

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оксалиплатин-Чайкафарма 50 mg прах за инфузионен разтвор
Oxaliplatin-Tchaikapharma 50 mg powder for solution for infusion

Оксалиплатин-Чайкафарма 100 mg прах за инфузионен разтвор
Oxaliplatin-Tchaikapharma 100 mg powder for solution for infusion

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20110480/81
Разрешение №	68410-1 / 07-04-2025
ВГ/МА/МР -	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 50 mg оксалиплатин (*oxaliplatin*).

Всеки флакон съдържа 100 mg оксалиплатин (*oxaliplatin*).

За помощните вещества виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бял или почти бял лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Оксалиплатин-Чайкафарма в комбинация с 5-флуороурацил (5-FU) и фолинова киселина (FA) се използва при:

- адювантно лечение на карцином на дебелото черво, стадий III (Duke стадий C), след пълно отстраняване на първичния тумор;
- лечение на метастатичен колоректален карцином.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

САМО ЗА ВЪЗРАСТНИ

Препоръчителната доза за Оксалиплатин-Чайкафарма при адювантно лечение е 85 mg/m² интравенозно на всеки две седмици за 12 цикъла (6 месеца).

Препоръчителната доза на Оксалиплатин-Чайкафарма при лечение на метастатичен колоректален карцином е 85 mg/m² интравенозно на всеки две седмици до прогресиране на заболяването или неприемлива токсичност.

Дозировката трябва да бъде определена в зависимост от поносимостта (вижте т. 4.4).

Оксалиплатин-Чайкафарма трябва да се въвежда винаги преди флуоропиримидините (5-FU).

Оксалиплатин се въвежда в продължение на 2 до 6 часа в интравенозна инфузия с 250 до 500 ml 5% разтвор на глюкоза, така че да се достигне концентрация между 0,2 mg/ml и 0,70 mg/ml. 0,70 mg/ml е най-високата концентрация на оксалиплатин в клиничната практика за оксалиплатин в доза от 85 mg/m². Инфузията се прилага чрез периферен или централен венозен път по едно и също време с инфузията на фолинова киселина, разтворена в отделен сак с 5% глюкоза, в



продължение на 2 до 6 часа, като се използва Y-линия, поставена веднага преди мястото на инфузията.

Тези два лекарствени продукта не трябва да се комбинират в един и същ инфузионен сак. Фолиновата киселина не трябва да съдържа трометамол като помощно вещество и трябва да се разрежда само с 5% изотоничен разтвор на глюкоза, никога в алкален разтвор или в натриев хлорид, или в разтвори, съдържащи хлорид. Оксалиплатин се прилага основно в комбинация със схеми на лечение като продължителна инфузия с 5-флуороурацил. При схемата на лечение през две седмици – 5-флуороурацил е прилаган като болус и продължителна инфузия.

Специални популации

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Оксалиплатин-Чайкафарма не е бил проучен при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вижте т. 4.3 и 5.2).

При пациенти с нормална бъбречна функция или леко до умерено бъбречно нарушение препоръчаната доза Оксалиплатин е 85 mg/m^2 . При пациенти с тежко бъбречно нарушение препоръчителната начална доза трябва да бъде намалена до 65 mg/m^2 . (вижте т. 4.4 и 5.2).

Пациенти с чернодробно нарушение

При фаза I проучване, включваща пациенти с различна степен на чернодробно нарушение, честотата и тежестта на чернодробните нарушения вероятно са свързани с развитието на заболяването и нарушени чернодробни функции като основни параметри. Не е необходимо коригиране на дозовия режим при пациенти с абнормни чернодробни функционални тестове, установени при клиничното проследяване.

Пациенти в старческа възраст

Не е наблюдавано повишаване на острата токсичност на лекарството при използването му като монотерапия или в комбинация с 5-флуороурацил (5-FU) при пациенти на възраст над 65 г. Следователно не е необходимо специално адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Педиатрични пациенти

Няма показания за употреба на оксалиплатин при деца. Ефективността на оксалиплатин като монотерапия при педиатрични пациенти със солидни тумори не е установена (вижте т. 5.1).

Начин на приложение

Оксалиплатин-Чайкафарма се въвежда чрез интравенозна инфузия.

Приложението на Оксалиплатин-Чайкафарма не изисква хиперхидратация.

Оксалиплатин-Чайкафарма се разрежда с 250 до 500 ml 5% разтвор на глюкоза, така че да се достигне концентрация не по-ниска от $0,2 \text{ mg/ml}$ и трябва да се въвежда инфузионно в периферен или централен венозен път. Оксалиплатин-Чайкафарма инфузията винаги трябва да се въвежда преди тази на 5-FU.

При попадане извън съда прилагането се прекъсва веднага.

Инструкции за употреба

Оксалиплатин-Чайкафарма трябва да се разтвори, след което да се разрежда преди употреба. Трябва да се използват само препоръчаните разредители [5% глюкоза (50 mg/ml)] за разтваряне и последващо разреждане на лиофилизирания прах (вижте т. 6.6).

4.3 Противопоказания

Оксалиплатин-Чайкафарма е противопоказан при пациенти, които:

- са с данни за свръхчувствителност към оксалиплатин и към помощните вещества;
- кърмят;



- имат супресия на костния мозък преди започване на първия курс, при брой на неутрофилите $< 2 \times 10^9 / l$ и/или тромбоцитите $< 100 \times 10^9 / l$;
- имат периферна сензорна невропатия с функционално увреждане преди първия курс на лечение;
- имат тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) (вижте т. 5.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Оксалиплатин трябва да се използва само в специализирани отделения по онкология и да се прилага под наблюдението на опитен клиницист онколог.

Бъбречно увреждане

- Пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане трябва да бъдат стриктно проследявани за нежелани реакции и дозата им да бъде адаптирана в зависимост от токсичността (вижте т. 5.2).

Реакции на свръхчувствителност

Пациентите с данни за алергични реакции към други съединения на платина, трябва да бъдат поставени под непрекъснат клиничен контрол. Анафилактични реакции могат да настъпят по време на всеки цикъл. В случай на анафилактични реакции към Оксалиплатин-Чайкафарма инфузията трябва веднага да се преустанови и да се започне подходящо симптоматично лечение. Възобновяване на въвеждането на Оксалиплатин-Чайкафарма е противопоказано.

В случай на екстравазално попадане на лекарствения продукт инфузията трябва незабавно да се преустанови и да се предприеме обичайно локално симптоматично лечение.

Неврологични симптоми

Необходим е строг контрол относно появата на симптоми на сензорна периферна неврологична токсичност на Оксалиплатин-Чайкафарма, особено при едновременно приложение с други лекарствени продукти със специфична невротоксичност. Неврологичен преглед трябва да се проведе преди започването на всяко въвеждане, а след това да се прави периодично.

При пациенти, при които се наблюдава остра ларинго-фарингеална дизестезия (вижте т. 4.8) по време на или няколко часа след 2-часовата инфузия, следващата инфузия на оксалиплатин трябва да се проведе с продължителност повече от 6 часа. За да се предотврати такава дизестезия, е необходимо да се информират пациентите да избягват излагането на студено и да изключат студена храна и напитки по време на или няколко часа след прилагането на Оксалиплатин-Чайкафарма.

Периферна невропатия

Ако възникнат неврологични симптоми (парестезии, дизестезии), последващото коригиране на дозите на Оксалиплатин-Чайкафарма трябва да се направи в зависимост от продължителността и тежестта им:

- В случай, че симптомите продължават повече от седем дни и са обезпокоителни, следващата доза оксалиплатин трябва да се намали от 85 на 65 mg/m^2 (метастатично лечение) или 75 mg/m^2 (адювантно лечение);
- В случай на парестезия без функционални нарушения, персистираща до следващия цикъл, следващата доза оксалиплатин трябва да се намали от 85 на 65 mg/m^2 (метастатично лечение) или 75 mg/m^2 (адювантно лечение);
- Ако парестезиите с функционални нарушения персistirат до следващия цикъл, приложението на оксалиплатин трябва да се преустанови.
- При отзвучаване на тези симптоми след спиране на лечението с Оксалиплатин-Чайкафарма може отново да се пристъпи към възобновяване на терапията.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че след прекъсване на лечението, е възможно персистирането на симптоми за периферни сензорни невропатии. Локализирана, умерена парестезия или парестезия, придружена от функционални нарушения, могат да персistirат за



повече от 3 години след прекъсване на адювантното лечение.

Синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS)

Признаци и симптоми на синдрома на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS, познат също като PRES, синдром на постериорната обратима енцефалопатия) могат да бъдат главоболие, променена умствена дейност, припадъци, зрителни промени – от замъглено виждане до слепота, свързана или не с хипертония (вижте т. 4.8). За поставянето на диагноза RPLS е необходимо потвърждение чрез образно изследване на мозъка.

Гадене, повръщане, диария, дехидратация и хематологични промени

Стомашно-чревната токсичност, която се проявява с гадене и повръщане, се овладява профилактично и/или терапевтично с антиеметична терапия (вижте т. 4.8).

Дехидратация, илеус, интестинална обструкция, хипокалиемия, метаболитна ацидоза и бъбречно нарушение могат да бъдат провокирани от тежка диария и/или повръщане, особено при комбинацията на Оксалиплатин-Чайкафарма с 5-FU.

При лечение с оксалиплатин са докладвани случаи на чревна исхемия, включително с фатален изход. В случай на чревна исхемия, лечението с Оксалиплатин-Чайкафарма трябва да бъде преустановено и да се предприемат подходящи мерки (вижте т. 4.8).

Ако се появи хематологична токсичност (доказана чрез измерени базови стойности на кръвните показатели, напр. неутрофили $< 1,5 \times 10^9/l$ или тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$) след проведен курс на терапия или е налице миелосупресия преди началото (I курс) на терапията, прилагането или първия цикъл от терапията трябва да се отложи до възстановяването на приемливи стойности на показателите. Пълна кръвна картина с диференциално броене трябва да се направи преди началото на лечението и съответно преди всеки следващ курс. Пациентите с тежка и продължителна миелосупресия са изложени на висок риск от инфекциозни усложнения.

Сепсис, неутропеничен сепсис и септичен шок са докладвани при пациенти, лекувани с оксалиплатин, включително и с фатален изход (вижте т. 4.8). Ако някои от тези случаи се появят, лечението с това лекарство трябва да се преустанови.

Пациентите трябва своевременно да бъдат информирани за риска от поява на диария, повръщане, мукозит/стоматит и неутропения след прилагането на Оксалиплатин-Чайкафарма/5-FU, за да може лекуващият лекар веднага да започне подходящо лечение за отстраняване на тези състояния.

При появата на мукозит/стоматит със или без неутропения, последващото лечение с оксалиплатин се отлага до възстановяването от мукозит/стоматит до степен 1 или по-малко и/или броят на неутрофилите е $> 1,5 \times 10^9/l$.

Когато Оксалиплатин-Чайкафарма се комбинира с 5-флуороурацил (със или без фолинова киселина), се прилага обичайното коригиране на дозата поради токсичността на 5-флуороурацил.

В случай на тежка/животозастрашаваща диария, тежка неутропения (неутрофили $< 1,5 \times 10^9/l$), фебрилна неутропения (треска с неизвестен произход без клинична или документирана микробиологична инфекция с абсолютен брой неутрофили $< 1 \times 10^9/l$, единична температура $> 38^\circ\text{C}$ или постоянна температура за повече от 1 час), или тежка тромбоцитопения (тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$), лечението с Оксалиплатин-Чайкафарма трябва да се прекрати до подобрене или възстановяване, дозата на лечение в последващите цикли да се намали с 25%, като допълнително се коригира и дозата на 5-флуороурацил.

Белодробни нарушения

В случай на неясни респираторни симптоми, като непродуктивна кашлица, диспнея, крепитиращи хрипове или забележими на рентген пулмонални инфилтрации, прилагането на Оксалиплатин-Чайкафарма трябва да се прекъсне, докато проведените изследвания



наличие на интерстициално белодробно заболяване (вижте т. 4.8).

Нарушения на кръвта

Хемолитичен уремичен синдром (HUS) е животозастрашаваща нежелана реакция (вижте т. 4.8). Оксалиплатин трябва да се прекъсне при първа проява на всеки признак, доказващ микроангиопатична хемолитична анемия, като например бързо спадане хемоглобин, със съпътстваща тромбоцитопения, покачване на серумен билирубин, серумен креатинин, уреен азот в кръвта или LDH. Бъбречната недостатъчност може да не е обратима с прекъсване на терапията и може да се наложи диализа.

Във връзка с лечение с оксалиплатин са докладвани случаи на дисеминирана интраваскуларна коагулация (DIC), включително с фатален изход. Ако е налице DIC, лечението с оксалиплатин трябва да се преустанови и да се приложи подходящо лечение (вижте т. 4.8).

Удължаването на QT интервала

Удължаването на QT интервала може да доведе до повишен риск от камерни аритмии, включително Torsade de Pointes, което може да бъде фатално (вижте т.4.8). QT интервалът трябва редовно да се проследява преди и след прилагане на оксалиплатин. Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти с анамнеза или предразположение за удължаване на QT, при пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала, и такива с електролитни нарушения, като хипокалиемия, хипокалциемия или хипомагниемия. В случай на удължаване на QT интервала, лечението с оксалиплатин трябва да се преустанови (вижте т. 4.5 и 4.8).

Рабдомиолиза

Докладвани са случаи на рабдомиолиза при пациенти, лекувани с оксалиплатин, включително с фатален изход. В случай на мускулна болка и подуване, в комбинация със слабост, повишена температура или потъмняване на урината, лечението с оксалиплатин трябва да се преустанови. Ако се потвърди рабдомиолизата, трябва да се вземат подходящи мерки. Препоръчва се повишено внимание, ако едновременно с оксалиплатин се прилагат лекарствени продукти, свързани с рабдомиолиза (вижте т. 4.5 и 4.8).

Стомашно-чревни язви/ стомашно-чревен кръвоизлив и перфорация

Лечението с оксалиплатин може да причини гастроинтестинална язва и потенциални усложнения, като стомашно-чревен кръвоизлив и перфорация, които могат да бъдат фатални. В случай на гастроинтестинална язва, лечението с оксалиплатин трябва да бъде прекратено и да се предприемат подходящи мерки (вижте т. 4.8).

Чернодробни нарушения

Отклонения от нормата на резултатите от чернодробните тестове, спленомегалия или портална хипертония, недължащи се на чернодробните метастази, в много редки случаи биха могли да се приемат като нарушение на чернодробната функция вследствие на включването на това лекарство.

Имуносупресивни ефекти/Повишена чувствителност към инфекции

Приложението на живи или живи атенюирани ваксини при пациенти с отслабен от химиотерапевтични средства имунитет може да доведе до сериозни или фатални инфекции. Ваксинацията с жива ваксина трябва да се избягва при пациенти, приемащи оксалиплатин. Могат да се прилагат убити или инактивирани ваксини; въпреки това, отговорът към такива ваксини може да бъде по-слаб.

Бременност

За употреба от бременни жени вижте т. 4.6.

Фертилитет

Генотоксични ефекти са наблюдавани при оксалиплатин по време на клинични проучвания. Следователно пациентите от мъжки пол трябва да бъдат информирани, че в рамките на 6



месеца след лечението не трябва да стават родители и да потърсят съвет за консервиране на сперма, преди да започнат лечението.

По време на лечението жените не трябва да забременяват и затова трябва да използват ефективни контрацептивни мерки (вижте т. 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При пациенти, които са получили еднократна доза 85 mg/m² Оксалиплатин-Чайкафарма непосредствено преди прилагането на 5-флуороурацил, не се установява промяна в концентрацията на 5-флуороурацил.

При проучвания *in vitro* не е установено съществено изместване на оксалиплатин от местата на свързване с плазмените протеини от страна на следните лекарствени продукти: еритромицин, салицилати, гранисетрон, паклитаксел и натриев валпроат.

Препоръчва се повишено внимание, когато лечението с оксалиплатин се прилага едновременно с други лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват удължаване на QT интервала. В случай на комбиниране с такива лекарствени продукти QT интервалът трябва да бъде внимателно проследяван (вж. точка 4.4). Препоръчва се повишено внимание, когато лечението с оксалиплатин се прилага едновременно с други лекарствени продукти, за които е известно, че са свързани с рабдомиолиза (вж. точка 4.4).

Ваксинацията с живи или живи антеюирани ваксини трябва да се избягва при пациенти, подложени на лечение с оксалиплатин (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

До момента няма данни относно безопасната употреба на оксалиплатин при бременни жени. Въз основа на предклинични проучвания се счита, че оксалиплатин вероятно има летален и/или тератогенен ефект върху плода в препоръчаните терапевтични дози и следователно е противопоказан по време на бременност. Приложението на лекарствения продукт е възможно само ако пациентът е напълно информиран за съществуващите рискове относно бременността и предварително е дал своето съгласие.

Подходящи контрацептивни мерки трябва да се вземат по време на и в период от 4 месеца при жените след спиране на терапията.

Кърмене

Няма проучвания относно екскрецията на лекарствения продукт в кърмата.

Кърменето е противопоказано по време на лечение с Оксалиплатин-Чайкафарма.

Фертилитет

Оксалиплатин може да има антифертилен ефект (вижте т. 4.4).

Поради потенциални генотоксични ефекти на оксалиплатин, трябва да се вземат подходящи контрацептивни мерки по време на лечението, както и след неговото прекратяване, в период от 4 месеца при жените и 6 месеца при мъжете.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания относно ефекта върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това лечението с оксалиплатин може да доведе до увеличен риск от замаяност, гадене и повръщане и други неврологични симптоми, които въздействат върху походката и равновесието и могат да повлияят леко или в умерена степен върху способността за шофиране и работа с машини.

Нарушения в зрението, в частност временна загуба на зрението (обратима след приключване на терапията), може да повлияят върху способността за шофиране и работа с машини.



Следователно пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалния ефект на това лечение върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции по време на комбинираното лечение на оксалиплатин с 5-FU/FA са: стомашно-чревни (диария, гадене, повръщане и мукозит), хематологични (неутропения, тромбоцитопения) и неврологични (остри, дозокумулятивни и периферни сензорни невропатии). Най-общо тези странични реакции се срещат по-често и са по-тежки при прилагането на оксалиплатин в комбинация с 5-FU/FA, отколкото самостоятелно с 5-FU/FA.

Табличен списък на нежеланите реакции

Данните за честотата на описаните по-долу нежелани лекарствени реакции са получени по време на клинични проучвания, проведени при метастатично и адювантно лечение (включващо 416 и 1108 пациенти, лекувани с оксалиплатин и 5-FU/FA) и от постмаркетингов опит.

Честотата на нежеланите реакции, показани в таблиците по-долу, се измерва със следните критерии: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редки ($> 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (не могат да бъдат установени от наличните данни).

Допълнителна информация е дадена след таблицата.

Системо- органична класификация MedDRA база данни	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Изследвания *	Увеличение на чернодробните ензими Увеличение на алкалната фосфатаза в кръвта Увеличение на билирубин в кръвта Увеличение на лактатдехидрогеназа в кръвта Увеличение на теглото (допълнение от лечението)	Увеличение на креатинин в кръвта Намаляване на теглото (разпространение на метастази)				
Нарушения на кръвта и лимфната система*	Анемия Неутропения	Фебрилна неутропения		Имуноалергична тромбоцитопения		



	Тромбоцитопения Левкопения Лимфопения			Хемолитична анемия *** Дисеминирана вътресъдова коагулация (DIC), вкл. с фатален изход (вж. точка 4.4)		Автоимунна панцитопения
Нарушения на нервната система*	Периферна сензорна невропатия Сензорни нарушения Дизгеузия Главоболие	Слабост Моторен неврит Менингит		Дизартрия, Синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS)		Конвулсии
Нарушения на очите		Конюнктивит и Очни нарушения		Временно отслабване на зрителната острота Нарушения на зрителното поле Неврит на очния нерв Временна загуба на зрението, обратима след прекратяване на терапията		
Нарушения на ухото и лабиринта			Ототоксичност	Глухота		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея, Кашлица Епитаксис	Хълцане Белодробен емболизъм		Интерстициално белодробно заболяване Пулмонална фиброза**		Ларингоспазм
Стомашно-чревни нарушения*	Гадене Диария	Диспепсия Гастроезофагеален рефлукс	Илеус Интестинална	Колит, включително диария, дължаща се		Чревна исхемия, вкл. с фатален изход



	Повръщане Стоматит/ мукозит Коремна болка Констипация	Гастроинтестинална хеморагия Ректална хеморагия	обструкция	на <i>Clostridium difficile</i> Панкреатит		изход (вж. точка 4.4) Гастроинтестинална язва и перфорация, които могат да бъдат фатални (вж. точка 4.4) Езофагит
Хепатобилиарни нарушения	Увеличаване на чернодробните ензими, повишаване на билирубина в кръвта				Синдром на чернодробна синусоидална обструкция, известна също като венооклузивна болест на черния дроб или патологични манифестации, свързани с чернодробни и нарушения, като пелиозис хепатис, нодуларна регенеративна хиперплазия , перисинусоидална фиброза Портална хипертония и/или повишени трансаминази	Фокална нодуларна хиперплазия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия Дизурия Нарушение честотата на уриниране			Остра тубулна некроза, остър интерстициален нефрит и остра бъбречна	



					недостатъчност	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кожни нарушения, Алопеция	Ексфолиация на кожата (синдром ръка-крак), еритематозен обрив, Сърбеж Хиперхидроза Нарушения на ноктите				Хиперсензитивен васкулит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба	Артралгия Костна болка				Рабдомиолиз, включително с фатален изход (вж. точка 4.4)
Нарушения на храненето и метаболизма	Анорексия Хипергликемия Хипокалиемия Хипернатриемия	Дехидратация Хипокалциемия	Метаболит на ацидоза			
Инфекции и инфестации *	Инфекция	Ринит Инфекции на горните дихателни пътища Фебрилна неутропения (септична неутропения)	Сепсис, включително и с фатален изход			Септичен шок, включително с фатален край
Сърдечни нарушения						Удължаване на QT интервала може да доведе до камерни аритмии, вкл. Torsade de Pointes, което може да доведе до фатален изход (вж. точка 4.4) коронарен



						синдром, вкл. инфаркт на миокарда, спазъм на коронарните артерии и стенокардия, при пациенти, лекувани с оксалиплатин в комбинация с 5-FU и бевацизумаб
Съдови нарушения	Епистаксис	Хеморагия Зачервяване Дълбока венозна тромбоза Белодробен емболизъм Хипертония				
Общи нарушения и ефекти на мястото на инжектиране	Умора Треска++ Астения Болка Реакция на мястото на инжектиране++ +					
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Падане				
Нарушения на имунната система*	Алергия/алергична реакция+					
Психични нарушения		Депресия Инсомния	Нервност			

* **Вижте информацията по-долу**

** **Вижте т. 4.4.**

*** Микроангиопатична хемолитична анемия, свързана с хемолитичен уремичен синдром (HUS) или положителна хемолитична анемия на Coombs, вижте точка 4.4.).

+ **Много чести:** чести алергични реакции като обрив (особено уртикария), получаващи се по време на перфузия, понякога са фатални (чести алергични реакции, като кожен обрив, особено уртикария, конюнктивити, ринити). Чести анафилактични реакции, включително



бронхоспазм, болка в гърдите, ангиодем, хипотония и анафилактичен шок.

++ Много често треска, тремор, в резултат на инфекции (със или без фебрилна неутропения) или изолирана, от имунологичен произход.

+++ Били са докладвани реакции на мястото на инжектиране, включително локална болка, зачервяване, подуване и тромбоза.

Екстравазацията може да причини локална болка и възпаление, които да са тежки и да протекат с усложнения, особено при периферна венозна инфузия на оксалиплатин (вижте. т. 4.4).

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система

Според честотата при пациенти (%) и според степента на засягане

Oxaliplatin в комбинация с 5-FU/фолинова киселина 85 mg/m ² на всеки две седмици	Метастатично налягане			Адjuвантно лечение		
	Всички степени	Степен 3	Степен 4	Всички степени	Степен 3	Степен 4
Анемия	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1
Неутропения	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Тромбоцитопения	71,6	4	< 1	77,4	1,5	0,2
Фебрилна неутропения	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Инфекции и инфестации

Според честотата при пациенти (%)

Oxaliplatin в комбинация с 5-FU/фолинова киселина 85 mg/m ² на всеки две седмици	Метастатично налягане			Адjuвантно лечение		
	Всички степени			Всички степени		
Сепсис (включително сепсис и неутропеничен сепсис)	1,5			1,7		

Постмаркетингов опит с неизвестна честота

Хемолитичен уремичен синдром

Инфекции и инфестации

- Септичен шок, включително и с фатален изход

Нарушения на имунната система

Според честотата при пациенти (%) и според степента на засягане Oxaliplatin в комбинация с 5-FU/фолинова киселина 85 mg/m ² на всеки две седмици	Метастатично налягане			Адjuвантно лечение		
	Всички степени	Степен 3	Степен 4	Всички степени	Степен 3	Степен 4
Алергични реакции/Алергии	9,1	1	< 1	10,3		

Нарушения на нервната система

Лимитиращата токсичност на Оксалиплатин-Чайкафарма е неврологична. Обикновено се



състои от сензорна периферна невропатия, характеризираща се с дизестезия и/или парестезия на крайниците, свързана или не с крампи, често провокирани от студено. Тези симптоми се наблюдават при до 95% от лекуваните пациенти. Продължителността на тези симптоми, които обикновено регресират между курсовете на лечение, нараства с броя на терапевтичните курсове.

В зависимост от продължителността на симптомите, появата на болка и/или функционални нарушения са индикации за коригиране на дозата или дори за прекъсване на лечението (вижте т. 4.4).

Функционалното нарушение включва затруднения в извършването на фини движения и е възможно следствие от сензорно увреждане. Рискът от поява на постоянни симптоми при кумулативна доза от 850 mg/m² (10 цикъла) е 10%, докато рискът при кумулативна доза от 1020 mg/m² (12 цикъла) е 20%.

В повечето случаи неврологичните симптоми се подобряват или изцяло изчезват след прекъсване на лечението.

При адювантно лечение за рак на дебелото черво 6 месеца след прекъсване на лечението при 87% от пациентите не се наблюдават симптоми или те са умерено изразени.

След над 3-годишно проследяване около 3% от пациентите имат персистираща локализирана парестезия с умерена интензивност (2,3%) или парестезия, която се проявява при функционална активност (0,5%).

Докладвани са случаи за поява на остри невросензорни симптоми (вижте т. 5.3). Обикновено те възникват към края на двучасовата инфузия на лекарствения продукт, в рамките на няколко часа, след това намаляват спонтанно в рамките на следващите часове или дни и често се възобновяват при последващи цикли. Те може да отслабнат или да се засилят при излагане на студено или досег със студени предмети.

Те се характеризират с транзиторна парестезия, дизестезия или хипоестезия, или дори остър синдром на фаринголарингеална дизестезия. Честотата на този синдром е между 1 и 2%, и се характеризира със субективно усещане на дисфагия и диспнея/чувство на задушаване, без обективни данни за респираторен дистрес (без цианоза или хипоксия) или ларингоспазм или бронхоспазм (без стридор или хрипове).

Независимо от прилагането на антихистаминови лекарствени продукти и бронходилататори в тези случаи, симптомите са бързо обратими, дори при липса на лечение. Удължаването на инфузионното време в последващите цикли помага да се редуцира честотата на този синдром (вижте т. 4.4). Като допълнение са били наблюдавани следните симптоми: спазъм на челюстите/мускулен спазъм/мускулни съкращения – неволеви/мускулни трептения/миоклонус, нарушена координация/напълняване/атаксия/нарушен баланс, стягане в гърлото и гърдите/напрежение/дискомфорт/болка.

Като допълнение, нарушение на функцията на краниалните нерви, свързани с това, или самостоятелна поява на птоза, диплопия, афония/дисфония/хриптене, понякога описано като парализа на гласните струни, свръхчувствителност на езика или дизартрия, описана понякога като афазия, тригеминална невралгия/лицева болка/болка в очите, намалена острота на зрението, нарушения на зрителното поле.

Други неврологични симптоми като дизартрия, загуба на дълбоки сухожилни рефлекс, симптом на *Lhermitte*, синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS, познат също като PRES) са докладвани по време на лечението с оксалиплатин, както и отделни случаи на оптичен неврит.

Постмаркетингов опит с неизвестна честота:

- Конвулсия
- Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения
- Ларингоспазм.



Стомашно-чревни нарушения
Според честотата при пациенти (%) и според степента на засягане

Oxaliplatin в комбинация с 5-FU/фолинова киселина 85 mg/m ² на всеки две седмици	Метастатично налягане			Адювантно лечение		
	Всички степени	Степен 3	Степен 4	Всички степени	Степен 3	Степен 4
Гадене	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Диария	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Повръщане	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Мукозити/Стоматит	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Препоръчва се профилактично и/или терапевтично приложение на мощни антиеметични лекарствени продукти.

Дехидратация, илеус, интестинална обструкция, хипокалиемия, метаболитна ацидоза и нарушения в чернодробната функция (вижте т.4.4.) могат да бъдат причинени от тежка диария и/или повръщане, особено при комбинация на оксалиплатин с 5-FU (вижте т.4.4.).

Хепатобилиарни нарушения

Много редки (< 1/10 000)

Чернодробен синусоиден обструктивен синдром, известен още като чернодробно венооклузивно заболяване или патологични изяви, свързани с чернодробни нарушения, включващи пелиоза, нодуларна регенеративна хиперплазия, перисинусоидална фиброза. Възможна клинична изява на портална хипертония и/или увеличени трансаминази.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки (< 1/10 000)

Остра тубулна некроза, остър интерстициален нефрит и остра бъбречна недостатъчност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции след разрешаването за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване на Изпълнителната агенция по лекарствата.

Контакти:

Изпълнителна агенция по лекарствата

България

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Няма специфичен антидот за Оксалиплатин-Чайкафарма. При предозиране може да се очаква влошаване на нежеланите реакции. Необходимо е проследяване на хематологичните показатели и симптоматично лечение на другите видове токсичност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични агенти, съединения на платина



Механизъм на действие

Оксалиплатин е антинеопластично средство, отнасящо се към новия клас съединения на основата на платина, в които платиновият атом образува комплекс с 1,2 диаминоциклохексан (DACH) и оксалатна група. Оксалиплатин е единичен енантиомер, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamine-kN,kN']-[ethanedioato(2-)-kO¹, kO²]platinum.

Лекарственият продукт притежава широк спектър на цитотоксичност както *in vitro*, така и *in vivo*, противотуморна активност при различни модели на туморни системи, включително на човешки колоректален карцином.

Оксалиплатин притежава също така *in vitro* и *in vivo* активност при различни клетъчни линии – резистентни на цисплатина.

Синергично цитотоксично действие е наблюдавано при комбинация с 5-флуороурацил *in vitro* и *in vivo*.

Изучаването на механизма на действие на оксалиплатин, дори ненапълно изяснен, потвърждава концепцията, че хидратираните деривати, получени при биотрансформацията на оксалиплатина, взаимодействат с ДНК и образуват вътре- и междувъзвешни пресечни звена, в резултат на което се нарушава синтезът на ДНК и това води до цитотоксичен и противотуморен ефект.

Клинична ефикасност и безопасност

При пациенти с метастатичен колоректален карцином терапевтичната ефективност на оксалиплатин в комбинация с 5-FU/фолинова киселина е показана в три клинични проучвания:

- При лечение от първи ред, сравнение на две групи пациенти, фаза III на рандомизирано сравнително проучване EFC2962, изследва рандомизирани пациенти, лекувани самостоятелно с 5-флуороурацил/фолинова киселина (LV5FU2, N = 210) или в комбинация с оксалиплатин/5-флуороурацил/фолинова киселина (FOLFOX 4, N = 210).

- При предварително лекувани пациенти, сравнение на три групи пациенти, фаза III на рандомизирано сравнително проучване EFC4584, 821 пациенти, които са рефрактерни към иринотекан (CPT-11) в комбинация с 5-флуороурацил/фолинова киселина, са лекувани с 5-флуороурацил/фолинова киселина самостоятелно (LV5FU2, N = 275), оксалиплатин като самостоятелна терапия (N = 275) или в комбинация с 5-флуороурацил/фолинова киселина (FOLFOX4, N = 271).

- При неконтролирано фаза II проучване EFC2964, включващо пациенти, рефрактерни към 5-флуороурацил/фолинова киселина самостоятелно, и лекувани в комбинация с оксалиплатин и 5-флуороурацил/фолинова киселина (FOLFOX4, N = 57).

Двете рандомизирани клинични проучвания – EFC2962 от първи ред и EFC4584 при предварително лекувани пациенти, показват значително по-висока степен на отговор и удължено време без прогресия (prolonged progression free survival – PFS)/време до прогресия (TTP), в сравнение с пациенти, лекувани самостоятелно с 5-флуороурацил/фолинова киселина.

По време на EFC4584 проучване при рефрактерни, предварително лекувани пациенти, разликата в общата средна преживяемост (OS) не е статистически значима между оксалиплатин комбинация и 5-флуороурацил/фолинова киселина.

Степен на отговор при FOLFOX4 спрямо LV5FU2

Степен на отговор, % (95 % CI) Независимо радиобиологично изследване ITT анализ	LV5FU2	FOLFOX4	Оксалиплатин самостоятелно
Първи ред EFC2962	22 (16-27)	49 (42-46)	NA



(проследяване на отговор на всеки 8 седмици)	P value = 0,0001		
Предварително лекувани пациенти EFC4584 (рефрактерни към CPT-11 + 5-FU/фолинова киселина) (проследяване на отговор на всеки 6 седмици)	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
	P value < 0,0001		
Предварително лекувани пациенти EFC2964 (рефрактерни към 5-FU/фолинова киселина) (проследяване на отговор на всеки 12 седмици)	NA	23 (13-36)	NA

NA – не е приложимо

**Среден период без прогресия (PFS)/средно време до прогресия (TTP)
FOLFOX4 спрямо LV5FU2**

Средно PFS/TTP, месеци (95% CI) независимо радиобиологично изследване ITT анализ	LV5FU2	FOLFOX4	Оксалиплатин самостоятелно
Терапия от първи ред EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA
	Log-rank P value = 0,0003		
Предварително лекувани пациенти EFC4584 (TTP) (рефрактерни към CPT-11 + 5-FU/фолинова киселина)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Log-rank P value < 0,0001		
Предварително лекувани пациенти EFC2964 (рефрактерни към 5-FU/фолинова киселина)	NA	5,1 (3,1-5,7)	NA

NA – не е приложимо

Средни стойности на общата преживяемост (OS) при FOLFOX4 спрямо LV5FU2

Преживяемост без симптоми на заболяване (OS) и (95% CI) ITT анализ	LV5FU2	FOLFOX4	Оксалиплатин самостоятелно
Първи ред EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA
	Log-rank P value = 0,12		
Предварително лекувани пациенти EFC4584 (рефрактерни към CPT-11 + 5-FU/фолинова киселина)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	P value < 0,09		
Предварително лекувани	NA	10,8	NA



пациенти EFC2964 (рефрактерни към 5-FU/фолинова киселина)		(9,3-12,3)	
---	--	------------	--

NA – не е приложимо

При предварително лекуваните пациенти (EFC4584), значително подобрение на симптомите, свързани със заболяването, е наблюдавано в по-голяма степен при пациенти лекувани с оксалиплатин и 5-FU/фолинова киселина в сравнение с тези, лекувани с 5-FU/фолинова киселина самостоятелно (27,7% спрямо 14,6%, $p=0,0033$).

Липсва статистически достоверна разлика в двете групи на нелекуваните предварително пациенти (EFC2962) по отношение на някои от показателите за качество на живот.

Показателите за качество на живот обикновено са по-добри в контролната група по отношение на общия статус и болката и по-лоши в групата с оксалиплатин по отношение на гадене и повръщане.

При адювантно лечение, сравнително проучване фаза III MOSAIC, EFC3313 – 2246 пациенти са рандомизирани (899 фаза II/ Duke B2 и 1347 фаза III/ Duke C) след пълно отстраняване на първоначалния тумор на дебелото черво, между 5-FU/фолинова киселина самостоятелно (LV5FU2, N=1123 (фаза B2/C = 448/675) и комбинирането на оксалиплатин с 5-FU/фолинова киселина (FOLFOX4, N=1123 (фаза B2/C=451/672)).

EFC 3313: Преживяемост до 3 години (ITT анализ)* на общата популация

Терапевтична група	LV5FU2	FOLFOX4
Процент заболяване – преживяемост до 3 години (95% CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Съотношение на риск (95% CI)	0,76 (0,64-0,89)	
Натрупване на log rank test	P = 0,0008	

* Средно проследяване около 44,2 месеца (всички пациенти се проследяват най-малко 3 години)

Проучването показва значително общо преимущество в преживяемостта без симптоми на заболяване, преживяемост до 3 години при лечение с оксалиплатин в комбинация с 5-FU/фолинова киселина (FOLFOX4) спрямо 5-FU/фолинова киселина самостоятелно (LV5FU2).

EFC 3313: Средна преживяемост до 3 години (ITT анализ)* като функция от фазата на заболяването

Фаза на болестта	Фаза II (Duke B2)		Фаза III (Duke C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Процент заболяване – Преживяемост до 3 години (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)
Съотношение на риск (95% CI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Натрупване на log rank test	P = 0,151		P = 0,002	

* Средно проследяване около 44,2 месеца (всички пациенти се проследяват най-малко 3 години)

Обща преживяемост (ITT анализ):

При направения анализ на преживяемостта без симптоми на заболяване за 3 години първичните показатели на проучването MOSAIC, 85,1% от пациентите са останали живи при FOLFOX4 спрямо 83,3% в LV5FU2. Това се отразява на общото намаление на смъртността около 10% в полза на FOLFOX4, без да е статистически значимо (съотношение на риска = 0,90).



Стойностите са 92,2% спрямо 92,4% в подгрупа стадий II (Dukes B2) (съотношение на риска = 1,01) и 80,4% спрямо 78,1% в подгрупа стадий III (Dukes стадий C) (съотношение на риска = 0,87), съответно за FOLFOX4 и LV5FU2.

Педиатрична популация

Оксалиплатин като монотерапия е оценяван при педиатрична популация в 2 проучвания фаза I (69 пациенти) и 2 фаза II проучвания (166 пациенти). Общият брой на лекувани педиатрични пациенти (на възраст от 7 месеца до 22 години) със солидни тумори е 235. Ефективността на оксалиплатин, прилаган като монотерапия при педиатрични пациенти, не е установена. Поради липсата на отговор двете фаза II проучвания са били спрени.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Фармакокинетичните параметри на отделните активни метаболити не са определяни. Фармакокинетичните параметри на ултрафилтрираната платина, представляваща смес от несвързаната активна и неактивна платина, след двучасова инфузия на оксалиплатина в доза 130 mg/m^2 на всеки три седмици за 1 до 5 цикъла и оксалиплатин 85 mg/m^2 на всеки две седмици за 1 до 3 цикъла са следните:

Обобщени фармакокинетични параметри на платина в ултрафилтрирана плазма, след многократна доза оксалиплатин 85 mg/m^2 на всеки две седмици или доза от 130 mg/m^2 на всеки три седмици

Доза	$C_{\max}$	AUC_{0-48}	AUC	$t_{1/2\alpha}$	$t_{1/2\beta}$	$t_{1/2\gamma}$	V_{ss}	CL
	($\mu\text{g/ml}$)	($\mu\text{g.h/mL}$)	($\mu\text{g.h/mL}$)	(h)	(h)	(h)	(L)	(L/h)
85 mg/m^2								
Средно	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/m^2								
Средно	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

Средните стойности за AUC_{0-48} , $C_{\max}$ са изчислени за цикъл 3 (85 mg/m^2) или цикъл 5 (130 mg/m^2).

Средните стойности за AUC, V_{ss} CL са изчислени за цикъл 1.

Стойностите за $C_{\max}$; AUC; AUC_{0-48} ; V_{ss} и CL са изчислени без използване на компартментен анализ.

$t_{1/2\alpha}$; $t_{1/2\beta}$; $t_{1/2\gamma}$ са изчислени чрез компартментен анализ (цикъл 1-3 комбиниран).

В края на двучасовата инфузия 15% от въведената доза на платина се отчита в системното кръвообращение, останалите 85% бързо се разпределят в тъканите или се екскретират с урината. Необратимото свързване с червените кръвни клетки и плазмата оказва влияние върху елиминационния полуживот от тези среди, които са близки до естественото време за регенерация на червените кръвни клетки и серумния албумин. Не е наблюдавано значимо акумулиране на платина в ултрафилтрирана плазма след доза от 85 mg/m^2 на всеки две седмици или 130 mg/m^2 на всеки три седмици и равновесие в тази среда се постига по време на първия цикъл. Интер- и интраиндивидуалната вариабилност обикновено е ниска.

Биотрансформация

Биотрансформацията *in vitro* се разглежда като резултат от неензимно разграждане и не е доказателство за междинен метаболизъм на цитохром P₄₅₀ от диаминоциклохексановия пръстен.

Оксалиплатин претърпява интензивна биотрансформация в организма и не се открива като



непроменено лекарство в плазмения ултрафилтрат в края на двучасовата инфузия. Няколко цитотоксични метаболита, включително монохлор-, дихлор- и диакво-DACH платинови продукти са идентифицирани в системната циркулация в по-късни етапи, едновременно с редица неактивни конюгати.

Елиминиране

Платината се екскретира предимно с урината, с клирънс предимно през първите 48 часа след приложението.

На петия ден приблизително 54% от общата доза е наблюдавана в урината и по-малко от 3% – във фекалиите.

Специални популации

Пациенти с бъбречно нарушение

Влиянието на оксалиплатин е изследвано при пациенти с различна степен на нарушение в бъбречната функция. Оксалиплатин е приложен в доза от 85 mg/m² в контролна група с нормална бъбречна функция (CLcr > 80 ml/min, n=12) и при пациенти с леко (CLcr = 50 до 80 ml/min, n=13) и умерено (CLcr = 30 до 49 ml/min, n=11) бъбречно увреждане, и в доза 65 mg/m² при пациенти с увреждане на бъбреците в тежка степен (CLcr < 30 ml/min, n=5). Средната експозиция е била съответно 9, 4, 6 и 3 цикъла и фармакокинетичните данни на цикъл 1 са получени съответно при 11, 13, 10 и 4 пациенти.

Наблюдава се увеличение на системната експозиция (AUC) за платина в плазмения ултрафилтрат (PUF), в AUC/доза, както и намаляване на общия и бъбречния клирънс (CL и V_{ss}) с увеличаване на степента на увреждане на бъбреците, особено в (малка) група от пациенти с увреждане на бъбреците в тежка степен: база на извадка (90% CI) от средната стойност на съотношението от бъбречния статус в сравнение с нормална бъбречна функция за AUC/доза е 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) и 4,81 (3,49, 6,64) за пациенти със съответно лека и умерена, и тежка бъбречна недостатъчност.

Елиминирането на оксалиплатин съответства значително на креатининовия клирънс. Общият CL на платина в PUF е съответно 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) и 0,21 (0,15, 0,29) и за V_{ss}, съответно 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) и 0,27 (0,20, 0,36) за пациенти с лека, умерена и тежка бъбречна недостатъчност. Общият клирънс на платина в PUF е намален съответно с 26% при умерено и със 79% при тежко бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция.

Бъбречният клирънс на платина в PUF е намален при пациенти с нарушена функция на бъбреците с 30% при леко, с 65% при умерено и с 84% при тежко бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална функция.

Има тенденция за повишаване на бета- и гама-полуживота на PUF за платина с повишаване степента на бъбречно нарушение и главно в групата с тежко бъбречно нарушение. Въпреки това резултатите не са убедителни поради големите различия между пациентите и малкия брой пациенти (4) с тежко бъбречно нарушение. Уринната екскреция на платина и бъбречният клирънс на PUF за платина също се понижават с нарушената бъбречна функция (вижте т. 4.2, 4.3 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Идентифицираните таргетни органи в предклинично проучваните видове (мишки, плъхове, кучета и/или маймуни) в проучвания с единична и многократна доза са: костен мозък, храносмилателна система, бъбреци, тестиси, нервна система и сърце. Токсичността по отношение на таргетните органи при животни е сходна с тази, предизвикана от другите съдържащи платина лекарства и ДНК увреждащите цитотоксични медикаменти, ползвани в лечението на злокачествени заболявания при хора. Изключение правят ефектите върху сърцето. Те се наблюдават само при кучета и включват електрофизиологични нарушения с летално камерно мъждене. Кардиотоксичността се приема като специфична за кучета, тъй като се



наблюдава само при тях и тъй като идентични дози на тези, които предизвикват летална кардиотоксичност при кучета (150 mg/m^2), се понасят добре от хора.

Предклиничните проучвания, извършени върху сетивните неврони на плъхове, предполагат, че острият невросензорни симптоми, причинени от оксалиплатина, могат да бъдат свързани с взаимодействие с волтаж-зависимите Na-канални.

Оксалиплатин е мутагенен и кластогенен при тестове, проведени с клетки от бозайници и проявява ембрио-фетална токсичност при плъхове. Вероятно оксалиплатин е канцерогенен, въпреки че изпитвания за канцерогенност не са били извършени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат

6.2 Несъвместимости

Този продукт не трябва да се смесва с други продукти в един и същ инфузионен сак или инфузионна линия. Според инструкциите, описани в точка 6.6, оксалиплатин може да се прилага едновременно с фолинова киселина през Y-линия.

- ДА НЕ СЕ използва в комбинация с алкални лекарства или разтвори (и по-специално разтвор на 5-флуороурацил, основи, трометамол и съдържащи фолинова киселина лекарствени продукти, в чийто състав има трометамол като помощно вещество). Продукти на алкална основа или разтвори могат обратимо да повлияят на стабилността на оксалиплатин (вижте т. 6.6).

- ДА НЕ СЕ разрежда за инфузия с разтвори на хлоридни йони (вкл. калций, натрий или натриев хлорид).

- ДА НЕ СЕ смесва с други лекарствени продукти в една съща инфузионна линия (вижте т. 6.6 за инструкции при употреба и по-специално при едновременната употреба с фолинова киселина).

- ДА НЕ СЕ използват инжекционни материали, съдържащи алуминий.

6.3 Срок на годност

За лекарствения продукт в оригинална опаковка: 2 години

След разреждането с 5% глюкоза физико-химичната стабилност на получения разтвор е 24 часа при 2°C до 8°C и до 6 часа под 25°C .

От микробиологична гледна точка разтворът за инфузия трябва да се приложи незабавно.

Ако не се приложи незабавно, времето и условията на съхранение до употребата са отговорност на прилагания лекарството. Съхраняването на разтвора не трябва да е за по-дълго от 24 часа при температура $+2$ до $+8^{\circ}\text{C}$, освен в случаите когато разреждането става в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение:

Флаконът трябва да се съхранява при температура под 25°C във вторичната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се замразява.

За условията на съхранение на разтворения и разреден лекарствен продукт вижте т.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от безцветно прозрачно стъкло, хидролитичен клас I, с бромбутилова запушалка и



пластмасова капачка, съдържащ прах за инфузионен разтвор.
1 флакон е поставен в картонена кутия с листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Изготвянето на инжекционните разтвори на цитотоксичните агенти трябва да се извършва от подготвен, специализиран персонал с познания за употребата на лекарствата, при условия, гарантиращи защита на околната среда и особено защита на персонала, работещ с тези лекарствени продукти, според политиката на здравното заведение. Наложително е за тези цели да е осигурено специално помещение. В него е забранено да се пуши, яде и пие.

Както при всички потенциално токсични разтвори, разтворът на оксалиплатин трябва да се приготвя много внимателно.

Препоръки при употреба/приложение

Употребата на този цитотоксичен продукт от медицинските сестри или друг медицински персонал изисква особено внимание, гарантиращо защитата на ползващия или заобикалящите го.

Персоналът трябва да е подсигурен с необходимите материали, специално престилки с дълги ръкави, защитни маски, шапки, очила, стерилни ръкавици за еднократна употреба, защитни покривала за работното място, контейнери и торби за отпадъците.

Екскрети и повърнати материи се отстраняват с внимание.

Бременни жени трябва да избягват боравенето с цитотоксични агенти.

Всеки съчупен контейнер трябва да бъде третиран със същото внимание и оценяван като контаминиран отпадък.

Контаминираният отпадък се съхранява в подходящо обозначен твърд контейнер. Виж по-долу "Отстраняване".

При контакт на концентрата на оксалиплатин - на първоначално приготвения разтвор или крайния инфузионен разтвор, с кожата, незабавно мястото се измива обилно с вода. По същия начин се постъпва при контакт с лигавиците.

Тези мерки трябва да се спазват в съответствие с местните разпоредби за работа с цитотоксични продукти.

Специални препоръки за приложение

- НИКОГА да не се ползват инжекционни материали, съдържащи алуминий.
- НИКОГА да не се прилага неразреден.
- НИКОГА да не се разтваря или разрежда за инфузия с физиологичен разтвор.
- НИКОГА да не се смесва с други лекарствени продукти или да се прилага едновременно през една и съща инфузионна система (специално с 5-флуороурацил, разтвори на основа, трометамол и съединения на фолиновата киселина, съдържащи трометамол като помощно вещество). Оксалиплатин може да се прилага едновременно с фолинова киселина, като преди мястото на инжектиране се поставя Y конектор, така че двата лекарствени продукта да не се смесват в една инфузионна линия.

Фолиновата киселина се разтваря с изотонични разтвори за инфузия като 5% глюкоза, но НИКОГА с физиологичен разтвор или алкални разтвори.

- ДА СЕ промие системата преди прилагането на оксалиплатин.
- ДА СЕ използват само препоръчваните разтворители (вижте по-долу).
- При установяване на утайка в разтвора той не се прилага и се унищожава по всички правила за опасните отпадъци (вижте по-долу).

Приготвяне на разтвора

- Разтворителите, които могат да се използват за приготвяне на разтвора, са вода за инжекции или 5% разтвор на глюкоза.
- Оксалиплатин-Чайкафарма 50 mg: добавя се 10 ml от разтворителя до достигане на



концентрация от 5 mg/ml оксалиплатин.
- Оксалиплатин-Чайкафарма 100 mg: добавя се 20 ml от разтворителя до достигане на концентрация от 5 mg/ml оксалиплатин.

От микробиологична гледна точка полученият разтвор трябва да се разрежда непосредствено преди употреба с 5% разтвор на глюкоза.

Преди употреба се проверява визуално. Прилагат се само бистри разтвори без утайка.

Разтворът се прилага еднократно, непосредствено след приготвянето му. Неизползваният разтвор се изхвърля.

Разреждане преди инфузия:

Разтвореният продукт във флакона се разрежда с 250 до 500 ml 5% разтвор на глюкоза до достигане на концентрация не по-ниска от 0,2 mg/ml и се въвежда чрез интравенозна инфузия (вижте т.4.2).

След разреждане с 5% разтвор на глюкоза, физико-химичната стабилност е доказана за 24 часа при температура между 2°C и 8°C и максимум за 6 часа при 25°C.

От микробиологична и химична гледна точка този разтвор за инфузия трябва да се приложи незабавно.

Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на прилагачия продукта. Съхранението на разтвора не трябва да превишава 24 часа при температура между 2°C и 8°C, освен ако разреждането не се извършва при контролирани и валидирани асептични условия.

Оценете визуално разтвора преди употреба. Прилагат се само бистри разтвори, без данни за утаяване.

Разтворът се прилага еднократно, непосредствено след приготвянето му. Неизползваният разтвор се изхвърля.

НИКОГА да не се използва физиологичен разтвор за разтваряне или разреждане.

Инфузия:

Въвеждането на оксалиплатин не изисква предварителна хидратация.

Оксалиплатин се разрежда с 250 до 500 ml 5% разтвор на глюкоза за достигане на концентрация не по-ниска от 0,2 mg/ml, и се въвежда в периферна вена или централен венозен път в продължение на 2 до 6 часа. Когато оксалиплатин се прилага с 5-флуороурацил, инфузията с оксалиплатин трябва да предхожда тази на 5-флуороурацил.

Отстраняване на отпадъците:

Остатъчни количества от лекарствения продукт, както и всички материали, които са използвани при приготвянето, разреждането и въвеждането, трябва да се унищожават посредством стандартните болнични процедури за цитотоксични агенти, в съответствие с наредбите за отстраняване на вредни отпадъци.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
бул. “Г. М. Димитров” № 1
1172 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Оксалиплатин-Чайкафарма 100 mg прах за инфузионен разтвор – 20110481



Оксалиплатин-Чайкафарма 50 mg прах за инфузионен разтвор – 20110480

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09.08.2011

Дата на последно подновяване: 07.06.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари, 2025 г.

