

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Oxaliplatin Kabi 5 mg/ml
koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 5 mg oxaliplatiny.
10 ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 50 mg oxaliplatiny.
20 ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 100 mg oxaliplatiny.
40 ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 200 mg oxaliplatiny.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.
Číry, bezfarebný roztok, bez viditeľných častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Oxaliplatina v kombinácii s 5-fluóruracilom (5FU) a kyselinou folínovou (FA) je indikovaná:

- na adjuvantnú liečbu karcinómu hrubého čreva III. štádia (Dukeho štádium C) po kompletnej resekcii primárneho tumoru
- na liečbu metastatického kolorektálneho karcinómu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

LEN PRE DOSPELÝCH

Odporúčaná dávka oxaliplatiny na adjuvantnú liečbu je 85 mg/m² intravenózne, opakovaná každé dva týždne počas 12 cyklov (6 mesiacov).

Odporúčaná dávka oxaliplatiny na liečbu metastatického kolorektálneho karcinómu je 85 mg/m² intravenózne, opakovaná každé 2 týždne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Dávka sa má upravovať podľa znášanlivosti (pozri časť 4.4).

Oxaliplatina sa má vždy podávať pred fluoropyrimidínmi, t.j. pred 5-fluóruracilom.

Oxaliplatina sa podáva formou 2- až 6-hodinovej intravenózne infúzie v 250 až 500 ml 5 % roztoku glukózy, aby jej koncentrácia bola v rozmedzí 0,2 mg/ml a 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml je najvyššia koncentrácia v klinickej praxi pre dávku oxaliplatiny 85 mg/m².

Oxaliplatina sa používa predovšetkým v kombinácii s liečbami založenými na kontinuálnej infúzii 5-fluóruracilu (5FU). Pri dvojtyždňovej liečebnej schéme sa používali režimy 5-fluóruracilu (5FU), ktoré kombinujú bolusovú a kontinuálnu infúziu.

Špeciálne skupiny pacientov

- *Porucha funkcie obličiek:*

Oxaliplatina sa nesmie podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3 a 5.2). U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúča dávka oxaliplatiny 85 mg/m² (pozri časť 4.4 a 5.2).

- *Porucha funkcie pečene:*

V štúdií fázy I, do ktorej boli zaradení pacienti s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene, sa zdalo, že frekvencia a závažnosť porúch pečene a žlčových ciest súvisí s progresívnym ochorením a s abnormálnymi výsledkami pečeňových testov na začiatku liečby. Počas klinického vývoja sa u pacientov s abnormálnou funkciou pečene nevykonala žiadna špecifická úprava dávky.

- *Starší pacienti:*

Keď sa u pacientov vo veku nad 65 rokov používala oxaliplatina samostatne alebo v kombinácii s 5-fluóruracilom, nebolo pozorované žiadne zvýšenie závažnej toxicity. U starších pacientov preto nie je potrebná žiadna špecifická úprava dávky.

- *Pediatrickí pacienti:*

Neexistuje žiadna relevantná indikácia pre používanie oxaliplatiny u detí. Účinnosť oxaliplatiny pri samostatnom podávaní u pediatrickej populácie s tuhými nádormi sa nestanovila (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Oxaliplatina sa podáva intravenóznou infúziou.

Pri podávaní oxaliplatiny sa nevyžaduje hyperhydratácia.

Oxaliplatina zriedená v 250 až 500 ml 5 % roztoku glukózy tak, aby jej koncentrácia nebola nižšia ako 0,2 mg/ml, sa musí podávať infúziou cez centrálny žilový katéter alebo do periférnej žily po dobu 2 až 6 hodín. Infúzia oxaliplatiny sa musí podať vždy pred podaním 5-fluóruracilu.

V prípade extravazácie sa musí podávanie okamžite prerušiť.

Pokyny na použitie:

Oxaliplatina sa musí pred použitím zriediť. Na zriedenie infúzneho koncentrátu sa môže používať len 5 % roztok glukózy (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Oxaliplatina je kontraindikovaná u pacientov/pacientok

- so známou anamnézou precitlivenosti na oxaliplatínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- ktoré dojčia.
- ktorí majú pred začiatkom prvého liečebného cyklu myelosupresiu, o čom svedčí východiskový počet neutrofilov $< 2 \times 10^9/l$ a/alebo počet krvných doštičiek $< 100 \times 10^9/l$.
- ktorí majú pred prvým liečebným cyklom periférnu senzitivnu neuropatiu s poruchou funkcie.

- ktorí majú závažnú poruchu funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) (pozri časť 5.2).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Oxaliplatina sa má používať len na špecializovaných onkologických oddeleniach a má sa podávať pod dohľadom skúseného onkológa.

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa majú dôkladne sledovať pre vznik nežiaducich účinkov a dávka má byť upravená podľa toxicity (pozri časť 5.2).

Hypersenzitívne reakcie

Špeciálna pozornosť sa má zabezpečiť u pacientov, ktorí majú v anamnéze alergickú reakciu na iné produkty obsahujúce platínu. V prípade anafylaktickej reakcie sa má infúzia okamžite prerušiť a má sa zahájiť vhodná symptomatická liečba. Opakované podanie oxaliplatiny u týchto pacientov je kontraindikované. Skrížené reakcie, niekedy fatálne boli hlásené u všetkých zlúčenín obsahujúcich platínu.

V prípade extravazácie sa musí infúzia okamžite zastaviť a začať zvyčajná lokálna symptomatická liečba.

Neurologické príznaky

Neurologická toxicita oxaliplatiny sa má dôkladne sledovať, hlavne ak sa podáva súbežne s inými liekmi so špecifickou neurologickou toxicitou. Neurologické vyšetrenie sa má previesť pred každým podaním a potom v pravidelných intervaloch.

Pacientom, u ktorých sa počas 2-hodinovej infúzie alebo niekoľko hodín po nej vyvinie akútna laryngofaryngeálna dyzestézia (pozri časť 4.8), sa má ďalšia dávka oxaliplatiny podávať viac ako 6 hodín.

Periférna neuropatia

Ak sa vyskytnú neurologické príznaky (parestézia, dyzestézia), nasledujúca odporúčaná úprava dávky oxaliplatiny má vychádzať z trvania a závažnosti týchto príznakov:

- ak príznaky trvajú dlhšie ako sedem dní a spôsobujú ťažkosti, nasledujúca dávka oxaliplatiny sa má znížiť z 85 na 65 mg/m² (pri liečbe metastatického ochorenia) alebo na 75 mg/m² (pri adjuvantnej liečbe).
- ak parestézia bez poškodenia funkcie pretrváva až do ďalšieho cyklu, nasledujúca dávka oxaliplatiny sa má znížiť z 85 na 65 mg/m² (pri liečbe metastatického ochorenia) alebo na 75 mg/m² (pri adjuvantnej liečbe).
- ak parestézia s poškodením funkcie pretrváva až do ďalšieho cyklu, liečba oxaliplatinou sa má prerušiť.
- ak sa tieto príznaky zmiernia po prerušení liečby oxaliplatinou, je možné uvažovať o obnovení liečby.

Pacientov treba informovať o tom, že príznaky periférnej senzorickej neuropatie môžu po ukončení liečby pretrvávať. Lokalizované stredne závažné parestézie alebo parestézie, ktoré môžu zasahovať do funkčných aktivít, môžu pretrvávať až 3 roky po skončení adjuvantnej liečby.

Syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS)

Prípady Syndrómu reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome – RPLS tiež známa ako PRES – Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) sa objavili u pacientov liečených oxaliplatinou v kombinácii

s chemoterapiou. RPLS je zriedkavý, reverzibilný, rapídne sa rozvíjajúci neurologický stav, ktorý zahŕňa záchvaty, hypertenziu, bolesti hlavy, zmätenosť, slepotu, iné poruchy videnia a neurologické poruchy (pozri časť 4.8). Diagnostika RPLS sa vykonáva na základe snímania mozgu, najlepšie prostredníctvom MRI (magnetickej rezonancie).

Nevoľnosť, vracanie, hnačka, dehydratácia a hematologické zmeny

Gastrointestinálna toxicita, ktorá sa prejavuje ako nauzea a vracanie, si vyžaduje profylaktickú a/alebo terapeutickú antiemetickú liečbu (pozri časť 4.8).

Závažná hnačka/eméza môže spôsobiť dehydratáciu, paralytický ileus, črevnú obštrukciu, hypokaliémiu, metabolickú acidózu a poruchu renálnej funkcie, hlavne keď sa oxaliplatina kombinuje s 5-fluóruracilom.

Prípady črevnej ischémie, vrátane fatálnych následkov boli hlásené pri liečbe oxaliplatinou. V prípade črevnej ischémie sa má liečba oxaliplatinou zastaviť a majú sa zabezpečiť nasledovné opatrenia (pozri časť 4.8).

Ak sa vyskytne hematologická toxicita (počet neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ alebo počet krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$), podávanie ďalšieho cyklu liečby sa má odložiť až dovtedy, kým sa hematologické hodnoty nevrátia na prijateľnú úroveň. Pred začiatkom liečby a pred každým ďalším cyklom sa má vyšetriť kompletný krvný obraz s diferenciálnym počtom bielych krviniek. Myelosupresívny efekt sa môže zvyšovať v prípade použitia inej chemoterapie. U pacientov s ťažkou a pretrvávajúcou myelosupresiou je vysoké riziko infekčných komplikácií. Sepsa, neutropenická sepsa a septický šok boli hlásené u pacientov liečených oxaliplatinou, vrátane fatálnych následkov (pozri časť 4.8). Ak nastane akýkoľvek z týchto prípadov, liečba oxaliplatinou sa má ukončiť.

Pacientov treba dostatočne informovať o riziku hnačky/emézy, mukozitídy/stomatitídy a neutropénie po podaní oxaliplatiny a 5-fluóruracilu, aby mohli bezodkladne kontaktovať svojho ošetrojúceho lekára kvôli náležitej liečbe.

Ak sa vyskytne mukozitída/stomatitída s neutropéniou alebo bez nej, ďalšia liečba sa má odložiť až dovtedy, kým nedôjde k zmierneniu mukozitídy/stomatitídy na 1. stupeň alebo nižší stupeň a/alebo kým počet neutrofilov nebude $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Ak sa oxaliplatina kombinuje s 5-fluóruracilom (s kyselinou folínovou alebo bez nej), zvyčajná dávka 5-fluóruracilu sa má upraviť podľa jeho toxicity.

Ak sa vyskytne hnačka 4. stupňa, neutropénia 3.-4. stupňa (počet neutrofilov $< 1,0 \times 10^9/l$), febrilná neutropénia (horúčka neznámeho pôvodu bez klinicky alebo mikrobiologicky dokumentovanej infekcie s absolútnym počtom neutrofilov $< 1,0 \times 10^9/l$, horúčkou $> 38,3^\circ\text{C}$ alebo pretrvávajúcou horúčkou $> 38^\circ\text{C}$ viac ako jednu hodinu), alebo trombocytopénia 3.-4. stupňa (počet krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$), dávka oxaliplatiny sa má znížiť z 85 na 65 mg/m² (pri liečbe metastatického ochorenia) alebo na 75 mg/m² (pri adjuvantnej liečbe), a to navyše k akýmkoľvek potrebným zníženiam dávky 5-fluóruracilu.

Respiračné symptómy

V prípade neobjasnených respiračných príznakov, ako sú neproduktívny kašeľ, dyspnoe, chraptot alebo rádiologické pľúcne infiltráty, sa má liečba oxaliplatinou prerušiť až dovtedy, kým ďalšie pľúcne vyšetrenia nevyhlásia intersticiálne pľúcne ochorenie (pozri časť 4.8).

Ochorenia krvi

Hemolyticko-uremický syndróm (HUS) je život ohrozujúci nežiaduci účinok (frekvencia neznáma). Podávanie oxaliplatiny sa má ukončiť pri prvých prejavoch mikroangiopatickej hemolytickej anémie, ako sú rýchlo klesajúci hemoglobín s trombocytopéniou, zvýšeným sérovým bilirubínom, sérovým

kreatinínom, močovinou v krvi alebo LDH. Zlyhanie obličiek nemusí byť reverzibilné pri prerušení liečby a môže byť potrebná dialýza.

Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC), niekedy fatálna bola hlásená pri liečbe oxaliplatinou. Ak sa vyskytne DIC, liečba oxaliplatinou sa má ukončiť a má sa začať vhodná liečba (pozri časť 4.8). Opatrnosť je potrebná u pacientov so stavmi, ktoré sú spájané s DIC ako sú infekcie, sepsa atď.

Predĺženie QT intervalu

Predĺženie QT intervalu môže viesť k zvýšenému riziku komorovej arytmie vrátane *torsade de pointes*, čo môže byť fatálne (pozri časť 4.8). QT interval sa má pravidelne monitorovať pred a po podaní oxaliplatinu. Pozornosť je potrebná u pacientov s predispozíciou alebo výskytom predĺženia QT intervalu v anamnéze, u pacientov pri liečbe s inými liekmi predlžujúcimi QT interval a liekmi spôsobujúcimi elektrolytovú dysbalanciu ako je hypokaliémia, hypokalciémia alebo hypomagneziémia. V prípade výskytu predĺženia QT intervalu sa má liečba oxaliplatinou ukončiť (pozri časť 4.5 a 4.8).

Rabdomyolýza

Rabdomyolýza vrátane fatálnych prípadov bola hlásená u pacientov liečených oxaliplatinou. V prípade výskytu svalovej bolesti a opuchu v kombinácii so slabosťou, horúčkou alebo tmavšieho moču sa má liečba oxaliplatinou ukončiť. Ak je rabdomyolýza potvrdená, majú sa zabezpečiť vhodné opatrenia. Pozornosť sa odporúča pri liekoch, ktoré môžu spôsobiť rabdomyolýzu a podávajú sa spolu s oxaliplatinou (pozri časť 4.5 a 4.8).

Gastrointestinálny vred/ krvácanie s gastrointestinálneho vredu a perforácia

Liečba oxaliplatinou môže spôsobiť gastrointestinálne vredy s potenciálnymi komplikáciami ako krvácanie a perforácia dvanástnika, niekedy fatálne. V prípade výskytu gastrointestinálneho vredu sa má liečba oxaliplatinou ukončiť a majú sa zabezpečiť vhodné opatrenia (pozri časť 4.8).

Imunosupresívne účinky/zvýšená náchylnosť na infekcie

Podávanie živých alebo živých oslabených vakcín pacientom s oslabenou imunitou chemoterapeutikami, môže viesť k závažným alebo fatálnym infekciám. U pacientov, ktorí dostávajú oxaliplatinu, je potrebné vyhnúť sa očkovaniu živou vakcínou. Môžu sa podávať usmrtené alebo inaktivované vakcíny; odpoveď na takéto vakcíny však môže byť znížená.

Hepatálna toxicita

V prípade abnormálnych výsledkov pečeňových funkcií, splenomegálie alebo portálnej hypertenzie, ktoré evidentne nie sú dôsledkom metastáz do pečene, sa majú vziať do úvahy veľmi zriedkavé prípady vaskulárnych ochorení pečene spôsobených liečivom.

Antikoncepcia pre mužov a ženy vo fertilnom veku

Vzhľadom na možné genotoxické účinky oxaliplatinu sa musí počas liečby a po jej ukončení používať vhodná metóda antikoncepcie.

Vzhľadom na dlhé vylučovanie účinnej látky (pozri časť 5.2) sa ako preventívne opatrenie odporúča, aby sa v antikoncepcii pokračovalo 15 mesiacov po ukončení liečby u žien vo fertilnom veku a 12 mesiacov po ukončení liečby u mužov.

Fertilita u mužov a žien

Mužov treba pred liečbou upozorniť na konzerváciu spermií, pretože oxaliplatina môže spôsobiť neplodnosť, ktorá môže byť ireverzibilná (pozri časť 4.6).

Peritoneálne krvácanie môže nastať pri podaní oxaliplatinu intraperitoneálnou cestou (neschválená (off-label) cesta podania).

4.5 Liekové a iné interakcie

U pacientov, ktorí bezprostredne pred podaním 5-fluóruracilu dostali jednorazovú dávku 85 mg/m² oxaliplatiny, sa nepozorovala žiadna zmena hladiny expozície 5-fluóruracilu.

In vitro nebolo pozorované žiadne významné vytesnenie oxaliplatiny z väzby na plazmatické bielkoviny nasledujúcimi látkami: erytromycín, salicyláty, granisetron, paklitaxel a valproát sodný.

Opatrnosť sa odporúča, ak sa pri liečbe oxaliplatinou podávajú iné lieky, ktoré môžu spôsobiť predĺženie QT intervalu. V prípade kombinácie s týmito liekmi sa má pravidelne monitorovať QT interval (pozri časť 4.4). Opatrnosť sa odporúča, ak je oxaliplatina podávaná súčasne s inými liekmi spôsobujúcimi rabinomyolýzu (pozri časť 4.4).

U pacientov, ktorí dostávajú oxaliplatinu sa treba vyhnúť očkovaniu živými alebo živými oslabenými vakcínami (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia pre mužov a ženy vo fertilnom veku

Vzhľadom na možné genotoxické účinky oxaliplatiny sa musí počas liečby a po jej ukončení používať vhodná metóda antikoncepcie.

Vzhľadom na dlhé vylučovanie účinnej látky (pozri časť 5.2) sa ako preventívne opatrenie odporúča, aby sa v antikoncepcii pokračovalo 15 mesiacov po ukončení liečby u žien vo fertilnom veku a 12 mesiacov po ukončení liečby u mužov.

Tehotenstvo

Dosiaľ nie sú k dispozícii žiadne informácie týkajúce sa bezpečnosti použitia u gravidných žien. V štúdiách na zvieratách sa pozorovala reprodukčná toxicita. Preto sa oxaliplatina neodporúča počas gravidity a u žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Používanie oxaliplatiny sa má zvážiť len po dostatočnom zhodnotení rizika pre plod a so súhlasom pacienta.

Dojčenie

Vylučovanie do mlieka sa neskúmalo. Dojčenie je počas liečby oxaliplatinou kontraindikované.

Plodnosť u mužov a žien

Oxaliplatina môže spôsobiť neplodnosť. Mužov treba pred liečbou upozorniť na konzerváciu spermií, pretože oxaliplatina môže spôsobiť neplodnosť, ktorá môže byť ireverzibilná (pozri časť 4.4).

Po liečbe oxaliplatinou sa pacientkam plánujúcim tehotenstvo odporúča vyhľadať genetické poradenstvo.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Liečba oxaliplatinou však môže zvýšiť riziko vzniku závratu, nauzey a vracania a iných neurologických príznakov, ktoré ovplyvňujú chôdzu a rovnováhu. To môže viesť k miernemu až stredne závažnému vplyvu na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Poruchy videnia ako prechodná strata videnia (reverzibilné po zastavení liečby), môže ovplyvniť schopnosť pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Preto má byť pacient informovaný o potenciálnom efekte tohto účinku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce účinky oxaliplatiny v kombinácii s 5-fluóruracilom/kyselinou folínovou (5-FU/FA) boli gastrointestinálne (hnačka, nauzea, vracanie a mukozitída), hematologické (neutropénia, trombocytopenia) a neurologické (akútna periférna senzorická neuropatia a periférna senzorická neuropatia po kumulovanej dávke). Celkovo boli tieto nežiaduce účinky častejšie a závažnejšie po podaní kombinácie oxaliplatiny a 5-FU/FA ako po podaní samotného 5-FU/FA.

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľke

Frekvencie uvedené v tabuľke nižšie sa získali z klinických štúdií zameraných na liečbu metastatického ochorenia a na adjuvantnú liečbu (v liečebnom režime s oxaliplatinou + 5-FU/FA bolo zaradených 416 pacientov v rámci liečby metastatického ochorenia a 1 108 pacientov v rámci adjuvantnej liečby) a z postmarketingových skúseností.

Frekvencie v tejto tabuľke sú definované nasledujúcou konvenciou: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Ďalšie podrobnosti sú uvedené za tabuľkou.

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy*	- Infekcia	- Rinitída - Infekcia horných dýchacích ciest - Neutropenická sepsa+	- Sepsa+		
Poruchy krvi a lymfatického systému*	- Anémia - Neutropénia - Trombocytopenia - Leukopénia - Lymfopénia	- Febrilná neutropénia		- Imunoalergická trombocytopenia - Hemolytická anémia***	- Autoimúnna pancytopenia
Poruchy imunitného systému*	- Alergia/ alergická reakcia++				
Poruchy metabolizmu a výživy	- Anorexia - Hypokaliémia - Hyperglykémia - Hypernatriémia	- Dehydratácia - Hypokalcémia	- Metabolická acidóza		
Psychické poruchy		- Depresia - Insomnia	- Nervozita		
Poruchy nervového systému*	- Periférna senzorická neuropatia - Senzorická porucha - Dysgeúzia - Bolesť hlavy	- Závrat - Motorická neuritída - Meningizmus		- Dyzartria - Syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS alebo PRES) (pozri časť	

				4.4)	
Poruchy oka		- Konjunktivitída - Vizuálna porucha		- Prechodné zníženie vizuálnej ostrosti - Poruchy zorného poľa - Optická neuritída - Prechodná strata videnia, reverzibilná, po ukončení liečby	
Poruchy ucha a labyrintu			- Ototoxicita	- Hluchota	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					- Akútny koronárny syndróm, vrátane infarktu myokardu a koronárny arteriospazmus a angína pectoris u pacientov liečených oxaliplatinou v kombinácii s 5-FU a bevacizumabom
Poruchy ciev		- Hemorágia - Sčervenanie - Hlboká žilová trombóza - Hypertenzia			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	- Dyspnoe - Kašeľ - Epistaxa	- Štikútanie - Pľúcna embólia		- Intersticiálna pľúcna choroba, niekedy fatálna - Pľúcna fibróza**	
Poruchy gastrointestinálneho traktu*	- Nauzea - Hnačka - Vracanie - Stomatitída /Mukozitída - Bolesť brucha - Zápcha	- Dyspepsia - Gastroezofageálny reflux - Rektálna hemorágia - Gastrointestinálna hemorágia	- Ileus - Intestinálna obštrukcia	- Kolitída vrátane hnačky vyvolanej <i>Clostridium Difficile</i> - Pankreatitída	- Ezofagitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	- Poruchy kože - Alopécia	- Exfoliácia kože (t.j. syndróm ruka-noha) - Erytematózna vyrážka - Vyrážka - Hyperhidróza			- Hyper-senzitívna vaskulitída

		- Ochorenie nechtov			
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	- Bolesť chrbta	- Artralgia - Bolesť kostí			
Poruchy obličiek a močových ciest		- Dyzúria - Nezvyčajná frekvencia močenia - Hematúria			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	- Únava - Horúčka+++ - Asténia - Bolesť - Reakcia v mieste vpichu++++				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	- Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov - Zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi - Zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi - Zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy v krvi - Zvýšenie hmotnosti (adjuvantná liečba)	- Zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi - Zníženie hmotnosti (liečba metastatického ochorenia)			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		- Pád			

* Pozri podrobnú časť nižšie

** Pozri časť 4.4.

+ Niekedy fatálne následky

++ Veľmi časté alergie/alergické reakcie, vyskytujúce sa hlavne počas infúzie, niekedy fatálne. Časté alergické reakcie zahŕňajú kožné vyrážky a hlavne urtikária, konjunktivitída, rinitída. Časté anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie zahŕňajú bronchospazmus, angioedém, hypotenziu, pocit bolesti na hrudi a anafylaktický šok. Oneskorená hypersenzitivita bola hlásená v súvislosti s podávaním oxaliplatiny v priebehu hodín, či dokonca dní po infúzii.

+++ Veľmi časté horúčka, zimnica (tremor), buď infekčné (s febrilnou neutropéniou alebo bez nej) alebo pravdepodobne imunologického mechanizmu.

++++ Boli hlásené reakcia v mieste vpichu vrátane bolesti v mieste vpichu, sčervenania, opuchu a trombózy. Extravazácia môže viesť k bolesti v mieste vpichu a zápalu, ktoré môžu byť závažné a môžu viesť ku komplikáciám vrátane nekrózy, predovšetkým keď sa oxaliplatina podáva do periférnej žily (pozri 4.4).

***Mikroangiopatická hemolytická anémia spojená s hemolyticko-uremickým syndrómom (HUS)

alebo hemolytická anémia s pozitívnym Coombsovým testom (pozri časť 4.4)

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Poruchy krvi a lymfatického systému

Výskyt u pacientov (%) podľa stupňa závažnosti

Oxaliplatina a 5-FU/FA 85 mg/m ²	Liečba metastatického ochorenia			Adjuvantná liečba		
	Všetky stupne	3. stupeň	4. stupeň	Všetky stupne	3. stupeň	4. stupeň
každé 2 týždne						
Anémia	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1
Neutropénia	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocytopenia	71,6	4	< 1	77,4	1,5	0,2
Febrilná neutropénia	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Zriedkavé (>1/10000, <1/1000)

Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC), vrátane fatálnych prípadov (pozri časť 4.4)

Skúsenosti po uvedení na trh s neznámou frekvenciou

Hemolyticko-uremický syndróm

Autoimunitná pancytopenia

Pancytopenia

Sekundárna leukémia

Infekcie a nákazy

Výskyt u pacientov (%)

Oxaliplatin and 5-FU/FA 85 mg/m ² každé 2 týždne	Liečba metastatického ochorenia	Adjuvantná liečba
	Všetky stupne	Všetky stupne
Sepsa (vrátane sepsy a neutropenickej sepsy)	1,5	1,7

Skúsenosti po uvedení na trh s neznámou frekvenciou

Septický šok, vrátane fatálnych následkov.

Poruchy imunitného systému

Infekcie a nákazy:

Výskyt alergických reakcií u pacientov (%) podľa stupňa závažnosti

Oxaliplatin a 5-FU/FA 85 mg/m ² každé 2 týždne	Liečba metastatického ochorenia			Adjuvantná liečba		
	Všetky stupne	3. stupeň	4. stupeň	Všetky stupne	3. stupeň	4. stupeň
Alergické reakcie/alergie	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

Poruchy nervového systému

Neurologická toxicita je toxicita limitujúca dávku. Zahŕňa periférnu senzorickú neuropatiu charakterizovanú dyzestéziou a/alebo parestéziou končatín s kŕčmi alebo bez nich, často vyvolaná chladom. Tieto príznaky sa vyskytujú až u 95 % liečených pacientov. Trvanie týchto príznakov, ktoré

zvyčajne ustupujú v období medzi cyklami liečby, sa predlžuje so zvyšujúcim sa počtom liečebných cyklov.

Nástup bolesti a/alebo funkčnej poruchy sú v závislosti od trvania príznakov dôvodmi pre úpravu dávky alebo dokonca aj pre prerušenie liečby (pozri časť 4.4).

Táto funkčná porucha zahŕňa problémy s jemnou motorikou a je možným dôsledkom poruchy senzorických funkcií. Riziko výskytu pretrvávajúcich príznakov pri kumulatívnej dávke 850 mg/m² (10 cyklov) je približne 10 % a pri kumulatívnej dávke 1 020 mg/m² (12 cyklov) je 20 %.

Vo väčšine prípadov sa po prerušení liečby neurologické znaky a príznaky zmiernia alebo úplne ustúpia. 6 mesiacov po skončení adjuvantnej liečby karcinómu hrubého čreva 87 % pacientov nemalo žiadne príznaky alebo malo len mierne príznaky. Po sledovaní trvajúcim až 3 roky sa približne u 3 % pacientov vyskytli buď pretrvávajúce lokalizované parestézie stredne závažnej intenzity (2,3 %) alebo parestézie, ktoré môžu narušovať funkčné schopnosti (0,5 %).

Boli hlásené akútne neurosenzorické prejavy (pozri časť 5.3). Začínajú sa objavovať v priebehu niekoľkých hodín po podaní a často sa vyskytujú po vystavení chladu. Zvyčajne sa prejavujú ako prechodná parestézia, dyzestézia a hypoestézia. Akútny syndróm faryngolaryngeálnej dyzestézie sa vyskytuje u 1 % až 2 % pacientov a je charakterizovaný subjektívnymi pocitmi dysfágie alebo dyspnoe/pocitom dusenia sa, a to bez akéhokoľvek objektívneho dôkazu respiračnej tiesne (bez cyanózy alebo hypoxie) alebo laryngospazmu alebo bronchospazmu (bez stridoru alebo piskotu). Aj keď sa v takýchto prípadoch podávali antihistaminiká a bronchodilatanciá, tieto príznaky sú rýchlo reverzibilné dokonca aj bez liečby. Predĺženie infúzie pomáha znižovať výskyt tohto syndrómu (pozri časť 4.4).

Ďalšie ojedinele pozorované príznaky zahŕňajú spazmus čeľuste/svalový spazmus /mimovoľné svalové kontrakcie/záškľby svalov/myoklóniu, poruchy koordinácie/nezvyčajnú chôdzu/ataxiu/poruchy rovnováhy, pocit zovretia/tlaku/nepríjemného pocitu/bolesti v hrdle alebo na hrudníku. Okrem toho sa môžu pridružiť poruchy funkcie hlavových nervov, alebo sa môžu vyskytovať ako jednotlivá udalosť ako je ptóza, diplopia, afónia/dysfónia, zachrípnutie, niekedy popisované ako paralýza hlasivkových väzov, abnormálne pocity na jazyku alebo dyzartria, niekedy popisované ako afázia, neuralgia trojklaného nervu/bolesť na tvári/bolesť očí, zníženie zrakovej ostrosti, poruchy zorného poľa.

Počas liečby oxaliplatinou boli hlásené ďalšie neurologické príznaky ako sú dyzartria, strata hlbokých šľachových reflexov a Lhermittov príznak. Boli hlásené jednotlivé prípady optickej neuritídy.

Skúsenosti po uvedení na trh s neznámou frekvenciou

Krče

Ischemické alebo hemoragické cerebrovaskulárne poruchy

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Skúsenosti po uvedení na trh s neznámou frekvenciou

Predĺženie QT intervalu môže viesť k zvýšenému vzniku ventrikulárnych aritmií vrátane *torsade de pointes*, čo môže byť fatálne (pozri časť 4.4)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Skúsenosti po uvedení na trh s neznámou frekvenciou

Laryngospazmus

Pneumónia a bronchopneumónia vrátane fatálnych následkov

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Výskyt u pacientov (%) podľa stupňa závažnosti

Oxaliplatina a 5-FU/FA 85 mg/m ² každé 2 týždne	Liečba metastatického ochorenia			Adjuvantná liečba		
	Všetky stupne	3. stupeň	4. stupeň	Všetky stupne	3. stupeň	4. stupeň
Nauzea	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Hnačka	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Vracanie	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mukozitída/stomatitída	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Indikovaná je profylaxia a/alebo liečba silne účinnými antiemetikami.

Závažná hnačka/eméza môže spôsobiť dehydratáciu, paralytický ileus, črevnú obštrukciu, hypokaliémiu, metabolickú acidózu a poruchu funkcie obličiek, najmä keď sa oxaliplatina podáva v kombinácii s 5-fluóruracilom (5-FU) (pozri časť 4.4).

Skúsenosti po uvedení oxaliplatiny na trh s neznámou frekvenciou

Intestinálna ischémia, vrátane fatálnych prípadov (pozri časť 4.4).

Gastrointestinálne vredy a perforácia, niekedy fatálne (pozri časť 4.4)

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\ 000$):

Syndróm obštrukcie pečenej sínusoidov, taktiež známy ako venookluzívna choroba pečene alebo patologické prejavy súvisiace s touto poruchou pečene, vrátane peliózy pečene, nodulárnej regeneratívnej hyperplázie, perisínusoidálnej fibrózy. Klinickými prejavmi môžu byť portálna hypertenzia a/alebo zvýšené hladiny transamináz.

Neznáme:

Fokálna nodulárna hyperplázia

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Skúsenosti po uvedení oxaliplatiny na trh s neznámou frekvenciou

Rabdomyolýza, vrátane fatálnych prípadov (pozri časť 4.4).

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\ 000$):

Akútna tubulárna nekróza, akútna intersticiálna nefritída a akútne zlyhanie obličiek.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Skúsenosti po uvedení oxaliplatiny na trh s neznámou frekvenciou

Hypersenzitívna vaskulitída

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Pre oxaliplatinu neexistuje žiadne známe antidotum.

V prípadoch predávkovania je možné očakávať zhoršenie nežiaducich udalostí.

Liečba

Je potrebné začať sledovať hematologické parametre a poskytnúť symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné antineoplastické látky, zlúčeniny platiny

ATC kód: L01XA03

Mechanizmus účinku

Oxaliplatina je antineoplastická účinná látka, ktorá patrí do novej skupiny zlúčenín na báze platiny, u ktorých je atóm platiny viazaný v komplexe s 1,2-diaminocyklohexánom („DACH“) a oxalátovou skupinou.

Oxaliplatina je jediný enantiomér, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyklohexán-1,2-diamín-kN, kN'] [etánedioát(2-)-kO¹, kO²] platina .

Oxaliplatina vykazuje široké spektrum cytotoxických účinkov *in vitro* ako aj protinádorový účinok *in vivo* na rôznych nádorových modelových systémoch vrátane modelov kolorektálneho karcinómu u ľudí. U oxaliplatiny sa taktiež preukázala účinnosť *in vitro* a *in vivo* na rôznych modeloch rezistentných voči cisplatine.

V kombinácii s 5-fluóruracilom sa pozorovalo synergické cytotoxické pôsobenie *in vitro* aj *in vivo*.

Štúdie mechanizmu účinku oxaliplatiny, aj keď ešte nie je úplne objasnený, preukázali, že deriváty s obsahom vody vznikajúce biotransformáciou oxaliplatiny interagujú s DNA, a tým dochádza k tvorbe priečných väzieb medzi vláknami DNA ako aj v rámci jedného vlákna DNA, čo vedie k ukončeniu syntézy DNA, a tým k cytotoxickým a protinádorovým účinkom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

U pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom sa účinnosť oxaliplatiny (v dávke 85 mg/m² opakovanej každé dva týždne) v kombinácii s 5-fluóruracilom/kyselinou folínovou (5-FU/FA) preukázala v troch klinických štúdiách:

- V komparatívnej EFC2962 štúdii fázy III zameranej na liečbu prvej línie s 2 ramenami, v ktorej boli 420 pacientov randomizovaní buď k samotnému podávaniu (5-FU/FA) (LV5FU2, N = 210) alebo ku kombinácii oxaliplatiny s (5-FU/FA) (FOLFOX4, N = 210).
- V komparatívnej EFC4584 štúdii fázy III s 3 ramenami predliečených pacientov, v ktorej boli 821 pacientov refraktérni na kombináciu irinotekan (CPT-11) + 5-FU/FA randomizovaní buď k samotnému (5-FU/FA) (LV5FU2, N = 275), k oxaliplatine ako jedinej látke (N = 275) alebo ku kombinácii oxaliplatiny s 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 271).

- A napokon v nekontrolovanej EFC2964 štúdií fázy II zahŕňajúcej pacientov refraktérnych na liečbu samotným (5-FU/FA), ktorí boli liečení kombináciou oxaliplatiny a 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 57).

Dve randomizované klinické štúdie, EFC2962 štúdia zameraná na liečbu prvej línie a EFC4584 štúdia u predliečených pacientov, preukázali významne vyššiu mieru odpovede a predĺženie prežívania bez progresie (PFS)/času do progresie (TTP) v porovnaní s liečbou samotným (5-FU/FA). V štúdií EFC4584 vykonanej u predliečených refraktérnych pacientov sa nezistil štatisticky významný rozdiel v mediáne celkového prežívania (OS) medzi kombináciou oxaliplatiny a 5-FU/FA.

Miera odpovede pri FOLFOX4 oproti LV5FU2

Miera odpovede, % (95 % CI) nezávislá rádiologická kontrolná analýza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatina v monoterapii
Liečba prvej línie (EFC2962) Hodnotenie odpovede každých 8 týždňov	22 (16 – 27)	49 (42 – 56)	NA*
	P hodnota = 0,0001		
Predliečení pacienti (EFC4584) (refraktérni na CPT-11 + 5-FU/FA) Hodnotenie odpovede každých 6 týždňov	0,7 (0,0 – 2,7)	11,1 (7,6 – 15,5)	1,1 (0,2 – 3,2)
	P hodnota < 0,0001		
Predliečení pacienti (EFC2964) (refraktérni na 5-FU/FA) Hodnotenie odpovede každých 12 týždňov	NA*	23 (13 – 36)	NA*

*NA: Neaplikovateľné

Medián prežívania bez progresie (PFS) / medián času do progresie (TTP) pri oxaliplatine

FOLFOX4 oproti LV5FU2

Medián PFS/TTP, mesiace (95 % CI) Nezávislá rádiologická kontrolná analýza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatina v monoterapii
Liečba prvej línie EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5 – 6,5)	8,2 (7,2 – 8,8)	NA*
	Log-rank P hodnota = 0,0003		
Predliečení pacienti EFC4584 (TTP) (refraktérni na CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8 – 2,9)	5,3 (4,7 – 6,1)	2,1 (1,6 – 2,7)
	Log-rank P hodnota < 0,0001		
Predliečení pacienti EFC2964 (refraktérni na 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1 – 5,7)	NA*

*NA: Neaplikovateľné

Medián celkového prežívania (OS) FOLFOX4 oproti LV5FU2

Medián OS; mesiace (95 % CI) analýza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatina v monoterapii
---	--------	---------	----------------------------

Liečba prvej línie EFC2962	14,7 (13,0 – 18,2)	16,2 (14,7 – 18,2)	NA*
	Log-rank P hodnota = 0,12		
Predliečení pacienti EFC4584* (refraktérni na CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3 – 9,3)	9,9 (9,1 – 10,5)	8,1 (7,2 – 8,7)
	Log-rank P hodnota = 0,09		
Predliečení pacienti EFC2964 (refraktérni na 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3 – 12,8)	NA*

*NA: Neaplikovateľné

U predliečených pacientov (EFC4584), ktorí boli na začiatku liečby symptomatickí, došlo k významnému zlepšeniu symptómov súvisiacich s ochorením u vyššieho podielu pacientov liečených oxaliplatinou a (5-FU/FA) v porovnaní s pacientmi liečenými samotným (5-FU/FA) (LV5FU2) (27,7 % oproti 14,6 %, $p=0,0033$).

U predtým neliečených pacientov (EFC2962) nebol medzi dvoma liečebnými skupinami zistený žiadny štatisticky významný rozdiel v ktorýchkoľvek aspektoch kvality života. Skóre kvality života však bolo zvyčajne lepšie v kontrolnej skupine pri hodnotení celkového zdravotného stavu a bolesti a horšie v skupine s oxaliplatinou pri hodnotení nauzey a vracania.

V komparatívnej MOSAIC štúdii fázy III (EFC3313) zameranej na adjuvantnú liečbu bolo 2 246 pacientov (899 s karcinómom II. štádia/Dukeho štádia B2 a 1347 s karcinómom III. štádia/Dukeho štádia C) po kompletnej resekcii primárneho karcinómu hrubého čreva randomizovaných buď k samotnému 5-FU/FA (LV5FU2 N=1123, (B2/C) = 448/675) alebo ku kombinácii oxaliplatiny a 5-FU/FA (FOLFOX4 N=1123, (B2/C) = 451/672).

EFC 3313 3-ročné prežívanie bez príznakov ochorenia (analýza ITT)* v celkovej populácii

Liečebné rameno	LV5FU2	FOLFOX4
Percento 3-ročného prežívania bez príznakov ochorenia (95 % CI)	73,3 (70,6 – 75,9)	78,7 (76,2 – 81,1)
Pomer rizika (95 % CI)	0,76 (0,64 – 0,89)	
Stratifikovaný log rank test	P = 0,0008	

* medián sledovania 44,2 mesiacov (všetci pacienti boli sledovaní aspoň 3 roky)

Štúdia preukázala celkovú významnú výhodu kombinácie oxaliplatiny a 5-FU/FA (FOLFOX4) pred samotným 5-FU/FA (LV5FU2) v 3-ročnom prežívaní bez príznakov ochorenia.

EFC 3313 3-ročné prežívanie bez príznakov ochorenia (analýza ITT)* podľa štádia ochorenia

Štádium pacienta	II. štádium (Dukeho štádium B2)		III. štádium (Dukeho štádium C)	
Liečebné rameno	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Percento 3-ročného prežívania bez príznakov ochorenia (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)
Pomer rizika (95 % CI)	0,79 (0,57 – 1,09)		0,75 (0,62 – 0,90)	
Log-rank test	P = 0,151		P = 0,002	

* medián doby sledovania 44,2 mesiacov (všetci pacienti boli sledovaní aspoň 3 roky)

Celkové prežívanie (analýza ITT)

V čase analýzy 3-ročného prežívania bez príznakov ochorenia, ktoré bolo primárnym koncovým ukazovateľom štúdie MOSAIC, bolo stále nažive 85,1 % pacientov v ramene FOLFOX4 oproti 83,8 % pacientov v ramene LV5FU2. To znamená celkové zníženie rizika mortality o 10 % v prospech FOLFOX4, ktoré však nedosiahlo štatistickú významnosť (pomer rizika = 0,90).

V subpopulácii v II. štádiu (Dukeho štádium B2) boli tieto hodnoty 92,2 % pre FOLFOX4 oproti 92,4 % pre LV5FU2 (pomer rizika = 1,01) a v subpopulácii v III. štádiu (Dukeho štádium C) boli tieto hodnoty 80,4 % pre FOLFOX4 oproti 78,1 % pre LV5FU2 (pomer rizika = 0,87).

Pediatrická populácia

Oxaliplatina v monoterapii bola hodnotená u pediatrickej populácie v dvoch štúdiách fázy I (69 pacientov) a dvoch štúdiách fázy II (166 pacientov). Celkovo bolo liečených 235 pediatrických pacientov (vo veku 7 mesiacov – 22 rokov) so solidnými tumormi. Účinnosť oxaliplatiny v monoterapii sa nestanovila v liečených pediatrických populáciách. Nárast v oboch štúdiách fázy II bol zastavený z dôvodu chýbajúcej odpovede tumoru.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti***Absorpcia a distribúcia***

Farmakokinetika jednotlivých účinných látok sa nestanovila. Farmakokinetika ultrafiltrovateľnej platiny, predstavujúcej zmes všetkých neviazaných, účinných a neúčinných platínových zlúčenín, je po dvojhodinovej infúzii oxaliplatiny v dávke 130 mg/m² každé tri týždne počas 1 až 5 cyklov a oxaliplatiny v dávke 85 mg/m² každé dva týždne počas 1 až 3 cyklov nasledujúca:

Súhrn odhadovaných farmakokinetických parametrov platiny v ultrafiltráte po opakovaných dávkach oxaliplatiny 85 mg/m² každé dva týždne alebo 130 mg/m² každé tri týždne

Dávka	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								
Priemer	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								
Priemer	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

Priemerné hodnoty AUC₀₋₄₈ a C_{max} boli stanovené v 3. cykle (85 mg/m²) alebo v 5. cykle (130 mg/m²).

Priemerné hodnoty AUC, V_{ss} a CL boli stanovené v 1. cykle.

Hodnoty C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} a CL boli stanovené pomocou nekompartmentovej analýzy.

Hodnoty t_{1/2α}, t_{1/2β} a t_{1/2γ} boli stanovené pomocou kompartmentovej analýzy (kombinované z 1.-3. cyklu).

Na konci 2-hodinovej infúzie sa 15 % podanej platiny nachádza v systémovej cirkulácii, zvyšných 85 % sa rýchlo distribuuje do tkanív alebo sa vylučuje močom. Ireverzibilná väzba na červené krvinky a plazmu vedie v tomto prostredí k polčasu, ktorý je blízky prirodzenému obratu červených krviniek a sérového albumínu. V týchto dvoch štúdiách sa hodnotili aj priemerné terminálne polčasy eliminácie v krvi a krvných bunkách (85 mg/m² každé dva týždne alebo 130 mg/m² každé tri týždne) a boli 771 hodín, respektíve od 589 do 1296 hodín. Žiadna kumulácia v ultrafiltráte plazmy po podaní 85 mg/m² každé dva týždne alebo 130 mg/m² každé tri týždne sa nepozorovala a rovnovážny stav sa dosiahol v tomto prostredí v priebehu prvého cyklu. Interindividuálna a intraindividuálna variabilita je zvyčajne nízka.

Biotransformácia

Biotransformácia *in vitro* sa považuje za dôsledok neenzymatického rozkladu a neexistuje dôkaz o metabolizme diaminocyklohexánového (DACH) kruhu sprostredkovanom cytochrómom P450. U pacientov oxaliplatina podlieha rozsiahlej biotransformácii a na konci 2-hodinovej infúzie sa v ultrafiltráte plazmy nezistilo žiadne liečivo v nezmenenej forme. Po dlhších časových úsekoch sa v systémovej cirkulácii zistilo niekoľko cytotoxických produktov biotransformácie, vrátane monochlóro-, dichlóro- a dihydro-DACH platinových zlúčenín, spolu s niekoľkými neúčinnými konjugátmi.

Eliminácia

Platina sa vylučuje hlavne močom, pričom najväčšie množstvo sa vylúči v priebehu 48 hodín po podaní.

Do 5. dňa sa približne 54 % celkovej dávky vylúči močom a < 3 % stolicou.

Špeciálne skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Vplyv poruchy obličiek na vylučovanie oxaliplatiny sa študoval u pacientov s rôznymi stupňami renálnej funkcie. Oxaliplatina sa podávala v dávke 85 mg/m² v kontrolnej skupine s normálnou funkciou (CLcr > 80 ml/min, n=12), u pacientov s miernou (CLcr = 50 až 80 ml/min, n=13) a strednou (CLcr = 30 až 49 ml/min, n=11) poruchou funkcie obličiek a s dávkou 65 mg/m² u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CLcr < 30 ml/min, n=5). Priemerná expozícia bola 9, 4, 6 a 3 cykly a farmakokinetické údaje z 1. cyklu sa získali od 11, 13, 10 a 4 pacientov.

Došlo k zvýšeniu AUC plazmatického ultrafiltrátu (PUF) platiny a pomeru AUC/dávka a k poklesu celkovej a renálnej CL a Vss a k zhoršeniu poruchy funkcie obličiek, hlavne u (malej) skupiny pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek: bodový odhad (90 % CI) priemerných pomerov stavu funkcie obličiek oproti normálnej funkcii obličiek bol u pacientov s miernym, stredne závažným a závažným zlyhávaním obličiek stanovený parameter AUC/dávka nasledovne: 1,36 (1,08 – 1,71); 2,34 (1,82 – 3,01) a 4,81 (3,49 – 6,64).

Vylučovanie oxaliplatiny významne koreluje s klírens kreatinínu. U pacientov s miernym, stredne závažným a závažným zlyhávaním obličiek bola celková CL PUF platiny 0,74 (0,59; 0,92); 0,43 (0,33; 0,55) a 0,21 (0,15; 0,29) a pre Vss bol 0,52 (0,41; 0,65); 0,73 (0,59; 0,91) a 0,27 (0,20; 0,36). Celkový telesný klírens PUF platiny bol teda znížený nasledovne o 26 % pri miernom, 57 % pri stredne závažnom a 79 % pri závažnom zlyhávaní obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Renálny klírens PUF platiny bol znížený u pacientov s poruchou funkcie obličiek o 30 % pri miernej, 65 % pri strednej a 84 % pri závažnej poruche funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou.

So zvyšujúcim sa stupňom poruchy funkcie obličiek, hlavne u skupiny s ťažkým poškodením, sa zvyšoval beta-polčas PUF platiny. Napriek malému počtu pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sú tieto údaje u pacientov so závažným zlyhávaním obličiek znepokojujúce a treba ich

zohľadniť pri predpisovaní oxaliplatiny pacientom s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4,2; 4,3 a 4,4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Cieľové orgány identifikované u predklinických druhov (myši, potkany, psy a/alebo opice) v štúdiách toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní zahŕňali kostnú dreň, gastrointestinálny systém, obličky, semenníky, nervový systém a srdce. Toxicity cieľových orgánov pozorované u zvierat sa zhodujú s toxicitami spôsobenými inými liekmi s obsahom platiny a cytotoxickými liekmi poškodzujúcimi DNA, ktoré sa používajú na liečbu karcinómov u ľudí, s výnimkou účinkov na srdce. Účinky na srdce boli pozorované len u psov a zahŕňali elektrofyziologické poruchy s letálnou ventrikulárnou fibriláciou. Kardiotoxicita sa považuje za špecifickú pre psov nielen preto, že bola pozorovaná iba u psov, ale aj preto, že dávky podobné dávkam, ktoré u psov vyvolávali letálnu kardiotoxicitu (150 mg/m^2), boli u ľudí dobre tolerované. Predklinické štúdie, ktoré využívali senzorické neuróny potkanov svedčia o tom, že akútne neurosenzorické príznaky súvisiace s oxaliplatinou môžu zahŕňať interakciu s napäťovo riadenými Na^+ kanálmi.

Oxaliplatina vykazovala mutagénne a klastogénne účinky v testoch na cicavcoch a u potkanov spôsobovala embryo-fetálnu toxicitu. Oxaliplatina sa považuje za pravdepodobný karcinogén, aj keď štúdie karcinogenity sa neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Zriedený liek sa nesmie miešať s inými liekmi v rovnakom infúznom vaku alebo infúznej súprave. Podľa návodu na použitie popísaného v časti 6.6 sa môže oxaliplatina podávať súbežne s kyselinou folínovou (FA) pomocou Y spojky.

- NEMIEŠAJTE so zásaditými liekmi alebo roztokmi, hlavne s 5-fluóruracilom, s prípravkami kyseliny folínovej obsahujúcimi trometamol ako pomocnú látku a s trometamolovými soľami iných liečiv. Zásadité lieky alebo roztoky budú mať nepriaznivý vplyv na stabilitu oxaliplatiny (pozri časť 6.6).
- Oxaliplatinu NERIEĎTE soľnými alebo inými roztokmi obsahujúcimi chloridové ióny (vrátane chloridu vápenatého, chloridu draselného alebo chloridu sodného).
- NEPOUŽÍVAJTE injekčné vybavenie obsahujúce hliník.
- NEMIEŠAJTE s inými liekmi v rovnakom infúznom vaku alebo infúznej súprave (pozri časť 6.6, kde sú uvedené pokyny pre súbežné podávanie s kyselinou folínovou).

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po zriedení v 5 % roztoku glukózy sa chemická a fyzikálna stabilita pri používaní stanovila na 24 hodín pri izbovej teplote ($15^\circ\text{C} - 25^\circ\text{C}$) a v chladničke ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$).

Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť okamžite.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemali by byť za normálnych okolností dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykoná za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml koncentráту v injekčnej liekovke (z číreho skla typu I) s chlórbutylovou alebo brómbutylovou gumovou zátkou s hliníkovým uzáverom s plastovým vyklápacím viečkom. Každá injekčná liekovka môže byť obalená fóliou a môže/nemusí byť zabalená v plastovom obale.

20 ml koncentrátu v injekčnej liekovke (z číreho skla typu I) s chlórbutylovou alebo brómbutylovou gumovou zátkou s hliníkovým uzáverom s plastovým vyklápacím viečkom. Každá injekčná liekovka môže byť obalená fóliou a môže/nemusí byť zabalená v plastovom obale.

40 ml koncentrátu v injekčnej liekovke (z číreho skla typu I) s chlórbutylovou alebo brómbutylovou gumovou zátkou s hliníkovým uzáverom s plastovým vyklápacím viečkom. Každá injekčná liekovka môže byť obalená fóliou a môže/nemusí byť zabalená v plastovom obale.

Veľkosti balenia: 1 injekčná liekovka v jednodávkovej škatuli.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tak ako pri iných potenciálne toxických zlúčeninách, pri zaobchádzaní s roztokmi oxaliplatiny a pri ich príprave je potrebná opatrnosť.

Pokyny na zaobchádzanie

Zdravotnícky personál musí pri zaobchádzaní s touto cytotoxickou látkou dodržiavať všetky opatrenia, ktoré zaručujú ochranu osoby, ktorá s cytotoxickou látkou zaobchádza, a jej okolia.

Prípravu injekčných roztokov cytotoxických látok musí vykonávať vyškolený odborný personál so znalosťami o používaných liekoch, v podmienkach, ktoré zaručujú integritu lieku, ochranu životného prostredia a hlavne ochranu pracovníkov, ktorí zaobchádzajú s liekmi, v súlade s nariadením nemocnice. Pre tento účel je potrebné vyhradiť priestor na prípravu. V tomto priestore je zakázané fajčiť, jesť alebo piť.

Personál musí mať vhodné vybavenie na manipuláciu, predovšetkým plášť s dlhými rukávami, ochranné masky, čiapky, ochranné okuliare, sterilné jednorazové rukavice, ochranné kryty pre pracovnú plochu, nádoby a zberné odpadové vrecia.

S exkrementmi a zvratkami sa musí zaobchádzať opatrne.

Gravidné ženy musia byť upozornené, aby sa vyhýbali manipulácii s cytotoxickými látkami.

S akoukoľvek poškodenou nádobou sa musí zaobchádzať rovnako opatrne ako s kontaminovaným odpadom. Kontaminovaný odpad sa má spaľovať vo vhodne označených pevných nádobách. Pozri nižšie uvedenú časť „Likvidácia“.

Ak sa koncentrát alebo infúzny roztok oxaliplatiny dostane do kontaktu s kožou, postihnuté miesto ihneď dôkladne umyte vodou.

Ak sa koncentrát alebo infúzny roztok oxaliplatiny dostane do kontaktu so sliznicami, postihnuté miesto ihneď dôkladne umyte vodou.

Osobitné opatrenia pri podávaní

- NEPOUŽÍVAJTE injekčný materiál obsahujúci hliník.
- NEPODÁVAJTE v nezriedenej forme.
- Na zriedenie sa má použiť len 5 % infúzny roztok glukózy. Na prípravu infúzie NERIEDTE roztokmi chloridu sodného alebo roztokmi obsahujúcimi chloridy.
- NEMIEŠAJTE so žiadnym iným liekom v tom istom infúznom vaku ani nepodávajte súbežne tou istou infúznou sústavou.
- NEMIEŠAJTE so zásaditými liekmi alebo roztokmi, hlavne s 5-fluóruracilom, s prípravkami kyseliny folínovej obsahujúcimi trometamol ako pomocnú látku ani s trometamolovými soľami iných liečiv. Zásadité lieky alebo roztoky majú nepriaznivý vplyv na stabilitu oxaliplatiny.

Pokyny na použitie s kyselinou folínovou (FA) (kalciumfolinát alebo natriumfolinát)

Intravenózna infúzia oxaliplatiny 85 mg/m² v 250 ml až 500 ml 5 % roztoku glukózy sa podáva v rovnakom čase ako intravenózna infúzia kyseliny folínovej v 5 % roztoku glukózy, a to počas 2 až 6 hodín, cez Y spojku umiestnenú čo najbližšie k miestu vpichu infúzie.

Tieto dva lieky sa nemajú kombinovať v tom istom infúznom vaku. Kyselina folínová nesmie obsahovať trometamol ako pomocnú látku a musí sa zriediť len izotonickým 5 % roztokom glukózy, nikdy nie zásaditými roztokmi alebo roztokom chloridu sodného alebo roztokmi obsahujúcich chloridy.

Pokyny na použitie s 5-fluóruracilom

Oxaliplatina sa má vždy podávať pred fluoropyrimidínmi, t.j. 5-fluóruracilom. Po podaní oxaliplatiny infúznu súpravu prepláchnite a až potom podávajte 5-fluóruracil.

Ďalšie informácie o liekoch, ktoré sa podávajú v kombinácii s oxaliplatinou, sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností pre konkrétny liek.

Koncentrát na infúzny roztok

Pred použitím opticky skontrolujte. Používať sa majú len číre roztoky bez častíc. Liek je určený len na jednorazové použitie. Všetok nespotrebovaný koncentrát sa má zlikvidovať.

Zriedenie infúzie

Odoberte z injekčnej liekovky (liekoviek) potrebné množstvo koncentrátu a potom ho zriedte s 250 ml až 500 ml 5 % roztoku glukózy tak, aby koncentrácia oxaliplatiny bola v rozmedzí 0,20 mg/ml a 0,70 mg/ml. Rozmedzie koncentrácie, v rámci ktorého bola preukázaná fyzikálna a chemická stabilita oxaliplatiny, je 0,20 mg/ml až 2 mg/ml.

Podávajte IV infúziou.

Po zriedení v 5 % roztoku glukózy sa chemická a fyzikálna stabilita pri používaní stanovila na 24 hodín pri izbovej teplote (15 °C – 25 °C) a v chladničke (2 °C – 8 °C).

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravená infúzia použiť okamžite.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemali by byť za normálnych okolností dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykoná za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Pred použitím opticky skontrolujte. Používať sa majú len číre roztoky bez častíc.

Liek je určený len na jednorazové použitie. Všetok nespotrebovaný infúzny roztok sa má zlikvidovať (pozri časť likvidácia nižšie).

Na zriedenie **NIKDY** nepoužívajte roztok chloridu sodného alebo roztoky obsahujúce chloridy.

Kompatibilita infúzneho roztoku oxaliplatiny bola skúšaná s reprezentatívnymi súpravami na podávanie na báze PVC.

Infúzia

Podanie oxaliplatiny si nevyžaduje predchádzajúcu hydratáciu.

Oxaliplatina zriedená v 250 ml až 500 ml 5 % roztoku glukózy tak, aby jej koncentrácia nebola nižšia ako 0,2 mg/ml, sa musí podávať infúziou do periférnej žily alebo cez centrálny žilový katéter počas 2 až 6 hodín. Keď sa oxaliplatina podáva s 5-fluóruracilom, infúzia oxaliplatiny sa musí podať pred podaním 5-fluóruracilu.

Likvidácia

Zvyšky lieku rovnako ako aj všetky materiály, ktoré boli použité na zriedenie a podanie, musia byť zlikvidované v súlade so štandardnými postupmi nemocnice, ktoré sa vzťahujú na cytotoxické látky a v súlade s národnými požiadavkami na likvidáciu nebezpečného odpadu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fresenius Kabi s.r.o.
Na strži 1702/65, Nusle
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0590/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12.10.2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13.12.2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Apríl 2025