NA: Nije primenljivo

Medijana preživljavanja bez progresije (PFS) / Medijana vremena do progresije (TTP) FOLFOX4 u odnosu na LV5FU2

Medijana PFS/TTP, meseci (95% CI) nezavisni radiološki pregled ITT analiza	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin (kao monoterapija)
Prva linija lečenja EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5 -6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
log-rank p vrednost = 0,0003			
Prethodno lečeni pacijenti EFC4584 (TTP) (rezistentni na CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
log-rank p vrednost < 0,0001			
Prethodno lečeni pacijenti EFC2964 (rezistentni na 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

*NA: Nije primenljivo

Medijana ukupnog preživljavanja (OS) na FOLFOX4 prema LV5FU2

Medijana OS, meseci (95% CI) ITT analiza	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin (kao monoterapija)
Prva linija terapije EFC2962	14,7 (13,0 -18,2)	16,2 (14,7 -18,2)	NA*
log-rank p = 0,12			
Prethodno lečeni pacijenti EFC4584 (rezistentnina CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3 - 9,3)	9,9 (9,1 -10,5)	8,1 (7,2 - 8,7)
log-rank p vrednost = 0,09			

Prethodno lečeni pacijenti EFC2964 (rezistentnina 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3 - 12,8)	NA*
---	-----	----------------------	-----

*NA: Nije primenljivo

Kod prethodno lečenih pacijenata (EFC4584), koji su pre terapije imali simptome, procenat onih koji su imali značajno poboljšanje ovih simptoma povezano sa bolešću bio je veći kod onih koji su lečeni oksaliplatinom i 5-FU/FA u odnosu na one koji su lečeni samo 5-FU/FA (27,7% prema 14,6%, $p < 0,0033$).

Kod pacijenata koji nisu prethodno lečeni (EFC2962), nije bilo statistički značajne razlike između dve terapijske grupe u smislu bilo kog parametra kvaliteta njihovog života. Međutim, rezultati procene kvaliteta života su bili generalno bolji u kontrolnoj grupi, uzimajući u obzir procenu opšteg zdravstvenog stanja i bola, a lošiji u grupi koja je primala samo oksaliplatin, zbog mučnine i povraćanja.

Kod adjuvantne primene oksaliplatina, u komparativnoj studiji MOSAIC faze III (EFC3313) randomizovano je 2246 pacijenata (899 stadijum II/Duke's B2 i 1347 stadijum III/Duke's C) nakon kompletne resekcije primarnog tumora karcinoma kolona, u grupu koja je primala samo 5-FU/FA (LV5FU2 N=1123, B2/C= 448/675) ili u grupu koja je primala oksaliplatin i 5-FU/FA (FOLFOX4 N=1123, B2/C= 451/672).

EFC 3313 preživljavanje tokom 3-godišnjeg perioda remisije (ITT analiza)* za celokupnu populaciju

Terapija	LV5FU2	FOLFOX4
Procenat preživljavanja tokom 3-godišnjeg perioda remisije (95% CI)	73,3 (70,6 - 75,9)	78,7 (76,2 - 81,1)
Hazard ratio (95% CI)	0,76 (0,64 - 0,89)	
Stratifikovani log-rank test	p = 0,0008	

*medijana praćenja do 44,2 meseca (svi pacijenti su praćeni najmanje 3 godine).

Studija je pokazala značajnu prednost primene kombinacije oksaliplatina sa 5-FU/FA (FOLFOX4) u odnosu na primenu samo 5-FU/FA(LV5FU2), u trogodišnjem periodu remisije.

EFC 3313 preživljavanje tokom 3-godišnjeg perioda remisije (ITT analiza)* u odnosu na stadijum bolesti

Stadijum bolesti pacijenta	Stadijum II (Duke's B2)		Stadijum II (Duke's C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Terapija	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Procenat preživljavanja tokom 3-godišnjeg perioda remisije (95% CI)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2 - 69,5)	72,8 (69,4 - 76,2)
Hazard ratio (95% CI)	0,79 (0,57 - 1,09)		0,75 (0,62 - 0,90)	
Log-rank test	p = 0,151		p = 0,002	

* medijana praćenja pacijenata 44,2 meseca (svi pacijenti su praćeni najmanje 3 godine).

Ukupno preživljavanje (ITT analiza):

U vreme analize preživljavanja tokom 3-godišnjeg perioda remisije, koje je bilo primarni cilj ispitivanja MOSAIC studije, 85,1% je bilo i dalje živo u grupi na FOLFOX4 u odnosu na 83,8% u grupi na LV5FU2. Ovakav rezultat ukazuje na smanjenje mortaliteta od 10% u korist FOLFOX4 i nema statistički značaj (odnos rizika = 0,90). Poredeći FOLFOX4 i LV5FU2 odnos je bio 92,2% naspram 92,4% u subpopulaciji sa stadijumom II (Duke's B2) bolesti (odnos rizika=1,01) i 80,4% naspram 78,1% u subpopulaciji stadijuma III (Duke's C) (odnos rizika=0,87).

Oksaliplatin kao pojedinačni agens je procenjivan u pedijatrijskoj populaciji u 2 studije faze I (69 pacijenata) i 2 studije faze II (166 pacijenata). Lečeno je ukupno 235 pedijatrijskih pacijenata (7 meseci - 22 godine starosti) sa solidnim tumorima. Nije ustanovljena efikasnost oksaliplatina kao pojedinačnog agensa kod pedijatrijske populacije koja je lečena. Uključivanje u obe studije faze II je obustavljeno zbog nedostatka tumorskog odgovora na terapiju.

5.2. Farmakokinetički podaci

Apsorpcija i distribucija

Farmakokinetika pojedinačno svake aktivne supstance nije do sada utvrđena. Farmakokinetika ultrafiltrabilne platine, koja predstavlja mešavinu nevezanih (slobodnih), aktivnih i inaktivnih vrsta platine, posle 2-časovne infuzije oksaliplatina u dozi od 130 mg/m² na svake 3 nedelje tokom 1 do 5 ciklusa, kao i oksaliplatin u dozi od 85 mg/m² na svake 2 nedelje tokom 1. do 3 ciklusa, predstavljena je sledećom tabelom:

Sažeti prikaz farmakokinetičkih parametara određenih u ultrafiltratu platine posle multiplih doza oksaliplatina od 85 mg/m² svake 2 nedelje ili 130 mg/m² na svake 3 nedelje

Doza	C _{max} mikrograma/mL	PIK ₀₋₄₈ mikrogram .h/mL	PIK ₀₋₄₈ mikrogram. h/mL	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	t _{1/2γ} (h)	V _{ss} (L)	CL (L/h)
85 mg/m² medijana	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
SD	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m² medijana	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
SD	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Medijana vrednosti PIK₀₋₄₈ i C_{max} su određene u ciklusu 3 (85 mg/m²) ili ciklusu 5. (130 mg/m²).

Medijana vrednosti PIK₀₋₄₈, V_{ss} i CL određene su u ciklusu 1.

Vrednosti C_{max}, PIK, PIK₀₋₄₈, V_{ss} i CL određene su nekompartmentalnom analizom.

t_{1/2α}, t_{1/2β}, t_{1/2γ} određene su kompartmentalnom analizom (kombinacija ciklusa 1-3).

Na kraju 2-časovne infuzije, 15% primenjene platine je prisutno u sistemskej cirkulaciji, dok se ostalih 85% veoma brzo distribuiru u tkiva ili eliminiše urinom. Ireverzibilno vezivanje za eritrocite ili proteine plazme, ima za posledicu poluvreme eliminacije jednako prirodnoj dužini života eritrocita ili albumina plazme. Nije uočena akumulacija u ultrafiltratu plazme posle primene doze od 85 mg/m² oksaliplatina svake 2 nedelje ili doze od 130 mg/m² svake 3 nedelje, a stanje ravnoteže se postiže u prvom ciklusu terapije. Inter- i intraindividualne varijabilnosti ovih parametara su male.

Biotransformacija

Biotransformacija *in vitro* je rezultat neenzimske degradacije i ne postoje dokazi o citohrom P450 posredovanom metabolizmu diaminocikloheksanskog (DACH) prstena. Kod pacijenata oksaliplatin podleže opsežnoj biotransformaciji, a u ultrafiltratu plazme se na kraju 2-časovne infuzije ne može detektovati neizmenjeni lek.. Identifikovano je nekoliko citotoksičnih metabolita u cirkulaciji, monohloro-, dihloro- i diakva - DACH vrsta platina, kao i veći broj inaktivnih konjugata.

Eliminacija

Platina se uglavnom izlučuje urinom, a najveći deo se izluči tokom 48 sata posle primene leka. Petog dana posle primene, oko 54% ukupne doze može se naći u urinu, a < 3% u fecesu.

Posebne grupe pacijenata

Oštećena funkcija bubrega

Efekat poremećaja funkcije bubrega na distribuciju oksaliplatina ispitan je kod pacijenata sa različitim stepenom bubrežne funkcije. Oksaliplatin u dozi od 85 mg/m² primenjivan je u kontrolnoj grupi sa očuvanom funkcijom bubrega (CL_{Cr} >80 mL/min, n=12) i kod pacijenata sa blagim (CL_{Cr}=50 do 80 mL/min, n=13) i umerenim (CL_{Cr}=30 do 49 mL/min, n=11) oštećenjem bubrežne funkcije, a u dozi od 65 mg/m² kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CL_{Cr} <30 mL/min, n=5). Srednja izloženost iznosila je 9, 4, 6 odnosno 3 ciklusa, a FK podaci u ciklusu 1 su dobijeni na 11, 13, 10 i 4 pacijenata, redom.

Za ultrafiltrabilnu platinu zabeležen je porast vrednosti PIK-a i odnosa PIK/doza i smanjenje ukupnog CL i V_{ss} vrednosti praćeno porastom oštećenja bubrežne funkcije posebno kod (male) grupe pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije: tačke procene (90% CI) od određenih srednjih vrednosti pokazatelja renalnog statusa u odnosu na normalnu bubrežnu funkciju za PIK/doza su bile 1,36 (1,08; 1,71), 2,34 (1,82; 3,01) i 4,81 (3,49; 6,64) za pacijente sa blagom, umerenom i teškom bubrežnom insuficijencijom.

Eliminacija oksaliplatina u velikoj meri odgovara klirensu kreatinina. Ukupan CL ultrafiltrabilne platine bio je 0,74 (0,59; 0,92), 0,43 (0,33; 0,55) i 0,21 (0,15; 0,29) i za V_{ss} 0,52 (0,41; 0,65), 0,73 (0,59; 0,91) i 0,27 (0,20; 0,36) za pacijente sa blagom, umerenom i teškom bubrežnom insuficijencijom. Prema tome, ukupan klirens ultrafiltrabilne platine bio je smanjen za 26% kod blage, 57% kod umerene i 79% kod teške bubrežne insuficijencije u poređenju sa pacijentima sa normalnom bubrežnom funkcijom.

Renalni klirens ultrafiltrabilne platine bio je smanjen kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom za 30% kod blage, 65% kod umerene i za 84% kod teške bubrežne insuficijencije u poređenju sa pacijentima sa normalnom bubrežnom funkcijom.

Sa porastom stepena oštećenja bubrežne funkcije zabeleženo je i povećanje beta poluvremena eliminacije ultrafiltrabilne platine, uglavnom u grupi pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom. Uprkos malom broju pacijenata sa teškom bubrežnom disfunkcijom, ovi podaci su od značaja za takve pacijente i treba ih uzeti u obzir pri propisivanju oksaliplatina pacijentima sa bubrežnom insuficijencijom (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanjem na različitim životinjama (miševi, pacovi, psi i/ili majmuni) ustanovljeno je, posle pojedinačnih i višestrukih doza, da je najčešće dolazilo do oštećenja sledećih organa: koštana srž, gastrointestinalni sistem, bubrezi, testisi, nervni sistem i srce. Toksičnost ciljanih organa uočena kod životinja se podudara sa onom koju ispoljavaju drugi lekovi koji sadrže platinu i dovode do oštećenja DNK, citotoksični lekovi koji se koriste u terapiji karcinoma kod ljudi, sa izuzetkom efekata na srce. Efekti na srcu su uočeni samo kod pasa i uključivali su elektrofiziološke poremećaje sa letalnom ventrikularnom fibrilacijom. Smatra se da je kardiotoksičnost specifična za pse, ne samo zato što je uočena samo kod pasa, nego i zato što se doze koje su slične dozama koje dovode do letalne kardiotoksičnosti (150 mg/m²) dobro tolerišu kod ljudi. Pretkliničke studije koje koriste senzorne neurone pacova ukazuju da akutni neurosenzorni simptomi koji su udruženi sa primenom oksaliplatina mogu biti posledica interakcije sa voltažno-zavisnim natrijumskim kanalima. Oksaliplatin je ispoljio mutageno i klastogeno dejstvo u testovima sa sisarima i embrio i fetotoksičnost kod pacova. Oksaliplatin se smatra potencijalno karcinogenim, mada studije karcinogenosti nisu sprovedene.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat.

6.2. 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 6.6 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 6.6).
- 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 6.6. za uputstvo o primeni zajedno sa folinskom kiselinom).
- NE koristiti medicinska sredstva za injektovanje koja sadrže aluminijum.

6.3. 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.

6.4. 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 6.3.

6.5. 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 aluminijumskom 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 aluminijumskom kapičom sa plastičnim flip-off vrhom.

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

6.6. 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 izotonom 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.

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

Razblaživanje rastvora

Izvcite 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

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)

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.

7. NOSILAC DOZVOLE

INNVENTA PHARM DOO VRŠAC
Trg Pobede 3, Vršac

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj dozvole za lek: Goxyral, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (50mg): 515-01-03921-15-001
Broj dozvole za lek: Goxyral, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (100mg): 515-01-03922-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum dozvole za lek: Goxyral, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (50mg): 28.09.2016
Datum dozvole za lek: Goxyral, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (100mg): 28.09.2016

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj 2016.