

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 20120240	
Разрешение №	71057 02-02-2026
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оксалиплатин Ебеве 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Oxaliplatin Ebewe 5 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 5 mg оксалиплатин (*oxaliplatin*).
10 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 50 mg оксалиплатин (*oxaliplatin*).
20 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 100 mg оксалиплатин (*oxaliplatin*).
30 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 150 mg оксалиплатин (*oxaliplatin*).
40 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 200 mg оксалиплатин (*oxaliplatin*).
50 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 250 mg оксалиплатин (*oxaliplatin*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистра, безцветна течност.

pH: 4,5 – 6,5

Осмоларитет: приблизително 8 mOsmol/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Оксалиплатин в комбинация с 5-флуороурацил (5-FU) и фолинова киселина (FA) е показан при:

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

Приготвянето на инжекционните разтвори на цитотоксични агенти трябва да се извършва от обучени специалисти, запознати с употребата на лекарствения продукт, при условия, гарантиращи годността на лекарствения продукт, защитата на околната среда и особено защитата на персонала, работещ с тези лекарствени продукти, в съответствие с политиката на здравното заведение. Необходимо е да бъде осигурено специално помещение за тези цели. В него е забранено пушене и консумиране на храни и напитки (за по-подробна информация вижте точка 6.6).

Дозировка

САМО ЗА ВЪЗРАСТНИ



Препоръчителната доза оксалиплатин при адювантно лечение е 85 mg/m^2 интравенозно на всеки две седмици в продължение на 12 цикъла (6 месеца).

Препоръчителната доза оксалиплатин при лечение на метастатичен колоректален карцином е 85 mg/m^2 интравенозно на всеки 2 седмици докато не се проявят прогресия на заболяването или непоносима токсичност.

Прилаганата доза трябва да се определи в зависимост от поносимостта (вж. точка 4.4).

Оксалиплатин се прилага винаги преди флуоропиримидини, например 5-флуороурацил (5FU).

Оксалиплатин се въвежда в продължение на 2 до 6 часа в интравенозна инфузия с 250 до 500 ml 5% разтвор на глюкоза (50 mg/ml), така че да се достигне концентрация между 0,2 и $0,7 \text{ mg/ml}$. $0,7 \text{ mg/ml}$ е най-високата възможна концентрация при прилагане на оксалиплатин в доза от 85 mg/m^2 .

В повечето случаи оксалиплатин се прилага в комбинация със схеми на лечение с 5-флуороурацил (5-FU) като продължителна инфузия. При схема на лечение през две седмици 5-флуороурацил се прилага като болус и продължителна инфузия.

Специални групи пациенти

- Бъбречно увреждане:

Оксалиплатин не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.3 и 5.2).

При пациенти с леко до умерено нарушена бъбречна функция лечението може да започне в препоръчаната доза (вж. точка 4.4 и 5.2).

- Пациенти с нарушена чернодробна функция:

Според данните от едно клинично проучване от фаза I, включващо пациенти с различна степен на нарушена чернодробна функция, изглежда, че честотата и тежестта на хепатобилиарните нарушения са свързани с прогресирането на заболяването и отклоненията в резултатите от изследвания на чернодробната функция на изходното ниво. В хода на клиничното провеждане дозата не е била специално коригирана при пациенти с отклонение в резултатите от изследвания на чернодробната функция.

- Пациенти в старческа възраст:

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

- Педиатрични пациенти:

Няма съответно показание за употребата на оксалиплатин при деца. Не е установена ефективността на оксалиплатин при педиатрични пациенти със солидни тумори (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

Оксалиплатин се прилага чрез интравенозна инфузия.

Приложението на оксалиплатин не изисква хиперхидратация.



Оксалиплатин се разтваря в 250 до 500 ml 5% разтвор на глюкоза за достигане на концентрация от 0,2 mg/ml или по-висока, и трябва да се влива в периферен или централен венозен път в продължение на 2 до 6 часа. Инфузията на оксалиплатин винаги трябва да е преди тази с 5-флуороурацил.

В случай на екстравазация, инфузията трябва да се прекрати незабавно.

Указания за употреба

Оксалиплатин трябва да се разрежда преди употреба. За разреждане на концентрата за инфузионен разтвор трябва да се използва само 5% разтвор на глюкоза. (вж. точка 6.6).

4.3. Противопоказания

Оксалиплатин е противопоказан при пациенти, които

- са с анамнеза за свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества;
- кърмят;
- имат миелосупресия преди започване на първия курс при брой на неутрофилите $< 2 \times 10^9/l$ и/или на тромбоцитите $< 100 \times 10^9/l$;
- имат периферна сензорна невропатия с функционално увреждане преди първия курс на лечение;
- имат тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min) (вж. точка 5.2).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане е необходимо внимателно проследяване за нежелани реакции, а дозата трябва да се коригира в зависимост от токсичността (вж. точка 5.2).

Реакции на свръхчувствителност

Трябва да се осигури специално наблюдение на пациенти с анамнеза за алергични прояви към други съединения на платина. В случай на анафилактоидни прояви към оксалиплатин, инфузията трябва незабавно да се прекрати и да започне съответно симптоматично лечение. Противопоказно е такива пациенти да се подлагат отново на лечение с оксалиплатин. Съобщавани си кръстосани реакции, понякога фатални, с всички съединения на платина.

В случай на екстравазация на оксалиплатин, инфузията трябва да се прекрати незабавно и трябва да се предприеме обичайното локално симптоматично лечение.

Неврологични симптоми

Необходимо е внимателно проследяване за прояви на неврологична токсичност от страна на оксалиплатин, особено при едновременно приложение с други лекарствени продукти със специфична невротоксичност. Неврологичен преглед трябва да се проведе преди прилагане на оксалиплатин, а впоследствие такъв трябва да се прави периодически.

При пациенти, при които се наблюдава остра ларинго-фарингеална дизестезия (вж. точка 4.8) по време на 2-часова инфузия или няколко часа след нея, последващата инфузия на оксалиплатин трябва да се проведе в продължение на 6 часа.

Периферна невропатия



Ако възникнат неврологични симптоми (парестезии, дизестезии), последващото коригиране на дозата на оксалиплатин трябва да се прави в зависимост от продължителността и тежестта на тези симптоми:

- в случай че симптомите продължат повече от седем дни и са обезпокоителни, следващата доза от оксалиплатин трябва да се намали от 85 на 65 mg/m² (при метастатично лечение) или на 75 mg/m² (при адювантно лечение);
- в случай че парестезията, която не е съпроводена от функционални нарушения, продължи до следващия цикъл, следващата доза от оксалиплатин трябва да се намали от 85 на 65 mg/m² (при метастатично лечение) или на 75 mg/m² (при адювантно лечение);
- в случай че парестезията е съпроводена от функционални нарушения и продължи до следващия цикъл, приложението на оксалиплатин трябва да се преустанови;
- при отзвучаване на тези симптоми след спиране на лечението с оксалиплатин, може да се обмисли възобновяване на терапията.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че след прекъсване на лечението, е възможно симптомите на периферна сензорна невропатия да продължат. Локализирана, умерена парестезия или парестезия, придружена от функционални нарушения, могат да се наблюдават до 3 години след прекъсване на адювантното лечение.

Синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS)

Случаи на Синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS, известен също като PRES - Синдром на постериорна обратима енцефалопатия) са съобщени при пациенти, получаващи оксалиплатин в комбинирана химиотерапия. RPLS е рядко, обратимо, бързо развиващо се неврологично състояние, което може да включва припадъци, хипертония, главоболие, обърканост, слепота и други зрителни и неврологични нарушения (вж. точка 4.8). За диагностициране на RPLS се използва потвърждение от образно изследване на мозъка, за предпочитане ЯМР (ядрено-магнитен резонанс).

Гадене, повръщане, диария, дехидратация и хематологични промени

Стомашно-чревната токсичност на оксалиплатин, т. е. симптоми като гадене и повръщане, налага профилактично и/или терапевтично приложение на антиеметици (вж. точка 4.8).

Дехидратация, паралитичен илеус, интестинална обструкция, хипокалемия, метаболитна ацидоза и бъбречно нарушение могат да бъдат резултат от тежка диария и/или повръщане, особено при комбинацията на оксалиплатин с 5-флуороурацил (5-FU).

Съобщавани са случаи на интестинална исхемия, включително с летален изход, при лечение с оксалиплатин. В случай на интестинална исхемия, лечението с оксалиплатин трябва да бъде прекратено и да бъдат предприети подходящи мерки (вж. точка 4.8).

При поява на хематологична токсичност (неутрофили < 1,5 x 10⁹/l или тромбоцити < 50 x 10⁹/l), провеждането на следващия терапевтичен курс трябва да се отложи до възстановяване на хематологичните показатели до приемливи стойности. Трябва да се проведат пълни хематологични изследвания с диференциално броене на белите кръвни клетки преди началото на терапията и преди всеки следващ курс.

Миелосупресивни ефекти могат да съпровождат ефектите от съпътстващата химиотерапия. Пациентите с тежка и продължителна миелосупресия са изложени на висок риск от инфекциозни усложнения. Сепсис, неутропеничен сепсис и септичен шок са съобщавани при пациенти, лекувани с оксалиплатин, включително с летален изход (вж. точка 4.8). В случай че възникне някое от тези състояния, приложението на оксалиплатин трябва да бъде преустановено.

Пациентите трябва своевременно да бъдат информирани за риска от възникване на диария, повръщане, мукозит/стоматит и неутропения след прилагане на оксалиплатин и 5-флуороурацил (5-FU), и да се обърнат по спешност към лекуващия лекар за започване на подходящо лечение.



При появата на мукозит/стоматит със или без неутропения, последващото лечение с оксалиплатин се отлага до възстановяване от мукозит/стоматит до степен I или по-ниска и/или до брой на неутрофилите $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Когато оксалиплатин се прилага в комбинация с 5-флуороурацил (5-FU) (със или без фолинова киселина), се препоръчват обичайните корекции на дозата поради токсичността, свързана с 5-флуороурацил.

В случай на диария от степен 4, неутропения от степен 3-4 (неутрофили $< 1.0 \times 10^9/l$), фебрилна неутропения (треска с неизвестна етиология, без клинични или микробиологични документирани данни за инфекция, при абсолютен брой на неутрофилите $< 1,0 \times 10^9/l$, еднократно измерена температура $>38,3^\circ\text{C}$ или поддържана повече от един час температура $>38^\circ\text{C}$) или тромбоцитопения от степен 3-4 (тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$), дозата на оксалиплатин трябва да се намали от 85 на 65 mg/m^2 (при лечение на метастатичен карцином) или на 75 mg/m^2 (при адювантно лечение), в допълнение към необходимото намаляване на дозата на 5-флуороурацил (5-FU).

Белодробно увреждане

В случай на неясни респираторни симптоми, като непродуктивна кашлица, диспнея, хрипове или рентгенологично диагностицирани белодробни инфилтрати, прилагането на оксалиплатин трябва да се прекъсне, докато белодробните изследвания изключат интерстициално белодробно заболяване или белодробна фиброза (вж. точка 4.8).

Нарушения на кръвта

Хемолитично-уремичният синдром (HUS) е животозастрашаваща нежелана реакция (с неизвестна честота). Употребата на оксалиплатин трябва да бъде прекратена при първите признаци на микроангиопатична хемолитична анемия, като бързо понижаване на хемоглобина, придружено с тромбоцитопения, повишение на серумния билирубин, серумния креатинин, кръвна урея азот или LDH. Възможно е бъбречната недостатъчност да не бъде обратима след прекратяване на терапията и да се наложи диализа.

Дисеминираната интравазална коагулация (DIC), включително с летален изход, е съобщавана във връзка с лечение с оксалиплатин. В случай на DIC, терапията с оксалиплатин трябва да бъде преустановена и да се приложи подходящо лечение (вж. точка 4.8). При пациенти с нарушения, свързани с DIC, като инфекция, сепсис и др., е необходимо повишено внимание.

Удължаване на QT интервала

Удължаването на QT интервала може да доведе до повишаване на риска за камерни аритмии, включително *Torsade de Pointes*, които могат да бъдат с летален изход (вж. точка 4.8).

Необходимо е редовно и стриктно проследяване на QT интервала преди и след прилагане на оксалиплатин. Повишено внимание е необходимо при пациенти, които са с анамнеза или предразположеност за удължен QT интервал, приемат лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала или имат електролитно нарушение, като хипокалемия, хипокалциемия или хипомагниезия. В случай на удължен QT интервал, лечението с оксалиплатин следва да бъде преустановено (вж. точки 4.5 и 4.8).

Рабдомиолиза

Случаи на рабдомиолиза са съобщавани при пациенти, приемали лечение с оксалиплатин, включително с летален изход. В случай на болка или оток на мускулите, придружена със слабост, треска или потъмнена урина, терапията с оксалиплатин следва да бъде преустановена. При потвърждаване на рабдомиолиза трябва да бъдат предприети съответните терапевтични мерки. Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение с оксалиплатин на лекарствени продукти, свързани с рабдомиолиза (вж. точки 4.5 и 4.8).

Гастроинтестинална язва/кръвоизлив и перфорация

Лечението с оксалиплатин може да предизвика възникване на гастроинтестинална язва и възможни усложнения, като гастроинтестинален кръвоизлив и перфорация, които могат да



бъдат с летален изход. В случай на гастроинтестинална язва, лечението с оксалиплатин трябва да бъде преустановено и да бъдат предприети съответните терапевтични мерки (вж. точка 4.8).

Чернодробно увреждане

В случай на отклонения в резултатите от изследванията на чернодробната функция, спленомегалия или портална хипертония, която очевидно не е причинена от чернодробни метастази, трябва да се вземат предвид предизвиканите от лекарства васкуларни чернодробни нарушения, които се наблюдават в много редки случаи.

Контрацепция при мъже и жени във фертилна възраст

Поради възможните генотоксични ефекти на оксалиплатин при мъже и при жени, необходимо е да се вземат подходящи мерки против бременност по време на лечението и след приключването му.

Като се има предвид продължителното елиминиране на активното вещество (вж. точка 5.2), като предпазна мярка се препоръчва контрацепцията да се продължи 9 месеца след края на лечението при жени в детородна възраст, а за мъжете - 6 месеца (вж. точка 4.6).

Бременност

Относно приложение при бременни жени вижте точка 4.6.

Фертилитет

При предклинични проучвания са установени генотоксични ефекти. Поради това пациентите от мъжки пол трябва да бъдат информирани относно възможностите за съхранение на сперма преди началото на лечението, тъй като оксалиплатин може да увреди фертилитета необратимо.

Жените не трябва да забременяват по време на лечението с оксалиплатин и трябва да прилагат ефективен метод на контрацепция (вж. точка 4.6).

При интраперитонеално приложение на оксалиплатин (начин на приложение извън одобрените) е възможно възникване на перитонеален кръвоизлив.

Имуносупресивен ефект/Повишена чувствителност към инфекции

Прилагането на живи или на живи атенюирани ваксини при пациенти, които са имунокомпрометирани от употребата на химиотерапевтици, може да доведе до тежки или фатални инфекции. Имунизирването с живи ваксини трябва да се избягва при пациенти, лекувани с оксалиплатин. Убити или инактивирани ваксини могат да се прилагат; отговорът към тях, обаче, може да бъде отслабен.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При пациенти, които са получили еднократно доза от 85 mg/m² оксалиплатин непосредствено преди прилагане на 5-флуороурацил (5-FU), не се установява промяна в плазмените нива на 5-флуороурацил (5-FU).

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.

При едновременно приложение на оксалиплатин с други лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват удължаване на QT интервала, е необходимо повишено внимание.

При комбинирано приложение с такива лекарствени продукти QT интервалът трябва да бъде стриктно проследяван (вж. точка 4.4). Повишено внимание се препоръчва когато лечението с оксалиплатин се прилага едновременно с други лекарствени продукти, за които е известно, че са свързани с рабдомиолиза (вж. точка 4.4).

Имунизирването с живи или живи атенюирани ваксини при пациенти, лекувани с оксалиплатин трябва да се избягва. (вж. точка 4.4)



4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени във фертилна възраст

Поради възможните генотоксични ефекти на оксалиплатин при мъже и при жени, необходимо е да се вземат подходящи мерки против бременност по време на лечението и след приключване то му.

Като се има предвид продължителното елиминиране на активното вещество (виж точка 5.2), като предпазна мярка се препоръчва контрацепцията да се продължи 9 месеца след края на лечението при жени в детеродна възраст, а за мъжете - 6 месеца.

Бременност

Понастоящем няма данни относно безопасността на оксалиплатин при употреба от бременни жени. В експериментални проучвания при животни е наблюдавана репродуктивна токсичност. Следователно, не се препоръчва прилагане на оксалиплатин по време на бременност и при жени в детеродна възраст, които не използват ефективни контрацептивни средства.

Приложението на оксалиплатин по време на бременност е възможно, само ако пациентката е напълно информирана относно съществуващите рискове за плода и е дала съгласието си.

Кърмене

Няма проучвания относно преминаване на лекарствения продукт в кърмата. Кърменето е противопоказно по време на лечение с оксалиплатин.

Фертилитет

Оксалиплатин може да увреди фертилитета (виж точка 4.4). Мъжете трябва да бъдат информирани относно възможностите за съхранение на сперма преди лечението, тъй като оксалиплатин може да необратимо да доведе до инфертилитет. (виж точка 4.4).

На пациентите, които планират бременност, се препоръчва да направят генетична консултация след лечение с оксалиплатин.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, лечението с оксалиплатин, водещо до повишен риск от замаяване, гадене и повръщане, и други неврологични симптоми, които засягат походката и равновесието, може да доведе до леко или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Зрителните нарушения, в частност временната загуба на зрение (обратима след преустановяване на лечението), могат да повлияят способността на пациентите за шофиране и работа с машини. Поради това пациентите трябва да бъдат предупреждавани относно потенциалното влияние на тези реакции върху способността им да шофират или работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции по време на комбинирано лечение с оксалиплатин и 5-флуороурацил и фолинова киселина (5-FU и FA) са стомашно-чревни (диария, гадене, повръщане и мукозит), хематологични (неутропения, тромбоцитопения) и неврологични (остри, дозо-кумулятивна периферна сензорна невропатия).

Най-общо тези странични реакции са били по-чести и по-тежки при прилагане на оксалиплатин в комбинация с 5-FU/FA, отколкото при самостоятелно приложение на 5-FU/FA.



Списък на нежеланите реакции

Данните за честотата на описаните по-долу нежелани лекарствени реакции са получени от клинични проучвания, проведени при метастатично и адювантно лечение (при 416 и 1108 пациенти съответно в групите за лечение с оксалиплатин + 5-FU/FA) и от постмаркетингови наблюдения.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, посочени в таблицата по-долу, се определя според следната класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Подробности са посочени след таблицата.

Класификация по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации*	- Инфекции	- Ринит - Инфекция на горните дихателни пътища - Неутропеничен сепсис	- Сепсис+			
Нарушения на кръвта и лимфната система*	- Анемия - Неутропения - Тромбоцитопения - Левкопения - Лимфопения	- Фебрилна неутропения		- Хемолитична анемия*** - Имуноалергична тромбоцитопения		Автоимунна панцитопения
Нарушения на имунната система*	- Алергия/алергична реакция ++					
Нарушения на метаболизма и храненето	- Анорексия - Хипергликемия - Хипокалемия - Хипернатриемия	- Дехидратация, хипокалциемия	- Метаболитна ацидоза			
Психични нарушения		- Депресия - Безсъние	- Нервност			
Нарушения на нервната система*	- Периферна сензорна невропатия - Главоболие - Сензорни нарушения - Нарушено вкусово възприятие	- Замайване - Моторен неврит - Менингизъм		- Дизартрия - Синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS, наричан също PRES)**		



Нарушения на очите		<ul style="list-style-type: none"> - Конюнктивит - Зрителни смущения 		<ul style="list-style-type: none"> - Временно влошена острота на зрението - Нарушение на зрителното поле - Оптичен неврит - Временна загуба на зрение (обратима след преустановяване на лечението) 		
Нарушения на ухото и лабиринта			- Ототоксичност	- Глухота	-	
Съдови нарушения		<ul style="list-style-type: none"> - Хеморагия - Зачервяване - Дълбока венозна тромбоза - Хипертония 				



Класификация по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	- Диспнея - Кашлица - Епистаксис	- Хълцане - Белодробен емболизъм		- Интерстициална белодробна болест, понякога с летален изход - Белодробна фиброза**	
Стомашно-чревни нарушения*	- Диария - Гадене - Повръщане - Стоматит/ мукозит - Болка в корема - Запек	- Диспепсия - Гастрозофагеален рефлукс - Стомашно-чревен кръвоизлив - Ректален кръвоизлив	- Илеус - Чревна обструкция	- Колит, в т.ч. диария, причинена от <i>Clostridium difficile</i> - Панкреатит	
Хепато-билиарни нарушения				Чернодробно-синусоидален обструктивен синдром(виж по-долу)	Фокална нодуларна хиперплазия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	- Кожни нарушения - Алоpecia	- Ексфолиация на кожата (синдром "ръка-крак") - Еритематозен обрив, - Обрив - Хиперхидроза - Нарушение на ноктите			Хиперсензитивен васкулит
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костната система	- Болка в гърба	- Артралгия - Болка в костите			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		- Хематурия - Дизурия - Нарушена честота на уриниране			-
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	- Треска+++ - Реакция на мястото на инжектиране++ ++ - Умора - Астения - Болка				



Класификация по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Изследвания	<ul style="list-style-type: none"> - Повишено ниво на алкална фосфатаза в кръвта - Повишен билирубин в кръвта - Повишено ниво на лактат дехидрогеназа (LDH) в кръвта - Повишено ниво на чернодробни ензими - Повишаване на теглото (при адювантно лечение) 	<ul style="list-style-type: none"> - Повишен креатинин в кръвта - Понижаване на теглото (при метастазирало заболяване) 			
Нараняване, отравяне и усложнения от процедурата		Падане			

* Вж. подробна информация по-долу

** Вж. точка 4.4.

*** Микроангиопатична, хемолитична анемия свързана с хемолитичен уремичен синдром (ХУС) или хемолитична анемия положителна по Coombs, виж точка 4.4)

+ Чести: неутропеничен сепсис, включително с летален изход

++ Много чести: алергия/алергични реакции, появяващи се предимно по време на инфузия, понякога с летален изход. Честите алергични реакции включват обрив, в частност утрикария, конюнктивит и ринит.

Честите анафилактични или анафилактоидни реакции включват бронхоспазъм, ангиоедем, хипотония, усещане за болка в гърдите и анафилактичен шок. Има също съобщения за отложена свръхчувствителност към оксалиплатин часове или дори дни след инфузията.

+++ Много чести: треска, ригор (тремор) в резултат на инфекция (с или без фебрилна неутропения) или вероятно от имунологичен произход.

++++ Съобщавани са реакции на мястото на инжектиране, включително локална болка, зачервяване, оток и тромбоза. Екстравазацията може да причини също локална болка и възпаление, които да са тежки и да протекат с усложнения, включително некроза, особено при периферна венозна инфузия на оксалиплатин (вж. точка 4.4).

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система

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

Оксалиплатин и 5-FU/FA 85 mg/m ² на всеки 2 седмици	Метастатично лечение			Адювантно 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

Редки (> 1/10 000 до < 1/1 000)

Дисеминирана интравазална коагулация (DIC), включително с летален изход (вж. точка 4.4).

Данни от постмаркетинговия период с неизвестна честота

Хемолитичен уремичен синдром

Автоимунна панцитопения

Панцитопения

Вторична левкемия

Инфекции и инфестации

Според честотата при пациенти (%)

Оксалиплатин и 5-FU/FA 85 mg/m ² на всеки 2 седмици	Метастатично лечение Всички степени	Адювантно лечение Всички степени
Сепсис (включително сепсис и неутропеничен сепсис)	1,5	1,7

Данни от постмаркетинговия период с неизвестна честота

Септичен шок, включително с летален изход.

Нарушения на имунната система:

Според честотата на алергични реакции при пациенти (%) и според степента на тежест

Оксалиплатин и 5-FU/FA 85 mg/m ² на всеки 2 седмици	Метастатично лечение			Адювантно лечение		
	Всички степени	Степен 3	Степен 4	Всички степени	Степен 3	Степен 4
Алергични реакции / алергия	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

Нарушения на нервната система:

Дозо-лимитиращата токсичност на оксалиплатин е неврологична. Тя включва сензорна периферна невропатия, характеризираща се с дизестезия и/или парестезия на крайниците, свързана или не с крампи, често провокирани от студ. Тези симптоми са наблюдават при до 95% от лекуваните пациенти. Продължителността на тези симптоми, които обикновено регресират между курсовете на лечение, нараства с броя на терапевтичните цикли.

В зависимост от продължителността на симптомите, появата на болка и/или функционални нарушения е индикация за коригиране на дозата или дори прекъсване на лечението в зависимост от продължителността на тези симптоми (вж. точка 4.4).

Тези функционални нарушения включват затруднения в извършване на фини движения и са възможно последствие от сензорно нарушение. Рискът от появата на повтарящи се симптоми при кумулативна доза от 850 mg/m² (10 цикъла) е около 10 %, докато рискът при кумулативна доза от 1 020 mg/m² (12 цикъла) е 20 %.

В повечето случаи неврологичните симптоми са се подобрили или напълно са изчезнали след прекъсване на лечението. В случай на адювантно лечение при карцином на дебелото черво, 6 месеца след прекъсване на лечението, при 87% от пациентите симптоми не се наблюдават или те са леки. След 3 години проследяване около 3% от пациентите имат персистираща локална парестезия с умерено изразена интензивност (2,3%) или парестезия, която може да повлияе функционалната активност (0,5%).

Съобщавани са случаи на остри невросензорни симптоми (вж. точка 5.3.). Те възникват няколко часа след прилагане на лекарствения продукт и често се наблюдават при излагане на студ. Те обикновено се проявят с преходна парестезия, дизестезия или хипоестезия, или остър синдром



на фаринголарингеална дизестезия. Остър синдром на фаринголарингеална дизестезия се проявява между 1 % и 2 % и се характеризира със субективно усещане за дисфагия или диспнея/чувство на задух, без обективни данни за респираторен дистрес (без цианоза или хипоксия) или ларингоспазъм, или бронхоспазъм (без стридор или хрипове). Независимо от прилагането на антихистаминови лекарствени продукти и бронходилататори в тези случаи, симптомите са били бързо обратими, дори при липса на лечение. Удължаване на инфузионното време помага да се редуцира честотата на този синдром (вж. точка 4.4.)

В някои случаи са наблюдавани следните други симптоми: спазъм на челюстите, мускулни спазми, неволни мускулни контракции, мускулни потрепвания, миоклонус, нарушена координация, неестествена походка, атаксия, нарушено равновесие, стягане в гърлото или гърдите, чувство за напрежение, дискомфорт, болка. В допълнение към това, черепно-нервни нарушения могат да бъдат свързани с по-горе изброените събития или да възникнат в изолирани случаи, като птоза, диплопия, афония, дисфония, пресипване на гласа, понякога описано като парализа на гласните връзки, абнормна чувствителност на езика или дизартрия, понякога описана като афазия, невралгия на тригеминуса, болка в лицето, болка в очите, намаление на зрителната острота, нарушения на зрителното поле.

Описани са други неврологични симптоми, възникващи при лечение с оксалиплатин, като дизартрия, загуба на дълбоки сухожилни рефлексии и симптом на *Lhermitte*. Има съобщения за изолирани случаи на оптичен неврит.

Данни от постмаркетинговия период с неизвестна честота

Конвулсии

Ишемични или хеморагични мозъчносъдови нарушения

Сърдечни нарушения

Данни от постмаркетинговия период с неизвестна честота

Удължаване на QT интервала, което може да доведе до камерна (вентрикуларна) аритмия, включително *torsade de pointes*, което може да бъде с летален изход (вж. точка 4.4).

Остър коронарен синдром (включително инфаркт на миокарда и спазъм на коронарните артерии и ангина пекторис, при пациенти, лекувани с оксалиплатина в комбинация с 5-флуороурацил и бевацизумаб).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Данни от постмаркетинговия период с неизвестна честота

Спазъм на ларинкса

Пневмония и бронхопневмония, включително с летален изход.

Стомашно-чревни нарушения

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

Оксалиплатин и 5-FU/FA 85 mg/m ² на всеки 2 седмици	Метастатично лечение			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
Мукозит/ Стоматит	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Препоръчва се профилактика и/или лечение с мощни антиеметични лекарствени продукти. Дехидратация, паралитичен илеус, интестинална обструкция, хипокалемия, метаболитна ацидоза и нарушена бъбречна функция могат да бъдат причинени от тежка диария и/или повръщане, особено при комбинация на оксалиплатин с 5-флуороурацил (5-FU) (вж. точка 4.4).

Данни от постмаркетинговия период с неизвестна честота



Интестинална исхемия, включително с летален изход (вж. точка 4.4).

Гастроинтестинална язва и перфорация, която може да бъде с летален изход (вж. точка 4.4).

Езофагит

Хепатобилиарни нарушения:

Много редки (< 1/10 000): Чернодробен синусоидален обструктивен синдром, известен още като вено-оклузивно чернодробно заболяване, или патологични прояви, свързани с такова чернодробно нарушение, включително *peliosis hepatis*, нодуларна регенеративна хиперплазия и перисинусоидална фиброза. Клиничните прояви могат да бъдат портална хипертония и/или повишени трансаминази.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Данни от постмаркетинговия период с неизвестна честота

Рабдомиолиза, включително с летален изход (вж. точка 4.4).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки (< 1/10 000):

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Данни от постмаркетинговия период с неизвестна честота

Алергичен васкулит

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване 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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

Симптоми

Не е известен антидот при предозиране с оксалиплатин. При предозиране може да се очаква влошаване на нежеланите реакции.

Проследяване

Необходимо е проследяване на хематологичните показатели и симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антинеопластични средства, съединения на платината
АТС код: L01XA03

Механизъм на действие

Оксалиплатин е антинеопластичен лекарствен продукт, принадлежащ към нов клас съединения на основата на платина, в които платиновият атом образува комплекс с 1,2-диаминоциклохексан ("DACH") и оксалатна група.

Оксалиплатин е единичен енантиомер, Cis-[oxalato(trans-1-1,2- DACH) platinum].



Оксалиплатин притежава широк спектър на цитотоксичност както *in vitro*, така и *in vivo* противотуморна активност при различни модели на туморни системи, включително модели на човешки колоректален карцином. Оксалиплатин показва също така *in vitro* и *in vivo* активност при различни модели, резистентни на цисплатин.

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

Изучаването на механизма на действие на оксалиплатин, дори непълно изяснен, потвърждава концепцията, че хидратните производни, получени при биотрансформацията на оксалиплатин, взаимодействат с ДНК и образуват вътре- и междуверижни пресечени връзки, в резултат на което се нарушава синтезът на ДНК и това води до цитотоксичен и противотуморен ефект.

Клинична ефективност и безопасност

При пациенти с метастатичен колоректален карцином терапевтичната ефективност на оксалиплатин (85 mg/m² на всеки две седмици) в комбинация с 5- флуороурацил/ фолинова киселина (5-FU/FA) е съобщена в три клинични проучвания:

- Като първоначална терапия, сравнително проучване от фаза III EFC2962, с 2 рамена, в което са рандомизирани 420 пациенти за прием самостоятелно на 5-FU/FA (LV5FU2, N=210) или на комбинация между оксалиплатин и 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210).
- При предварително лекувани пациенти, сравнително проучване от фаза III EFC4584, с три рамена, в което са рандомизирани 821 пациенти, които са рефрактерни към лечение с иринотекан (CPT-11) в комбинация с 5-FU/FA, за прием на 5-FU/FA (LV5FU2, N=275) самостоятелно, оксалиплатин като самостоятелна терапия (N=275) или комбинация между оксалиплатин и 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271).
- И в едно неконтролирано проучване от фаза II EFC2964, в което са включени пациенти, рафректърни към лечение с 5-FU/FA като самостоятелна терапия, които са лекувани с комбинация между оксалиплатин и 5-FU/FA (FOLFOX4, N=57)

Двете рандомизирани клинични проучвания – първа линия EFC2962 и предварително лекувани пациенти EFC4584, показват значително по-висока степен на отговор и удължено време без прогресия на заболяването (prolonged progression free survival (PFS)/Време до прогресия на заболяването (time to progression (TTP)), в сравнение с пациенти, лекувани самостоятелно с 5-FU/FA. По време на проучването EFC4584, проведено при предварително лекувани рефрактерни пациенти, разликата в средната обща преживяемост (overall survival, OS) не е статистически значима между оксалиплатин в комбинация с 5-FU/FA и 5-FU/FA.

Степен от отговор при FOLFOX4 спрямо LV5FU2

Степен на отговор, % (95% ДИ) Независимо радиологично изследване с ITT анализ	LV5FU2	FOLFOX4	Оксалиплатин като монотерапия
Първа линия на лечение EFC2962 Проследяване на отговора на всеки 8 седмици	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
	P = 0,0001		
Предварително лекувани пациенти	0.7 (0,0-2,7)	11.1 (7,6-15,5)	



EFC4584 (рефрактерни към СРТ-11 + 5-FU/FA) <i>Проследяване на отговора на всеки 6 седмици</i>	P стойност < 0,0001		
Предварително лекувани пациенти EFC2964 (рефрактерни към 5- FU/FA) <i>Проследяване на отговора на всеки 12 седмици</i>	NA*	23 (13-36)	NA*

* NA: не е приложимо.

Среден период без прогресия на заболяването (PFS) / Средно време до прогресия на заболяването (TTP) при FOLFOX4 спрямо LV5FU2

Средно PFS/TTP, в месеци (95% ДИ) независимо радиологично изследване, с ИТТ анализ	LV5FU2	FOLFOX4	Оксалиплатин като монотерапия
Първоначално лечение EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
	P стойност от log-rank тест = 0,0003		
Предварително лекувани пациенти EFC4584 (TTP) (рефрактерни към СРТ-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	P стойност от log-rank тест < 0,0001		
Предварително лекувани пациенти EFC2964 (рефрактерни към 5- FU/FA)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

* NA: не е приложимо.

Средна обща преживяемост (OS) при FOLFOX4 спрямо LV5FU2

Средна OS, в месеци (95% ДИ) ИТТ анализ	LV5FU2	FOLFOX4	Оксалиплатин като монотерапия
Първоначално лечение EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
	P стойност от log-rank тест = 0,12		
Предварително лекувани пациенти EFC4584 (TTP) (рефрактерни към СРТ-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,2)
	P стойност от log-rank тест = 0,09		



Предварително лекувани пациенти EFC2964 (рефрактерни към 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*
---	-----	--------------------	-----

* NA: не е приложимо.

При предварително лекуваните пациенти (EFC4584), които са били симптоматични в началото на проучването, по-голяма част от пациентите, лекувани с оксалиплатин и 5-FU/FA, са имали значително подобрене на свързаните с болестта симптоми, в сравнение с пациентите, лекувани с 5-FU/FA самостоятелно (27,7 % спрямо 14,6 %, $p = 0,0033$).

При предходно нелекуваните пациенти (EFC2962), не е установена значителна разлика по отношение на никой от показателите за качество на живот в двете групи за лечение. Въпреки това, като цяло показателите за качеството на живот са по-добри в контролната група по отношение на общото здравословно състояние и болката, и по-лоши в групата на оксалиплатин по отношение на гадене и повръщане.

При адювантно лечение, в сравнително проучване MOSAIC от фаза III (EFC3313), са рандомизирани 2246 пациенти (899 в стадий II / B2 по Duke и 1347 в стадий III / C по Duke) след пълно отстраняване на първичния тумор при карцином на дебелото черво, между 5-FU/FA самостоятелно (LV5FU2, N=1123 (B2 / C = 448 / 675) или комбинация оксалиплатин с 5-FU/FA (FOLFOX4, N=1123 (B2 / C) = 451 / 672).

EFC 3313 - 3-годишна преживяемост без симптоми на заболяването (ITT анализ)* в общата популация

Терапевтична група	LV5FU2	FOLFOX4
Процент на 3-годишна преживяемост без симптоми на заболяването (95% ДИ)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,76 (0,64-0,89)	
Стратифициран log rank тест	P = 0,0008	

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

Проучването показва значително общо превъзходство по отношение на преживяемостта без симптоми на заболяването, преживяемост 3 години при лечение с оксалиплатин в комбинация с 5-FU/FA (FOLFOX4) спрямо 5-FU/FA самостоятелно (LV5FU2).

EFC 3313 3-годишна преживяемост без симптоми на заболяването (с ITT анализ)* според стадия на заболяването

Стадий на заболяването	Стадий II (B2 по Duke)		Стадий III (C по Duke)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Процент на 3-годишна преживяемост без симптоми на заболяването (95% ДИ)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Стратифициран log-rank тест	P стойност = 0,151		P стойност = 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 заболяването за 3 години, което е основната крайна точка в изпитването MOSAIC, 85,1% от пациентите са живи в групата FOLFOX4 спрямо 83,3% от пациентите в групата LV5FU2. Това се изразява в общо намаление на смъртността с около 10% в полза на FOLFOX4, без да е статистическо значимо (коefficient на риск = 0,90). Стойностите са 92,2% спрямо 92,4% в подгрупа стадий II (B2 по Duke) (коefficient на риск = 1,01) и 80,40% спрямо 78,1% в подгрупа стадий III (C по Duke) (коefficient на риск = 0,87), съответно за FOLFOX4 и LV5FU2.

Педиатрична популация

Оксалиплатин като монотерапия е оценен при педиатрична популация в 2 проучвания във фаза I (69 пациенти) и 2 проучвания във фаза II (166 пациенти). Лекувани са общо 235 пациенти (на възраст между 7 месеца и 22 години) със солидни тумори. Не е установена ефективността на оксалиплатин като самостоятелна терапия при лекуваната педиатричната група. Оценката в двете проучвания във фаза II е спряна поради липса на повлияване върху туморите.

5.2. Фармакокинетични свойства

Адсорбция и разпределение

Фармакокинетичните параметри на отделните активни съединения не са определяни. Фармакокинетичните параметри на ултрафилтрираната платина, представляваща смес от несвързана активна и неактивна платина, след двучасова инфузия на оксалиплатин в доза 130 mg/m² на всеки три седмици за 1 до 5 цикъла и оксалиплатин в доза 85 mg/m² на всеки две седмици за 1 до 3 цикъла, са следните:

Обобщени фармакокинетични параметри на платина в ултрафилтрирана плазма след многократно прилагане на оксалиплатин в доза 85 mg/m² на всеки две седмици или 130 mg/m² на всеки три седмици:

Доза	C _{max}	AUC ₀₋₄₈	AUC	t _{1/2α}	t _{1/2β}	t _{1/2γ}	V _{ss}	CL
	µg/ml	µg * h /ml	µg * h /ml	h	h	h	l	l/h
85 mg/m²								
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/m²								
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 на AUC₀₋₄₈ и C_{max} са изчислени за цикъл 3 (85 mg/m²) или цикъл 5 (130 mg/m²).

Средните стойности на AUC, V_{ss}, CL и CLR₀₋₄₈ са изчислени за цикъл 1.

Стойностите на C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} и CL са изчислени чрез некомпартиментен анализ. t_{1/2α}, t_{1/2β}, t_{1/2γ} са изчислени чрез компартиментен анализ (комбинирани цикли 1-3).

В края на двучасовата инфузия 15% от въведената доза на платина се отчита в системното кръвообращение, а 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. При това проучване са оценявани също средния полуживот на терминално елиминиране в кръвта и кръвните клетки (85 mg/m² на всеки две седмици или 130 mg/m² на всеки три седмици) и са били съответно 771 часа и 589 до 1296 часа. Не е наблюдавано значимо акумулиране на платина в ултрафилтрираната плазма след прилагане на доза от 85 mg/m² на всеки две седмици или 130



mg/m² на всеки три седмици и равновесна концентрация се постига по време на първия цикъл. Интер- и интра- индивидуалната вариабилност обикновено е ниска.

Биотрансформация

Биотрансформацията *in vitro* се разглежда като резултат от неензимно разграждане и няма данни за цитохром P450 медиран метаболизъм на диаминоциклохексановия (DACH) пръстен.

Оксалиплатин претърпява интензивна биотрансформация в организма и не се открива непроменено активно вещество в плазмения ултрафилтрат в края на двучасовата инфузия. Няколко цитотоксични метаболити, включително монохлор-, дихлор- и диакво-DACH платиновы продукти са идентифицирани в системната циркулация в по-късни етапи, едновременно с редица неактивни конюгати.

Елиминирание

Платината се екскретира предимно с урината, като клирънсът е 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.

Отчетено е значително понижение на клирънса от $17,6 \pm 2,18$ l/h до $9,95 \pm 1,91$ l/h при пациенти с бъбречна недостатъчност, както и статистически значимо понижение в обема на разпределение от $330 \pm 40,9$ до $241 \pm 36,1$ l.

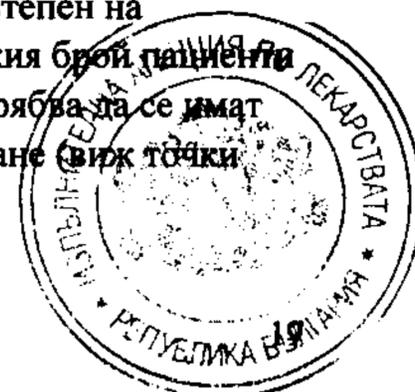
Специални популации

Бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречно увреждане при експозиция на оксалиплатин е проучено при пациенти с различна степен на бъбречна функция. Оксалиплатин е бил приложен в доза 85 mg/m² в контролната група с нормална бъбречна функция (CLcr >80 ml/min, n=12) и при пациенти с леко (CLcr = 50 to 80 ml/min, n=13) и умерено (CLcr = 30 to 49 ml/min, n=11) бъбречно увреждане и в доза 65 mg/m² при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CLcr <30 ml/min, n=5). Медианната експозиция е била съответно 9, 4, 6, и 3 цикъла и ФК данни на цикъл 1 са били получени съответно при 11, 13, 10 и 4 пациенти. Имало е увеличение на плазмения ултрафилтрат (PUF) платина AUC, AUC/доза и понижение в общия и бъбречния CLи Vss с нарастващо бъбречно засягане, особено в (малка) група пациенти с тежко бъбречно увреждане: очаквана стойност (90% CI) от очакваните средни нива на бъбречния статус спрямо нормалната бъбречна функция за AUC/доза са били 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) and 4,81 (3,49, 6,64) съответно за пациенти с лека, умерена и тежка бъбречна недостатъчност.

Елиминиранието на оксалиплатин е тясно обвързано с креатининовия клирънс. Общия PUF платина CL е бил съответно 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) и 0,21 (0,15, 0,29) и за Vss съответно 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) и 0,27 (0,20, 0,36) при пациенти със съответно лека, умерена и тежка бъбречна недостатъчност. Общия клирънс на PUF платина поради тази причина е намалял съответно с 26% при леко, 57% при умерено, и 79% при тежко бъбречно увреждане в сравнение с пациентите с нормална функция. Бъбречния клирънс на PUF платина е намален при пациенти с нарушена бъбречна функция с 30% при леко, 65% при умерено, и 84% при тежко бъбречно увреждане в сравнение с пациентите с нормална функция.

Наблюдавано е увеличение в бета полуживота на PUF платина с нарастваща степен на бъбречното засягане, основно в групата с тежко засягане. Независимо от малкия брой пациенти с тежка бъбречна дисфункция, тези данни представляват проблем при тях и трябва да се имат предвид когато се предписва оксалиплатин при пациенти с бъбречно увреждане (виж точки 4.2, 4.3 и 4.4).



5.3. Предклинични данни за безопасност

Идентифицираните таргетни органи в предклинично проучваните модели (мишки, плъхове, кучета и/или маймуни) в проучвания с единична или многократна доза са костен мозък, храносмилателна система, бъбреци, тестиси, нервна система и сърце. Токсичността, наблюдавана в таргетните органи при животни е сходна с тази, предизвикана от другите съдържащи платина лекарства и увреждащите ДНК цитотоксични лекарствени продукти, използвани за лечението на злокачествени заболявания при хора. Изключения 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 кучетата (150 mg/m^2) се понасят добре от хора. Въз основа на данните от предклиничните проучвания, проведени върху сетивните неврони на плъхове, се предполага, че острите невросензорни симптоми, причинени от оксалиплатин, могат да бъдат свързани с взаимодействие с потенциал-зависимите Na^+ канали.

Оксалиплатин е мутагенен и кластогенен в изследвания, проведени с тест системи от бозайници, и проявява ембрио-фетална токсичност при плъхове. Приема се, че вероятно оксалиплатин е канцерогенен, въпреки че проучвания за канцерогенност не са провеждани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

Разреденият лекарствен продукт не трябва да бъде смесван с други лекарства в същата инфузионна торбичка или система. Според инструкциите за употреба в точка 6.6, оксалиплатин може да бъде прилаган едновременно с фолиева киселина (FA), чрез Y-система.

- ДА НЕ се смесва с алкални лекарствени продукти или разтвори, по-специално 5-флуороурацил, трометамол и лекарствени продукти, съдържащи фолинова киселина, в чийто състав има трометамол като помощно вещество и соли на трометамол на други лекарствени продукти. Алкалните лекарства или разтвори могат да повлияят неблагоприятно стабилността на оксалиплатин (вж. точка 6.6).
- ДА НЕ се разтваря или разрежда с физиологичен разтвор или други разтвори, съдържащи хлорни йони (включително калциев, калиев или натриев хлорид).
- ДА НЕ се смесва с други лекарствени продукти в една и съща инфузионна банка или инфузионна линия (вж. точка 6.6 "Указания при едновременната употреба с фолинова киселина").
- ДА НЕ се използват материали за инжекции, съдържащи алуминий.

6.3. Срок на годност

За лекарствения продукт в оригиналната опаковка: 24 месеца

Стабилност на приготвения разтвор след разреждане

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно след приготвяне. Ако не се използва незабавно, потребителят носи отговорност за периода и условията на съхранение преди употреба, като обикновено съхранението може да е до 24 часа и при температура от 2 до 8 °C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и гарантирано асептични условия.



Химическата и физическата стабилност на приготвения разтвор доказано се поддържа в продължение на 48 часа при температура 2 - 8 °С, при разреждане в концентрации от 0,2 mg/ml и 2,0 mg/ml с 5% разтвор на глюкоза, както и за 6 часа при температура 20-25 °С, при разреждане в концентрация от 0,2 mg/ml и 2,0 mg/ml с 5% разтвор на глюкоза.

6.4. Специални условия на съхранение

Съхранявайте флакона във външната картонена кутия, за да предпазите от светлина.

Да не се замразява.

Да се съхранява под 25°C.

За условия на съхранение след първо отваряне и разтваряне на лекарствен продукт, вж. точка 6.3.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Флакони от безцветно стъкло, със запушалка от халобутилова гума и алуминиева обвивка, с пластмасова „flip-off“ капачка, със или без предпазна пластмасова защита ("Onco-safe" или слийвинг). "Onco-safe" и слийвинг не влизат в контакт с лекарствения продукт и осигуряват допълнителна защита при транспортиране, която повишава безопасността за медицинския и фармацевтичния персонал.

Видове опаковки:

50 mg/10 ml: 1 флакон, 5 флакона, 10 флакона

100 mg/20 ml: 1 флакон

150 mg/30 ml: 1 флакон

200 mg/40 ml: 1 флакон

250 mg/50 ml: 1 флакон

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

Указания за работа

При употреба на този цитотоксичен продукт от медицинския персонал е необходимо повишено внимание, за да се гарантира защита на работещия с него и околните.

Приготвянето на инжекционните разтвори на цитотоксичните средства трябва да се извършва от подготвен, специализиран персонал с познания за употребяваните лекарства, при условия, гарантиращи целостта на лекарствения продукт, защита на околната среда и особено защитата на персонала, работещ с тези лекарствени продукти, в съответствие с правилника на болницата. Задължително е за тези цели да е осигурено специално помещение. В него е забранено пушене и консумация на храни и напитки.

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

Екскрети и повърнати материи трябва да се отстраняват внимателно.

Бременни жени трябва да бъдат предупредени да избягват боравенето с цитотоксични средства.



Всеки счупен контейнер трябва да бъде третиран със същото внимание и оценяван като контаминиран отпадък. Контаминираният отпадък трябва да се инсинерира в подходящо означен твърд контейнер. Вж. по-долу "Изхвърляне".

При контакт на концентрата на оксалиплатин или на инфузионния разтвор с кожата, незабавно мястото се измива обилно с вода.

При контакт на концентрата на оксалиплатин или на инфузионния разтвор с лигавици, незабавно мястото се измива обилно с вода.

Специални предпазни мерки при приложение

- ДА НЕ се използват инжекционни материали, съдържащи алуминий.
- ДА НЕ се прилага неразреден.
- Да се използва само 5% разтвор на глюкоза за разреждане. ДА НЕ се разрежда с натриев хлорид или други разтвори, съдържащи хлориди.
- ДА НЕ се смесва с други лекарствени продукти в една и съща инфузионна банка и да не се прилага едновременно в една и съща инфузионна линия.
- ДА НЕ се смесва с алкални лекарствени продукти или разтвори, по-специално 5-флуороурацил, трометамол и лекарствени продукти, съдържащи фолинова киселина, в чийто състав има трометамол като помощно вещество и соли на трометамол на други лекарствени продукти. Алкалните лекарства или разтвори могат да повлияят неблагоприятно стабилността на оксалиплатин.

Указания за употреба с фолинова киселина (като калциев фолинат или динатриев фолинат)

Оксалиплатин 85mg/m² за интравенозна инфузия, разреден в 250 до 500 ml 5% разтвор на глюкоза се прилага едновременно с фолинова киселина за интравенозна инфузия, разредена в 5% глюкозен разтвор, в продължение на 2 до 6 часа, като непосредствено преди мястото на инжектиране се поставя Y-катетър. Тези два лекарствени продукта не трябва да се смесват в една инфузионна банка. Фолиновата киселина не трябва да съдържа трометамол като помощно вещество и трябва да бъде разредена само с изотоничен 5% разтвор на глюкоза и никога с алкални разтвори, разтвор на натриев хлорид или разтвори, съдържащи хлориди.

Указания за употреба с 5-флуороурацил

Оксалиплатин трябва да се въвежда винаги преди флуоропирамидини, например 5-флуороурацил.

След приложение на оксалиплатин, системата трябва да се промие и след това да се приложи 5-флуороурацил.

За допълнителна информация относно лекарствените продукти, използвани в комбинация с оксалиплатин, трябва да се направи справка със съответните кратки характеристики на продукта на производителя.

Концентрат за инфузионен разтвор

Преди употреба да се провери визуално. Да се използват само бистри разтвори, без видими частици.

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба. Неизползваното количество от концентрата трябва да се изхвърли.

Разреждане за интравенозна инфузия

Изтеглете необходимото количество концентрат от флакона (флаконите) и разредете с 250 до 500 ml 5% разтвор на глюкоза до достигане на концентрация на оксалиплатин не по-ниска от 0,2 mg/ml.

Да се приложи чрез интравенозна инфузия.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно след приготвяне. Ако не се използва незабавно, потребителят носи отговорност за периода и условията на съхранение преди употреба, като обикновено съхранението може да е до 24 часа и при



температура от 2 до 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и гарантирано асептични условия.

Химическата и физическата стабилност на приготвения разтвор доказано се поддържа в продължение на 48 часа при температура 2 - 8 °C, при разреждане в концентрации от 0,2 mg/ml и 2,0 mg/ml с 5% разтвор на глюкоза, както и за 6 часа при температура 20-25 °C, при разреждане в концентрация от 0,2 mg/ml и 2,0 mg/ml с 5% разтвор на глюкоза.

Преди употреба да се провери визуално. Да се използват само бистри разтвори, без видими частици.

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба. Неизползваното количество от концентрата трябва да се изхвърли (вж. точка „Изхвърляне” по-долу).

НИКОГА не използвайте разтвор на натриев хлорид за разреждане.

Инфузия

Въвеждането на оксалиплатин не изисква предварителна хидратация.

Оксалиплатин 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 в периферна вена или в централен венозен път, в продължение на 2 до 6 часа. Когато оксалиплатин се прилага с 5-флуороурацил, инфузията с оксалиплатин трябва да прехожда тази на 5-флуороурацил.

Изхвърляне

Остатъчни количества от лекарствения продукт, както и всички материали, използвани за разреждане и въвеждане трябва да бъдат унищожени съгласно стандартните болнични процедури за работа с цитотоксични средства и в съответствие със съществуващите нормативни изисквания за изхвърляне на опасни отпадъци.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestraße 11, A-4866 Unterach,
Австрия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№ 20120240

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

Дата на първо разрешаване: 09.05.2012

Подновяване на РУ: 28.04.2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2025

