

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оксалиплатин Акорд 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор.
Oxaliplatin Accord 5 mg/ml concentrate for solution for infusion

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20120332
Разрешение №	69943
ВГ/МА/МР -	24-09-2025
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 5 mg оксалиплатин (*oxaliplatin*).

10 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 50 mg оксалиплатин (*oxaliplatin*).

20 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 100 mg оксалиплатин (*oxaliplatin*).

40 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 200 mg оксалиплатин (*oxaliplatin*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Прозрачен, безцветен разтвор, без видими частици, с рН в диапазона между 3,5 и 6,5 и осмоларитет от 125 mOsm/l до 175 mOsm/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

- Адювантно лечение на карцином на дебелото черво, стадий III (Duke стадий C), след пълна резекция на първичния тумор.
- Лечение на метастатичен колоректален карцином.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приготвянето на инжекционни разтвори на цитотоксични агенти трябва да се извършва от обучен специализиран персонал с познания за използваните лекарствени продукти, при условия, които гарантират целостта на лекарствения продукт, опазването на околната среда и по-специално защитата на персонала, работещ с лекарствени продукти, съгласно политиката на болницата. Изисква зона се за приготвяне, обособена за тази цел. Забранено е да се пуши, яде или пие в тази зона (вижте точка 6.6).

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

Дозировката трябва да се коригира в зависимост от поносимостта (вж. точка 4.4).



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

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

Оксалиплатин концентрат за инфузионен разтвор 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.

Специални популации

- 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, препоръчителната доза оксалиплатин е 85 mg/m² (вж. точка 4.4 и 5.2).

- Чернодробно увреждане

В проучване от фаза I, включващо пациенти с различни степени на чернодробно увреждане, честотата и сериозността на хепато-билиарните нарушения явно са свързани с прогресирането на заболяването и влошени изследвания на чернодробната функция в изходно ниво. По време на клинично разработване не е извършвано специфично адаптиране на дозата при пациенти с отклонения в чернодробните функционални тестове.

- Пациенти в старческа възраст:

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

- Педиатрични пациенти:

Няма съотносимо показание за приложението 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 концентрат за инфузионен разтвор се въвежда чрез интравенозна инфузия.

Приложението на оксалиплатин концентрат за инфузионен разтвор не изисква хиперхидратация.

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

В случай на екстравазация, приложението трябва да се прекъсне веднага.



Указания за употреба:

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

4.3 Противопоказания

Оксалиплатин е противопоказан при пациенти, които:

- имат анамнеза за свръхчувствителност към оксалиплатин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- кърмят;
- имат супресия на костния мозък преди започване на първия курс, което се установява от броя на неутрофилите $<2 \times 10^9/l$ и/или на тромбоцитите $<100 \times 10^9/l$ при изследване на изходните стойности;
- имат периферна сензитивна невропатия с функционално увреждане преди първия курс на лечение;
- имат тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс по-малък от 30 ml/min) (вж. точка 5.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Оксалиплатин концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага само в специализирани отделения по онкология и да се прилага под наблюдението на опитен онколог.

Бъбречно увреждане

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

Реакции на свръхчувствителност

Необходимо е да се осигури специално проследяване на пациентите с данни за алергични реакции към други лекарствени продукти, съдържащи платина. В случай на анафилактични реакции, инфузията трябва веднага да се прекъсне и да се започне подходящо симптоматично лечение. Повторното приложение на оксалиплатин при такива пациенти е противопоказано. Реакции на кръстосана чувствителност, понякога фатални, са били съобщавани при всички съединения на платина.

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

Неврологични симптоми

Необходим е строг контрол относно появата на симптоми на неврологична токсичност при оксалиплатин, особено при едновременно приложение с други лекарствени продукти със специфична невротоксичност. Неврологичен преглед трябва да се провежда преди всяко приложение и периодически след това.

При пациенти, които развият остра ларинго-фарингеална дизестезия (вж. точка 4.8) по време на



или няколко часа след 2-часовата инфузия, следващата инфузия на оксалиплатин трябва да се проведе с продължителност над 6 часа.

Периферна невропатия

Ако възникнат неврологични симптоми (парестезии, дизестезии), последващото коригиране на дозите на оксалиплатин трябва да се основава на продължителността и тежестта на тези симптоми, както следва:

- В случай че 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).
- В случай на парестезии с функционални нарушения, персистираща до следващия цикъл, приложението на оксалиплатин трябва да бъде преустановено.
- При отзвучаване на симптомите след спиране на лечението с оксалиплатин, може да се обмисли възобновяване 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 могат да персистират в продължение на повече от 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 комбинация с друга химиотерапия. RPLS е рядко, обратимо, бързо развиващо се неврологично състояние, което може да включва епилептични 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 MRI (ядрено-магнитен резонанс).

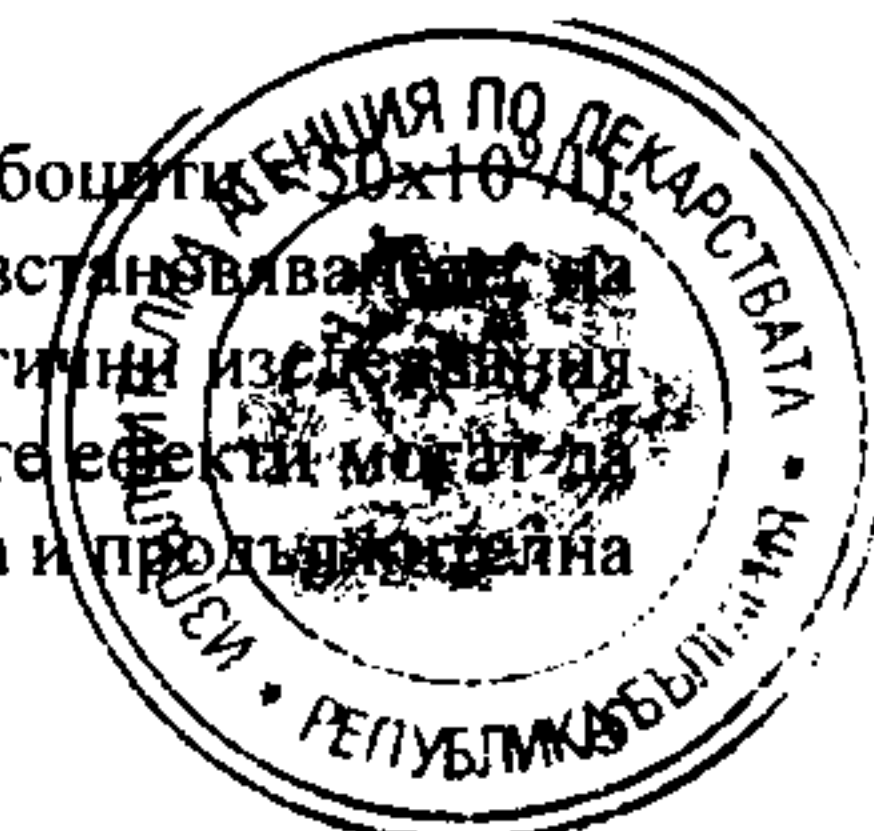
Гадене, повръщане, диария, дехидратация и хематологични промени

Гастроинтестиналната токсичност, индуцирана от оксалиплатин, която се проявява с гадене и повръщане, задължително изисква профилактична и/или терапевтична антиеметична терапия (вж. точка 4.8).

Дехидратация, паралитичен илеус, интестинална оклузия, хипокалиемия; метаболитна ацидоза и увреждане на бъбречната функция могат да бъдат провокирани от тежка диария и/или повръщане, особено при комбинацията на оксалиплатин с 5-флуороурацил.

При лечение с оксалиплатин са съобщени случаи на чревна исхемия, включително с фатален изход. В случай на чревна исхемия, лечението с оксалиплатин трябва да бъде преустановено и да се предприемат подходящи мерки (вж. точка 4.8).

При отчитане на хематологична токсичност (неутрофили $<1,5 \times 10^9/l$ или тромбоцити $<50 \times 10^9/l$) провеждането на следващия курс на лечение трябва да се отложи до възстановяване на приемливи хематологични стойности. Трябва да се проведат пълни хематологични изследвания преди началото на лечението и преди всеки следващ курс. Миелосупресивните ефекти могат да бъдат адитивни към тези на съпътстващата химиотерапия. Пациентите с тежка и продължителна



миелосупресия са изложени на висок риск от инфекциозни усложнения. Сепсис, неутропеничен сепсис и септичен шок, включително с фатален изход, са били съобщавани при пациенти, лекувани с оксалиплатин (вижте точка 4.8). Ако настъпи някое от тези събития, лечението с оксалиплатин трябва да се преустанови.

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

При поява на мукозит/стоматит със или без неутропения, последващото лечение с оксалиплатин се отлага до възстановяване до степен 1 или по-малко и/или докато броят на неутрофилите достигне $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

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

В случай че е налице диария 4-та степен, 3-4-та степен неутропения (неутрофили $<1,0 \times 10^9/l$), фебрилна неутропения (треска с неизвестен произход без клинично или микробиологично документирана инфекция с абсолютен брой неутрофили $<1,0 \times 10^9/l$, температура $> 38,3^\circ C$ или температура $> 38^\circ C$, поддържана в продължение на повече от един час) или 3-4-та степен тромбоцитопения (тромбоцити $<50 \times 10^9/l$), дозата на оксалиплатин трябва да се намали от 85 на 65 mg/m² (метастатично лечение) или на 75 mg/m² (адювантно лечение) като допълнително се коригира и дозата на 5-флуороурацил.

Респираторни нарушения

В случай на неясни респираторни симптоми, като непродуктивна кашлица, диспнея, 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 (вж. точка 4.8).

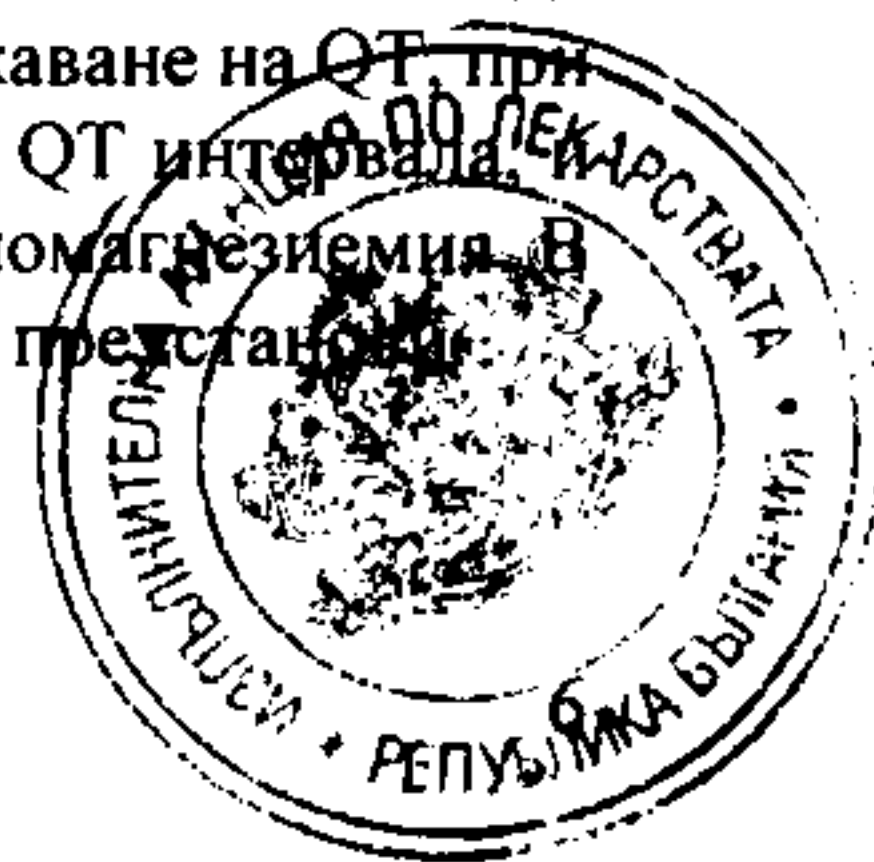
Нарушения на кръвта

Хемолитично-уремичният синдром (HUS) е животозастрашаваща нежелана реакция (с неизвестна честота). Оксалиплатин трябва да се преустанови при първите признаци на всяко доказателство за микроангиопатична хемолитична анемия, като бързо падане на нивото на хемоглобина със съпътстваща тромбоцитопения, повишаване на серумния билирубин, серумния креатинин, кръвна урея азот, или LDH. Бъбречната недостатъчност може да бъде необратима при спиране на лечението и може да има необходимост от диализа.

Във връзка с лечение с оксалиплатин се съобщава за дисеминирана интраваскуларна коагулация (DIC), включително с фатален изход. Ако е налице DIC, лечението с оксалиплатин трябва да се преустанови и да се приложи подходящо лечение (вж. точка 4.8). Пациентите със заболявания, предразполагащи към DIC, като инфекция, сепсис и др., трябва да бъдат подложени на специално наблюдение.

Удължаване на QT интервала

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



Рабдомиолиза

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

Стомашно-чревни язви/стомашно-чревен кръвоизлив и перфорация

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

Чернодробни нарушения

В случай на отклонения в резултатите на чернодробните функционални тестове, на спленомегалия или портална хипертония, които очевидно не се дължат на чернодробни метастази, трябва да се имат предвид много редки случаи на чернодробни съдови нарушения, причинени от лекарството.

Имуносупресивни ефекти/Повишена чувствителност към инфекции

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

Контрацепция при мъже и жени с детероден потенциал

Поради генотоксичните ефекти на оксалиплатин, по време и след прекратяване на лечението трябва да се вземат подходящи контрацептивни мерки.

Като се има предвид дългата продължителност на елиминиране на продукта (вж. точка 5.2), се препоръчва като предпазна мярка контрацепцията да продължи 15 месеца след спиране на лечението при жени в детеродна възраст и 12 месеца след спиране на лечението при мъже (вж. точка 4.6).

Фертилитет

Мъжете трябва да бъдат посъветвани относно съхраняване на сперма преди лечението, тъй като оксалиплатин може да причини безплодие, което може да бъде необратимо (вижте 4.6).

Други предупреждения:

Когато оксалиплатин се прилага по интраперитонеален път (приложение извън показания път на въвеждане), може да настъпи перитонеален кръвоизлив.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При пациенти, на които е приложена еднократна доза 85 mg/m² оксалиплатин, непосредствено преди прилагането на 5-флуороурацил, не се установява промяна в стойностите на експозиция на 5-флуороурацил.



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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени в детеродна възраст

Поради потенциалните генотоксични ефекти на оксалиплатин, трябва да се вземат подходящи контрацептивни мерки по време и след прекратяване на лечението.

Като се има предвид продължителното елиминиране на продукта (вж. точка 5.2), се препоръчва като предпазна мярка контрацепцията да продължи 15 месеца след спиране на лечението при жени в детеродна възраст и 12 месеца след спиране на лечението при мъже.

Бременност

До момента няма налична информация относно безопасната употреба на оксалиплатин при бременни жени. В проучвания при животни е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Оксалиплатин не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацептивни мерки.

Приложението на оксалиплатин трябва да се има предвид само след запознаване на пациентката по подходящ начин с риска за плода, и с нейното съгласие.

Кърмене

Няма проучвания относно екскрецията в кърмата. Кърменето е противопоказано по време на лечение с оксалиплатин.

Фертилитет

Оксалиплатин може да има антифертилен ефект (вижте точка 4.4). След лечение с оксалиплатин, пациентките, планиращи бременност, се съветват да потърсят генетична консултация. Мъжете трябва да бъдат консултирани относно съхранение на сперма преди лечението, тъй като оксалиплатин може да причини безплодие, което може да бъде необратимо (вж. точка 4.4).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

Аномалии в зрението, в частност преходна загуба на зрение (обратима след прекратяване на терапията) може да засегнат способността на пациентите да шофират и да работят с машини. Следователно, пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалния ефект. Тези лекарствени реакции върху способността за шофиране или работа с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често наблюдаваните 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 (остри, дозо-кумулятивни периферни сензорни невропатии). Най-общо тези странични реакции са по-чести и по-тежки при прилагането на оксалиплатин в комбинация с 5-FU/FA, отколкото самостоятелно при самостоятелното прилагане на 5-FU/FA.

Табличен списък на нежеланите реакции

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

Честотите в тази таблица са определени при използване на следните критерии: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Допълнителна информация е дадена след таблицата.

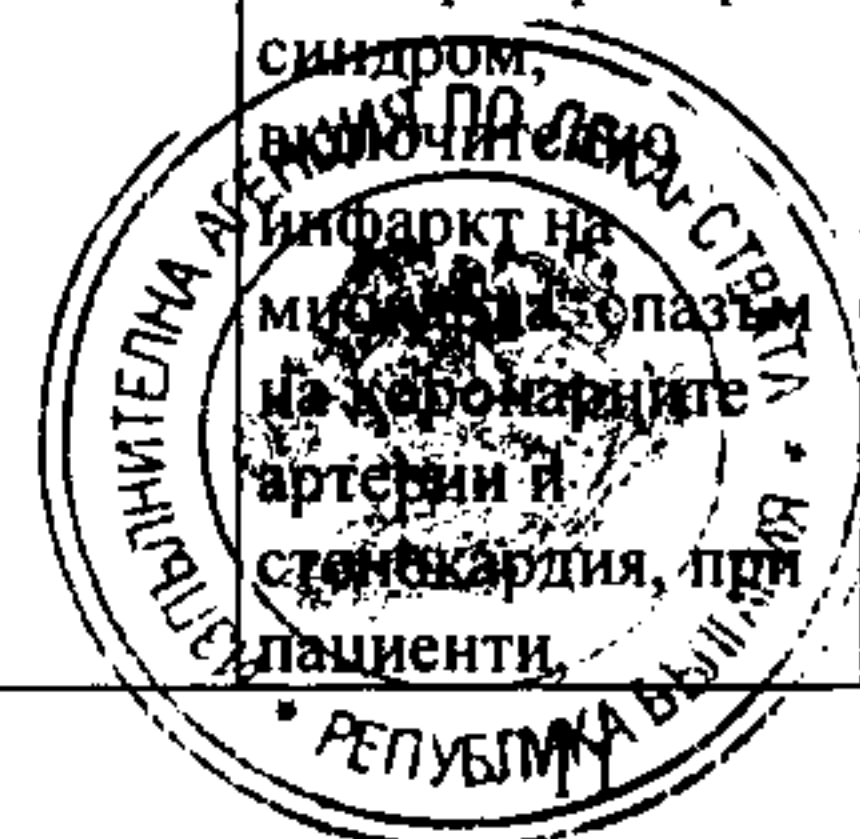
MedDRA Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Изследвания	- Повишени чернодробни ензими - Повишена серумна алкална фосфатаза - Повишение на серумния билирубин - Повишена лактатдехидрогеназа в кръвта - Увеличаване на теглото (адювантно лечение)	- Повишение на серумния креатинин - Загуба на тегло (метастатично лечение)				
Нарушения на кръвта и лимфната система*	- Анемия - Неутропения - Тромбоцитопения - Левкопения - Лимфопения	- Фебрилна неутропения⁺		- Имуноалергична тромбоцитопения - Хемолитична анемия*** - Дисеминирана вътресъдова коагулация (DIC), включително с фатален изход (вж. точка 4.4)		- Хемолитично-уремичен синдром - Автоимунна панцитопения - Панцитопения - Вторична левкемия
Нарушения на нервната система*	- Периферни сензорни невропатии	- Замайване - Моторен неврит - Менингизъм		- Дизартрия - Синдром на обратима постериорна		- Кръвотечение - Стомашно-чревна хеморагия



	- Сетивни нарушения - Дисгеузия - Главоболие			левкоенцефалопатия (RPLS или PRES) (вж. точка 4.4)		мозъчно-съдово нарушение
Нарушения на очите		- Конюнктивит - Зрителни нарушения		- Временно отслабване на зрителната острота - Нарушения на зрителното поле - Неврит на очния нерв - Преходна загуба на зрение, обратима след прекратяване на лечението		
Нарушения на ухото и лабиринта			-Ототоксичност	- Глухота		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	- Диспнея - Кашлица - Епистаксис	- Хълцане - Белодробен емболизъм		- Интерстициална белодробна болест, понякога фатална - Белодробна фиброза**		- Ларингоспазм - Пневмония и бронхопневмония, включително с летален изход
Стомашно-чревни нарушения*	- Гадене - Диария - Повръщане - Стоматит/Мукозит - Болка в корема - Запек	- Диспепсия - Гастро-езофагиален рефлукс - Стомашно-чревен кръвоизлив - Ректален кръвоизлив	- Илеус - Интестинална обструкция	- Колит, вкл. диария, причинена от <i>Clostridium difficile</i> - Панкреатит		- Чревна исхемия, включително с фатален изход (вж. точка 4.4) - Гастроинтестинална язва и перфорация, които могат да бъдат фатални (вж. точка 4.4) - Езофагит
Хепатобилиарни нарушения					-Синдром на чернодробна синусоидална обструкция, известна също като венооклузивна болест на черния дроб или патологични манифестации, свързани с чернодробни нарушения, като пелиозис хепатис, нодуларна регенеративна хиперплазия, перисину-	Фокална нодуларна хиперплазия



					соидална фиброза -Портална хипертония и/или повишени трансаминази	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		-Хематурия - Дизурия - Честа и абнормна микция			-Остра тубулна некроза, остър интертици- ален нефрит и остра бъбречна недоста- тъчност	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	- Кожни нарушения - Алопеция	- Белене на кожата (т.е. ръка-крак синдром) -Еритематозен обрив - Обрив Хиперхидроза - Увреждане на ноктите				-Хиперсензи- тивен васкулит
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна та тъкан	- Болка в гърба	- Артралгия - Болка в костите				-Рабдомиолиза, включително с фатален изход, вж.точка 4.4
Нарушения на метаболизма и храненето	- Анорексия - Хипергликемия - Хипокалиемия - Хипернатриемия	- Дехидратация -Хипокалцие- мия	- Метаболитн а ацидоза			
Инфекции и инфекстации*	- Инфекция	- Ринит - Инфекция на горните дихателни пътища - Неутропени- чен сепсис	-Сепсис ⁺			-Септичен шок, включително случаи с летален изход
Сърдечни нарушения						-Удължаване на QT интервала, може да доведе до камерни аритмии, включително Torsade de Pointes, което може да бъде фатално (вж. точка 4.4) -Остър коронарен синдром, включително инфаркт на миокарда, опазан на коронарните артерии и стенокардия, при пациенти.



						лекувани с оксалиплатин в комбинация с 5- FU и бевацизумаб
Съдови нарушения		- Кръвоизлив - Зачервяване - Дълбока венозна тромбоза - Хипертония				
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	- Отпадналост - Треска ⁺⁺⁺ - Астения - Болка - Реакция на мястото на инжектиране ⁺⁺⁺⁺					
Нарушения на имунната система*	- Алергия/ алергична реакция ⁺⁺					
Психични нарушения		- Депресия - Безсъние	- Нервност			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		- Падане				

* Вижте подробния раздел по-долу

** Вж. точка 4.4

*** Микроангиопатична хемолитична анемия, свързана с хемолитично-уремичен синдром (ХУС) или хемолитична анемия с положителен тест на Coombs (вж. точка 4.4)

+ Често неутропеничен сепсис, включително с фатален изход.

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

Чести анафилактични или анафилктоидни реакции, вкл. бронхоспазъм, ангиоедем, хипотония, усещане за болка в гърдите и анафилактичен шок. Също така с оксалиплатин се съобщава за забавена свръхчувствителност, часове или дори дни след инфузията.

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

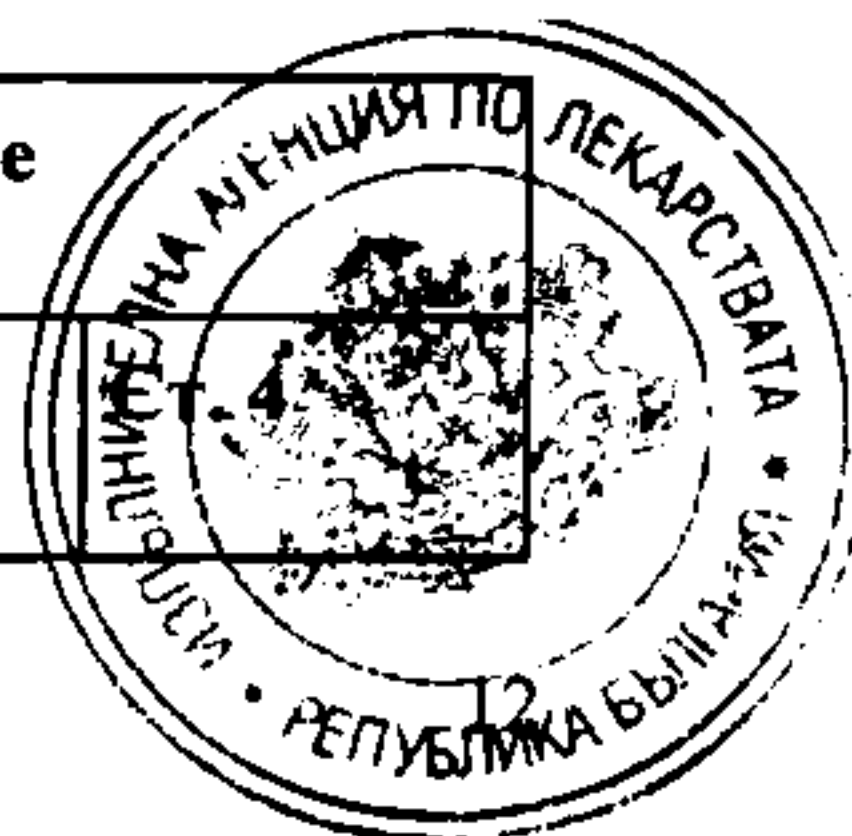
++++ Съобщени са реакции на мястото на инжектиране, включително локална болка, зачервяване, подуване и тромбоза. Екстравазацията може да доведе до локална болка и възпаление, които могат да бъдат тежки и да доведат до усложнения, включително и некроза, особено когато оксалиплатин се влива през периферна вена (вж. точка 4.4).

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система

Честота при пациенти (%), по степен

Оксалиплатин и 5 FU/FA 85 mg/m ² всеки 2 седмици	Метастатично лечение			Адювантно лечение	
	Всички степенни	Ст. 3	Ст. 4	Всички степенни	Ст. 3



Анемия	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Неутропения	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Тромбоцитопения	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Фебрилна неутропения	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Инфекции и инфестации

Честота при пациенти (%)

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

Нарушения на имунната система

Честота на алергични реакции при пациенти (%), по степен

Оксалиплатин и 5 FU/FA 85 mg/m ² всеки 2 седмици	Метастатично лечение			Адювантно лечение		
	Всички степени	Ст. 3	Ст. 4	Всички степени	Ст. 3	Ст. 4
Алергични реакции/Алергия	9,1	1	≤1	10,3	2,3	0,6

Нарушения на нервната система:

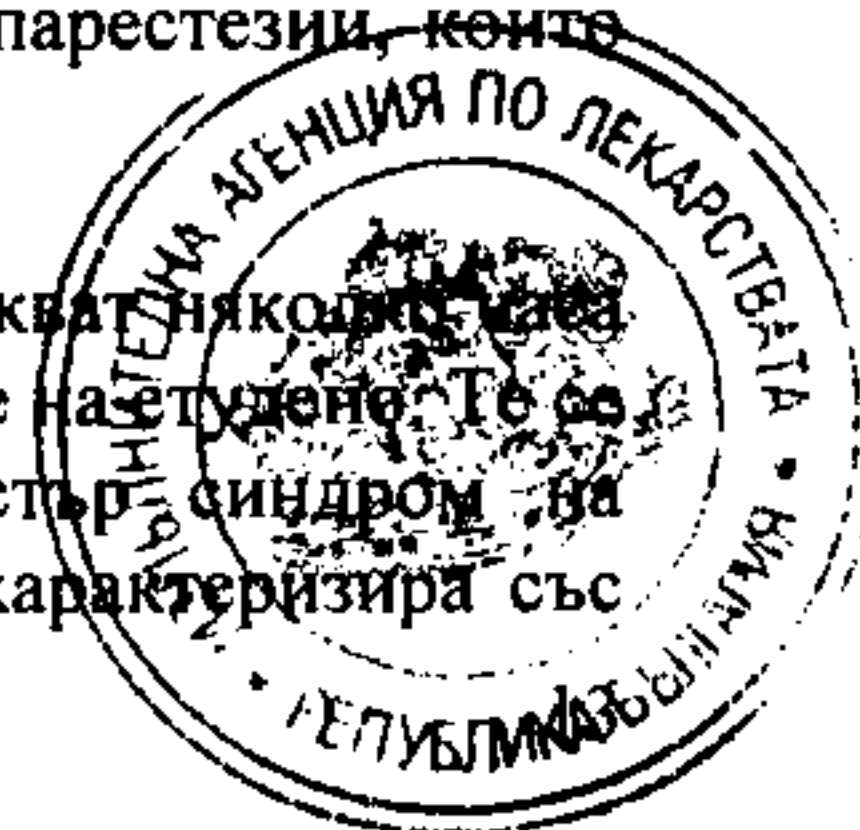
Лимитиращата дозата токсичност на оксалиплатин е неврологична. Представява сензорна периферна невропатия, характеризираща се с дизестезия и/или парестезия на крайниците, свързана или не с крампи, често провокирани от студа. Тези симптоми се наблюдават в до 95% от лекуваните пациенти. Продължителността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

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

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

В повечето от случаите, неврологичните признаци и симптоми се подобряват или изцяло изчезват след спиране на лечението. В случай на адювантно лечение при рак на дебелото черво, 6 месеца след прекъсване на лечението при 87% от пациентите симптоми не се наблюдават или са умерено изразени. След проследяване до три години, около 3% от пациентите имат персистираща локализирана парестезия с умерена интензивност (2,3%) или парестезии, които могат да повлияват функционалната активност (0,5%).

Съобщени са остри невросензорни прояви (вж. точка 5.3). Обикновено възникват няколко дни след прилагането на лекарствения продукт и често се наблюдават при излагане на студено. Те се характеризират с транзиторна парестезия, дизестезия и хипоестезия. Остър синдром на фаринголарингеална дизестезия се появява в 1% - 2% от пациентите и се характеризира със



субективно усещане на дисфагия и диспнея, без обективни данни за респираторно нарушение (без цианоза или хипоксия), ларингоспазъм или бронхоспазъм (без шум при дишане или хрипове). Независимо от прилагането на антихистаминови лекарствени продукти и бронходилататори, в тези случаи симптомите са бързо обратими, дори при липса на лечение. Удължаването на инфузията помага да се редуцира честотата на този синдром (вж. точка 4.4.). Понякога са наблюдавани други симптоми, които включват: спазъм на челюстта/мускулни спазми/неволни мускулни контракции/мускулни потрепвания/миоклонус/нарушена координация/неестествена походка/атаксия/нарушения в равновесието/стягане в гърлото или гърдите/чувство за напрежение/дискомфорт/болка. Освен това, може да се появи дисфункция на черепно-мозъчните нерви, свързана с посочените по-горе събития или под формата на изолирано събитие, като птоза, диплопия, афония/дисфония, дрезгав глас, понякога описана като парализа на гласните струни, анормална чувствителност на езика или дизартрия, понякога описана като афазия, невралгия на тригеминуса/болка в лицето/болка в очите, намаляване на зрителната острота, нарушения на зрителното поле.

При лечение с оксалиплатин са съобщени и други неврологични симптоми, като дизартрия, загуба на дълбоки сухожилни рефлексии и симптом на Lhermitte. Съобщени са и изолирани случаи на очни неврити.

Стомашно-чревни нарушения

Оксалиплатин и 5-FU/FA 85 mg/m ² всеки 2 седмици	Честота при пациенти (%), по степен					
	Метастатично лечение			Адювантно лечение		
	Всички степени	Ст. 3	Ст. 4	Всички степени	Ст. 3	Ст. 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 средства.

Дехидратация, паралитичен илеус, интестинална оклузия, хипокалиемия; метаболитна ацидоза и бъбречно нарушение могат да бъдат провокирани от тежка диария/повръщане, особено при комбинацията на оксалиплатин с 5-флуороурацил (5 FU) (вж. точка 4.4).

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:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Няма специфичен антидот на оксалиплатин.

Лечение

При предозиране може да се очаква влошаване на нежеланите реакции. Необходимо е проследяване на хематологичните показатели и прилагане на симптоматично лечение.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични агенти, съединения на платина
АТС код: L01XA03

Механизъм на действие

Оксалиплатин е антинеопластично активно вещество, отнасящо се 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, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamine-kN, kN'] [ethanedioato(2-)-kO', kO'] platinum

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

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

Изследвания върху механизма на действие на оксалиплатин, макар и не напълно изяснен, потвърждават, че хидратираните деривати, получени при биотрансформацията на оксалиплатин, взаимодействат с ДНК и формират вътре- и междувъзвръзки, в резултат на което се нарушава синтеза на ДНК и това води до цитотоксичен и противотуморен ефект.

Клинична ефикасност и безопасност

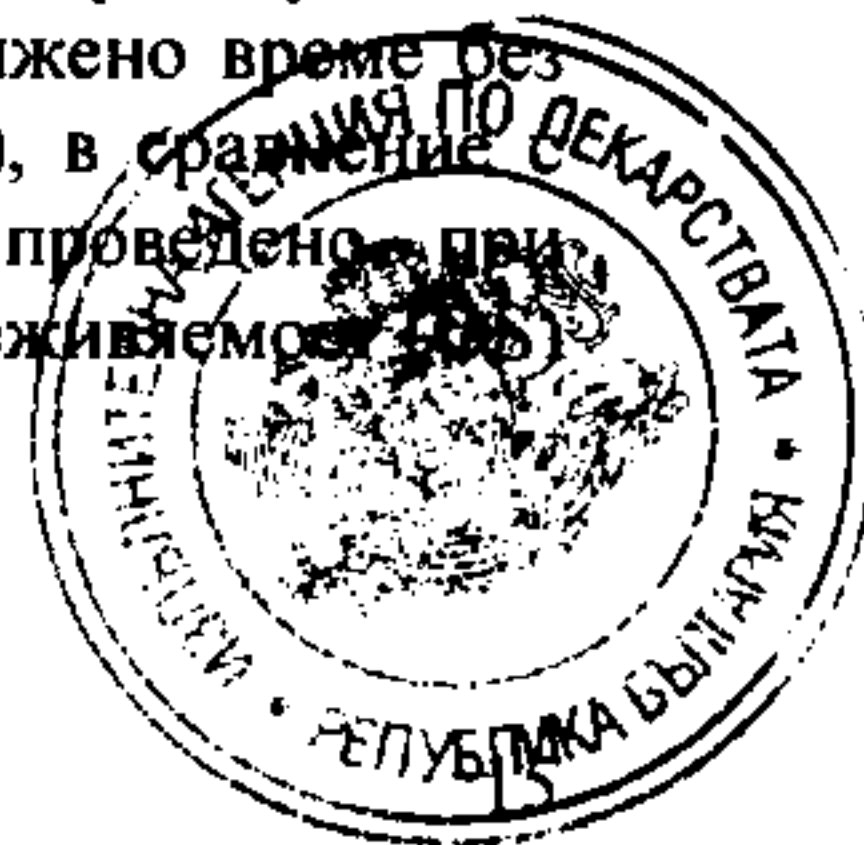
При пациенти с метастатичен колоректален карцином, ефикасността на оксалиплатин (85 mg/m² на всеки две седмици) комбиниран с 5-флуороурацил/фолинова киселина (5-FU/FA) е демонстрирана в три клинични изпитвания:

- При първа линия терапия: две рамена, фаза III на рандомизирано сравнително проучване (EFC2962), при което са рандомизирани 420 пациенти, лекувани самостоятелно с 5-FU/FA (LV5FU2, 210 пациенти) или в комбинация на оксалиплатин и 5-FU/FA (FOLFOX4, 210 пациенти);

- При предварително лекувани пациенти: три рамена, фаза III на рандомизирано сравнително проучване EFC4584 с 821 пациенти, рефрактерни към иринотекан (CPT-11) + 5-FU/FA в комбинация с 5-FU/FA, са рандомизирани или на 5-FU/FA самостоятелно (LV5FU2, 275 пациенти), или на оксалиплатин като самостоятелна терапия, или в комбинация на оксалиплатин и 5-FU/FA (FOLFOX4, 271 пациента).

- При неконтролирано проучване от фаза II (EFC2964), включващо пациенти рефрактерни към 5-FU/FA самостоятелно, които са лекувани в комбинация с оксалиплатин и 5-FU/FA (FOLFOX4, 57 пациенти).

Двете рандомизирани клинични проучвания, EFC2962 (първа линия) и EFC4584 (предварително лекувани пациенти), показват значително по-висока степен на отговор и удължено време без прогресия (prolonged progression free survival (PFS)/време до прогресия (TTP), в сравнение с пациенти лекувани самостоятелно с 5-FU/FA. В проучване EFC4584, проведено при рефрактерни, предварително лекувани пациенти, разликата в общата средна преживяемост не е статистически значима между оксалиплатин комбинация и 5-FU/FA.



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	22 (16-27)		49 (42-56)	NA*
Оценка на отговора на всеки 8 седмици	Р стойност = 0,0001			
Предварително лекувани пациенти EFC4584 (рефрактерни към СРТ-11 + 5FU/FA)	0,7 (0,0-2,7)		11,1 (7,6- 15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Оценка на отговора на всеки 6 седмици	Р стойност < 0,0001			
Предварително лекувани пациенти EFC2964 (рефрактерни към 5- FU/FA) Оценка на отговора на всеки 12 седмици	NA*		23 (13-36)	NA*

*NA: Неприложимо

Средна преживяемост без прогресия (PFS)/Средно време до прогресия (TTP) FOLFOX4 спрямо LV5-FU2

Средно PFS/TTP, Месеци (95% CI) Независимо рентгенологично изследване ITT анализ	LV5FU2	FOLFOX4	Оксалиплатин самостоятелно
Лечение от първа линия	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
EFC2962 (PFS)	Лог-ранк Р стойност = 0,0003		
Предварително лекувани пациенти	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
EFC4584 (TTP) (рефрактерни към СРТ-11 + 5FU/FA)	Лог-ранк Р стойност < 0,0001		
Предварително лекувани пациенти EFC2964 (рефрактерни към 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

* NA: Неприложимо



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

Средна преживяемост (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)	NA*
Предварително лекувани пациенти EFC4584 (рефрактерни към CPT-11 + 5FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
Предварително лекувани пациенти EFC2964 (рефрактерни към 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

* NA: Неприложимо

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

Липсва статистически достоверна разлика в групата и нелекуваните пациенти (EFC2962) по отношение на някой от показателите за качество на живот. Въпреки това показателите за качество на живот обикновено са по-добри в контролната група по отношение на общия статус и болката и по-лоши в групата с оксалиплатин по отношение на гадене и повръщане. При адювантно лечение, сравнително проучване фаза III MOSAIC (EFC3313), 2246 пациенти са рандомизирани (899 фаза II/Duke B2 и 1347 фаза III/Duke C) с последващо изцяло отстраняване на първоначалния тумор на дебелото черво, между 5-FU/FA самостоятелно (LV5FU2, N=1123 (фаза B2/C = 448/675) и комбинирането на оксалиплатин с 5-FU/FA (FOLFOX4, N=1123 (фаза 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 log rank test	P=0,0008	

* средно проследяване в продължение на 44.2 месеца (всички пациенти са проследяване най-малко 3 години)

Проучването показва значително общо предимство в 3-годишната средна преживяемост при лечение в комбинация от оксалиплатин с 5 FU/FA (FOLFOX4) спрямо 5 FU/FA самостоятелно (LV5FU2).

EFC 3313: Заболяване със средна преживяемост до 3 години (ITT анализ)* като функция от стадия на заболяването.

Стадий на пациента	Стадий II (Duke B2)		Стадий III (Duke C)	
Лекувана група	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4



Процент на преживяемост до 3 години без прояви на заболяването (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)	
Log-rank test	P=0,151		P=0,002	

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

Обща преживяемост (ITT анализ)

При направения анализ на 3-годишната преживяемостта без прояви на заболяването, първичната крайна точка на проучването MOSAIC, 85,1% от пациентите са останали живи в групата FOLFOX4 спрямо 83,3 % в групата LV5FU2. Това води до общо намаление на смъртността от 10% в полза на FOLFOX4, без да е статистическо значимо (съотношение на риска =0,90). Стойностите са 92,2% спрямо 92,4% във фаза II (Duke B2) подгрупа (съотношение на риска = 1,01) и 80,4 % спрямо 78,1% във фаза III (Duke C) подгрупа (съотношение на риска = 0,87), съответно за FOLFOX4 и LV5FU2.

Педиатрична популация:

Монотерапия с оксалиплатин е била оценена в педиатрична популация в 2 проучвания от фаза I (69 пациенти) и 2 проучвания от фаза II (166 пациенти). Лекувани са общо 235 педиатрични пациенти (от 7-месечни до 22 годишни) 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

Абсорбция и разпределение

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

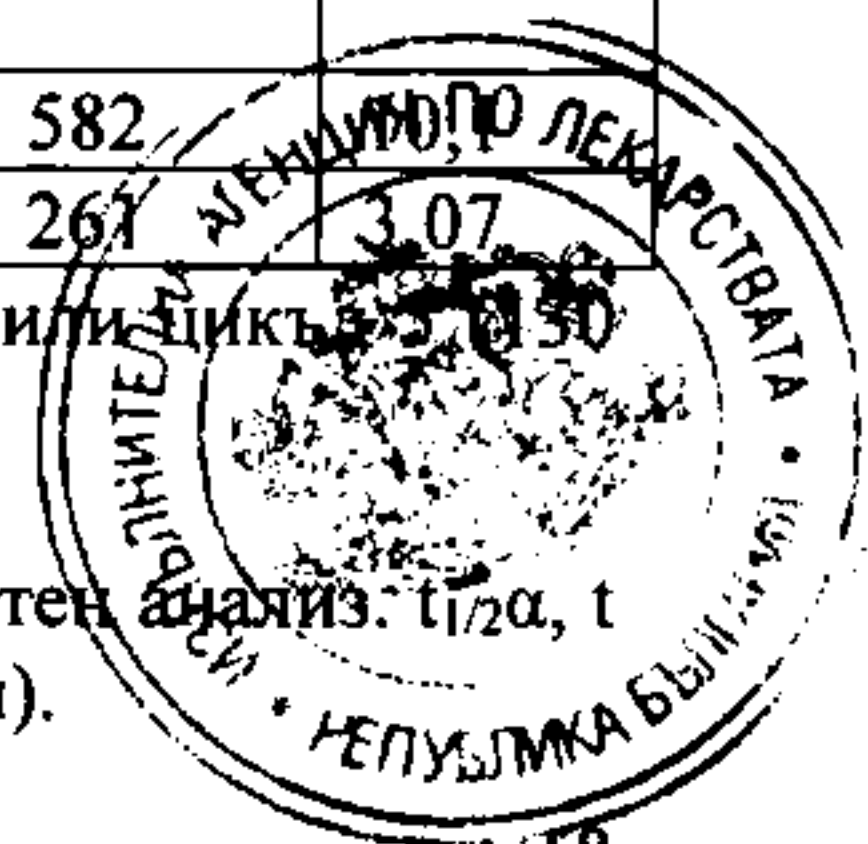
Обобщени фармакокинетични параметри на ултрафилтруемата фракция на след многократни дози оксалиплатин 85 mg/m² на всеки две седмици или доза от 130 mg/m² на всеки три седмици

Доза	C _{max} µg/ml	AUC ₀₋₄₈ µg.h/ml	AUC µg.h/ ml	t _{1/2 α} h	t _{1/2 β} h	t _{1/2 γ} h	V _{ss} L	CL 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	
SD	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	267	

Средните стойности за AUC₀₋₄₈, и C_{max} са изчислени при цикъл 3 (85 mg/m²) или цикъл 1 (130 mg/m²).

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

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



В края на двучасовата инфузия, 15% от въведената доза платина се отчита в системното кръвообращение, останалите 85% бързо се разпределят в тъканите или се екскретират с урината. Необратимото свързване с червените кръвни клетки и плазмата води до времена на полуелиминиране от тези среди, които са близки до естественото време за регенерация на червените кръвни клетки и серумния албумин. Средният краен полуживот на елиминиране в кръвта и кръвните клетки също е оценен във всяко от тези две проучвания (85 mg/m^2 на всеки две седмици или 130 mg/m^2 на всеки три седмици) и е бил съответно 771 часа, и от 589 до 1296 часа. Не е наблюдавано значимо кумулиране в плазмения ултрафилтрат след доза от 85 mg/m^2 на всеки две седмици или 130 mg/m^2 на всеки три седмици, и равновесно състояние в този матрикс се постига по време на първия цикъл. Интер- и интраиндивидуалната вариабилност обикновено е ниска

Биотрансформация

Биотрансформацията *in vitro* се разглежда като резултат от неензимно разграждане и няма данни за метаболизирането на диаминоциклохексановия (DACH) пръстен, чрез цитохром P450 ензимна система.

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

Елиминиране

Платината се екскретира главно с урината, с клирънс предимно 48 часа след приложението. На петия ден приблизително 54% от общата доза се открива в урината и по-малко от 3% във фекалиите.

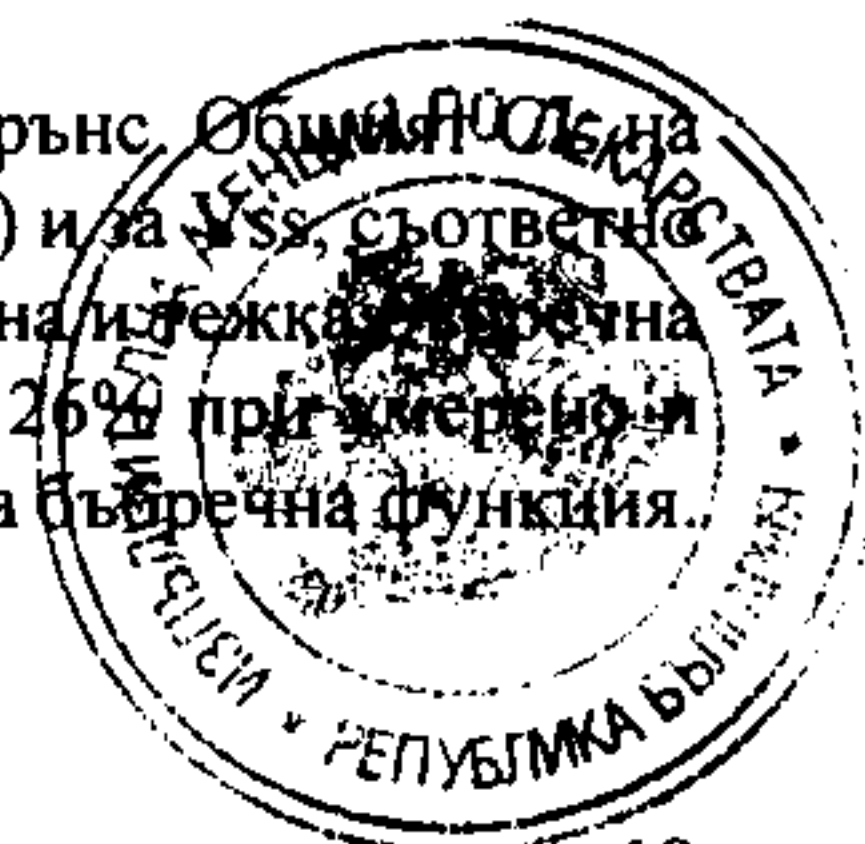
Специални популации

Бъбречно увреждане

Влиянието на бъбречното увреждане върху отделянето на оксалиплатин е проучен при пациенти с различна степен на бъбречна функционалност. Оксалиплатин е приложен в доза от 85 mg/m^2 в контролна група с нормална бъбречна функция ($\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$, $n=12$) и при пациенти с леко ($\text{CLcr} = 50$ до 80 ml/min , $n=13$) и умерено ($\text{CLcr} = 30$ до 49 ml/min , $n=11$) бъбречно увреждане, и в доза от 65 mg/m^2 при пациенти с увреждане на бъбреците в тежка степен ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, $n=5$). 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 клирънс 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 умерено и със 79% при тежко бъбречно увреждане в сравнение с пациентите с нормална бъбречна 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 увеличаване 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 уврежданена бъбреците (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Идентифицираните таргетни органи в предклинично проучваните видове (мишки, плъхове, кучета и/или маймуни) в проучвания с единична и многократна доза, са костен мозък, храносмилателна система, бъбреци, тестиси, нервна система и сърце. Токсичността по отношение на таргетните органи при животни е сходна с тази, предизвикана от другите съдържащи платина лекарства и ДНК-увреждащи цитотоксични лекарства, използвани в лечението на злокачествени заболявания при хора. Изключение правят ефектите върху сърцето. Те се наблюдават само при кучета и включват електрофизиологични нарушения с летално камерно мъждене. Кардиотоксичността се приема като специфична за кучета, не само защото се наблюдава единствено при тях, но и тъй като идентични дози, предизвикващи летална кардиотоксичност при кучета (150 mg/m^2), се понасят добре от хора. Предклиничните проучвания, извършени върху сетивните неврони на плъхове предполагат, че острите невросензорни симптоми, причинени от оксалиплатина, могат да бъдат свързани с взаимодействие с волтаж-зависимите Na^+ канали.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

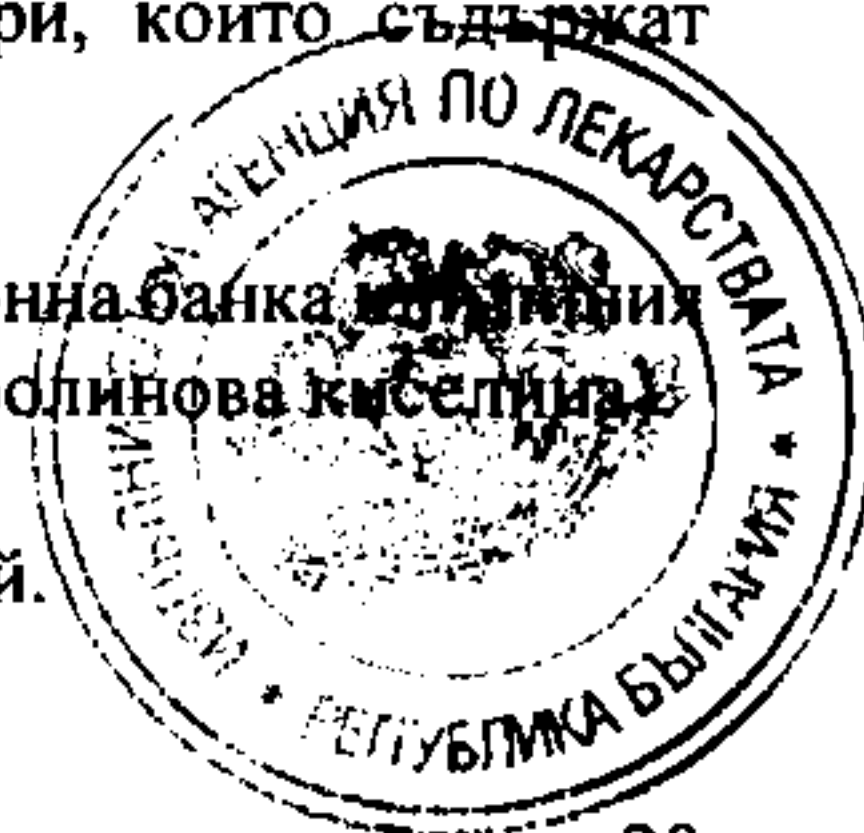
6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Разреденият лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в една съща инфузионна банка или линия. Според инструкциите за работа, описани в точка 6.6, оксалиплатин може да се прилага едновременно с фолинова киселина чрез Y-конектор.

- ДА НЕ СЕ използва в комбинация с алкални лекарствени продукти или разтвори, по-специално 5-флуороурацил, лекарствени продукти, съдържащи фолинова киселина, в чийто състав има трометамол като помощно вещество и трометамолови соли на други лекарства. Алкалните лекарства или разтвори влияят неблагоприятно върху стабилността на оксалиплатин (вж. точка 6.6).
- ДА НЕ СЕ разрежда с физиологичен разтвор или други разтвори, които съдържат хлоридни йони (включително калцев, калев или натриев хлорид).
- ДА НЕ СЕ смесва с други лекарствени продукти в една съща инфузионна банка или линия (вж. точка 6.6 за инструкции относно едновременното прилагане с фолинова киселина).
- ДА НЕ СЕ използват инжекционни материали, съдържащи алуминий.



6.3 Срок на годност

2 години.

След разреждане в 5 % разтвор на глюкоза, химическата и химическата стабилност е била доказана в продължение на 48 часа при +2°C до +8°C и за 24 часа при +25°C.

От микробиологична гледна точка, инфузионният препарат трябва да се използва незабавно. Ако не се приложи незабавно, времето и условията на съхранение до употребата са отговорност на прилагащия лекарството и нормално не би трябвало да надвишават 24 часа при температура от 2°C до 8°C, освен ако разреждането не е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия за съхранение

Флаконът да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се замразява.

За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

За 10 ml,

Концентрат за инфузионен разтвор във флакон с обем 15 ml, от тип I прозрачно тръбно стъкло (силиконизирано), с 20 mm V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF гумена запушалка и 20 mm бледолилава отчупваща се алуминиева обкатка.

За 20 ml,

Концентрат за инфузионен разтвор във флакон с обем 20 ml, от тип I прозрачно тръбно стъкло (силиконизирано), с 20 mm V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF гумена запушалка и 20 mm бледолилава отчупваща се алуминиева обкатка.

За 40 ml,

Концентрат за инфузионен разтвор във флакон с обем 50 ml, от тип I прозрачно тръбно стъкло (силиконизирано), с 20 mm V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF гумена запушалка и 20 mm бледолилава отчупваща се алуминиева обкатка.

Видове опаковки: 1 флакон в кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Както и при други потенциално токсични съединения, е необходимо повишено внимание при работа и приготвяне на разтворите на оксалиплатин.

Инструкции за работа

Приложението на този цитотоксичен продукт от медицинския персонал изисква особено внимание, гарантиращо защитата на работещия и заобикалящите го.

Приготвянето на инжекционните разтвори на цитотоксичните агенти трябва да се извършва от подготвен, специализиран персонал с познания за използваните лекарства, при условия, гарантиращи целостта на продукта, защитата на околната среда и особено защитата на персонала. Работещ с тези лекарствени продукти, в съответствие с политиката на болницата, трябва да е за тези цели да е осигурено специално помещение. Забранено е да се пуши, яде или пие в това помещение.

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 отпадъците.

Екскрети и повърнати материи се отстраняват с внимание.

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

Всеки счупен флакон трябва да бъде третиран с предпазни мерки и разглеждан като контаминиран отпадък. Контаминираният отпадък се изгаря в подходящо обозначени твърди контейнери. Вижте по-долу раздел "Изхвърляне".

При контакт на оксалиплатин концентрат за инфузионен разтвор с кожата, участъкът трябва незабавно и старателно да се измие с вода.

При контакт на оксалиплатин концентрат за инфузионен разтвор с лигавиците, участъкът трябва незабавно и старателно да се измие с вода.

Специални предпазни мерки приложение

- ДА НЕ СЕ използват инжекционни материали, съдържащи алуминий.

- ДА НЕ СЕ прилага неразреден.

- Като разредител да се използва само 5% инфузионен разтвор на глюкоза. ДА НЕ СЕ разрежда с натриев хлорид или разтвори, съдържащи хлориди.

- ДА НЕ СЕ смесва с други лекарствени продукти в същата инфузионна банка и или прилага в обща инфузионна система.

- ДА НЕ СЕ използва в комбинация с алкални лекарства или разтвори, по-специално 5-флуороурацил, лекарствени продукти, съдържащи фолинова киселина, в чийто състав има трометамол като помощно вещество и трометамолови соли на други лекарства. Алкалните лекарства или разтвори повлияват неблагоприятно стабилността на оксалиплатин.

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

Интравенозна инфузия (I.V.) на оксалиплатин 85 mg/m² в 250 до 500 ml 5% разтвор на глюкоза се прилага едновременно с интравенозна инфузия на фолинова киселина в 5% разтвор на глюкоза, в продължение на 2 до 6 часа, като се използва Y-конектор, поставен непосредствено преди мястото на вливане. Тези два лекарствени продукта не трябва да се смесват в една и съща банка. Фолиновата киселина не трябва да съдържа трометамол като помощно вещество и трябва да се разрежда само с 5% разтвор на глюкоза, никога в алкални разтвори, разтвор на натриев хлорид или съдържащи хлориди разтвори.

Инструкции за употреба с 5 флуороурацил

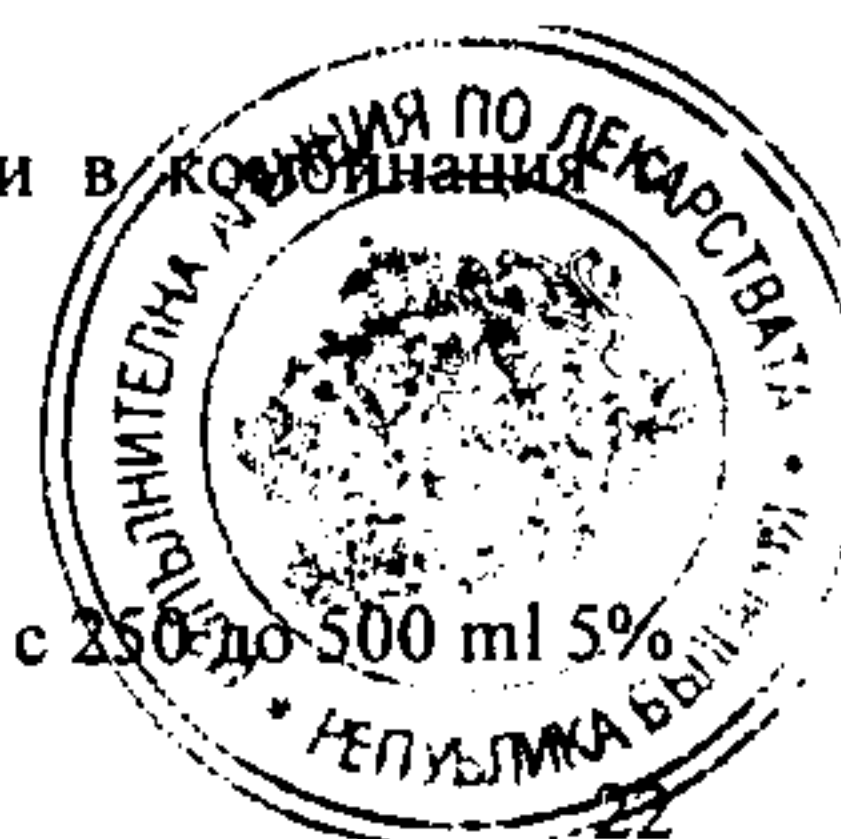
Оксалиплатин трябва винаги да се въвежда преди флуоропиримидините, напр. 5-флуороурацил.

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

За допълнителна информация относно лекарствени продукти, използвани в комбинация с оксалиплатин, вижте кратките характеристиките на съответния продукт.

Разреждане за интравенозна инфузия

Изтеглете необходимото количество концентрат от флакона(ите) и разредете с 250 до 500 ml 5%



разтвор на глюкоза за постигане на концентрация на оксалиплатин между 0,2 mg/ml и 2 mg/ml; това е диапазонът на концентрация, за която доказана физическата и химическа стабилност на оксалиплатин.

Приложете чрез интравенозна инфузия (I.V).

След разтваряне в 5 % глюкоза, химическата и физическата стабилност на получения разтвор е доказана за 48 часа при +2°C до +8°C и 24 часа при +25°C. От микробиологична гледна точка, приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не бъде използван веднага, времето и условията на съхранение преди приложение са отговорност на прилагащия лекарството и нормално не би трябвало да надвишават 24 часа при температура от 2°C до 8°C, освен ако разреждането не е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

Концентрат за инфузионен разтвор

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

Лекарственият продукт е само за еднократна употреба. Неизползваните количества инфузионен разтвор трябва да се изхвърлят (вижте по-долу раздел „Изхвърляне”).

НИКОГА не използвайте за разреждане разтвор на натриев хлорид или разтвори, които съдържат хлориди.

Съвместимостта на оксалиплатин инфузионен разтвор е била тествана с репрезентативни PVC-системи за приложение.

Инфузия

Приложението на оксалиплатин не изисква предварителна хидратация.

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

Изхвърляне

Остатъчни количества от лекарствения продукт, както и всички материали, използвани за разреждане и приложение, трябва да бъдат унищожени в съответствие със стандартните болнични процедури за цитотоксични агенти и при спазване на актуалните законови изисквания за изхвърляне на опасни отпадъци.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№ 20120332

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



Дата на първо разрешаване: 27.06.2012 г.
Дата на последно подновяване: 21.03.2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2025 г.

