

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Oxaliplatin Kabi, 5 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: oksaliplatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 5 mg oksaliplatina.

Oxaliplatin Kabi, koncentrat za rastvor za infuziju, 50 mg/10 mL

10 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 50 mg oksaliplatina.

Oxaliplatin Kabi, koncentrat za rastvor za infuziju, 100 mg/ 20 mL

20 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 100 mg oksaliplatina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan rastvor, bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Oksaliplatin se u kombinaciji sa 5-fluorouracilom (5-FU) i folinskom kiselinom (engl. *folinic acid*, FA) primenjuje:

- kao adjuvantna terapija kod karcinoma kolona stadijum III (*Dukes-ov C*) posle kompletne resekcije primarnog tumora;
- terapija metastatskog kolorektalnog karcinoma.

4.2. Doziranje i način primene

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 2 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 intravenskom infuzijom, u trajanju od 2 do 6 sati, u 250 mL 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 najveća 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 režime terapije, 5-fluorouracil je primenjivan kombinovano kao bolus i kao kontinuirana intravenska infuzija.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Oksaliplatin se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.3 i 5.2).

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega, 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 nije bilo potrebno posebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa izmenjenom funkcijom jetre.

Stariji pacijenti

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

Pedijatrijska populacija

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 koncentracija leka koja nije manja od 0,2 mg/mL, mora se primeniti putem centralnog venskog katetera ili u perifernu venu, 2 do 6 sati. Oksaliplatin se uvek primenjuje pre 5-fluorouracila.

U slučaju da dođe do ekstravazacije, primenu leka treba odmah prekinuti.

Uputstvo za primenu

Pre primene, oksaliplatin se mora razblažiti. Za rastvaranje leka koristiti samo 5% rastvor glukoze (videti odeljak 6.6).

4.3. Kontraindikacije

Oksaliplatin je kontraindikovano kod pacijenata:

- koji su preosetljivi na oksaliplatin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- tokom dojenja,

- koji imaju mijelosupresiju pre započinjanja prvog ciklusa terapije, što je potvrđeno brojem neutrofila $< 2 \times 10^9/L$ i /ili brojem trombocita $< 100 \times 10^9/L$,
- koji imaju perifernu senzornu neuropatiju sa funkcionalnim oštećenjem pre prve primene leka,
- pacijenata koji imaju teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina $< 30 \text{ mL/min}$) (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 funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega treba pažljivo pratiti moguću pojavu neželjenih reakcija i prilagoditi dozu zavisno od toksičnosti (videti odeljak 5.2).

Reakcije preosetljivosti

Pacijente koji su prethodno u istoriji bolesti imali alergijske reakcije na druge lekove koji sadrže platinu, potrebno je pažljivo pratiti. Ako se pojave anafilaktičke reakcije usled primene oksaliplatina, odmah prekinuti sa primenom infuzije i započeti odgovarajuću simptomatsku terapiju. Kod ovih pacijenata je kontraindikovana ponovna primena oksaliplatina. Prijavljene su ukrštene reakcije, ponekad i sa smrtnim ishodom, na sva jedinjenja platine.

Ako dođe do ekstrasvazacije oksaliplatina, prekinuti sa primenom infuzije i započeti uobičajenu lokalnu simptomatsku terapiju.

Neurološki simptomi

Potrebno je pažljivo pratiti pojavu neurološke toksičnosti oksaliplatina, posebno ako se istovremeno primenjuje sa drugim lekovima sa specifičnom neurološkom toksičnošću. Potrebno je izvršiti neurološki pregled pre svake primene leka i periodično nakon toga.

Kod pacijenata kod kojih se razvije akutna laringofaringealna dizesteziya (videti odeljak 4.8), tokom 2-satne infuzije ili nekoliko sati posle primene infuzije, sledeću dozu oksaliplatina treba dati kao 6-satnu infuziju.

Periferna neuropatija

U slučaju pojave neuroloških simptoma (parestezija, dizesteziya), preporučuje se sledeće prilagođavanje doze zasnovano na trajanju i težini ovih simptoma:

- Ako simptomi traju duže od 7 dana i prave probleme pacijentu, dozu oksaliplatina u sledećem ciklusu treba smanjiti sa 85 mg/m^2 na 65 mg/m^2 (terapija metastaza) ili 75 mg/m^2 (adjuvantna terapija).
- Ako do sledećeg ciklusa parestezija perzistira bez funkcionalnih oštećenja, dozu oksaliplatina u sledećem ciklusu treba smanjiti sa 85 mg/m^2 na 65 mg/m^2 (terapija metastaza) ili 75 mg/m^2 (adjuvantna terapija).
- Ako do sledećeg ciklusa parestezija perzistira sa funkcionalnim oštećenjem, treba prekinuti primenu oksaliplatina.
- Ako se ovi simptomi poboljšaju posle prekida terapije oksaliplatinom, može se razmotriti ponovno uvođenje terapije.

Pacijente treba obavestiti o mogućnosti da simptomi periferne senzorne neuropatije perzistiraju i posle završetka terapije. Umerene lokalizovane parestezije ili parestezije koja mogu uticati na funkcionalne aktivnosti mogu perzistirati i nakon 3 godine od prestanka primene adjuvantne terapije.

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (engl. *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*, RPLS)

Kod pacijenata koji su primali 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 uključivati konvulzije, hipertenziju, glavobolju, konfuziju, slepilo i druge vizuelne i neurološke poremećaje (videti odeljak

4.8). Dijagnoza RPLS se bazira na potvrdi dobijenoj na osnovu snimaka mozga, po mogućstvu MRI (engl. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI).

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 teškom dijarejom/povraćanjem, posebno kada se oksaliplatin kombinuje sa 5-FU.

Prijavljeni su slučajevi intestinalne ishemije uključujući i one sa smrtnim ishodom tokom terapije oksaliplatinom. U slučaju intestinalne ishemije, potrebno je prekinuti terapiju oksaliplatinom i započeti odgovarajuće mere lečenja (videti odeljak 4.8).

Ako se javi hematološka toksičnost (neutrofili $< 1,5 \times 10^9/L$ ili broj trombocita $< 50 \times 10^9/L$), primenu sledećeg ciklusa terapije treba odložiti dok se hematološki parametri ne vrate na prihvatljive vrednosti. Pre započinjanja terapije, kao i pre svakog sledećeg ciklusa, potrebno je uraditi kompletnu krvnu sliku, uključujući i leukocitarnu formulu.

Mijelosupresivna dejstva oksaliplatina mogu biti aditivna na mijelosupresivne efekte istovremeno primenjene hemioterapije. Pacijenti sa teškom i perzistentnom mijelosupresijom imaju povećan rizik za nastanak infektivnih komplikacija. Kod pacijenata lečenih oksaliplatinom prijavljeni su sepsa, neutropenijska sepsa i septički šok uključujući i one sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8). Ako se bilo koji od ovih događaja pojavi, potrebno je prekinuti sa primenom oksaliplatina.

Pacijenti se moraju odgovarajuće obavestiti o rizicima za pojavu dijareje/povraćanja, mukozitisa/stomatitisa i neutropenije posle primene oksaliplatina i 5-fluorouracila, da bi se odmah javili ordinirajućem lekaru radi eventualne primene odgovarajuće terapije.

Ako dođe do pojave mukozitisa/stomatitisa sa neutropenijom ili bez nje, sledeći ciklus terapije treba odložiti dok se mukozitis/stomatitis ne vrati na stepen 1 ili manje i/ili dok se broj neutrofila ne vrati na $\geq 1,5 \times 10^9/L$.

Kada se oksaliplatin kombinuje sa 5-fluorouracilom (sa folinskom kiselinom ili bez nje), potrebno je sprovesti uobičajeno prilagođavanje doze 5-fluorouracila s obzirom na njegovu toksičnost.

Kod dijareje stepena 4, neutropenija stepena 3-4 (neutrofili $< 1 \times 10^9/L$), febrilna neutropenija (febrilnost nepoznate etiologije bez klinički ili mikrobiološki dokumentovane infekcije sa apsolutnim brojem neutrofila $< 1,0 \times 10^9/L$, kratkotrajna telesna temperatura $> 38,3^\circ C$ ili telesna temperatura $> 38^\circ C$ koja traje duže od jednog sata) ili trombocitopenija gradusa 3-4 (trombociti $< 50 \times 10^9/L$), doza oksaliplatina se mora smanjiti sa 85 mg/m² na 65 mg/m² (terapija metastaza) ili 75 mg/m² (adjuvantna terapija), uz odgovarajuće prilagođavanje doze 5-fluorouracila.

Funkcija pluća

U slučaju pojave neobjašnjivih respiratornih simptoma, kao što su neproduktivni kašalj, dispnea, krepitacije ili radiološki infiltrati plućnog parenhima, primenu oksaliplatina treba prekinuti do sledeće provere funkcije pluća kojom se isključuje intersticijalna bolest pluća (videti odeljak 4.8).

Poremećaji krvi

Hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) je po život opasna neželjena reakcija (učestalost nije poznata). Primena oksaliplatina mora se prekinuti kod prvih znakova koji na bilo koji način mogu upućivati na mikroangiopatsku hemolitičku anemiju, kao što su naglo smanjenje koncentracije hemoglobina uz istovremenu trombocitopeniju, povećanje koncentracije bilirubina u serumu, povećanje kreatinina u serumu, povećanje vrednosti ureje u krvi ili povećanje vrednosti LDH. Insuficijencija bubrega možda neće biti reverzibilna prekidom terapije, i može biti potrebna dijaliza.

Diseminovana intravaskularna koagulacija (engl. *Disseminated intravascular coagulation*, DIC), uključujući smrtno ishode, prijavljivana je tokom primene oksaliplatina. Ako postoji DIK, terapiju oksaliplatinom treba

prekinuti i primeniti odgovarajuće mere (videti odeljak 4.8). Potreban je oprez kod pacijenata čija su stanja povezana sa DIK, kao što su infekcije, sepsa i slično.

Produženje QT intervala

Produženje QT intervala može povećati rizik od pojave ventrikularnih aritmija, uključujući i *torsade de pointes*, što može imati i smrtni ishod (videti odeljak 4.8). QT interval treba pažljivo redovno pratiti pre i nakon primene oksaliplatina. Potreban je oprez kod pacijenata sa anamnezom ili predispozicijom za produženja QT intervala, kod pacijenata koji uzimaju lekove za koje se zna da produžavaju QT interval i kod onih pacijenata sa elektrolitnim disbalansom kao što su hipokalemija, hipokalcemija ili hipomagnezemija. U slučaju produženja QT intervala, potrebno je prekinuti terapiju oksaliplatinom (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Rabdomioliza

Rabdomioliza je prijavljena kod pacijenata lečenih oksaliplatinom, uključujući smrtno ishode. U slučaju bolova u mišićima i oticanja, udruženih sa slabošću, groznicom ili tamno prebojenom mokraćom, potrebno je prekinuti terapiju oksaliplatinom. Ako se potvrdi dijagnoza rabdomiolize, potrebno je sprovesti odgovarajuće mere. Potreban je oprez ukoliko se istovremeno sa oksaliplatinom primenjuju lekovi koji mogu dovesti do rabdomiolize (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Gastrointestinalni ulkusi/gastrointestinalno krvarenje i perforacija

Terapija oksaliplatinom može dovesti do gastrointestinalnih ulkusa i mogućih komplikacija, kao što su gastrointestinalna hemoragija i perforacija, koje mogu imati smrtni ishod. U slučaju gastrointestinalnog ulkusa, terapiju oksaliplatinom treba prekinuti i preduzeti odgovarajuće mere (videti odeljak 4.8).

Funkcija jetre

U slučaju izmenjenih vrednosti testova funkcije jetre ili portne hipertenzije, koja očigledno nije povezana sa metastazama na jetri, treba uzeti u obzir veoma retke slučajeve vaskularnih oboljenja jetre izazvanih lekom.

Trudnoća

Za primenu kod trudnica, videti odeljak 4.6.

Plodnost

U prekliničkim studijama uočeni su genotoksični uticaji pri primeni oksaliplatina. Zbog toga se muškarcima koji su na terapiji oksaliplatinom savetuje da ne ostvaruju potomstvo tokom lečenja oksaliplatinom i do 6 meseci po završetku terapije, kao i da potraže savete o načinu čuvanja sperme pre započinjanja terapije, zato što oksaliplatin može imati antifertilno dejstvo, koje može biti ireverzibilno.

Žene ne treba da ostanu trudne tokom terapije oksaliplatinom i treba da koriste efektivne metode kontracepcije (videti odeljak 4.6).

Peritonealna hemoragija se može javiti kada se oksaliplatin primenjuje intraperitonealnim putem (način primene izvan odobrene indikacije, engl. *off-label*).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kod pacijenata koji prime pojedinačnu dozu od 85 mg/m² oksaliplatina, neposredno pre primene 5-fluorouracila, nisu uočene promene u stepenu izloženosti 5-fluorouracila.

U uslovima *in vitro*, za sledeće lekove je pokazano da ne menjaju značajno vezivanje oksaliplatina za proteine plazme: eritromicin, salicilati, granisetron, paklitaksel i natrijum-valproat.

Neophodan je oprez kada se terapija oksaliplatinom istovremeno primenjuje sa drugim lekovima za koje se zna da produžavaju QT interval. U slučaju kombinovane primene sa ovim lekovima, QT interval treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4). Savetuje se oprez kada se terapija oksaliplatinom primenjuje istovremeno sa lekovima za koje se zna da mogu dovesti do rabdomiolize (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Za sada nema dostupnih podataka o bezbednosti primene oksaliplatina kod trudnica. U studijama na životinjama, uočena je reproduktivna toksičnost. Zbog toga se primena oksaliplatina ne preporučuje tokom trudnoće i kod žena koje su u reproduktivnom periodu, a koje ne koriste neke od metoda kontracepcije.

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

Tokom primene oksaliplatina kao i u periodu od 4 meseca nakon prekida terapije kod žena, potrebno je sprovesti odgovarajuće mere kontracepcije.

Dojenje

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

Plodnost

Oksaliplatin može imati negativan uticaj na plodnost (videti odeljak 4.4).

Zbog potencijalnih genotoksičnih efekata oksaliplatina, potrebno je sprovesti odgovarajuće kontraceptivne mere tokom i 4 meseca nakon prekida terapije za žene, odnosno 6 meseci za muškarce.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama

Nema dostupnih podataka o uticaju oksaliplatina na sposobnost upravljanja vozilima ili 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 ili rukovanja mašinama.

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

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

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Podaci o učestalosti neželjenih dejstava koji su navedeni u nastavku u tabeli, 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 postmarketinškog iskustva.

Procena neželjenih dejstava je zasnovana na sledećim podacima o učestalosti:

Veoma često (>1/10)

Često (>1/100 do <1/10)

Povremeno ($>1/1000$ do $<1/100$)

Retko ($>1/10000$ do $<1/1000$)

Veoma retko ($<1/10000$)

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Ostale pojedinosti su navedene nakon tabele.

MedDRA klasifikacija sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
Infekcije i infestacije*	Infekcije	Rinitis Infekcije gornjih delova respiratornog trakta Neutropenijska sepsa ⁺	Sepsa ⁺		
Poremećaji krvi i limfnog sistema*	Anemija Neutropenija Trombocitopenija Leukopenija Limfopenija	Febrilna neutropenija		Imunoalergijska trombocitopenija Hemolitička anemija	Autoimuna pancitopenija
Poremećaji imunskog sistema*	Alergija/ alergijske reakcije ⁺⁺				
Poremećaji metabolizma i ishrane	Anoreksija Hiperglikemija Hipokalemija Hipernatremija	Dehidracija Hipokalcemija	Metabolička acidoza		
Psihijatrijski poremećaji		Depresija Insomnija	Nervoza		
Poremećaji nervnog sistema*	Periferna senzorna neuropatija Senzorni poremećaji Disgeuzija Glavobolja	Ošamućenost Motorni neuritis Meningizam		Dizartrijska Sindrom reverzibilne posteriore leukoencefalopat ije (RPLS, ili PRES)** (videti odjeljak 4.4)	
Poremećaji oka		Konjunktivitis Poremećaji vida		Prolazno smanjenje oštine vida Poremećaji vidnog polja Optički neuritis Prolazni gubitak vida, reverzibilan nakon prekida terapije	
Poremećaji uha i labirinta			Ototoksično st	Gluvoća	

Kardiološki poremećaji					Akutni koronarni sindrom, uključujući infarkt miokarda i koronarni arteriospazam i anginu pectoris kod pacijenata lečenih oksaliplatinom u kombinaciji sa 5-FU i bevacizumabom
Vaskularni poremećaji		Hemoragija Naleti vrućine Duboka venska tromboza Hipertenzija			
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispnea Kašalj Epistaksa	Štucanje Embolija pluća		Intersticijalna bolest pluća, nekada sa smrtnim ishodom Plućna fibroza**	
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina Dijareja Povraćanje Stomatitis/ Mukozitis Bol u abdomenu Konstipacija	Dispepsija Gastroezofagusni refluks Gastrointestinalna hemoragija Rektalna hemoragija	Ileus Intestinalna opstrukcija	Kolitis uključujući dijareju izazvanu bakterijom <i>Clostridium difficile</i> Pankreatitis	Ezofagitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Oboljenja kože Alopecija	Eksfoliacija kože (npr. sindrom šaka i stopala) Eritematozni osip Osip Hiperhidroza Promene na noktima			Hipersenzitivni vaskulitis
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u leđima	Artralgija Bol u kostima			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Hematurija Dizurija Poremećaji učestalosti mokrenja			
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Zamor Groznica ⁺⁺⁺ Astenija Bol Reakcije na mestu primene infuzije ⁺⁺⁺⁺				

Ispitivanja	Povećane vrednosti enzima jetre Povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi Povećana koncentracija bilirubina u krvi Povećane vrednosti laktat dehidrogenaze u krvi Povećanje telesne mase (adjuvantna terapija)	Povećane koncentracije kreatinina u krvi Smanjenje telesne mase (terapija metastaza)			
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije		Padovi			

* Za detaljniji pregled, videti u nastavku teksta

**Videti odeljak 4.4

⁺uključujući smrtni ishod

⁺⁺Veoma česte alergije/alergijske reakcije, javljaju se uglavnom tokom infuzije, i koje su ponekad sa smrtnim ishodom.

Česte alergijske reakcije uključuju osip kože (posebno urtikariju), konjuktivitis, rinitis.

Često anafilaksa ili anafilaktoidne reakcije, uključujući bronhospazam, angioedem, hipotenzija, osećaj bola u grudima i anafilaktički šok. Odložena reakcija preosetljivosti je prijavljivana nekoliko sati, pa i dana posle primene infuzije oksaliplatina.

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

⁺⁺⁺Prijavljene su reakcije na mestu uboda uključuju lokalni bol, crvenilo, otok i trombozu.

Ekstravazacija može dovesti do lokalnog bola i inflamacije koji mogu biti teški i dovesti do komplikacija, uključujući nekrozu, posebno kada se oksaliplatin primenjuje putem periferne vene (videti odeljak 4.4).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Incidenca po pacijentu (%), i po stepena

Oksaliplatin 85 mg/m²/5-FU/FA	Terapija metastaza			Adjuvantna terapija		
na svake 2 nedelje	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

Retko (>1/10000 do <1/1000)

Diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK), uključujući i smrtno ishode (videti odeljak 4.4).

Postmarketinško iskustvo nepoznate učestalosti:

Hemolitičko uremijski sindrom

Autoimunska pancitopenija

Pancitopenija

Sekundarna leukemija

Infekcije i infestacije

Incidenca po pacijentu (%)

Oksaliplatin 85 mg/m²/5-FU/FA, 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 smrtni ishod.

Poremećaji imunskog sistema

Incidenca alergijskih reakcija po pacijentu (%), po stepenu

Oksaliplatin 85 mg/m²/5-FU/FA	Terapija metastaza			Adjuvantna terapija		
na svake 2 nedelje	Svi stepeni	Stepen 3	Stepen 4	Svi stepeni	Stepen 3	Stepen 4
Alergijske reakcije/Alergija	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 dizestezijska i/ili parestezijska ekstremiteta sa ili bez grčeva, koja je obično izazvana hladnoćom. Ovi simptomi se javljaju kod otprilike 95% lečenih pacijenata. Trajanje simptoma, koji se obično povlače u periodu između dva terapijska ciklusa, povećava se sa povećanjem broja primenjenih ciklusa.

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

Ovi funkcionalni poremećaji se manifestuju teškoćama pri izvođenju finih pokreta, i moguća su posledica senzornog oštećenja. Rizik pojave perzistentnih simptoma iznosi približno 10% za kumulativnu dozu od 850 mg/m² (10 ciklusa), odnosno 20% za kumulativnu dozu od 1020 mg/m² (12 ciklusa).

U većini slučajeva, neurološki znaci i simptomi se popravljaju ili potpuno povlače nakon prekida terapije. Kod primene adjuvantne terapije u terapiji karcinoma kolona, 6 meseci posle prekida terapije, 87% pacijenata nije imalo ili je imalo blage simptome. Posle više od 3 godine praćenja, otprilike 3% pacijenata imalo je perzistentnu lokalizovanu paresteziju umerenog inteziteta (2.3%) ili parestezije koje mogu uticati na funkcionalne aktivnosti (0,5%).

Prijavljene su akutne neurosenzorne manifestacije (videti odeljak 5.3). One počinju tokom nekoliko sati nakon primene rastvora oksaliplatina i često su posledica izlaganja hladnoći. Obično se javljaju u vidu prolazne parestezije, dizestezije i hipestezije. Akutni sindrom faringolaringealne dizestezije se javlja kod 1 do 2% pacijenata i karakteriše ga subjektivni osećaj disfagije ili dispnee/osećaj gušenja, bez objektivnog nalaza respiratornog distresa (nema cijanoze niti hipoksije) ili laringospazma ili bronhospazma (nema stridora niti zviždanja u grudima prilikom disanja). Iako su u ovakvim slučajevima primenjivani antihistaminici i bronhodilatatori, simptomi su se brzo vraćali, čak i bez terapije. Produženje vremena primene infuzije pomaže u

smanjenju incidence ovih simptoma (videti odeljak 4.4). Povremeno su zabeleženi drugi simptomi koji uključuju trizmus/mišićni spazam/nevoljne mišićne kontrakcije/mišićni grč/mioklonus, poremećaj koordinacije/poremećaj hoda/ataksija/poremećaj ravnoteže, stezanje/pritisak/nelagodnost/bol u grlu ili grudima. Osim toga, udruženo sa prethodnim simptomima ili kao izolovani događaj može se javiti poremećaj funkcije kranijalnih nerava, a takođe se mogu javiti i izolovani događaji kao što su ptoza, diplopije, afonija/disfonija/promuklost, nekada se opisuje kao paraliza glasnih žica, poremećaj senzacije jezika ili dizartrija, ponekad se opisuje kao afazija, neuralgija trigeminusa/facijalni bol/bol u oku, smanjenje oštine vida, poremećaji vidnog polja.

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

Postmarketinško iskustvo nepoznate učestalosti:

Konvulzije

Ishemijski ili hemoragijski cerebrovaskularni poremećaj

Kardiološki poremećaji

Postmarketinško iskustvo nepoznate učestalosti:

Produženje QT intervala, što može dovesti do ventrikularnih aritmija, uključujući i *torsade de pointes*, što može biti sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.4).

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Postmarketinško iskustvo nepoznate učestalosti:

Laringospazam

Pneumonija i bronhopneumonija, uključujući smrtne ishode

Gastrointestinalni poremećaji

Incidenca po pacijentu (%), i po stepenu

Oksaliplatin 85 mg/m ² /5-FU/FA	Terapija metastaza			Adjuvantna terapija		
	Svi stepeni	Stepen 3	Stepen 4	Svi stepeni	Stepen 3	Stepen 4
na svake 2 nedelje						
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	42,1	2,8	0,1

Profilaksa i/ili terapija sa snažnim antiemetičkim lekovima je indicirana.

Dehidracija, paralitički ileus, intestinalna opstrukcija, hipokalemija, metabolička acidoza i oštećenje funkcije bubrega mogu biti uzrokovani teškom dijarejom/povraćanjem, posebno kada se oksaliplatin kombinuje sa 5-fluorouracilom (videti odeljak 4.4).

Postmarketinško iskustvo nepoznate učestalosti:

Intestinalna ishemija, uključujući smrtne ishode (videti odeljak 4.4).

Gastrointestinalni ulkusi i perforacije, koji mogu biti sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.4).

Hepatobilijarni poremećaji

Veoma retko (<1/10000):

Sindrom opstrukcije sinusoida jetre, takođe poznat kao venookluzivna bolest jetre ili patološke manifestacije povezane sa ovim oboljenjem, uključujući peliozu jetre, nodularnu regenerativnu hiperplaziju, perisinusoidalna

fibrozu. Kliničke manifestacije mogu biti portna hipertenzija i/ili povećanje vrednosti enzima transaminaza.

Poremećaj mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Postmarketinško iskustvo nepoznate učestalosti:

Rabdomioliza, uključujući smrtno ishode (videti odeljak 4.4).

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Veoma retko (<1/10000):

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Postmarketinško iskustvo nepoznate učestalosti:

Hipersenzitivni vaskulitis

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) 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Ne postoji poznati antidot za oksaliplatin.

U slučaju predoziranja, može se očekivati pogoršanje neželjenih dejstava leka.

Terapija

Treba započeti praćenje hematoloških parametara i primeniti simptomatsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antineoplastici; ostali antineoplastici; jedinjenja platine

ATC kod: L01XA03

Mehanizam dejstva

Oksaliplatin je antineoplastik koji pripada novoj klasi jedinjenja na bazi platine, u kojoj se atom platine nalazi u kompleksu sa 1,2-diaminocikloheksanom („DACH“) i oksalatnom grupom.

Oksaliplatin ima jedan enantiomer, (SP-4-2)-[(1R,2R)-cikloheksan-1,2-diamin-kN,kN'] [etanedioat(2-)-kO¹, kO²] platina.

Oksaliplatin ispoljava široki spektar citotoksičnosti u *in vitro* uslovima kao i antitumorske aktivnosti u različitim

tumorskim modelima *in vivo*, uključujući modele humanih kolorektalnih karcinoma. Takođe, oksaliplatin pokazuje *in vitro* i *in vivo* aktivnost u različitim modelima rezistentnim na cisplatin.

Sinergistička citotoksična aktivnost uočena je u kombinaciji sa 5-FU, kako u *in vitro*, tako i u *in vivo* uslovima.

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

Klinička efikasnost i bezbednost

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

- 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 grupu koja je primala oksaliplatin u kombinaciji sa 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210).
- U okviru komparativne EFC4584 studije faze III pacijenti, koji su prethodno primali irinotekan (CPT-11) + 5-FU/FA, randomizovani su u grupu koja je primala samo 5-FU/FA (LV5FU2, N=275), samo oksaliplatin (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 oksaliplatina i 5-FU/FA (FOLFOX4, N=57).

U dve randomizovane kliničke studije, EFC2962 kao prva linija terapije i EFC4584 kod već lečenih pacijenata, pokazana je značajno veća stopa odgovora i produženje preživljavanja bez progresije (engl. *progression free survival* PFS)/ vremenu progresije (engl. *time to progression* TTP), u poređenju sa terapijom samo 5-FU/FA. U studiji EFC4584 sprovedenoj kod rezistentnih prethodno lečenih pacijenata nije bilo značajne statističke razlike u srednjem ukupnom preživljavanju (engl. *median overall survival* OS) kod pacijenata koji su primali kombinaciju oksaliplatina i 5-FU/FA i onih koji su primali samo 5-FU/FA.

Stopa odgovora nakon 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 na svakih 8 nedelja	22 (16-27)	49 (42-56)	NA*
	p vrednost = 0,0001		
Prethodno lečeni pacijenti EFC4584 (rezistentni na CPT-11 + 5-FU/FA) Procena odgovora na svakih 6 nedelja	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
	p vrednost < 0,0001		
Prethodno lečeni pacijenti EFC2964 (rezistentni na 5-FU/FA) Procena odgovora na svakih 12 nedelja	NA*	23 (13-36)	NA*

* NA: Nije primenljivo (engl. *Not Applicable*, NA)

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

Medijana PFS/TTP Meseci (95% CI) Nezavisni radiološki pregled ITT analiza	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin (kao monoterapija)
Prva linija terapije EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
	<i>log-rank</i> 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)
	<i>log-rank</i> p vrednost < 0,0001		
Prethodno lečeni pacijenti EFC2964 (rezistentni na 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

* NA: Nije primenljivo (engl. *Not Applicable*, NA)

Medijana ukupnog preživljavanja (OS) na FOLFOX4 u odnosu na LV5FU2

Medijana OS Meseci (95% CI) ITT analiza	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin (kao monoterapija)
Prva linija terapije EFC2962 (PFS)	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
	<i>log-rank</i> p vrednost = 0,12		
Prethodno lečeni pacijenti EFC4584 (rezistentni na CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	<i>log-rank</i> p vrednost = 0,09		
Prethodno lečeni pacijenti EFC2964 (rezistentni na 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

*NA: Nije primenljivo (engl. *Not Applicable*, NA)

Kod prethodno lečenih pacijenata (EFC4584), koji su pre terapije imali simptome, procenat onih koji su imali značajno poboljšanje ovih simptoma povezanih sa bolešću bili su 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 prethodno nisu lečeni, nije bilo statistički značajne razlike između dve terapijske grupe u smislu bilo kog parametra kvaliteta života. Međutim, rezultati procene kvaliteta života bili su bolji u kontrolnoj grupi uzimajući u obzir procenu opšteg zdravstvenog stanja i bola, i lošiji u oksaliplatinskoj grupi uzimajući u

obzir mučninu i povraćanje.

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).

EFC3313 Preživljavanje tokom 3-godišnjeg perioda remisije (ITT analiza)* za celokupnu populaciju

Terapijske grupe	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 pokazuje značajnije ukupno poboljšanje u 3-godišnjem periodu remisije pri primeni kombinacije oksaliplatina i 5-FU/FA (FOLFOX4) u odnosu na primenu samo 5-FU/FA (LV5FU2).

EFC3313 Preživljavanje tokom 3-godišnjeg perioda remisije (ITT analiza)* u odnosu na stadijum bolesti

Stadijum bolesti pacijenta	Stadijum II (<i>Duke's B2</i>)		Stadijum III (<i>Duke's C</i>)	
Terapijske grupe	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 do 44,2 meseca (svi pacijenti su praćeni najmanje 3 godine)

Ukupno preživljavanje (ITT analiza)

U vreme analize rezultata 3-godišnjeg preživljavanja, koji je bio primarni parametar praćenja ishoda MOSAIC studije, 85,1% pacijenata bili su i dalje živi u FOLFOX4 grupi prema 83,8% u LV5FU2 grupi. Ovo pokazuje ukupno smanjenje rizika mortaliteta od 10% u korist FOLFOX4, i nema statistički značaj (*hazard ratio*=0,90). Poredeći FOLFOX4 i LV5FU2 odnos je bio 92,2% prema 92,4% u subpopulaciji sa stadijumom II (*Duke's B2*) bolesti (*hazard ratio*=1,01) i 80,4% prema 78,1% u subpopulaciji stadijuma III (*Duke's C*) (*hazard ratio*=0,87).

Pedijatrijska populacija

Oksaliplatin kao pojedinačni lek 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 (uzrasta 7 meseci - 22 godine) sa solidnim tumorima. Nije procenjena efikasnost oksaliplatina kao pojedinačnog leka kod pedijatrijske populacije koja je lečena. Uključivanje u obe studije faze II je obustavljeno zbog nedostatka tumorskog odgovora.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija i distribucija

Nije utvrđena farmakokinetika pojedinačno svake aktivne komponente. Farmakokinetika ultrafiltrabilne platine, koja predstavlja mešavinu svih nevezanih (slobodnih), aktivnih i inaktivnih vrsta platine, posle 2-satne infuzije oksaliplatina u dozi od 130 mg/m² na svake 3 nedelje, tokom 1 do 5 ciklusa i oksaliplatina u dozi od 85 mg/m² na svake 2 nedelje, tokom 1 do 3 ciklusa, bila je sledeća:

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

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

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

Srednje vrednosti PIK, V_{ss}, CL određivane su u ciklusu 1.

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

t_{1/2}alfa, t_{1/2}beta i t_{1/2}gama određivane su kompartmentalnom analizom (kombinacija ciklusa 1-3).

Po završetku dvosatne infuzije, 15% primenjene platine je prisutno u sistemskoj cirkulaciji, dok se ostalih 85% brzo distribuira u tkiva ili eliminiše urinom. Ireverzibilno vezivanje za eritrocite ili plazma proteine, ima za posledicu poluvreme eliminacije jednako prirodnoj dužini života eritrocita ili albumina plazme. Nije uočena akumulacija u ultrafiltratu plazme posle primene 85 mg/m² oksaliplatina na svake dve nedelje ili doze od 130 mg/m² oksaliplatina na svake tri nedelje, a stanje ravnoteže je postignuto u prvom ciklusu terapije. Generalno, inter- i intrapersonalne varijabilnosti ovih parametara su male.

Biotransformacija

Smatra se da je biotransformacija *in vitro* bila rezultat neenzimske degradacije i nema dokaza o citohrom P450 posredovanom metabolizmu diaminocikloheksanskog (DACH) prstena. Kod pacijenata oksaliplatin podleže ekstenzivnoj biotransformaciji, i u ultrafiltratu plazme se na kraju 2-satne infuzije ne može detektovati neizmenjeni lek. U sistemskoj cirkulaciji identifikovano je nekoliko citotoksičnih metabolita nastalih biotransformacijom, uključujući monohloro-, dihloro- i diakvo-DACH vrsta platine zajedno sa brojnim inaktivnim konjugatima zabeleženim u kasnijim vremenskim periodima.

Eliminacija

Platina se predominantno izlučuje urinom, u potpunosti se izluči za 48 sati nakon primene.

Petog dana, približno 54% ukupne doze nalazi se u urinu i manje od 3% u fecesu.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Uticaj oštećenja funkcije bubrega na distribuciju oksaliplatina ispitivana je kod pacijenata sa različitim stepenom funkcije bubrega. Oksaliplatin je primenjivan u dozi od 85 mg/m² 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). Srednja izloženost bila je 9,4, 6 i 3 ciklusa, odnosno dobijeni farmakokinetički podaci u ciklusu 1 bili su 11, 13, 10 i 4 pacijenta.

Za ultrafiltrabilnu platinu zabeležen je porast vrednosti PIK-a i odnosa PIK/doza i smanjenje ukupnog CL i V_{ss}

vrednosti praćeno porastom oštećenja funkcije bubrega posebno kod (male) grupe pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega: taćke procene (90% CI) od odrećlenih srednjih vrednosti pokazatelja statusa bubrega u odnosu na oćuvanu funkciju bubrega za vrednosti 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 insuficijencijom bubrega.

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 Vss 0,52 (0,41; 0,65), 0,73 (0,59; 0,91) i 0,27 (0,20; 0,36) za pacijente sa blagom i umerenom odnosno teškom insuficijencijom bubrega.

Prema tome, ukupan klirens ultrafiltrabilne platine bio je smanjen za 26% kod blage, 57% kod umerene i 79% kod teške insuficijencije bubrega, u porećdenju sa pacijentima sa oćuvanom funkcijom bubrega. Renalni klirens ultrafiltrabilne platine bio je smanjen kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega za 30% kod blage, 65% kod umerene, i 84% kod teške insuficijencije bubrega u porećdenju sa pacijentima sa oćuvanom funkcijom bubrega. Sa porastom stepena oštećenja funkcije bubrega zabelećeno je i povećanje beta poluvremena eliminacije ultrafiltrabilne platine, uglavnom u grupi pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega. Uprkos malom broju pacijenata sa teškim poremećajem funkcije bubrega, ovi podaci su od znaćaja za takve pacijente i treba ih uzeti u obzir pri propisivanju oksaliplatina pacijentima sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3. Pretklinićki podaci o bezbednosti leka

Ispitivanjem na razlićitim životinjama (miševi, pacovi, psi i/ili majmuni) ustanovljeno je, posle pojedinaćnih i višestrukih doza, da je najćešće dolazilo do oštećenja sledećih organa: koštana srć, gastrointestinalni sistem, bubrezi, testisi, nervni sistem i srće. Toksićnost na ciljnim organima uoćena kod životinja se podudara sa onom koju ispoljavaju drugi lekovi koji sadrće platinu i dovode do oštećenja DNK, citotoksićni lekovi koji se koriste u terapiji kancera kod ljudi sa izuzetkom uticaja na srće. Uticaji na srcu su uoćeni samo kod pasa i ukljućivali su elektrofiziološke poremećaje ventrikularne fibrilacije sa smrtnim ishodom. Smatra se da je kardiotoksićnost specifićna za pse, ne samo zato što je uoćena samo kod pasa nego i zato što se doze koje su slićne dozama koje dovode do kardiotoksićnosti sa smrtnim ishodom (150 mg/m²) dobro tolerišu kod ljudi. Pretklinićke studije koje koriste senzorne neurone pacova ukazuju da akutni neurosenzorni simptomi koji su udrućeni sa primenom oksaliplatina mogu biti posledica interakcije sa voltaćno-zavisnim natrijumskim kanalima.

Oksaliplatin je ispoljio mutageno i klastogeno dejstvo u testovima sa sisarima i uzrokovao je embrio-fetalnu toksićnost kod pacova. Oksaliplatin se smatra potencijalno karcinogenim, mada studije karcinogenosti nisu sprovedene.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Razblaćeni lek se ne sme mešati sa drugim lekovima u istoj infuzionoj kesi/boci ili infuzionoj liniji. Pridrćavajući se uputstva za primenu, navedenog u odeljku 6.6, oksaliplatin se moće primeniti sa folinskom kiselinom upotrebom Y-sistema.

- NE MEŠATI sa alkalnim lekovima ili rastvorima, posebno sa 5-FU, FA koji sadrće trometamol kao pomoćnu supstancu i soli trometamola drugih aktivnih supstanci. Alkalni lekovi ili rastvori imaju negativan uticaj na stabilnost oksaliplatina (videti odeljak 6.6).
- NEMOJTE razblaćivati oksaliplatin sa rastvorima koji sadrće soli hlorida ili drugim rastvorima koji sadrće hloridne jone (ukljućujući kalcijum, kalijum ili natrijum-hlorid).
- NE MEŠATI sa drugim lekovima u istoj infuzionoj boci ili infuzionoj liniji (videti odeljak 6.6. za uputstvo koje se odnosi na istovremenu primenu sa FA).
- NE KORISTITI medicinska sredstva za injektiranje koja sadrće aluminijum.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Rok upotrebe nakon razblaženja: upotrebiti odmah.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, ovaj lek se mora upotrebiti odmah nakon razblaživanja.. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pripremljenog leka do njegove primene, odgovornost su korisnika ne smeju biti duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razblaženje izvršeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima. Dokazana je fizička i hemijska stabilnost rastvora nakon razblaženja sa 5% rastvorom glukoze, tokom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C (u frižideru), i na temperaturi od 15°C do 25°C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C. Ne zamrzavati. Čuvati bočicu sa lekom u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Oxaliplatin Kabi, koncentrat za rastvor za infuziju, 50 mg/10 mL:

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica (providno staklo tip I) zatvorena gumenim (hlorobutil guma ili brombutil guma) čepom i aluminijumskom kapicom sa plastičnim *flip-off* poklopcem..

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa 10 mL koncentrata za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek.

Oxaliplatin Kabi, koncentrat za rastvor za infuziju, 100 mg/20mL

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica (staklo tip I) zatvorena gumenim (hlorobutil guma ili brombutil guma) čepom i aluminijumskom kapicom sa plastičnim *flip-off* poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa 20 mL koncentrata za rastvor za infuziju i Uputstvo 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 supstanci, potreban je pojačan oprez prilikom rukovanja i pripremanja rastvora oksaliplatina.

Uputstvo za rukovanje

Rukovanje ovim lekom od strane obučenog medicinskog osoblja zahteva sve mere opreza koje garantuju ličnu zaštitu i zaštitu njihove okoline.

Priprema injekcionog rastvora citotoksičnih lekova mora sprovoditi obučeno, specijalizovano osoblje sa znanjem o upotrebi lekova kojima rukuje, u uslovima koji garantuju integritet leka, zaštitu okoline i, posebno, zaštitu osoblja koji rukuje lekom, u skladu sa politikom bolnice. To zahteva poseban prostor, koji se koristi isključivo za te svrhe. U tom prostoru zabranjeno je pušenje, hrana i piće.

Osoblju se moraju obezbediti odgovarajući materijali za rukovanje, odeća sa dugim rukavima, zaštitne maske, kape, zaštitne naočare, sterilne rukavice za jednokratnu upotrebu, zaštitne navlake za radnu površinu, kontejneri i vreće za otpadni materijal.

Sa izlučevinama i povraćnim sadržajem treba rukovati sa oprezom.

Trudnice treba upozoriti da izbegavaju rukovanje citotoksičnim lekovima.

Sa svakim oštećenim kontejnerom se mora postupati sa istim merama opreza kao sa kontaminiranim otpadom. Kontaminirani otpad treba spaliti u odgovarajuće obeleženim tvrdim kontejnerima. Videti u nastavku teksta „Uklanjanje otpada“).

Ako oksaliplatin koncentrat ili rastvor za infuziju dođu u kontakt sa kožom, kožu treba odmah i detaljno oprati vodom.

Ako oksaliplatin koncentrat ili rastvor za infuziju dođu u kontakt sa sluzokožama, odmah pažljivo oprati vodom.

Specijalna upozorenja za primenu

- NE KORISTITI medicinska sredstva za injekciju koja sadrže aluminijum.
- Kao sredstvo za razblaživanje se može primenjivati SAMO 5% rastvor glukoze.
- NE PRIMENJIVATI nerazblažen lek.
- Prilikom pripreme infuzije NE SME se razblaživati sa natrijum-hloridom ili rastvorima koji sadrže hloride.
- NE MEŠATI sa bilo kojim drugim lekom u istoj infuzionoju boci, niti primenjivati istovremeno putem iste infuzione linije.
- NE MEŠATI sa alkalnim lekovima ili rastvorima, posebno sa 5-FU, FA preparatima koji sadrže trometamol kao pomoćnu supstancu i soli trometamola drugih aktivnih supstanci.

Alkalni lekovi ili rastvori će negativno uticati na stabilnost oksaliplatina.

Uputstvo za primenu sa FA (u formi kalcijum-folinata ili dinatrijum-folinata)

Oksaliplatin, 85 mg/m², intravenska infuzija u 250 do 500 mL 5% rastvora glukoze se daje u isto vreme sa FA intravenskom infuzijom u 5% rastvoru glukoze, tokom 2 do 6 sati, putem Y-linije koja se stavlja neposredno ispred mesta infuzije. Ova dva leka se **ne smeju** mešati u istoj infuzionoju boci. FA **ne sme** da sadrži trometamol kao pomoćnu supstancu i sme se rastvarati samo sa izotoničnim 5% rastvorom glukoze, **nikada** sa alkalnim rastvorima, natrijum-hloridom ili rastvorima koji sadrže hloride.

Uputstvo za primenu sa 5-FU

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

Posle primene oksaliplatina, isprati infuzionu liniju i onda primeniti 5-FU.

Za dodatne informacije o lekovima koji se kombinuju sa oksaliplatinom, videti odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Koncentrat za rastvor za infuziju

Vizuelno pregledati lek pre primene. Koristiti samo bistre rastvore koji ne sadrže vidljive čestice.

Ovaj lek je namenjen samo za jednokratnu primenu. Neiskorišćeni rastvor se mora odbaciti.

Razblaživanje za primenu intravenske infuzije

Izvućite potrebnu količinu koncentrata iz bočice (bočica) i razblažite sa 250 do 500 mL 5% rastvora glukoze kako bi se dobila koncentracija oksaliplatina između 0,2 mg/mL i 2 mg/mL; raspon koncentracija u kome je pokazana fizičko-hemijska stabilnost oksaliplatina.

Primeniti kao intravensku infuziju.

Sa mikrobiološkog stanovišta, lek treba upotrebiti odmah.

Ako se ne iskoristi odmah, vreme čuvanja i uslovi su odgovornost korisnika i ne treba da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razblaživanje izvršeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Dokazana je fizička i hemijska stabilnost rastvora nakon razblaženja sa 5% rastvorom glukoze, tokom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C (u frižideru), i na temperaturi od 15°C do 25°C.

Vizuelno prekontrolisati rastvor pre primene. Samo bistar rastvor bez prisustva čestica može se koristiti.

Lek je namenjen samo za jednokratnu primenu. Neupotrebljeni lek treba ukloniti (videti odeljak „Uklanjanje otpada“ u nastavku teksta).

Za razblaživanje NIKADA ne koristiti natrijum-hlorid, niti rastvore koji sadrže hloride.

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

Rastvor za infuziju

Primena oksaliplatina ne zahteva prethodnu hidrataciju.

Oksaliplatin se razblažuje sa 250-500 mL 5% rastvora glukoze kako bi se dobila koncentracija ne manja od 0,2 mg/mL i mora se primeniti ili putem periferne vene ili centralnim venskom linijom, tokom 2 do 6 sati. Kada se oksaliplatin primenjuje sa 5-FU, infuzija oksaliplatina mora prethoditi infuziji 5-FU.

Uklanjanje otpada

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

Ostaci leka, kao i celokupni materijal korišćen za rekonstituciju, rastvaranje i primenu moraju biti uništeni u skladu sa standardnim procedurama bolnice koji se odnose na citotoksične lekove i u skladu sa važećim zakonom o odlaganju opasnog otpada.

7. NOSILAC DOZVOLE

FRESENIUS KABI D.O.O. BEOGRAD
Omladinskih brigada 88b, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Oxaliplatin Kabi, koncentrat za rastvor za infuziju, 50 mg/10 mL: 000457315 2023

Oxaliplatin Kabi, koncentrat za rastvor za infuziju, 100 mg/20mL: 000457323 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 02.07.2013.

Datum obnove dozvole: 29.04.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2024.