

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Oksaliplatin Accord, 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.

Oksaliplatin Accord, koncentrat za rastvor za infuziju, 1x10 ml, (5 mg/ml)

1 bočica sa 10 ml koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 50 mg oksaliplatina.

Oksaliplatin Accord, koncentrat za rastvor za infuziju, 1x20 ml, (5 mg/ml)

1 bočica sa 20 ml koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 100 mg oksaliplatina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kocentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan rastvor bez vidljivih mehaničkih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

- adjuvantnu terapiju stadijuma III (Dukes C) karcinoma kolona posle kompletne resekcije primarnog tumora;
- terapiju 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 protokolom 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 za detaljnije informacije).

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 progresija 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 (50 mg/ml) kako bi koncentracija leka bila od 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml; 0,7 mg/ml je najveća koncentracija oksaliplatina prijavljena u kliničkoj praksi pri pojedinačnoj dozi od 85 mg/m².

Oksaliplatin se uglavnom koristi u kombinaciji sa režimima koji sadrže 5-fluorouracil u kontinuiranoj infuziji. Za dvonedeljne režime koriste se kombinacija bolus injekcije i kontinuirane intravenske infuzije 5-fluorouracila.

Posebne populacije

- Oštećenje funkcije bubrega:

Oksaliplatin nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.3 i 5.2).

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega, terapija se može započeti sa uobičajeno preporučenom dozom 85 mg/m² (videti odeljke 4.4 i 5.2).

- Oštećenje funkcije 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 doze kod pacijenata sa izmenjenom funkcijom jetre.

- Starije osobe:

Nije opisano povećanje toksičnosti oksaliplatina, kada je primenjivan kao monoterapija ili u kombinaciji sa 5-fluorouracilom, kod pacijenata starijih od 65 godina. Prema tome, nema potrebe za prilagođavanjem 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 koncentrat za rastvor za infuziju se primenjuje intravenskom infuzijom.

Primena oksaliplatina koncentrata za rastvor za infuziju ne zahteva hiperhidrataciju.

Oksaliplatin koncentrat za rastvor za infuziju se rastvara u 250 do 500 ml 5% rastvora glukoze, kako bi dobili koncentraciju leka koja nije manja od 0,2 mg/ml i aplikuje se u centralni venski kateter ili perifernu venu, tokom 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

Oksaliplatin se pre primene mora razblažiti. Za razblaživanje koncentrata za rastvor za infuziju sme se

koristiti jedino 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, potvrđeno brojem neutrofila $< 2 \times 10^9/l$ i/ili brojem trombocita $< 100 \times 10^9/l$,
- koji imaju perifernu senzornu neuropatiju sa funkcionalnim oštećenjima pre prve upotrebe leka.
- 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 pojavu neželjenih reakcija i prilagoditi dozu u zavisnosti od toksičnosti (videti odeljak 5.2).

Reakcije preosetljivosti

Pacijente koji su prethodno u istoriji bolesti imali alergijske reakcije na druge lekove koji sadrže platinu, treba pažljivo pratiti. U slučaju anafilaktičke reakcije na oksaliplatin, infuziju odmah prekinuti i započeti odgovarajuću simptomatsku terapiju. Kod ovih pacijenata je kontraindikovana ponovna primena oksaliplatina.

Unakrsne reakcije, ponekad sa smrtnim ishodom, prijavljene su kod svih jedinjenja platine.

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

Neurološki simptomi

Neurološku toksičnost oksaliplatina potrebno je pažljivo pratiti, 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 koji razviju akutnu laringofaringealnu dizesteziiju (videti odeljak 4.8), tokom 2-satne infuzije ili unutar nekoliko sati posle primene infuzije, sledeću dozu oksaliplatina treba primeniti kao 6-satnu infuziju.

Periferna neuropatija

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

- Ako simptomi traju duže od 7 dana i neugodni su, dozu oksaliplatina u sledećem ciklusu treba smanjiti sa 85 mg/m^2 na 65 mg/m^2 (terapija metastatske bolesti) 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 metastatske bolesti) 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 traju i nakon završetka

terapije. Umerene lokalizovane parestezija ili parestezije koje 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 kombinaciji sa hemioterapijom, zabeleženi su slučajevi sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS takođe poznat kao PRES- sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije). RPLS je retko, reverzibilno neurološko stanje koje brzo napreduje i koje može uključivati epileptične napade, 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 mučninom i povraćanjem, zahteva profilaksu i/ili terapiju antiemeticima (videti odeljak 4.8).

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

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).

U slučaju da dođe do pojave hematološke toksičnosti (broj neutrofila $< 1,5 \times 10^9/l$ ili trombocita $< 50 \times 10^9/l$), primenu sledećeg ciklusa 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.

Mijelosupresivna dejstva oksaliplatina mogu biti aditivna na mijelosupresivna dejstva 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 septični 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 adekvatno informisati o rizicima za pojavu dijareje/povraćanja, mukozitisa/stomatitisa i neutropenije kao posledicu primene oksaliplatina i 5-fluorouracila, kako bi se mogli odmah obratiti svom lekaru zbog odgovarajuće terapije.

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

Kada se oksaliplatin kombinuje sa 5-fluorouracilom (sa folinskom kiselinom ili bez nje), dozu 5-fluorouracila treba prilagoditi prema uobičajenim toksičnim uticajima ovog leka.

Kod dijareje gradusa 4, neutropenije gradusa 3-4 (neutrofili $< 1,0 \times 10^9/l$), febrilne neutropenije (groznica nepoznatog porekla bez klinički ili mikrobiološki potvrđene infekcije, uz apsolutni broj neutrofila $< 1,0 \times 10^9/l$, temperaturu $> 38,3^\circ C$ ili održanu temperaturu $> 38^\circ C$ duže od jednog sata), trombocitopenije gradusa 3-4 (trombociti $< 50 \times 10^9/l$), dozu oksaliplatina treba smanjiti sa 85 mg/m^2 na 65 mg/m^2 (terapija metastatska bolest) ili 75 mg/m^2 (adjuvantna terapija), uz odgovarajuće prilagođavanje doze 5-fluorouracila.

Respiratorni poremećaji

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 (nepoznate učestalosti). 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 koncentracije kreatinina u serumu, povećanje vrednosti azota iz uree 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 smrtnu ishodu, prijavljivana je tokom primene oksaliplatina. Ako postoji DIC, terapiju oksaliplatinom treba prekinuti i primeniti odgovarajuću terapiju (videti odeljak 4.8). Potreban je oprez kod pacijenata sa stanjima koja se povezuju sa DIC 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.

Rabdomioliza

Rabdomioliza je prijavljena kod pacijenata lečenih oksaliplatinom, uključujući smrtnu ishodu. 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/gastrointestinalna hemoragija 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).

Poremećaj jetre

U slučaju izmenjenih vrednosti testova funkcije jetre, splenomegalije ili portalne hipertenzije, koji očigledno nisu rezultat metastaza na jetri, treba uzeti u obzir veoma retke slučajeve vaskularnih oboljenja jetre izazvanih lekom.

Imunosupresivni uticaji/ povećanje osetljivosti na infekcije

Primena živih ili živih atenuisanih vakcina kod pacijenata koji su imunokompromitovani hemioterapijskim agensima može dovesti do ozbiljnih ili infekcija sa smrtnim ishodom. Treba izbegavati vakcinaciju živim vakcinama kod pacijenata koji primaju oksaliplatin. Mogu se primenjivati mrtve ili inaktivisane vakcine, međutim, odgovor na takve vakcine može biti smanjen.

Kontracepcija kod muškaraca i žena u reproduktivnom periodu

Treba preduzeti odgovarajuće kontraceptivne mere tokom terapije i nakon njenog prestanka terapije zbog potencijanih genotoksičnih uticaja oksaliplatina.

S obzirom na dug period eliminacije oksaliplatina (videti odeljak 5.2), kao mera opreza, ženama u reproduktivnom periodu preporučuje se nastavak primene kontracepcije 15 meseci nakon prestanka terapije, a muškarcima se preporučuje nastavak primene kontracepcije 12 meseci nakon prestanka terapije (videti odeljak 4.6).

Plodnost

Muškarcima treba dati savet o konzervaciji sperme pre početka lečenja, pošto oksaliplatin može dovesti do ireverzibilne neplodnosti (videti odeljak 4.6).

Ostala upozorenja

Peritonealno krvarenje može nastati kada se oksaliplatin primenjuje intraperitonealno (*off-label* način primene).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kod pacijenata koji su primili 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 vezivanje oksaliplatina za proteine plazme: eritromicin, saliciti, 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).

Treba izbegavati vakcinaciju živim ili atenuisanim vakcinama kod pacijenata koji primaju oksaliplatin (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija kod muškaraca i žena u reproduktivnom periodu

Treba preduzeti odgovarajuće kontraceptivne mere tokom terapije i nakon njenog prestanka zbog potencijalnih genotoksičnih efekata oksaliplatina.

S obzirom na dug period eliminacije oksaliplatina (pogledati odeljak 5.2), preporučuje se, kao mera opreza nastavak primene kontracepcije 15 meseci nakon prestanka terapije kod žena u reproduktivnom periodu, i 12 meseci nakon prestanka terapije kod muškaraca.

Trudnoća

Za sada nema dostupnih podataka o bezbednosti primene oksaliplatina kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (pogledati odeljak 5.3). Primena oksaliplatina se ne preporučuje tokom trudnoće i kod žena koje su u reproduktivnom periodu, a koje ne koriste neke od metoda kontracepcije.

Primena oksaliplatina može se razmotriti samo posle odgovarajućeg informisanja pacijentkinje o rizicima za fetus i uz njen pristanak.

Dojenje

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

Plodnost

Oksaliplatin može imati negativan uticaj na plodnost (videti odeljak 4.4). Nakon lečenja oksaliplatinom, pacijentima koji planiraju trudnoću savetuje se da potraže genetsko savetovanje. Muškarcima treba dati savet o konzervaciji sperme pre početka lečenja, pošto oksaliplatin može dovesti do ireverzibilne neplodnosti.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nema dostupnih podataka o uticaju 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 mogu imati mali ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Poremećaj vida, posebno prolazan gubitak vida (reverzibilan nakon prekida terapije) može uticati na

sposobnost pacijenta da vozi i upravlja mašinama. Zbog toga pacijenta treba upozoriti na potencijalni uticaj ovih događaja na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

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 bila su češća i teža pri primeni kombinacije oksaliplatina i 5-FU/FA nego kada je primenjivana samo monoterapija 5-FU/FA.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Podaci o učestalosti neželjenih dejstava, navedeni u tabeli, u nastavku, dobijeni su iz kliničkih studija primene leka u terapiji metastatskih bolesti i kao adjuvantna terapija (kod 416 odnosno 1108 pacijenata lečenih oksaliplatinom + 5-FU/FA), kao i iz podataka u postmarketinškom praćenju.

Učestalost u tabeli definisana je na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Dodatni detalji se navode nakon tabele.

MedDRA Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povreme no	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Ispitivanja	- Povišene vrednosti enzima jetre - Povišene vrednosti alkalne fosfataze u krvi - Povišena koncentracija bilirubina u krvi - Povišene vrednosti laktat-dehidrogenaze u krvi - Povećanje telesne mase (adjuvantna terapija)	- Povišene vrednosti kreatinina u krvi - Smanjenje telesne mase (terapija metastatske bolesti)				
Poremećaji krvi i limfnog sistema*	- Anemija - Neutropenija - Trombocitopenija - Leukopenija	- Febrilna neutropenija +		- Imunoalergijska trombocitopenija - Hemolitička anemija***		- Hemolitički uremijski sindrom - Autoimunska pancitopenija

	- Limfopenija			- Diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK), uključujući smrtni ishod (videti odeljak 4.4)		- Pancitopenija - Sekundarna leukemija
Poremećaji nervnog sistema*	- Periferna senzorna neuropatija - Senzorni poremećaji - Disgeuzija - Glavobolja	- Vrtoglavica - Motorni neuritis - Meningizam		- Dizarija - Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS ili PRES) (videti odeljak 4.4)		- Konvulzije - Ishemijski ili hemoragijski cerebrovaskularni poremećaj
Poremećaji oka		- Konjunktivitisi - Poremećaj vida		- Prolazno smanjenje oštine vida - Poremećaji vidnog polja - Optički neuritis - Prolazni gubitak vida, - reverzibilan nakon prekida terapije		
Poremećaji uha i labirinta			- Ototoksičnost	- Gluvoća		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	- Dispneja - Kašalj - Epistaksa	- Štucanje - Embolija pluća		- Intersticijalna bolest pluća, nekada sa smrtnim ishodom - Fibroza pluća**		- Laringospazam - Pneumonija i bronhopneumonija uključujući one sa smrtnim ishodom
Gastrointestinalni poremećaji*	- Mučnina - Dijareja - Povraćanje - Stomatitis/Mukozitis - Bol u abdomenu	- Dispepsija - Gastroezofagealni refluks - Gastrointestinalno krvarenje	- Ileus - Intestinalna opstrukcija	- Kolitis uključujući i dijareju uzrokovanu bakterijom <i>Clostridium difficile</i>		- Intestinalna ishemija, uključujući one sa smrtnim ishodom (videti

	- Konstipacija	- Rektalna hemoragija		- Pankreatitis		odeljak 4.4) - Gastrointestinalni ulkus i perforacije koji mogu biti sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.4) - Ezofagitis
Hepatobilijarni poremećaji					- Sindrom opstrukcije sinusoida jetre, poznat i kao okluzivno vensko oboljenje jetre, ili patološke manifestacije povezane sa takvim oboljenjem jetre, uključujući i peliozni hepatitis, nodularnu regenerativnu hiperplaziju, perisinusoidalnu fibrozu. - Portna hipertenzija i/ili povišene vrednosti transaminaza	- Fokalna nodularna hiperplazija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		- Hematurija - Dizurija - neuobičajena učestalost mokrenja			- Akutna tubularna nekroza, akutni intersticijalni nefritis i akutna insuficijencija bubrega	
Poremećaji	- Oboljenja	- Eksfolijacija				- Hipersenzititi

kože i potkožnog tkiva	kože - Alopecija	kože (npr. sindrom šaka i stopala) - Eritematozni osip - Osip - Hiperhidroza - Promene na noktima				vni vaskulitis
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	- Bol u leđima	- Artralgija - Bolovi u kostima				- Rabdomioliza uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.4)
Poremećaji metabolizma i ishrane	- Anoreksija - Hiperglikemija - Hipokalemija - Hipernatremija	- Dehidracija - Hipokalcemija	- Metabolička acidoza			
Infekcije i infestacije*	- Infekcije	- Rinitis - Infekcije gornjih delova respiratornog trakta - Neutropenijska sepsa+	- Sepsa+			- Septični šok uključujući one slučajeve sa smrtnim ishodom
Kardiološki poremećaji						- Poduženje QT intervala, što može dovesti do ventrikularnih aritmija uključujući <i>Torsade de Pointes</i> , koje mogu biti sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.4.) - Akutni koronarni sindrom, uključujući infarkt miokarda i koronarni spazam i angina pectoris kod pacijenata lečenih oksaliplatinom u kombinaciji sa 5-FU i

						bevacizumabom
Vaskularni poremećaji		- Hemoragija - Crvenilo - Duboka venska tromboza - Hipertenzija				
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	- Umor - Povišena telesna temperatura+ ++ - Astenija - Bolovi - Reakcije na mestu primene injekcije+++ +					
Poremećaji imunskog sistema*	- Alergija/alergijske reakcije++					
Psihijatrijski poremećaji		- Depresija - Nesanica	- Nervoza			
Povreda, trovanje i proceduralne komplikacije		- Pad				

* Za detaljniji pregled pogledajte u nastavku

** Videti odeljak 4.4

*** Mikroangiopatska hemolitička anemija povezana sa hemolitičko-uremijskim sindromom (HUS) ili hemolitička anemija sa pozitivnim Coombsovim testom, videti odeljak 4.4.

+Često neutropenijska sepsa, uključujući smrtni ishod

++ Veoma često alergije/alergijske reakcije koje se javljaju uglavnom za vreme infuzije i koje su ponekad sa smrtnim ishodom. Česte alergijske reakcije uključuju osip kože, posebno urtikariju, konjunktivitis i rinitis.

Često anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije uključuju bronhospazam, angioedem, hipotenziju, osećaj bola u grudima i anafilaktički šok. Kasna preosetljivost je takođe prijavljena pri primeni oksaliplatina, nekoliko sati, ili čak dan, nakon infuzije

+++ Veoma često povišena telesna temperatura, 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 voditi komplikacijama uključujući i nekrozu, posebno kada se oksaliplatin primeni kroz perifernu venu (videti odeljak 4.4).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Incidenca po pacijentu (%) i po gradusu

Oksaliplatin/5-FU/FA 85 mg/m ² na svake 2 nedelje	Terapija metastaza			Adjuvantna terapija		
	Svi gradusi	Gradus 3	Gradus 4	Svi gradusi	Gradus 3	Gradus 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

Infekcije i infestacije

Incidenca po pacijentu (%)

Oksaliplatin/5-FU/FA 85 mg/m ² , svake 2 nedelje	Terapija metastaske bolesti Svi gradusi	Adjuvantna terapija Svi gradusi
Sepsa (uključujući sepsu i neutropenijsku sepsu)	1,5	1,7

Poremećaji imunskog sistema

Incidenca alergijskih reakcija po pacijentu (%) i po gradusu

Oksaliplatin i 5-FU/FA 85 mg/m ² na svake 2 nedelje	Terapija metastatske bolesti			Adjuvantna terapija		
	Svi gradusi	Gradus 3	Gradus 4	Svi gradusi	Gradus 3	Gradus 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 koja se manifestuje dizestezijom i/ili parestezijom ekstremiteta sa ili bez grčeva, koje najčešće izaziva hladnoća. Ovi simptomi se pojavljuju kod otprilike 95% pacijenata. Dužina trajanja simptoma, koji se obično ublaže između dva terapijska ciklusa, obično se povećava sa brojem primljenih ciklusa hemioterapije.

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

Ovi funkcionalni poremećaji se manifestuju teškoćama pri izvođenju finih pokreta, što je verovatno posledica senzornog oštećenja. Rizik pojave trajnih simptoma kod primene kumulativne doze od 850 mg/m² (10 ciklusa) je otprilike 10%, odnosno 20% za kumulativnu dozu od 1020 mg/m² (12 ciklusa).

U većini slučajeva, neurološki znaci i simptomi delimično ili potpuno nestaju nakon prekida terapije. U uslovima adjuvantne hemioterapije karcinoma kolona, 6 meseci po završetku terapije, 87% pacijenata nema ili ima blage simptome. Posle više od 3 godine praćenja, otprilike 3% pacijenata ima stalne lokalizovane parestezije umerenog intenziteta (2,3%) ili parestezije koje mogu uticati na funkcionalne aktivnosti (0,5%).

Prijavljene su i akutni neurosenzorni poremećaji (videti odeljak 5.3). Oni nastaju unutar nekoliko sati od primene i često su posledica izlaganja hladnoći. Obično se javljaju u vidu prolazna parestezija, dizestezija i hipoestezija. Akutni sindrom faringolaringealne dizestezije se javlja kod 1 do 2% pacijenata i

karakteriše se subjektivnim osećanjem disfagije ili dispnee/osećaja gušenja, bez objektivnih znakova respiratornog distresa (bez cijanoze ili hipoksije) ili laringospazma ili bronhospazma (bez stridora ili zviždanja prilikom disanja). Mada su u ovakvim slučajevima primenjeni antihistaminici i bronhodilatatori, simptomi su obično brzo nestajali čak i bez terapije. Produženjem trajanja infuzije smanjuje se učestalost javljanja ovog sindroma (videti odeljak 4.4). Povremeno su prijavljeni i simptomi kao što su grč 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, disfunkcija kranijalnog nerva može biti udružena sa prethodno spomenutim događajima, ili se može javiti kao izolovani događaj kao što je ptoza, diplopija, afonija/ disfonija/ promuklost, ponekad opisan kao paraliza glasnih žica, poremećaj senzacije jezika ili dizartrija, ponekad opisana 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 nervnih refleksa i *Lhermitte*-jev znak. Prijavljeni su i izolovani slučajevi optičkog neuritisa.

Gastrointestinalni poremećaji

Incidenca po pacijentu (%) i po gradusu

Oksaliplatin i 5-FU/FA 85 mg/m ² na svake 2 nedelje	Terapija metastatske bolesti			Adjuvantna terapija		
	Svi gradusi	Gradus 3	Gradus 4	Svi gradusi	Gradus 3	Gradus 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	42,1	2,8	0,1

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

Dehidratacija, paralitički ileus, opstrukcija creva, 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).

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

Simptomi

Nije poznat antidot za oksaliplatin. U slučaju predoziranja, može se očekivati egzacerbacija neželjenih dejstava.

Terapija

Treba započeti praćenje hematoloških parametara kao i primeniti simptomatsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antineoplastici; jedinjenja platine

ATC šifra: 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)-cikloheksan-1,2-diamin-kN, kN'] [etandioato(2-)-kOI, kO2] 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* 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, 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 studije faze III sa 2 grupe III EFC2962, 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 (FOLFOX4, N=210).

- Kod prethodno lečenih pacijenata, u okviru komparativne studije EFC4584 faze III sa 3 grupe, pacijenti (821) koji nisu reagovali na terapiju irinotekanom (CPT-11) +5-fluorouracil/folinska kiselina (5-FU/FA) randomizovani su u grupu koja je primala samo 5-FU/FA (LV5FU2, N=275), grupu koja je primala oksaliplatin kao monoterapiju (N=275), ili grupu koja je primala 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 sa prvom linijom terapije i EFC4584 sa već lečenim pacijentima) pokazana je značajno veća stopa odgovora kao i produženje preživljenja bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS)/ vreme do progresije bolesti (engl. *time to progression*, TTP) u poređenju sa lečenjem samo sa 5-FU/FA.

U EFC4584 kod prethodno lečenih i refraktornih pacijenata, razlika u dužini preživljavanja (OS) između kombinacija i 5-FU/FA nije dostigla statističku značajnost.

Stopa odgovora nakon FOLFOX4 u odnosu na LV5FU2

Stopa odgovora, % (95% CI) Nezavisna radiološka procena ITT analiza	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin (kao monoterapija)
Prva linija terapije EFC2962	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
Procena odgovora svakih 8 nedelja	p vrednost = 0,0001		
Prethodno lečeni pacijenti EFC4584 (refraktorni na lečenje sa CPT-11 + 5- FU/FA)	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Procena odgovora svakih 6 nedelja	p< 0,0001		
Prethodno lečeni pacijenti EFC2964 (refraktorni na lečenje sa 5-FU/FA) Procena odgovora svakih 12 nedelja	NA*	23 (13-36)	NA*

*NA = nije primenljivo

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

Medijana PFS/TTP, Meseci (95%CI) Nezavisna radiološka procena 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*
	Log rank p vrednosti = 0,0003		
Prethodno lečeni pacijenti EFC4584 (TTP) (refraktorni na lečenje sa 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 vrednosti < 0,0001		
Prethodno lečeni pacijenti EFC2964 (refraktorni na lečenje sa 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

*NA = nije primenljivo

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	14,7 (13,0 -18,2)	16,2 (14,7 -18,2)	NA*
	Log rank p vrednosti = 0,12		
Prethodno lećeni pacijenti EFC4584 (refraktorni na lećenje sa 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 lećeni pacijenti EFC2964 (refraktorni na lećenje sa 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3 - 12,8)	NA*

*NA = Nije primenljivo

Kod prethodno lećenih pacijenata (EFC4584), koji su imali simptome na početku studije, veći procenat lećenih oksaliplatinom plus 5-FU/FA imalo je značajno smanjenje simptoma bolesti u odnosu na pacijente lećene samo 5-FU/FA (27,7% prema 14,6%, $p < 0,0033$).

Kod pacijenata koji nisu prethodno lećeni (EFC2962), nije se moglo ustanoviti nikakva statistički značajna razlika između terapijskih grupa u pogledu kvaliteta njihovog života. Međutim, mere kvaliteta života su bile generalno bolje u kontrolnoj grupi, za ukupno zdravstveno stanje i bol, i prethodno u grupi na oksaliplatinu za mućninu 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).

EFC 3313 3-godišnje preživljavanje bez bolesti (ITT analiza)* za ukupnu populaciju

Terapijske grupe	LV5FU2	FOLFOX4
Procenat 3-godišnjeg preživljavanja bez bolesti (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 preživljavanju.

EFC 3313 3- godišnje preživljavanje bez bolesti (ITT analiza)* prema stadijumu bolesti

Stadijum	Stadijum II (Duke's B2)		Stadijum III (Duke's C)	
Terapijske grupe	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Procenat 3-godišnjeg	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)

preživljavanja bez bolesti (95% CI)				
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 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% 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, ali to nije dostiglo statistički značajnu razliku (*hazard ratio* = 0,90).

Podaci su 92,2% u odnosu na 92,4% u podgrupi sa stadijumom II (Dukes B2) (*hazard ratio* = 1,01) i 80,4% u odnosu na 78,1% za stadijum III (Duke's C) podgrupu (*hazard ratio* = 0,87), za FOLFOX4 u odnosu na LV5FU2.

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 ustanovljena efikasnost oksaliplatina kao pojedinačnog leka kod pedijatrijske populacije koja je lečena. Uključivanje u obe studije faze II je obustavljeno zbog nedostatka tumorskog odgovora na terapiju.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija 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-satne 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 5. ciklusa, predstavljena je sledećom tabelom:

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

Doza	C _{max} (mikrograma/ml)	AUC ₀₋₄₈ (mikrograma.h/ml)	AUC ₀₋₄₈ (mikrograma.h/ml)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	t _{1/2γ} (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 AUC₀₋₄₈ i C_{max} određeni su u ciklusu 3 (85 mg/m²) ili ciklusu 5 (130 mg/m²)

Srednje vrednosti AUC, V_{ss} i CL_{R0-48} određeni su u ciklusu 1.

Vrednosti C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} i CL određeni su nekompartmentalnom analizom.

t_{1/2α}, t_{1/2β} i t_{1/2γ} određeni su kompartmentalnom analizom (kombinovano ciklusi 1-3).

Po završetku dvosatne infuzije, 15% primenjene platine nalazi se u sistemske cirkulaciji, dok ostalih 85% se veoma brzo distribuira u tkiva ili se eliminiše urinom. Ireverzibilno vezivanje za eritrocite ili plazma proteine, ima za posledicu poluvreme eliminacije jednako prirodnoj dužini života eritrocita ili albumina

plazme. Prosečno terminalno poluvreme eliminacije u krvi i krvnim ćelijama takođe su ocenjeni u ova dva istraživanja (85 mg/m² svake dve nedelje ili 130 mg/m² svake tri nedelje) i iznosili su 771 sat, odnosno od 589 do 1296 sati. Nije uočena akumulacija u ultrafiltratu plazme posle primene doze od 85 mg/m² oksaliplatina na svake 2 nedelje ili doze od 130 mg/m² na svake 3 nedelje, a stanje ravnoteže se postiže u prvom ciklusu terapije. Inter- i intraindividualne varijabilnosti ovih parametara su male.

Biotransformacija

Smatra se da je biotransformacija *in vitro* rezultat neenzimske razgradnje i nema dokaza o ulozi citohroma P450 u metabolizmu diaminocikloheksanskog (DACH) prstena.

Oksaliplatin prolazi kroz izraženu biotransformaciju, i na kraju 2-satne infuzije nema nepromenjenog leka u plazmi. Identifikovano je nekoliko citotoksičnih metabolita u cirkulaciji, monohloro-, dihloro- i diakva - DACH platina, kao i veći broj inaktivnih konjugata zabeleženim u kasnijim vremenskim periodima.

Eliminacija

Platina se uglavnom izlučuje urinom, u potpunosti za 48 sati posle primene leka.

Petog dana posle primene, oko 54% ukupne doze može se naći u urinu a <3% u fecesu.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Uticaj oštećenja funkcije bubrega na raspoloživost oksaliplatina ispitivan je kod pacijenata sa različitim stepenom funkcije bubrega. Oksaliplatin u dozi od 85 mg/m² primenjivan je u kontrolnoj grupi sa očuvanom funkcijom bubrega (CLcr > 80 ml/min, n=12) i kod pacijenata sa blagim (CLcr=50 do 80 ml/min, n=13) i umerenim (CLcr=30 do 49 ml/min, n=11) oštećenjem funkcije bubrega, a u dozi od 65 mg/m² kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr <30 ml/min, n=5). Medijana izloženosti iznosila je 9, 4, 6 odnosno 3 ciklusa, a farmakokinetički podaci u prvom ciklusu su dobijeni kod 11, 13, 10 odnosno 4 pacijenata.

Za ultrafiltrabilnu platinu zabeležen je porast vrednosti AUC-a i odnosa AUC/doza i smanjenje ukupnog CL i

Vss vrednosti praćeno porastom oštećenja funkcije bubrega posebno kod (male) grupe pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega: tačke procene (90% CL) od određenih srednjih vrednosti pokazatelja renalnog statusa u odnosu na očuvanu funkciju bubrega za vrednosti AUC/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, umerenom i 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 poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega.

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

Sa porastom stepena oštećenja funkcije bubrega zabeleženo je i povećanje beta poluvremena eliminacije ultrafiltrabilne platine, uglavnom u grupi pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega. 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 oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ciljni organi identifikovani u vrstama korišćenim u pretkliničkim ispitivanjima (miševi, pacovi, psi i/ili majmuni) nakon pojedinačnih i višestrukih doza, bili su: koštana srž, gastrointestinalni sistem, bubrezi, testisi, nervni sistem i srce. Toksičnost na ciljnim organima uočena kod životinja u skladu je sa onom koju ispoljavaju drugi lekovi koji sadrže platinu i dovode do oštećenja DNK, citotoksični lekovi koji se koriste u

terapiji kancera kod ljudi, sa izuzetkom uticaja na srce. Uticaji 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 ćelijama sisara i uzrokovao je embrio-fetalnu toksičnost kod pacova.

Oksaliplatin se smatra verovatno karcinogenim, iako ispitivanja karcinogenosti nisu sprovedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Razblaženi 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 MEŠATI sa alkalnim lekovima ili rastvorima, posebno sa rastvorima 5-fluorouracila i folinske kiseline koji sadrže trometamol kao pomoćnu supstancu ili soli trometamola drugih aktivnih supstanci.

Alkalni lekovi ili rastvori imaju negativan uticaj na stabilnost oksaliplatina (videti odeljak 6.6).

- NEMOJTE razblaživati sa rastvorima koji sadrže soli ili drugim rastvorima koji sadrže hloridne jone (uključujući kalcijum, kalijum ili natrijum-hloride).

- NE MEŠATI sa drugim lekovima u istoj infuzionoj boci/kesi ili infuzionoj liniji (videti odeljak 6.6 za upustvo koje se odnosi na istovremenu primenu sa folinskom kiselinom).

- NE KORISTITI medicinska sredstva za injekciju koja sadrže aluminijum.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Nakon razblaživanja sa 5% glukozom (50 mg/ml), hemijska i fizička stabilnost je dokazana tokom 48 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C i tokom 24 sata na temperaturi do 25 °C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, ovaj lek se mora upotrebiti odmah nakon razblaživanja.

Ukoliko se lek ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja u toku korišćenja su odgovornost korisnika i obično ne bi smeli da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako razblaživanje nije obavljeno u strogo kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Oksaliplatin Accord, koncentrat za rastvor za infuziju, 1x10 ml, (5 mg/ml)

Unutrašnje pakovanje je bočica, staklena (Tip I) sa 10 ml koncentrata, sa 20 mm brombutilnim čepom V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF, 20 mm aluminijskom kapicom i zaštitnim plastičnim poklopcem (*flip off*). Bočica je omotana providnom zaštitnom plastičnom folijom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa jednom bočicom (1x10 ml) i Uputstvom za lek.

Oksaliplatin Accord, koncentrat za rastvor za infuziju, 1x20 ml, (5 mg/ml)

Unutrašnje pakovanje je bočica, staklena (Tip I) sa 20 ml koncentrata, sa 20 mm brombutilnim čepom V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF, 20 mm aluminijskom kapicom i zaštitnim plastičnim poklopcem (*flip off*). Bočica je omotana providnom zaštitnom plastičnom folijom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa jednom bočicom (1x20 ml) 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 u slučaju drugih toksičnih jedinjenja, potreban je oprez prilikom pripreme i rukovanja rastvorom oksaliplatina.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Upustvo za rukovanje

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

Pripremanje injekcionih rastvora citotoksičnih lekova mora da obavlja obučeno, specijalizovano osoblje sa poznavanjem primene 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. Zabranjeno je pušiti, jesti ili piti u ovom području.

Osoblju se mora obezbediti odgovarajući materijal za rukovanje, odeću sa dovoljno dugačkim rukavima, zaštitne maske, kape, zaštitne naočare, sterilne rukavice za jednokratnu upotrebu, zaštitne navlake za radni prostor, 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 odeljak „Uklanjanje otpada”).

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

Ako oksaliplatin koncentrat za rastvor za infuziju ili rastvor za infuziju dođu u kontakt sa sluzokožom, sluzokožu treba odmah i detaljno isprati sa velikom količinom vode.

Posebne mere opreza za primenu

- NE KORISTITI medicinska sredstva za injekciju koja sadrži aluminijum.
- NE PRIMENJIVATI nerazblažen lek.
- Kao sredstvo za razblaživanje 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, proizvodima folinske kiseline koji sadrže trometamol kao ekscipijens i soli trometamola drugih aktivnih supstanci.

Alkalni lekovi ili rastvori imaju negativan uticaj 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 ml do 500 ml 5% rastvora glukoze primenjuje se istovremeno sa intravenskom infuzijom rastvora folinske kiseline (FA) 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 boci/kesi za infuziju. Folinska kiselina ne sme sadržati trometamol kao pomoćnu supstancu i mora se razblažiti isključivo izotoničnim 5% rastvorom glukoze, nikada sa alkalnim rastvorima, natrijum-hloridom ili rastvorima koji sadrže hloride.

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

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

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

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

Koncentrat za rastvor za infuziju

Izvućite potrebnu količinu koncentrata iz bočice (bočica) i razblažite sa 250 ml 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.

Primenite rastvor putem intravenske infuzije.

Nakon razblaživanja 5% rastvorom glukoze, rastvor je hemijski i fizički stabilan 48 sati na temperaturi od +2 °C do 8 °C i 24 sata na temperaturi od 25 °C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, ovaj lek se mora upotrebiti odmah nakon razblaživanja.

Ukoliko se lek ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja u toku korišćenja su odgovornost korisnika i obično ne bi smeli da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako razblaživanje nije obavljeno u strogo kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Vizuelno pregledati lek pre primene. Koristiti samo bistar rastvor koji ne sadrže vidljive čestice.

Ovaj lek je namenjen za jednokratnu upotrebu. Neiskorišćeni rastvor se mora odbaciti (videti odeljak „Uklanjanje otpada“ u nastavku).

Za razblaživanje NIKADA ne koristiti hloride ili 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 u 250 ml do 500 ml 5% glukoze kako bi se dobila koncentracija ne manja od 0,2 mg/ml i mora se primeniti ili putem periferne vene ili centralnom venskom linijom tokom 2 do 6 sati. Kada se oksaliplatin primenjuje sa 5-fluorouracilom, oksaliplatin se mora dati pre 5-fluorouracila.

Uklanjanje otpada

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

7. NOSILAC DOZVOLE

EVROPA LEK PHARMA D.O.O. BEOGRAD
Bore Stankovića 2, Beograd

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

Oksaliplatin Accord, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 10 ml, (5 mg/ml)
003395953 2025

Oksaliplatin Accord, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 20 ml, (5 mg/ml)
003396001 2025

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

Datum prve dozvole: 04.11.2020.
Datum obnove dozvole: 27.04.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2026.