

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оксалиплатин Булгермед 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Oxaliplatin Bulgermed 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).
40 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 200 mg оксалиплатин (oxaliplatin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.
Бистра, безцветна течност, без видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

- адювантно лечение на карцином на дебелото черво, стадий III (Dukes C), след пълна резекция на първичния тумор;
- лечение на метастатичен колоректален карцином.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

САМО ЗА ВЪЗРАСТНИ

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

Препоръчителната доза на оксалиплатин при лечение на метастатичен колоректален карцином е 85 mg/m² интравенозно на всеки 2 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

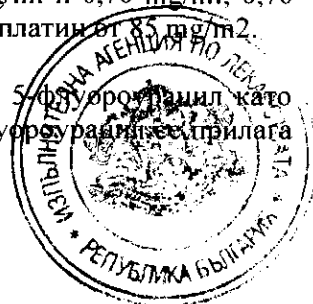
Дозировката трябва да се коригира според поносимостта (вж. точка 4.4).

Оксалиплатин трябва винаги да се прилага преди флуоропиримидините, т.е. 5-флуороурацил.

Оксалиплатин се прилага като 2 до 6-часова интравенозна инфузия в 250 до 500 ml 5% (50 mg/ml) разтвор на глюкоза, така че да се постигне концентрация между 0,20 mg/ml и 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml е най-високата концентрация в клиничната практика при доза оксалиплатин от 85 mg/m².

Оксалиплатин се използва главно в комбинация със схеми на лечение с 5-флуороурацил като продължителна инфузия. При схемата на лечение през две седмици, 5-флуороурацил се прилага като комбинация на болус и продължителна инфузия.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20170376
Разрешение №	8617K77P-60748
Одобрение №	01-11-2022



Специални популации

- Пациенти с нарушена бъбречна функция

Оксалиплатин не трябва да се прилага при пациенти с нарушение на функцията на бъбреците в тежка степен (вж. точки 4.3 и 5.2). При пациенти с нарушение на функцията на бъбреците в лека до умерена степен, препоръчителната доза на оксалиплатин е 85 mg/m^2 (вж. точки 4.4 и 5.2).

- Пациенти с нарушена чернодробна функция

В проучване от фаза I, включващо пациенти с няколко степени на чернодробна недостатъчност, честотата и тежестта на хепато-билиарните нарушения са свързани с прогресирането на заболяването и влошени изследвания на функцията на черния дроб на изходно ниво. Не е извършвано специфично адаптиране на дозата при пациенти с отклонения в чернодробните функционални тестове по време на клиничното разработване.

- Старческа възраст

Не е наблюдавано увеличаване на тежката токсичност при използване на оксалиплатин като монотерапия или в комбинация с 5-флуороурацил при пациенти над 65-годишна възраст. Следователно, не е необходимо специално адаптиране на дозата за пациенти в старческа възраст.

- Педиатрична популация

Няма съотносимо показание за употреба на оксалиплатин при деца. Ефективността на монотерапия с оксалиплатин при педиатрични популации със солидни тумори не е установена (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

Оксалиплатин се прилага чрез интравенозна инфузия.

Приложението на оксалиплатин не изисква хиперхидратация.

Оксалиплатин се разрежда с 250 до 500 ml 5 % (50 mg/ml) разтвор на глюкоза за постигане на концентрация не по-ниска от 0,20 mg/ml и трябва да се въведе чрез инфузия през централен венозен път или периферна вена в продължение на 2 до 6 часа. Инфузията на оксалиплатин трябва винаги да предхожда приложението на 5-флуороурацил.

В случай на екстравазация, прилагането трябва да се спре незабавно.

Указания за употреба

Оксалиплатин трябва да се разреди преди употреба.

За разреждане на концентрата за инфузионен разтвор като разредител трябва да се използва само 5 % разтвор на глюкоза. За инструкции за разреждане на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Оксалиплатин е противопоказан при пациенти, които:

- са свръхчувствителни към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- кърмят;
- имат миелосупресия преди започване на първия курс, което се установява от броя на неутрофилите $< 2 \times 10^9/l$ и/или тромбоцитите $< 100 \times 10^9/l$ при изследването на изходните стойности;
- имат периферна сензорна невропатия с функционално увреждане преди първия курс.



- имат тежко нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс по-малко от 30 ml/min) (вижте 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 наблюдението на опитен онколог.

Нарушение на функция на бъбреците

Пациенти с нарушение на функцията на бъбреците в лека до умерена степен трябва да бъдат внимателно наблюдавани за нежелани реакции и дозата трябва да се коригира в съответствие с токсичността (вж. точка 5.2).

Реакции на свръхчувствителност

За пациенти с анамнеза за алергични прояви към други продукти, съдържащи платина, трябва да се осигури специално наблюдение. В случаи на прояви на анафилаксия, инфузията трябва да се прекрати незабавно и да започне подходящо симптоматично лечение. Повторното приложение на оксалиплатин при такива пациенти е противопоказано. Кръстосани реакции, понякога с фатален изход, са наблюдавани при всички съединения на платината.

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

Неврологични симптоми

Неврологичната токсичност на оксалиплатин трябва да се следи внимателно, особено ако се прилага едновременно с други лекарствени продукти със специфична невротоксичност. Неврологичен преглед трябва да се провежда преди всяко приложение и периодично след това.

При пациенти, които развият остра ларинго-фарингеална дизестезия (вж. точка 4.8) по време на 2-часовата инфузия или няколко часа след нея, следващата инфузия на оксалиплатин трябва да се приложи за период с продължителност над 6 часа.

Периферна невропатия

Ако се появят неврологични симптоми (парестезия, дизестезия), препоръчително коригиране на дозата на оксалиплатин трябва да се основава на продължителността и тежестта на тези симптоми, както следва:

- Ако симптомите продължават повече от седем дни и са обезпокоителни, следващата доза оксалиплатин трябва да се намали от 85 на 65 mg/m² (метастатично лечение) или 75 mg/m² (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/m² (метастатично лечение) или 75 mg/m² (адювантно лечение);
- Ако парестезия с функционално увреждане персистира до следващия цикъл, приложението на оксалиплатин трябва да се прекрати;
- При отзвучаване на симптомите след спиране на лечението с оксалиплатин може да се обмисли възобновяването на терапията.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че след края на лечението е възможно персистиране на симптомите на периферна сензорна невропатия. Локализирана умерена парестезия или парестезия, съпроводена с функционални нарушения, може да се задържи до 3 години след прекратяване на адювантното лечение.

Синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS)

Съобщени са случаи на синдрома на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS, познат и като PRES, Синдром на постериорна обратима енцефалопатия) при пациенти, лекувани с оксалиплатин в комбинирана химиотерапия. RPLS е рядко, обратимо, бързо развиващо се



неврологично състояние, което може да включва припадъци, хипертония, главоболие, объркване, слепота и други зрителни и неврологични нарушения (вж. точка 4.8). Диагностицирането на RPLS е въз основа на потвърждение от образно изследване на мозъка, за предпочитане МРИ (магнитно резонансно изобразяване).

Гадене, повръщане, диария, дехидратация и хематологични промени

Стомашно-чревна токсичност, която се проявява с гадене и повръщане, задължително изисква профилактична и/или терапевтична антиеметична терапия (вж. точка 4.8).

Дехидратация, паралитичен илеус, чревна непроходимост, хипокалиемия, метаболитна ацидоза и увреждане на функцията на бъбреците може да бъдат провокирани от тежка диария/повръщане, особено при комбинирането на оксалиплатин с 5-флуороурацил.

Ако възникне хематологична токсичност (неутрофили $<1,5 \times 10^9/l$ или тромбоцити $<50 \times 10^9/l$), провеждането на следващия курс на лечение трябва да бъде отложено, докато хематологичните стойности се върнат до приемливи стойности. Трябва да се извършват пълни хематологични изследвания с диференциално броене на левкоцити преди началото на лечението и преди всеки следващ курс. Миелосупресивни ефекти може да бъдат добавени към тези на съпътстваща химиотерапия. Пациент с тежка и продължителна миелосупресия е изложен на висок риск от инфекциозни усложнения. Сепсис, неутропеничен сепсис и септичен шок са докладвани при пациенти, лекувани с оксалиплатин включително с фатален изход (виж точка 4.8.).

Пациентите трябва да бъдат адекватно информирани за риска от диария/повръщане, мукозит/стоматит и неутропения след приложение на оксалиплатин и 5-флуороурацил, така че да може спешно да се свържат със своя лекуващия лекар за подходящо лечение.

При поява на мукозит/стоматит с или без неутропения, последващото лечение трябва да се отложи до възстановяването от мукозита/стоматита до степен 1 или по-малко и/или докато броят на неутрофилите стане $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

За оксалиплатин в комбинация с 5-флуороурацил (с или без фолинова киселина), следва да се приложат препоръчителните корекции на дозата за свързаната с 5-флуороурацил токсичност.

В случай, че е налице диария от степен 4, 3-4 степен неутропения (неутрофили $<1,0 \times 10^9/l$), 3 до 4 степен тромбоцитопения (тромбоцити $<50 \times 10^9/l$), дозата на оксалиплатин трябва да бъде намалена от 85 на 65 mg/m² (метастатично лечение) или 75 mg/m² (адювантно лечение), като допълнение към коригирането на дозата на 5-флуороурацил.

Белодробни заболявания

В случай на неизяснени респираторни симптоми, като непродуктивна кашлица, задух, хрипове или видими при рентгенография белодробни инфилтрати, приложението на оксалиплатин трябва да бъде спряно до провеждане на допълнителни изследвания на белите дробове и изключване на интерстициална белодробна болест (вижте точка 4.8).

Заболявания на кръвта

Хемолитично-уремичен синдром (ХУС) е животозастрашаваща нежелана реакция (с неизвестна честота). Приложението на оксалиплатин трябва да се преустанови при първите признаци на всяка проява на микроангиопатична хемолитична анемия, като бързо понижаване на хемоглобина със съпътстваща тромбоцитопения, повишаване билирубина в серума, креатинина в серума, урея в кръвта, или LDH. Бъбречната недостатъчност може да бъде необратима и може да се изисква спиране на лечението и диализа.

Чернодробни нарушения

В случай на отклонения в резултатите на чернодробните функционални тестове или на портална хипертония, които не е ясно дали произлизат от чернодробни метастази, трябва да се имат



предвид много редки случаи на чернодробни съдови нарушения, предизвикани от употребата на лекарството.

Бременност

За употреба при бременни жени вижте точка 4.6.

Фертилитет

Наблюдавани са генотоксични ефекти в предклинични проучвания с оксалиплатин. Затова пациентите от мъжки пол, лекувани с оксалиплатин се съветват да не създават поколение по време на лечението и до 6 месеца след лечението, и да потърсят съвет за консервиране на сперма преди лечението, защото оксалиплатин може да има отрицателен ефект върху фертилитета, който може да бъде необратим.

Жените не трябва да забременяват по време на лечение с оксалиплатин и трябва да използват ефективен контрацептивен метод (вж. точка 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При пациенти, които са получили еднократна доза от 85 mg/m² оксалиплатин, непосредствено преди прилагането на 5-флуороурацил, не се наблюдава промяна в стойностите на експозиция на 5-флуороурацил.

In vitro не е установено съществено изместване на свързването на оксалиплатин с плазмените протеини под въздействие на следните лекарствени продукти: еритромицин, салицилати, гранисетрон, паклитаксел и натриев валпроат.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал / Контрацепция

В предклинични проучвания са наблюдавани генотоксични ефекти. Поради това, на мъжете, които са лекувани с оксалиплатин, се препоръчва да не създават поколение по време на лечението и до 6 месеца след края на лечението с оксалиплатин.

Жените не трябва да забременяват по време на лечението с оксалиплатин и до 4 месеца след края му, по тази причина трябва да бъдат взети контрацептивни мерки.

Бременност

До момента няма данни относно безопасната употреба на лекарствения продукт по време на бременност. Репродуктивна токсичност е наблюдавана в проучвания върху животни (вж. точка 5.3). Въз основа на резултатите от проучванията върху животни и на фармакологичното действие на съединението, употребата на оксалиплатин не се препоръчва по време на бременност, особено през първия триместър и при жени с детероден потенциал, използващи контрацепция. Приложението на оксалиплатин е възможно само след оценка на съотношението полза/риск за плода и с предварителното съгласие на пациента.

Кърмене

Няма проучвания относно отделянето на оксалиплатин в кърмата. Кърменето е противопоказано по време на лечението с оксалиплатин.

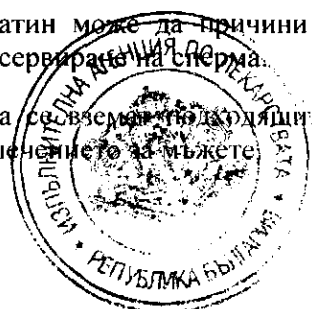
Фертилитет

Оксалиплатин може да има неблагоприятни ефекти върху фертилитета (вижте точка 4.4).

Въз основа на фармакологичното действие на съединението, оксалиплатин може да причини безплодие. Пациентите от мъжки пол трябва да бъдат консултирани за консервиране на сперма.

Поради потенциалните генотоксични ефекти на оксалиплатин трябва да се вземат подходящи мерки за контрацепция по време на лечението и 6 месеца след спиране на лечението за мъжете.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Не са извършвани проучвания върху ефектите за способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, лечението с оксалиплатин е съпроводено с повишен риск от виене на свят, гадене и повръщане, както и с други неврологични симптоми, които засягат походката и равновесието, и може да доведат до незначително или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Аномалии в зрението, по-специално преходна загуба на зрение (обратима след прекъсване на лечението), може да повлияят на способността на пациентите да шофират или работят с машини. Следователно, пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалния ефект на тези лекарствени реакции върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции по време на комбинираното лечение с оксалиплатин и 5-флуороурацил/фолинова киселина (5-FU/FA), са стомашно-чревни (диария, гадене, повръщане и мукозит), хематологични (неутропения, тромбоцитопения) и неврологични (остра и дозо-кумулятивна периферна сензорна невропатия). Най-общо, тези нежелани лекарствени реакции са по-чести и по-тежки при прилагането на оксалиплатин в комбинация с 5-FU/FA, отколкото при самостоятелното прилагане на 5-FU/FA.

Таблично представяне на нежеланите реакции

Честотите в таблицата по-долу са получени от клинични проучвания, проведени за метастатично и адювантно лечение (включващи 416 и 1108 пациенти, съответно лекувани с оксалиплатин + 5-FU/FA) и от постмаркетинговия опит.

Честотите в тази таблица са определени с помощта на следните критерии: много чести ($\geq 1/10$) чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$) или с неизвестна честота (не могат да бъдат оценени от наличните данни).

Допълнителна информация е дадена след таблицата.

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации *	- Инфекция	- Ринит - Инфекции на горните дихателни пътища - Неутропеничен сепсис	- Сепсис		
Нарушения на кръвта и лимфната система*	- Анемия - Неутропения - Тромбоцитопения - Левкопения - Лимфопения	- Фебрилна неутропения		- Имуно-алергична тромбоцитопения - Хемолитична анемия	- Автоимунна панцитопения
Нарушения на имунната система*	- Алергия/алергична реакция++				



Нарушения на метаболизма и храненето	- Анорексия - Хиперглицемия - Хипокалиемия - Хипернатриемия	- Дехидратацията	- Метаболитна ацидоза.		
Психични нарушения		- Депресия - Инсомния	- Нервност		
Нарушения на нервната система*	- Периферна сензорна невропатия - Сетивни смущения - Дисгеузия - Главоболие	- Виене на свят - Моторен неврит - Менингизъм		- Дизартрия - Синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS, или PRES)**(вж . точка 4.4)	
Нарушения на окото		- Конюнктивит - Зрителни нарушения		- Преходно намаляване на зрителната острота - Нарушения на зрителното поле - Неврит на зрителния нерв - Преходна загуба на зрение, обратима след прекратяване на лечението	
Нарушения на ухото и лабиринта			- Ототоксичност	- Глухота	
Съдови нарушения		- Хеморагия - Зачервяване на лицето (горещи вълни) - Дълбока венозна тромбоза - Хипертония			
Респираторни, гръдни и	- Диспнея - Кашлица	- Хълцане - Белодробна			



медиастинални нарушения	- Епистаксис	емболия		а-лна белодробна болест, понякога с фатален край - Белодробна фиброза**	
Стомашно-чревни нарушения*	- Гадене - Диария - Повръщане - Стоматит /Мукозит - Коремна болка - Запек	- Диспепсия - Гастро-езофагеален рефлукс - Стомашно-чревни кръвоизливи - Ректално кървене	- Илеус - Чревна обструкция	- Колит, вкл. диария, дължаща се на <i>Clostridium difficile</i> - Панкреатит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	- Нарушения на кожата - Алопеция	- Екسفолация на кожата (напр. синдрома „ръка-крак“) - Еритематозен обрив - Обрив - Хиперхидроза - Нарушения на ноктите			- Хиперсензитивен васкулит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	- Болки в гърба	- Артралгия - Болка в костите			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		- Хематурия - Дизурия - Анормална честота на уриниране			
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение	- Умора - Висока температура+ ++ - Астения - Болка - Реакция на мястото на инжектиране+ +++				
Изследвания	- Увеличение на черно-дробните	- Увеличение на креатинина в кръвта			



	ензими - Увеличение на алкална фосфатаза в кръвта - Увеличение на билирубина в кръвта - Увеличение на лактат дехидрогеназата в кръвта - Увеличение на теллото (адювантно лечение)	- Намаляване на телесното тегло (метастатично лечение)			
--	---	--	--	--	--

* Вижте подробния раздел по-долу

** Вж. точка 4.4.

+ Чести неутропеничен сепсис, включително с фатален изход.

++ Много чести алергии/алергични реакции, появяващи се предимно по време на инфузията, понякога с фатален край. Честите алергични реакции включват кожен обрив, особено уртикария, конюнктивит и ринит.

Чести анафилактични или анафилактоидни реакции, вкл. бронхоспазм, ангиоедем, хипотония, усещане за болка в гърдите и анафилактичен шок. Съобщава се за забавена реакция на свръхчувствителност към оксалиплатин, часове или дори дни след инфузията.

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

++++ Съобщена е реакция на мястото на инжектиране, включително локална болка, зачервяване, подуване и тромбоза. Екстравазацията може също да доведе до локална болка и възпаление, които може да бъдат тежки и да доведат до усложнения, включително и некроза, особено когато оксалиплатин се влива през периферна вена (вижте 4.4).

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система

Честота при пациента (%), по степен на заболяването

Оксалиплатин и 5-FU/FA 85 mg/m ² на всеки 2 седмци	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

Постмаркетингов опит с неизвестна честота

Хемолитично-уремичен синдром

Автоимунна панцитопения

Инфекции и инфестации



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

Постмаркетингов опит с неизвестна честота
Септичен шок, включително с фатален изход.

Нарушения на имунната система

Честота на алергични реакции при пациента (%), по степен на заболяването						
Оксалиплатин и 5FU/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

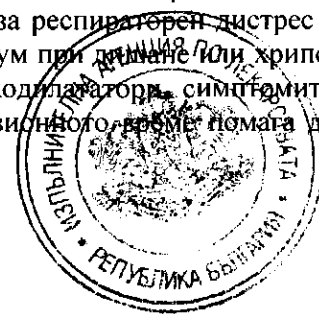
Ограничаваща дозата токсичност на оксалиплатин е неврологична. Представява сензорна периферна невропатия, характеризираща се с дизестезия и/или парестезия на крайниците, с или без крампи, често отключващи се от студа. Тези симптоми се появяват в до 95% от лекуваните пациенти. Продължителността на тези симптоми, които обикновено регресират между курсовете на лечение, се увеличава с броя на терапевтичните курсове.

В зависимост от продължителността на симптомите, появата на болка и/или функционални нарушения са индикации за корекция на дозата или дори за прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

Това функционално нарушение включва трудности при изпълнение на фини движения и е възможно следствие от сетивно увреждане. Рискът от появата на постоянни симптоми за кумулативна доза от 850 mg/m² (10 цикъла) е около 10 %, и 20 % за кумулативна доза от 1020 mg/m² (12 цикъла).

В по-голямата част от случаите, неврологичните признаци и симптоми се подобряват или изцяло изчезват след спиране на лечението. При адювантно лечение на рак на дебелото черво, 6 месеца след прекратяване на лечението 87% от пациентите са без или с леки симптоми. След проследяващ период до 3 години около 3% от пациентите имат или персистираща локализирана парестезия с умерена интензивност (2,3%), или парестезии, които могат да повлияят на функционалната активност (0,5%).

Съобщени са остри невросензорни прояви (вж. точка 5.3). Те започват няколко часа след прилагането и често се появяват при излагане на студ. Те обикновено се представят като преходни парестезии, дизестезия и хипоестезия. Остър синдром на фаринголарингеална дизестезия възниква в 1% до 2% от пациентите и се характеризира със субективните усещания за дисфагия и диспнея и/или чувство за задушаване без никакви обективни доказателства за респираторен дистрес (без цианоза или хипоксия) или ларингоспазъм или бронхоспазъм (без шум при дишане или хрипове). Въпреки че в такива случаи са прилагани антихистамини и бронходилататори, симптомите са бързо обратими, дори при липса на лечение. Удължаване на инфузионното време помага да се намали честотата на този синдром (вж. точка 4.4).



Понякога са наблюдавани други симптоми, които включват спазъм на челюстта/мускулни контракции-неволеви/мускулни потрепвания/миоклонус, нарушена координация/нарушена походка/атаксия/нарушения в равновесието, тежест в гърдите или гърлото/натиск/ дискомфорт/болка.

Освен това, дисфункция на черепно-мозъчни нерви може да се свърже с посочените по-горе събития или да се появи като изолирано събитие, като птоза, диплопия, афония/дисфония, дрезгав глас, понякога се описва като парализа на гласните струни, анормално усещане на езика или дизартрия, понякога се описва като афазия, тригеминална невралгия/лицева болка/болка в очите, намаляване на зрителната острота, нарушение на зрителното поле.

Съобщени са други неврологични симптоми по време на лечение с оксалиплатин, като дизартрия, загуба на дълбоки сухожилни рефлекс и симптом на Лермит. Съобщени са изолирани случаи на неврит на очния нерв.

Постмаркетингов опит с неизвестна честота Конвулсия

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Постмаркетингов опит с неизвестна честота Ларингоспазъм

Стомашно-чревни нарушения

Честота при пациента (%), по степен на заболяването

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

Показана е профилактика и/или лечение с мощни антиеметични продукти.

Дехидратация, паралитичен илеус, чревна непроходимост, хипокалиемия, метаболитна ацидоза и бъбречно увреждане може да бъдат причинени от тежка диария/повръщане, особено при комбинирането на оксалиплатин с 5-флуороурацил (вижте точка 4.4).

Хепато-билиарни нарушения

Много редки (< 1/10 000):

Чернодробен синусоидален обструктивен синдром, известен също като венооклузивна болест на черния дроб, или патологични прояви, свързани с подобни проблеми с черния дроб, включително пиелоза на черния дроб, нодуларна регенеративна хиперплазия, перисинусоидална фиброза. Клиничните прояви може да бъдат портална хипертония и/или повишени трансаминази.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Постмаркетингов опит с неизвестна честота Свръхчувствителен васкулит

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища



Много редки (< 1/10 000):

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

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, в Изпълнителната агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Не е известен антидот на оксалиплатин. В случаи на предозиране, може да се очаква влошаване на нежеланите реакции.

Лечение

Необходимо е наблюдение на хематологичните параметри, както и започване на симптоматично лечение.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични продукти, съединения на платина,
АТС код: L01XA03

Механизъм на действие

Оксалиплатин е активно вещество с антинеопластично действие, принадлежащо към класа 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.

Оксалиплатин притежава широк спектър както на цитотоксичност *in vitro*, така и на антитуморна активност *in vivo* в различни моделни туморни системи, включително и модели на човешки колоректален карцином. Оксалиплатин демонстрира активност също и върху различни устойчиви на цисплатин модели *in vitro* и *in vivo*.

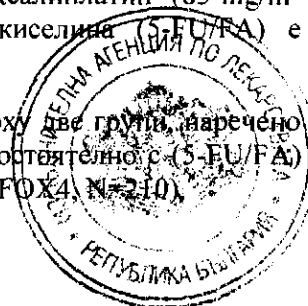
Синергично цитотоксично действие е наблюдавано в комбинация с 5-флуороурацил (5-FU) както *in vitro*, така и *in vivo*.

Изследвания върху механизма на действие на оксалиплатин, дори не напълно изяснен, показват, че биотрансформираните хидратирани продукти на оксалиплатин взаимодействат с ДНК, за да формират вътре- и междувъзвръжни напречни връзки, като в резултат се нарушава синтеза на ДНК, което води до цитотоксични и антитуморни ефекти.

Клинична ефикасност и безопасност

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

- Като терапия от първа линия, в сравнителното проучване от фаза III върху две групи, наречено EFC2962, при което са рандомизирани 420 пациенти, лекувани или самостоятелно с (5-FU/FA) (LV5FU2, N = 210), или с комбинация от оксалиплатин с (5-FU/FA) (FOLFOX4, N = 210).



- Върху предварително лекувани пациенти, в сравнителното проучване от фаза III върху 3 групи, наречено EFC4584, при което 821 пациенти, рефрактерни към комбинацията иринотекан (CPT-11) + 5-флуороурацил/фолинова киселина, са рандомизирани или на (5-FU/FA) самостоятелно (LV5FU2, N = 275), или на оксалиплатин като самостоятелен агент (N = 275) или на комбинация от Oxaliplatin с (5-FU/FA) (FOLFOX4, N = 271)

- И накрая, при неконтролирано проучване от фаза II, наречено EFC2964, което включва пациенти, рефрактерни към 5-флуороурацил/фолинова киселина самостоятелно, които са лекувани с оксалиплатин в комбинация с (5-FU/FA) (FOLFOX4, N = 57)

Двете рандомизирани клинични проучвания, EFC2962 за терапия от първа линия и EFC4584 при предварително лекувани пациенти, показват значително по-висока степен на отговор и удължена преживяемост без прогресиране (PFS)/време до прогресиране (TTP) в сравнение с пациенти, лекувани само с (5-FU/FA). В проучване EFC4584, проведено върху предварително лекувани рефрактерни пациенти, разликата в средната обща преживяемост (OS) между комбинацията на оксалиплатин спрямо 5-FU/FA не е статистическа значима.

Степен на отговор при FOLFOX4 спрямо LV5FU2

Степен на отговор, % (95% CI) независимо рентгенологично изследване ITT анализ	LV5FU2	FOLFOX4	Оксалиплатин самостоятелно
Лечение от първа линия EFC2962 Оценка на отговора на всеки 8 седмици	22 (16-27)	49 (42-56)	НП*
	p-стойност = 0,0001		
Предварително лекувани пациенти EFC4584 (рефрактерни към CPT-11 + 5-FU/ FA) Оценка на отговора на всеки 6 седмици	0,7 (0,0-2,7))	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2- 3,2)
	P-стойност < 0,0001		
Предварително лекувани пациенти EFC2964 (рефрактерни към 5-FU/ FA) Оценка на отговора на всеки 12 седмици	НП*	23 (13-36)	НП*

* НП: Неприложимо

Средна преживяемост без прогресиране (PFS) / Средно време до прогресиране (TTP)

FOLFOX4 спрямо LV5FU2

Средно PFS/TTP, месеци (95% CI) независимо рентгенологично изследване ITT анализ	LV5FU2	FOLFOX4	Оксалиплатин самостоятелно
Лечение от първа линия EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	НП*
	Лог-ранк p-стойност = 0,0003		
Предварително лекувани пациенти EFC4584 (TTP) (рефрактерни към CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)



	Лог-ранк р-стойност < 0,0001		
Предварително лекувани пациенти EFC2964 (рефрактерни към 5-FU/FA)	НП*	5,1 (3,1-5,7)	НП*

* НП: Неприложимо

Средна обща преживяемост (OS) при FOLFOX4 спрямо LV5FU2

Средна OS, месеци (95% CI) ITT анализ	LV5FU2	FOLFOX4	Оксалиплатин самостоятелно
Лечение от първа линия EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	НП*
	Лог-ранк р-стойност = 0,12		
Предварително лекувани пациенти EFC4584* (рефрактерни към CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3 - 9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Лог-ранк р-стойност = 0,09		

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

* НП: Неприложимо

От предварително лекуваните пациенти (EFC4584), които са имали симптоми на изходно ниво, при по-висок дял от тези, лекувани с оксалиплатин и 5-FU/FA, се наблюдава значимо подобрение на свързаните с болестта симптоми, в сравнение с тези, лекувани само с 5-FU/FA (27,7% с/у 14,6%, p=0,0033).

При нелекуваните предварително пациенти (EFC2962) няма статистически значима разлика между двете групи на лечение по отношение на някой от показателите за качество на живот. Показателите за качество на живот обаче като цяло са по-добри в контролната група за измерване на глобалния здравен статус и болка, но по-лоши в групата на оксалиплатин по отношение на гадене и повръщане.

За адювантно лечение е проведено сравнителното проучване MOSAIC (EFC3313) от фаза III, при което 246 пациенти (899 в стадий II/ Dukes B2 и 1347 в стадий III/Dukes C) след пълна резекция на първичния тумор на дебелото черво, са били рандомизирани или на 5-FU/FA самостоятелно (LV5FU2, N = 1123 (B2/C) = 448/675) или на комбинация на оксалиплатин и 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 1123 (B2/C) = 451/672)

EFC 3313 3-годишна средна преживяемост (ITT анализ)* на общата популация

Лекувана група	LV5FU2	FOLFOX4
----------------	--------	---------



Процент на 3-годишна средна преживяемост (95 % CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Съотношение на риска (95 % CI)	0,76 (0,64-0,89)	
Стратифициран лог-ранк тест	p=0,0008	

* средно проследяване в продължение на 44,2 месеца (всички пациенти са проследявани най-малко 3 години)

Проучването показва значително общо предимство в 3-годишната преживяемост без прояви на заболяването за комбинацията от оксалиплатин и 5-FU/FA (FOLFOX4) спрямо 5-FU/FA самостоятелно (LV5FU2).

EFC 3313 3-годишна средна преживяемост (ITT анализ)* според стадия на заболяването

Стадий на пациента	Стадий II (Dukes)		Стадий III (Dukes)	
Лекувана група	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Процент на преживяемост до 3 години без прояви на болестта (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 риска (95 % CI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Лог ранк тест	P=0,151		P=0,002	

* средно проследяване от 44,2 месеца (всички пациенти са проследявани най-малко 3 години)

Обща преживяемост (ITT анализ)

По време на анализа на 3-годишната преживяемост без прояви на заболяването, което е първичен критерий за оценка на проучването MOSAIC, 85,1% от пациентите са били все още живи в групата FOLFOX4 спрямо 83,8% в групата LV5FU2. Това води до общо намаление на смъртността от 10% в полза на FOLFOX4, без да е статистически значимо (коефициент на риска = 0,90).

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

Педиатрична популация

Монотерапия с оксалиплатин е оценена в педиатрична популация в 2 проучвания от фаза I (69 пациенти) и 2 проучвания от фаза II (166 пациенти). Лекувани са общо от 235 педиатрични пациенти (възраст от 7 месеца до 22 години) със солидни тумори. Ефективността на монотерапията с оксалиплатин в лекуваната педиатрична популация не е установена. Двете проучвания от фаза II са прекратени поради липса на повлияване на тумора.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция и разпределение



Фармакокинетичните параметри на отделните активни метаболити не са определени. Фармакокинетичните параметри на ултрафилтруемата фракция на платината, представляваща смес от всички несвързани - активни и неактивни, съединения на платината след двучасова инфузия на оксалиплатин при доза 130 mg/m² на всеки три седмици за 1 до 5 цикъла и оксалиплатин при доза 85 mg/m² на всеки две седмици за 1 до 3 цикъла са както следва:

Обобщение на фармакокинетични параметри на ултрафилтруемата фракция на платина след многократни дози оксалиплатин 85 mg/m² на всеки две седмици или при 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

Средни стойности за AUC₀₋₄₈, и C_{max}, получени при цикъл 3 (85 mg/m²) или цикъл 5 (130 mg/m²).

Средни стойности за AUC, V_{ss} и CL, получени при цикъл 1.

Стойности за C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} и CL, получени чрез некомпартментен анализ.

t_{1/2α}, t_{1/2β}, и t_{1/2γ}, са определени чрез компартментен анализ (цикли 1-3 комбинирани).

В края на 2-часова инфузия, 15% от приетата платина се намира в системната циркулация, останалите 85% се разпределят бързо в тъканите или се елиминират с урината. Необратимото свързване с червените кръвни клетки и плазмата води до време на полуживот, сравнимо с този на матрикса - естественото време за регенерация на червените кръвни клетки и албумина в серума. Не се наблюдава комулиране в плазмения ултрафилтрат след доза от 85 mg/m² на всеки две седмици или 130 mg/m² на всеки три седмици и стационарна концентрация е постигната през първия цикъл в този матрикс. Интер- и интраиндивидуалната вариабилност обикновено е ниска.

Биотрансформация

Биотрансформацията *in vitro* се счита за резултат от неензимното разграждане и няма данни за метаболизиране на диаминоциклохексановия (DACH) пръстен чрез цитохром P450.

Оксалиплатин претърпява интензивна биотрансформация в организма и не се открива като непроменено активно вещество в плазмения ултрафилтрат в края на 2-часова инфузия. Няколко цитотоксични биотрансформационни продукти, включително монохлоро-, дихлоро- и диакво-DACH платинови продукти, са идентифицирани в системната циркулация заедно с редица неактивни конюгати на по-късни етапи.

Елиминиране

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

На 5-тия ден около 54% от общата доза се открива в урината и <3% във фекалите.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане



Ефектът на увреждането на бъбреците върху отделянето на оксалиплатин е проучен при пациенти с различна степен на функция на бъбреците. 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 от 65mg/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 в плазмения ултрафилтрат (PUF) на AUC за платина, в AUC/доза, както и намаляване на общия и бъбречния CL и Vss 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 значително корелира с 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 Vss 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 леко, с 57% при умерено и със 79% при тежко бъбречно увреждане в сравнение с пациентите с нормална функция.

Бъбречният клирънс на платината 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 пациентите с нормална функция.

Наблюдава се увеличение в бета полуживота на платината в PUF с увеличаване на степента на бъбречно увреждане, главно в тежката група. Въпреки малкия брой на пациентите с тежка бъбречна дисфункция, тези данни се отнасят за пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и трябва да бъдат взети под внимание при предписване на оксалиплатин при пациенти с увреждане на бъбреците (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Таргетните органи, идентифицирани в предклинични видове (мишки, плъхове, кучета и/или маймуни) в проучвания с еднократна и многократна доза са костен мозък, храносмилателна система, бъбреци, тестиси, нервна система и сърце. Органната токсичност при животни е сходна с тази, предизвикана от други съдържащи платина лекарствени продукти и ДНК-увреждащи цитотоксични лекарствени продукти, използвани при лечението на злокачествени заболявания при хора, с изключение на ефектите върху сърцето. Ефектите върху сърцето се наблюдават само при кучета и включват електрофизиологични нарушения с летално камерно мъждеене. Кардиотоксичността се приема като специфична за кучето, не само защото се наблюдава единствено при него, но и защото идентични дози, предизвикващи летална кардиотоксичност при кучета (150 mg/m²), се понасят добре от хората. Предклинични проучвания с използване на плъхови сетивни неврони сочат, че острите невросензорни симптоми, свързани с оксалиплатин, може да включват и взаимодействие с волтаж-зависимите Na⁺ канали.

Оксалиплатин е мутагенен и кластогенен при тестове, проведени с бозайници, и проявява ембрио-фетална токсичност при плъхове. Оксалиплатин се счита за потенциален канцероген, въпреки че канцерогенни изследвания не са провеждани.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Разреденият лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в същия инфузионен сак или инфузионна линия. Съгласно указанията за употреба, описани в точка 6.6, оксалиплатин може да бъде прилаган заедно с фолинова киселина (FA) с помощта на Y-образно разклонение на системата.

- ДА НЕ СЕ смесва с алкални лекарствени продукти или разтвори, по-специално с 5-флуороурацил (5FU), с разтвори на фолинова киселина (FA), съдържащи трометамол като помощно вещество и соли на трометамол с други активни вещества. Алкални лекарства или разтвори влияят неблагоприятно на стабилността на оксалиплатин (вж. точка 6.6).
- ДА НЕ СЕ разрежда оксалиплатин с физиологичен разтвор или други разтвори, съдържащи хлориди (включително калциев, калиев или натриев хлорид).
- ДА НЕ СЕ смесва с други лекарствени продукти в същия инфузионен сак или инфузионна линия (виж точка 6.6 за инструкции за едновременно приложение с фолинова киселина).
- ДА НЕ СЕ използва инжекционно оборудване, съдържащо алуминий.

6.3 Срок на годност

4 години

След разреждане в 5% (50 mg/ml) разтвор на глюкоза, химическата и физическа стабилност при употреба е доказана за 24 часа при 2 - 8 °C и в продължение на 6 часа при 25 °C.

От микробиологична гледна точка, инфузионният разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение до употребата му са отговорност на потребителя и нормално не би трябвало да превишават 24 часа при 2 ° до 8 °C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Съклен флакон (тип I) от 10 ml, 20 ml или 40 ml, с хлорбутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка.

Големина на опаковката:

Опаковка с един флакон с 10 ml концентрат за инфузионен розтвор

Опаковка с един флакон с 20 ml концентрат за инфузионен розтвор

Опаковка с един флакон с 40 ml концентрат за инфузионен розтвор

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Както и при други потенциално токсични съединения, трябва да се внимава при работа и приготвяне на разтворите на оксалиплатин.

Указания за работа



Работата на медицинския персонал с това цитотоксично вещество изисква особено внимание, гарантиращо защитата на приготвящия и околните.

Приготвянето на инжекционни разтвори на цитотоксичните продукти трябва да се извършва от персонал от обучени специалисти с познания за използвания лекарствен продукт, в условия, които гарантират целостта на лекарствения продукт, защитата на околната среда и, по-специално, защитата на персонала, работещ с лекарствени продукти в съответствие с политиката на болницата. За тази цел се изисква осигуряване на специална зона за приготвяне. Забранено е да се пуши, яде или пие в тази зона.

Персоналът трябва да е подсигурен с подходящи материали за работа, по-специално с престилки с дълъг ръкав, защитни маски, шапки, очила, стерилни ръкавици за еднократна употреба, защитни покривала за работната зона, контейнери и торби за събиране на отпадъците.

С екскрети и повърнат материал трябва да се борави внимателно.

Бременните жени трябва да бъдат предупредени да избягват работа с цитотоксични агенти.

Всеки счулен флакон трябва да бъде третиран със същите предпазни мерки и оценяван като опасен отпадък. Замърсените отпадъци трябва да бъдат съхранявани в твърди съдове, етикетирани по подходящ начин. Вижте по-долу глава „Унищожаване“.

Ако оксалиплатин, като концентрат или разтвор за инфузия, влезе в контакт с кожата или лигавиците, измийте незабавно и обилно с вода.

Специални препоръки на приложение

- ДА НЕ СЕ използва инжекционно оборудване, съдържащо алуминий.
- ДА НЕ СЕ прилага неразреден.
- За разреждател да се използва само 5% (50 mg/ml) инфузионен разтвор на глюкоза. ДА НЕ СЕ разрежда за инфузия с натриев хлорид или разтвори, съдържащи хлориди.
- ДА НЕ СЕ смесва с други лекарствени продукти в един и същ инфузионен сак и ДА НЕ СЕ прилага едновременно от една и съща инфузионна линия.
- ДА НЕ СЕ смесва с алкални лекарствени продукти или разтвори, по-специално 5-флуороурацил (5-FU), разтвори на фолинова киселина (FA), съдържащи трометамол като помощно вещество и соли на трометамол с други активни вещества. Алкални лекарства или разтвори влияят неблагоприятно на стабилността на оксалиплатин.

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

Интравенозна инфузия на оксалиплатин 85 mg/m² в 250 ml до 500 ml 5% (50 mg/ml) разтвор на глюкоза се дава едновременно с интравенозна инфузия на фолинова киселина (FA) в 5% (50 mg/ml) разтвор на глюкоза в продължение на 2-6 часа, с помощта на Y-образно разклонение на линията, поставена непосредствено преди мястото на вливане.

Тези два лекарствени продукта не трябва да се смесват в един и същ инфузионен сак. Фолиновата киселина не трябва да съдържа трометамол като помощно вещество и трябва да се разрежда само с 5% (50 mg/ml) изотоничен разтвор на глюкоза, и в никакъв случай с алкални разтвори, разтвор на натриев хлорид или съдържащи хлориди разтвори.

Инструкция за използване с 5-флуороурацил

Оксалиплатин трябва винаги да се прилага преди флуоропиридинните, т.е. 5-флуороурацил (5-FU). След прилагане на оксалиплатин, промийте линията и след това приложете 5-флуороурацил (5-FU).

Разреждане за интравенозна инфузия



Изтеглете необходимото количество концентрат от флакона(ите) и разредете с 250 ml до 500 ml 5% (50 mg/ml) разтвор на глюкоза за постигане на концентрация на оксалиплатин между 0,20 mg/ml и 0,70 mg/ml.

Диапазонът, в който е изследвана физико-химичната стабилност на оксалиплатин, е между 0,20 mg/ml и 2,0 mg/ml.

Приложете чрез интравенозна инфузия.

След разреждане с 5% (50 mg/ml) разтвор на глюкоза, химическата и физическа стабилност при употреба е доказана за 24 часа при 2 - 8 °C и в продължение на 6 часа при 25 °C.

От микробиологична гледна точка, подготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва веднага.

Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение до употребата му са отговорност на потребителя и нормално не би трябвало да превишават 24 часа при 2 °C до 8 °C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Проверете разтвора визуално преди употреба. Трябва да се използват само бистри разтвори без частици.

Лекарственият продукт е само за еднократна употреба. Всички неизползвани количества инфузионен разтвор трябва да се изхвърлят (вж. глава „Унищожаване“ по-долу).

НИКОГА не използвайте натриев хлорид или разтвори, съдържащи хлориди, за разреждане.

Тествана е съвместимостта на инфузионния разтвор на оксалиплатин с PVC-инжекционни системи.

Инфузия

Приложението на оксалиплатин не изисква предварителна хидратация.

Оксалиплатин се разрежда с 250 ml до 500 ml 5% (50 mg/ml) разтвор на глюкоза за постигане на концентрация не по-ниска от 0,20 mg/ml, и трябва да се въведе чрез инфузия в централен венозен път или периферна вена в продължение на 2 до 6 часа. Когато оксалиплатин се прилага с 5-флуороурацил (5-FU), инфузията на оксалиплатин трябва да предхожда приложението на 5-флуороурацил (5-FU).

Унищожаване

Неизползваните количества от лекарствения продукт, както и всички материали, които са били използвани за разреждане и въвеждане, трябва да бъдат унищожени според стандартните болнични процедури за цитотоксични вещества в съответствие с местните изисквания, свързани с унищожаване на опасни отпадъци.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Булгермед ВЕ ООД
ул. Бистришко шосе №7
1756 София
България

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20170376

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: Декември 2017 г.



Дата на последно подновяване: {ДД месец ГГГГ г.}

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август 2022 г.

