

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Oxaliplatina Mylan 5 mg/ml
prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Injekčná liekovka s obsahom 50 mg: každá 30 ml injekčná liekovka obsahuje 50 mg oxaliplatiny na rekonštitúciu v 10 ml rozpúšťadla.

Injekčná liekovka s obsahom 100 mg: každá 50 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg oxaliplatiny na rekonštitúciu v 20 ml rozpúšťadla.

1 ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 5 mg oxaliplatiny.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.
Biely lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

- adjuvantnú liečbu karcinómu hrubého čreva štádia III (C podľa Dukesa) po kompletnej resekcii primárneho nádoru.
- liečbu metastatického kolorektálneho karcinómu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Príprava injekčných roztokov cytotoxických látok sa musí vykonať vyškoleným odborným personálom so znalosťou o používaných liekoch v podmienkach, ktoré zaručujú neporušenosť (integritu) lieku, ochranu prostredia a obzvlášť ochranu pracovníkov, ktorí s liekom manipulujú, v súlade s predpismi zdravotníckeho zariadenia. To si vyžaduje osobitný priestor vyhradený na tento účel. V tomto priestore platí zákaz fajčenia a konzumácie jedál alebo nápojov (pozri časť 6.6).

Dávkovanie

LEN PRE DOSPELÝCH

Odporúčaná dávka oxaliplatiny v adjuvantnej liečbe je 85 mg/m² podávaná intravenózne, opakovane každé 2 týždne počas 12 cyklov (6 mesiacov).

Odporúčaná dávka oxaliplatiny v liečbe metastatického kolorektálneho karcinómu je 85 mg/m² podávaná intravenózne, opakovane každé dva týždne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Podaná dávka sa má upraviť podľa individuálnej znášanlivosti (pozri časť 4.4).

Oxaliplatina sa má vždy podávať pred fluórpyrimidínmi – ako je 5-fluóruracil (5-FU).

Oxaliplatina sa podáva ako 2 až 6-hodinová intravenózna infúzia v 250 až 500 ml 5 % (50 mg/ml) roztoku glukózy, aby sa dosiahla koncentrácia v rozmedzí 0,2 mg/ml až 0,70 mg/ml; koncentrácia 0,70 mg/ml je najvyššia koncentrácia v klinickej praxi pre dávku oxaliplatiny 85 mg/m².

Oxaliplatina sa používala predovšetkým v kombinácii s režimami kontinuálnej infúzie 5-fluóruracilu (5-FU). Pre dvojtyždňovú liečebnú schému sa používali režimy 5-fluóruracilu (5-FU) kombinujúce bolusové podanie a kontinuálnu infúziu.

Osobitné skupiny pacientov:

- Pacienti s poruchou funkcie obličiek:

Oxaliplatina sa nesmie podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.3 a 5.2).

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek je odporúčaná dávka oxaliplatiny 85 mg/m² (pozri časti 4.4 a 5.2).

- Pacienti s poruchou funkcie pečene:

Na základe štúdie fázy I, ktorá zahŕňala pacientov s rôznymi stupňami poškodenia pečene, sa ukázalo, že frekvencia a závažnosť ochorení pečene a žlčových ciest súvisia s progresívnym ochorením a so zhoršením východiskových výsledkov testov pečenných funkcií.

Počas klinického vývoja sa u pacientov s abnormálnymi výsledkami testov pečenných funkcií nevykonala žiadna špecifická úprava dávkovania.

- Starší pacienti:

U pacientov vo veku nad 65 rokov sa nepozoroval žiadny vzostup prejavov závažnej toxicity pri monoterapii oxaliplatinou alebo pri podaní oxaliplatiny v kombinácii s 5-fluóruracilom (5-FU). Preto sa u starších pacientov nevyžaduje žiadna špecifická úprava dávky.

- Pediatrická populácia:

Indikácia sa netýka použitia oxaliplatiny u detí. Účinnosť použitia oxaliplatiny v monoterapii u pediatrickej populácie so solidnými nádormi nebola stanovená (pozri časti 5.1).

Spôsob podávania

Oxaliplatina sa podáva vo forme intravenózneho infúzie.

Podávanie oxaliplatiny nevyžaduje hyperhydratáciu.

Oxaliplatina zriedená v 250-500 ml 5 % (50 mg/ml) roztoku glukózy na koncentráciu nie menšiu ako 0,2 mg/ml sa musí podávať pomocou centrálného žilového katétra alebo do periférnej žily počas 2 až 6 hodín.

Infúzia oxaliplatiny sa musí vždy podať pred podaním 5-fluóruracilu (5-FU).

V prípade extravazácie sa musí podávanie oxaliplatiny ihneď prerušiť.

Návod na použitie

Oxaliplatina sa pred použitím musí rekonstituovať a ďalej nariediť. Na rekonštitúciu a k následnému riedeniu lyofilizovaného prášku sa má ako rozpúšťadlo použiť len 5 % (50 mg/ml) roztok glukózy (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Oxaliplatina je kontraindikovaná:

- u pacientov, ktorí majú precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- u dojčiacich pacientok;
- u pacientov s myelosupresiou pred zahájením prvého cyklu, preukázanou východiskovou hodnotou neutrofilov < 2x10⁹/l a/alebo počtom trombocytov < 100x10⁹/l;
- u pacientov s periférnou senzorickou neuropatiou s funkčným poškodením pred prvým cyklom;
- u pacientov so závažne poškodenou funkciou 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

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek je potrebné starostlivo sledovať nežiaduce reakcie a upraviť dávku v závislosti od toxicity (pozri časť 5.2).

Reakcie z precitlivenosti

Je potrebné zabezpečiť osobitný dohľad u pacientov s anamnézou alergických prejavov na iné lieky s obsahom platiny. V prípade anafylaktických prejavov sa má infúzia okamžite prerušiť a je potrebné zahájiť primeranú symptomatickú liečbu. Opakované podanie oxaliplatiny týmto pacientom je kontraindikované. *U všetkých zlúčenín platiny sa zaznamenali skrížené reakcie, pričom niektoré z nich boli fatálne.*

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

Neurologické príznaky

Neurologická toxicita oxaliplatiny sa má starostlivo sledovať, obzvlášť ak sa podáva súbežne s inými liekmi so špecifickou neurologickou toxicitou. Neurologické vyšetrenie sa má vykonať pred každým podaním lieku a potom pravidelne.

Pacientom, u ktorých sa počas 2-hodinovej infúzie alebo v priebehu niekoľkých hodín po nej vyvinie akútna laryngofaryngálna dyzestézia (pozri časť 4.8), sa má následná infúzia oxaliplatiny podať formou 6-hodinovej infúzie.

Periférna neuropatia

Ak sa vyskytnú neurologické symptómy (parestézia, dyzestézia), ďalšia odporúčaná úprava dávky oxaliplatiny má vychádzať z dĺžky trvania a závažnosti týchto symptómov:

- ak príznaky trvajú dlhšie ako sedem dní a sú komplikované, ďalšia dávka oxaliplatiny sa má znížiť z 85 na 65 mg/m² (metastatická liečba) alebo na 75 mg/m² (adjuvantná liečba).
- ak parestézia bez funkčného poškodenia pretrváva do ďalšieho liečebného cyklu, ďalšia dávka oxaliplatiny sa má znížiť z 85 na 65 mg/m² (metastatická liečba) alebo na 75 mg/m² (adjuvantná liečba).
- ak parestézia s funkčným poškodením pretrváva do ďalšieho liečebného cyklu, liečba oxaliplatinou sa má prerušiť.
- ak sa tieto príznaky po prerušení liečby oxaliplatinou zmiernia, je možné zvážiť obnovenie liečby oxaliplatinou.

Pacienti majú byť informovaní o možnosti pretrvávajúcich príznakov periférnej senzorickej neuropatie po ukončení liečby. Lokalizované mierne parestézie alebo parestézie, ktoré môžu interferovať s funkčnými aktivitami, môžu pretrvávať do 3 rokov po ukončení adjuvantnej liečby.

Reverzibilný posteriórny leukoencefalopatický syndróm (RPLS)

U pacientov, ktorí sú liečení oxaliplatinou v kombinovanej chemoterapii, sa zaznamenali prípady reverzibilného posteriórneho leukoencefalopatického syndrómu (RPLS, známeho aj ako PRES – posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm). RPLS je zriedkavý, reverzibilný, rýchlo sa rozvíjajúci neurologický stav, ktorý sa môže prejavovať záchvatmi, hypertenziou, bolesťou hlavy, zmätenosťou, slepotou a inými vizuálnymi a neurologickými poruchami (pozri časť 4.8). Diagnóza RPLS si vyžaduje potvrdenie zobrazovacím vyšetrením mozgu, prednostne MRI (zobrazenie magnetickou rezonanciou).

Nauzea, 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/vracanie môže zapríčiniť dehydratáciu, paralytický ileus, črevnú obštrukciu, hypokaliémiu, metabolickú acidózu a poškodenie funkcie obličiek, obzvlášť ak sa oxaliplatina podáva v kombinácii s 5-fluóruracilom (5-FU).

Pri liečbe s oxaliplatinou boli hlásené prípady intestinálnej ischémie, vrátane smrteľných prípadov. V prípade výskytu intestinálnej ischémie je potrebné liečbu oxaliplatinou ukončiť a začať vhodnú liečbu (pozri časť 4.8).

Ak sa vyskytne hematologická toxicita (neutrofily $< 1,5 \times 10^9/l$ alebo trombocyty $< 50 \times 10^9/l$), podanie nasledovného liečebného cyklu sa má odložiť až do úpravy hematologických parametrov na akceptovateľné hodnoty. Pred začiatkom liečby a pred každým nasledujúcim cyklom sa má vykonať kompletný krvný obraz s diferenciálnym počtom bielych krviniek. Myelosupresívne účinky môžu byť zosilnené súbežnou chemoterapiou. Pacienti so závažnou a pretrvávajúcou myelosupresiou sú vystavení vysokému riziku komplikácií spôsobených infekciou. U pacientov liečených oxaliplatinou sa zaznamenala sepsa, neutropenická sepsa a septický šok, vrátane fatálnych následkov (pozri časť 4.8). Ak sa objaví akákoľvek z týchto udalostí, má sa užívanie oxaliplatiny ukončiť.

Pacienti musia byť primerane informovaní o riziku výskytu hnačky/vracania, mukozitídy/stomatitídy a neutropénie po podaní oxaliplatiny a 5-fluóruracilu (5-FU), aby mohli okamžite kontaktovať svojho ošetrojúceho lekára za účelom poskytnutia vhodnej liečby.

Pokiaľ sa mukozitída/stomatitída vyskytne s neutropéniou alebo bez nej, ďalšia liečba sa má odložiť dovtedy, kým sa mukozitída/stomatitída neupraví na stupeň 1 alebo menej a/alebo kým počet neutrofilov nie je $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Pri liečbe oxaliplatinou v kombinácii s 5-fluóruracilom (5-FU) (s alebo bez kyseliny folínovej (FA)), sa má pre toxicitu spojenú s 5-fluóruracilom (5-FU) použiť odporúčaná úprava dávky.

Ak sa objaví hnačka 4. stupňa, neutropénia 3.-4. stupňa (počet neutrofilov $< 1,0 \times 10^9/l$), febrilná neutropénia (horúčka z neznámej príčiny bez klinicky a mikrobiologicky potvrdenej infekcie s absolútnym počtom neutrofilov $< 1,0 \times 10^9/l$, jednorazová teplota $> 38,3^\circ\text{C}$ alebo pretrvávajúca teplota $\geq 38^\circ\text{C}$ viac ako jednu hodinu) alebo trombocytopénia 3.-4. stupňa (počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$), dávka oxaliplatiny sa má znížiť z 85 na 65 mg/m^2 (metastatická liečba) alebo na 75 mg/m^2 (adjuvantná liečba), dodatočne k akémukoľvek potrebnému zníženiu dávky 5-fluóruracilu (5-FU).

Pľúca

V prípade nevysvetliteľných respiračných symptómov, ako je neproduktívny kašeľ, dyspnoe, chripot alebo rádiologický nález pľúcnych infiltrátov, sa liečba oxaliplatinou musí prerušiť pokiaľ ďalšie pľúcne vyšetrenia nevylúčia intersticiálne ochorenie pľúc (pozri časť 4.8).

Poruchy krvi

Hemolyticko-uremický syndróm (HUS) je život ohrozujúci vedľajší účinok (frekvencia nie je známa). Podávanie oxaliplatiny sa má ukončiť pri prvých prejavoch akéhokoľvek dôkazu mikroangiopatickej hemolytickej anémie, ako je prudko klesajúci hemoglobín so súbežnou trombocytopéniou, nárast sérového bilirubínu, sérového kreatinínu, močoviny v krvi alebo LDH. Po ukončení liečby nemusí byť zlyhanie obličiek reverzibilné a môže byť potrebná dialýza.

Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC), vrátane fatálnych prípadov, bola hlásená v spojitosti s liečbou oxaliplatinou. Ak sa objaví DIC, liečbu oxaliplatinou je potrebné ukončiť a poskytnúť vhodnú liečbu (pozri časť 4.8). Opatrnosť je potrebná u pacientov so stavmi, ktoré súvisia s DIC ako je infekcia, sepsa, a podobne.

Predĺženie QT intervalu

Predĺženie QT intervalu môže viesť k vzniku ventrikulárnych arytmií vrátane Torsade de Pointes, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.8). QT interval je potrebné dôkladne a pravidelne sledovať pred

a po liečbe oxaliplatinou. Opatrnosť je potrebná u pacientov s anamnézou alebo predispozíciou na predĺženie QT intervalu, a u pacientov s elektrolytovou nerovnováhou ako je hypokaliémia, hypokalcémia alebo hypomagneziémia. V prípade predĺženia QT intervalu je potrebné liečbu oxaliplatinou ukončiť (pozri časti 4.5 a 4.8).

Rabdomyolýza

Pri liečbe oxaliplatinou bola hlásená rabdomyolýza, vrátane fatálnych prípadov. V prípade bolesti svalov a opuchu v kombinácii so slabosťou, horúčkou alebo tmavým močom, je potrebné liečbu ukončiť. Ak sa potvrdí rabdomyolýza, je potrebné prijať vhodné opatrenia. Odporúča sa opatrnosť, ak sa súbežne s oxaliplatinou podávajú lieky súvisiace s rabdomyolýzou (pozri časti 4.5 a 4.8).

Gastrointestinálny vred/hemorágia a perforácia gastrointestinálneho vredu

Liečba oxaliplatinou môže spôsobiť vznik gastrointestinálneho vredu a možné komplikácie ako sú gastrointestinálna hemorágia a perforácia, ktoré môžu byť fatálne. V prípade gastrointestinálneho vredu, je potrebné liečbu ukončiť a prijať vhodné opatrenia (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie pečene

V prípade abnormálnych výsledkov funkčných testov pečene alebo portálnej hypertenzie, ktorá zjavne nie je následkom metastáz v pečeni, je potrebné zvážiť veľmi zriedkavé prípady pečenných cievnych ochorení vyvolaných liekom.

Imunosupresívne účinky/zvýšená náchylnosť na infekcie

Podanie živých alebo oslabených vakcín pacientom, ktorí majú následkom chemoterapie oslabenú imunitu môže viesť k závažným alebo fatálnym infekciám. U pacientov, ktorí dostávajú oxaliplatinu, je potrebné vyhnúť sa vakcinácii živou vakcínou. Usmrtené alebo inaktivované vakcíny možno podávať, avšak na také vakcíny môže byť znížená odpoveď.

Gravidita

Použitie u gravidných žien, pozri časť 4.6.

Antikoncepcia u mužov a žien vo fertilnom veku

Vzhľadom na potenciálne genotoxické účinky oxaliplatiny sa musia počas liečby a po jej ukončení používať vhodné antikoncepčné opatrenia.

Vzhľadom na dlhý polčas eliminácie lieku (pozri časť 5.2) sa ako preventívne opatrenie odporúča pokračovať v antikoncepcii 15 mesiacov po ukončení liečby u žien vo fertilnom veku a 12 mesiacov po ukončení liečby u mužov (pozri časť 4.6).

Fertilita u mužov a žien

Mužskí pacienti musia byť poučení o uchovávaní spermií pred začiatkom liečby, pretože oxaliplatina môže zapríčiniť ireverzibilnú infertilitu (pozri časť 4.6).

Iné upozornenia

Peritoneálna hemorágia sa môže vyskytnúť v prípade, ak sa oxaliplatina podáva intraperitoneálne (nepatrí medzi odporúčaný spôsob podávania).

4.5 Liekové a iné interakcie

U pacientov, ktorí tesne pred podaním 5-fluóruacilu (5-FU) dostali jednorazovú dávku oxaliplatiny 85 mg/m², sa nepozorovala žiadna zmena stupňa expozície voči 5-fluóruracilu (5-FU).

In vitro sa nepozorovalo žiadne signifikantné vytesnenie oxaliplatiny z väzby na plazmatické bielkoviny nasledovnými liečivami: erytromycínom, salicylátmi, granisetronom, paklitaxelom a nátriumvalproátom.

Odporúča sa opatrnosť, ak sa súbežne s oxaliplatinou podávajú ďalšie lieky, u ktorých je známe, že predlžujú QT interval. V prípade kombinácie s týmito liekmi, je potrebné QT interval dôkladne

sledovať (pozri časť 4.4). Odporúča sa opatrnosť, ak sa súbežne s oxaliplatinou podávajú lieky súvisiace s rabdomyolýzou (pozri časť 4.4).

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien vo fertilnom veku

Vzhľadom na potenciálne genotoxické účinky oxaliplatiny sa musia počas liečby a po jej ukončení používať vhodné antikoncepčné opatrenia.

Vzhľadom na dlhý polčas eliminácie lieku (pozri časť 5.2) sa ako preventívne opatrenie odporúča pokračovať v antikoncepcii 15 mesiacov po ukončení liečby u žien vo fertilnom veku a 12 mesiacov po ukončení liečby u mužov.

Gravidita

V súčasnosti sú dostupné obmedzené údaje o bezpečnosti oxaliplatiny počas gravidity. Reprodukčná toxicita sa pozorovala v štúdiách na zvieratách. Preto sa použitie oxaliplatiny musí zvážiť iba potom, čo bola pacientka plne informovaná o riziku na plod a poskytla svoj súhlas.

Dojčenie

Vylučovanie oxaliplatiny do materského mlieka nebolo sledované. Dojčenie je počas liečby oxaliplatinou kontraindikované.

Fertilita

Oxaliplatina môže zapríčiniť infertilný účinok. Muži musia byť pred liečbou poučení o uchovávaní spermií, pretože oxaliplatina môže spôsobiť ireverzibilnú neplodnosť (pozri časť 4.4).

Po liečbe oxaliplatinou sa pacientkam, ktoré plánujú 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. Avšak liečba oxaliplatinou spôsobujúca zvýšené riziko závratov, nauzey a vracania, a iných neurologických symptómov, ktoré ovplyvňujú chôdzu a rovnováhu, môže viesť k malému alebo miernemu vplyvu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Poruchy videnia, najmä prechodná strata videnia (reverzibilná po prerušení liečby), môžu ovplyvniť schopnosť pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Preto majú byť pacienti upozornení o potenciálnych vplyvoch týchto udalostí na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce účinky oxaliplatiny v kombinácii s 5-fluóruracilom (5-FU)/kyselinou folínovou (5-FU/FA) boli gastrointestinálne (hnačka, nauzea, vracanie a mukozitída), hematologické (neutropénia, trombocytopénia) a neurologické (akútna a dávkou kumulatívna periférna senzorická neuropatia). Celkovo boli tieto nežiaduce účinky častejšie a závažnejšie pri oxaliplatine a v kombinácii s 5-FU/FA ako pri samotnom 5-FU/FA.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Frekvencie výskytu zaznamenané v nasledujúcej tabuľke sú získané z klinických štúdií v liečbe metastatického kolorektálneho karcinómu a v adjuvantnej liečbe (zahŕňajúcich 416 a 1108 pacientov zaradených do ramena liečby oxaliplatinou + 5-FU/FA) a z postmarketingového sledovania.

Frekvencie výskytu v tejto tabuľke sú definované podľa nasledovnej konvencie: 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 databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy*	- infekcia	- rinitída - infekcia horných dýchacích ciest - neutropénická sepsa	- sepsa+	
Poruchy krvi a lymfatického systému*	- anémia - neutropénia - trombocytopenia - leukopénia - lymfopénia	- febrilná neutropénia		- imunoalergická trombocytopenia - hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému*	- alergia / alergická reakcia ++			
Poruchy metabolizmu a výživy	- anorexia - hyperglykémia - hypokaliémia - hypernatriémia	- dehydratácia - hypokalcémia	- metabolická acidóza	
Psychické poruchy		- depresia - insomnie	- nervozita	
Poruchy nervového systému*	- periférna senzorická neuropatia - zmyslové poruchy (porucha chuti) - bolesť hlavy	- závraty - motorická neuritída - meningizmus		- dyzartria - reverzibilný posteriorný leukoencefalopatický syndróm (RPLS alebo PRES) (pozri časť 4.4)
Poruchy oka		- konjunktivitída - poruchy zraku		- prechodne znížená ostrosť zraku - poruchy zorného poľa - optická neuritída - prechodná strata videnia, reverzibilná po prerušení liečby
Poruchy ucha a labyrintu			- ototoxicita	- hluchota
Poruchy ciev		- hemorágia - návaly horúčavy - hlboká venózna trombóza - hypertenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*	- dyspnoe - kašeľ - epistaxa	- čkanie - pľúcna embólia		- intersticiálne ochorenie pľúc, niekedy fatálne - fibróza pľúc**

Poruchy gastrointestinálneho traktu*	- nauzea - hnačka - vracanie - stomatitída / mukozitída - abdominálna bolesť - zápcha	- dyspepsia - gastroezofagálny reflux - krvácanie z rekta - gastrointestinálne krvácanie	- ileus - obštrukcia čriev	- kolitída vrátane hnačky spôsobenej <i>Clostridium difficile</i> - pankreatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	- poruchy kože - alopecia	- exfoliácia kože (t.j. syndróm ruka-noha) - erytematózna vyrážka - vyrážka - nadmerné potenie - poruchy nechtov		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	- bolesť chrbta	- artralgia - bolesť kostí		
Poruchy obličiek a močových ciest		- hematúria - dyzúria - abnormálna frekvencia močenia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	- únava - horúčka +++ - asténia - bolesť - reakcie v mieste vpichu injekcie ++++			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	- zvýšenie hladín pečeňových enzýmov - zvýšenie hladiny alkalického fosfatázy v krvi - zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi - zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy v krvi - zvýšenie hmotnosti (adjuvantná liečba)	- zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi - pokles hmotnosti (metastatická liečba)		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		pád		

* Pozri podrobnejšiu sekciu nižšie.

- **** Pozri časť 4.4
- +** Vráťane fatálnych následkov.
- ++** Veľmi časté: časté alergie/alergické reakcie, vyskytujúce sa hlavne v priebehu infúzie, v niektorých prípadoch fatálne. Časté alergické reakcie ako je kožná vyrážka, konkrétne urtikária, konjunktivitída, rinitída. Časté anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie, vrátane bronchospazmu, angioedému, hypotenzie, pocitu bolesti na hrudníku a anafylaktického šoku.
- +++** Veľmi častá horúčka, zimnica (tras), buď z infekcie (s alebo bez febrilnej neutropénie) alebo možno na podklade imunologických mechanizmov.
- ++++** Zaznamenali sa reakcie v mieste vpichu injekcie, vrátane lokálnej bolesti, začervenania, opuchu a trombózy.
- Extravazácia tiež môže viesť k lokálnej bolesti a zápalu, ktoré môžu byť závažného charakteru a viesť ku komplikáciám, vrátane nekrózy, obzvlášť keď sa oxaliplatina podáva infúzne do periférnej žily (pozri časť 4.4).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy krvi a lymfatického systému

Výskyt u pacientov (%), podľa stupňa závažnosti

Oxaliplatina a 5-FU/FA 85 mg/m² každé 2 týždne	Metastatická liečba			Adjuvantná liečba		
	Všetky stupne	Stupeň 3	Stupeň 4	Všetky stupne	Stupeň 3	Stupeň 4
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 (>1/10 000, <1/1000)

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

Postmarketingová skúsenosť s neznámou frekvenciou

- Hemolytický uremický syndróm
- Autoimúnna pancytopenia
- Pancytopenia
- Sekundárna leukémia

Infekcie a nákazy

Výskyt u pacientov (%)

Oxaliplatina a 5-FU/FA 85 mg/m² každé dva týždne	Metastatická liečba Všetky stupne	Adjuvantná liečba Všetky stupne
Sepsa (vrátane sepsy a neutropenickej sepsy)	1,5	1,7

Postmarketingová skúsenosť s neznámou frekvenciou

Septický šok, vrátane fatálnych následkov.

*Poruchy imunitného systému***Výskyt alergických reakcií u pacientov (%), podľa stupňa závažnosti**

Oxaliplatina a 5-FU/FA 85 mg/m²	Metastatická liečba			Adjuvantná liečba		
Každé 2 týždne	Všetky stupne	Stupeň 3	Stupeň 4	Všetky stupne	Stupeň 3	Stupeň 4
Alergické reakcie / alergia	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

Poruchy nervového systému

Neurologická toxicita je v prípade oxaliplatiny toxicita limitujúca dávku. Zahŕňa senzorickú periférnu neuropatiu charakterizovanú dyzestéziou a/alebo parestéziou končatín s alebo bez kŕčov, ktorá je často vyvolaná chladom. Tieto symptómy sa vyskytujú až u 95 % liečených pacientov. Dĺžka trvania týchto symptómov, ktoré zvyčajne ustúpia v období medzi jednotlivými cyklami liečby, sa zvyšuje s počtom liečebných cyklov.

Nástup bolesti a/alebo funkčné poruchy sú v závislosti na dĺžke trvania symptómov indikáciami na úpravu dávky alebo dokonca prerušenie liečby (pozri časť 4.4).

Tieto funkčné poruchy, ktoré sú možným dôsledkom senzorického poškodenia, zahŕňajú ťažkosti s vykonávaním jemných pohybov. Riziko výskytu pretrvávajúcich symptómov pri kumulatívnej dávke 850 mg/m² (10 cyklov) je približne 10 % a 20 % pri kumulatívnej dávke 1020 mg/m² (12 cyklov).

Vo väčšine prípadov sa neurologické známky a príznaky zlepšia alebo úplne vymiznú po prerušení liečby. V adjuvantnej liečbe karcinómu hrubého čreva malo 87 % pacientov žiadne alebo len mierne príznaky 6 mesiacov po ukončení liečby. Do 3 rokov následného sledovania boli približne u 3 % pacientov prítomné buď pretrvávajúce lokalizované parestézie miernej intenzity (2,3 %) alebo parestézie, ktoré môžu interferovať s funkčnými aktivitami (0,5 %).

Zaznamenali sa akútne neurosenzorické prejavy (pozri časť 5.3). Začínajú sa v priebehu niekoľkých hodín po podaní a často sa objavujú pri vystavení sa voči chladu. Zvyčajne sa prejavujú ako prechodná parestézia, dyzestézia a hypostézia. Akútny syndróm faryngolaryngálnej dyzestézie sa vyskytuje u 1 % - 2 % pacientov a je charakterizovaný subjektívnymi pocitmi dysfágie alebo dyspnoe/pocitom na zadusenie, bez objektívneho dôkazu dýchacích ťažkostí (žiadna cyanóza alebo hypoxia) alebo laryngospazmu alebo bronchospazmu (žiadny stridor ani sipot). Aj keď v takýchto prípadoch boli podané antihistaminiká a bronchodilatanciá, uvedené príznaky rýchlo ustupujú dokonca aj pri absencii liečby. Predĺženie doby infúzie pomáha znížiť výskyt tohto syndrómu (pozri časť 4.4).

Príležitostne sa pozorovali ďalšie symptómy, ktoré zahŕňajú spazmus čeľuste / spazmus svalov / mimovoľné kontrakcie svalov / šklbanie svalov / myokloniu, abnormálnu koordináciu / abnormálnu chôdzu / ataxiu / poruchy rovnováhy, stuhnutosť krku alebo hrudníka / tlak / nepohodlie / bolesť. Okrem toho sa k vyššie uvedeným udalostiam môžu pridružiť dysfunkcie kraniálnych nervov alebo sa môžu vyskytnúť ako samostatná príhoda, ako je ptóza, diplopia, afónia / dysfónia / chrapot, niekedy opísaný ako paralýza hlasiviek, abnormálne pocity na jazyku alebo dysartria, niekedy popísaná ako afázia, neuralgia trojklaného nervu / bolesť tváre / bolesť oka, pokles ostrosti zraku, poruchy zorného poľa.

Počas liečby oxaliplatinou sa zaznamenali ďalšie neurologické symptómy, ako je dysartria, strata hlbokých šľachových reflexov a Lhermitteov príznak. Hlásili sa aj ojedinelé prípady optickej neuritídy.

Postmarketingová skúsenosť s neznámou frekvenciou výskytu

- Kŕče
- Ischemická a hemoragická cievna choroba mozgu

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Postmarketingová skúsenosť s neznámou frekvenciou

- Predĺženie QT intervalu môže viesť k vzniku ventrikulárnych arytmií vrátane Torsade dePointes, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.8).
- Akútny koronárny syndróm, vrátane infarktu myokardu a koronárny arteriospazmus a angína pectoris u pacientov liečených oxaliplatinou v kombinácii s 5-FU a bevacizumabom.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Postmarketingová skúsenosť 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	Metastatická liečba			Adjuvantná liečba		
Každé 2 týždne	Všetky stupne	Stupeň 3	Stupeň 4	Všetky stupne	Stupeň 3	Stupeň 4
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

Predpisuje sa profylaxia a/alebo liečba silnými antiemetikami.

Závažná hnačka / vracanie, najmä keď sa oxaliplatina kombinuje s 5-fluóruracilom (5-FU), môže spôsobiť dehydratáciu, paralytický ileus, obštrukciu čreva, hypokaliémiu, metabolickú acidózu a poškodenie funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Postmarketingová skúsenosť s neznámou frekvenciou

- Intestinálna ischémia vrátane fatálnych prípadov (pozri časť 4.4).
- Gastrointestinálny vred a perforácia, ktorá môže byť fatálna (pozri časť 4.4).
- Ezofagitída.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)

Pečeňový sinusoidálny obštrukčný syndróm, známy aj ako veno-okluzívne ochorenie pečene, alebo patologické prejavy súvisiace s takýmto ochorením pečene, zahŕňajúce peliózu pečene, nodulárnu regeneratívnu hyperpláziu, perisinusoidálnu fibrózu. Klinickým prejavom môže byť portálna hypertenzia a/alebo zvýšenie transamináz.

Postmarketingová skúsenosť s neznámou frekvenciou

Fokálna nodulárna hyperplázia

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Postmarketingová skúsenosť s neznámou frekvenciou

Rabdomyolýza, vrátane fatálnych prípadov (pozri časť 4.4).

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Postmarketingová skúsenosť 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 na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Nie je známe žiadne antidotum na oxaliplatínu. V prípade predávkovania sa môže očakávať exacerbácia nežiaducich účinkov.

Liečba

Je potrebné zahájiť monitorovanie hematologických parametrov a podať symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné cytostatiká, zlúčeniny platiny, ATC kód: L01XA03.

Mechanizmus účinku

Oxaliplatína je antineoplastická účinná látka patriaca do novšej skupiny platinových zlúčenín, v ktorých je atóm platiny v komplexe s 1,2-diaminocyklohexánom („DACH”) a s oxalátovou skupinou.

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

Oxaliplatína preukazuje široké spektrum *in vitro* cytotoxickkej a *in vivo* protinádorovej aktivity na rôznych nádorových modelových systémoch vrátane modelov ľudského kolorektálneho karcinómu. Oxaliplatína taktiež vykazuje *in vitro* aj *in vivo* aktivitu na rôznych modeloch rezistentných na cisplatínu.

In vitro aj *in vivo* sa pozorovalo synergistické cytotoxické pôsobenie v kombinácii s 5-fluóruuracilom (5-FU).

Štúdie mechanizmu účinku oxaliplatíny, aj keď nie úplne objasnené, ukazujú, že akva-deriváty vznikajúce biotransformáciou oxaliplatíny interagujú s DNA a vytvárajú inter- aj intra- reťazcové krížové („cross-links”) väzby, ktoré majú za následok poškodenie syntézy DNA, čo vedie k cytotoxickým a protinádorovým účinkom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť oxaliplatíny (85 mg/m² každé 2 týždne) v kombinácii s 5-fluóruuracilom (5-FU)/kyselinou folínovou (5-FU/FA) u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom sa zaznamenala v 3 klinických štúdiách:

- dvojramenná komparatívna štúdia fázy III EFC2962 v liečbe prvej línie randomizovala 420 pacientov na liečbu buď samotným 5-FU/ FA (LV5FU2, N=210) alebo na liečbu kombináciou oxaliplatíny s 5-FU/ FA (FOLFOX4, N=210);

- komparatívna trojramenná štúdia fázy III EFC4584 u predliečených pacientov randomizovala 821 pacientov rezistentných na kombináciu irinotekan (CPT-11) + 5-FU/FA na liečbu buď samotným 5-FU/FA (LV5FU2, N=275), oxaliplatinou v monoterapii (N=275) alebo na liečbu kombináciou oxaliplatiny s 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271);
- napokon nekontrolovaná štúdia fázy II EFC2964 zahŕňala pacientov rezistentných na samotný 5-FU/FA, ktorí boli liečení kombináciou oxaliplatiny s 5-FU/FA (FOLFOX4, N=57).

Dve randomizované klinické štúdie, EFC2962 v prvolíniovej liečbe a EFC4584 u predliečených pacientov preukázali signifikantne vyšší podiel pacientov s odpoveďou na liečbu a predĺženie prežívania bez progresie (PFS)/času do progresie (TTP) v porovnaní s liečbou samotným 5-FU/FA. V štúdií EFC4584 vykonanej na predliečených, rezistentných pacientoch rozdiel v mediáne celkového prežívania (OS) medzi kombináciou oxaliplatiny s 5-FU/FA nedosiahol štatistickú významnosť.

Miera odpovede na liečbu u FOLFOX4 vs. LV5FU2

Miera odpovede na liečbu, % (95 % CI) Nezávislá rádiologická analýza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatina monoterapia
Liečba prvej línie EFC2962 Hodnotenie odpovede každých 8 týždňov	22 (16 – 27)	49 (42 – 56)	N.A.*
	Hodnota P = 0,0001		
Predliečení pacienti EFC4584 (rezistentní 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)
	Hodnota P < 0,0001		
Predliečení pacienti EFC2964 (rezistentní na 5-FU/FA) Hodnotenie odpovede každých 12 týždňov	N.A.*	23 (13 – 36)	N.A.*

* N.A.: neaplikovateľné

Medián prežívania bez progresie (PFS) / Medián času do progresie (TTP) FOLFOX4 vs. LV5FU2

Medián PFS / TTP, v mesiacoch (95 % CI) Nezávislá rádiologická analýza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatina monoterapia
Liečba prvej línie EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5 – 6,5)	8,2 (7,2 – 8,8)	N.A.*
	Log-rank Hodnota P = 0,0003		
Predliečení pacienti EFC4584 (TTP) (rezistentní 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 Hodnota P < 0,0001		
Predliečení pacienti EFC2964 (rezistentní na 5-FU/FA)	N.A.*	5,1 (3,1 – 5,7)	N.A.*

* N.A.: neaplikovateľné

Medián celkového prežívania (OS) u FOLFOX4 vs. LV5FU2

Medián OS, v mesiacoch (95 % CI) ITT analýza	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatina monoterapia
--	--------	---------	-----------------------------

Liečba prvej línie EFC2962	14,7 (13,0 – 18,2)	16,2 (14,7 – 18,2)	N.A.*
	Log-rank Hodnota P = 0,12		
Predliečení pacienti EFC4584 (rezistentní 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 Hodnota P = 0,09		
Predliečení pacienti EFC2964 (rezistentní na 5-FU/FA)	N.A.*	10,8 (9,3 – 12,8)	N.A.*

* N.A.: neaplikovateľné

U predliečených pacientov (EFC4584), ktorí boli na začiatku liečby symptomatickí, väčšie percento tých, ktorí boli liečení oxaliplatinou a 5-FU/FA, dosiahlo signifikantné zlepšenie príznakov súvisiacich s chorobou v porovnaní s tými, ktorí boli liečení samotným 5-FU/FA (27,7 % oproti 14,6 %, $p < 0,0033$).

U nepredliečených pacientov (EFC2962) sa nepozoroval žiadny štatisticky významný rozdiel v žiadnom aspekte kvality života medzi oboma liečebnými skupinami. Avšak skóre kvality života bolo vo všeobecnosti lepšie v kontrolnom ramene pri parametroch celkového zdravotného stavu a bolesti a horšie v oxaliplatinovom ramene pri parametroch nauzea a vracanie.

Komparatívna štúdia fázy III MOSAĎC (EFC3313) v adjuvantnej liečbe randomizovala 2246 pacientov (899 štádia II/B2 podľa Dukesa a 1347 štádia III/C podľa Dukesa) po kompletnej resekcii primárneho nádoru karcinómu hrubého čreva na liečbu buď samotným 5-FU/FA (LV5FU2, N=1123, B2/C = 448/675) alebo na liečbu kombináciou oxaliplatina a 5-FU/FA (FOLFOX4, N=1123, B2/C = 451/672).

EFC 3313 – 3-ročné prežívanie bez choroby (ITT analýza)* pre celkovú populáciu

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

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

Štúdia preukázala celkovú signifikantnú výhodu oxaliplatiny v kombinácii s 5-FU/FA (FOLFOX4) oproti samotnému 5-FU/FA (LV5FU2) v 3-ročnom prežívaní bez choroby.

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

Štádium pacienta	Štádium II (B2 podľa Dukesa)		Štádium III (C podľa Dukesa)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Percento 3-ročného prežívania bez choroby (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 sledovania 44,2 mesiacov (všetci pacienti boli sledovaní minimálne 3 roky)

Celkové prežívanie (ITT analýza):

V čase analýzy trojročného prežívania bez choroby, čo bol primárny koncový bod štúdií MOSAIC, bolo 85,1 % pacientov ešte stále žijúcich v ramene FOLFOX4, oproti 83,8 % pacientov v ramene LV5FU2. Tieto hodnoty prenesené do celkovej redukcie rizika úmrtnosti v hodnote 10 % v prospech režimu FOLFOX4 nedosahujú štatistickú významnosť (pomer rizika = 0,90).

Číselné údaje v sub-populácii pacientov štádia II (B2 podľa Dukesa) boli 92,2 % pre FOLFOX4 vs. 92,4 % pre LV5FU2 (pomer rizika = 1,01) a v sub-populácii štádia III (C podľa Dukesa) boli 80,4 % pre FOLFOX4 vs. 78,1 % pre LV5FU2 (pomer rizika = 0,87).

Pediatrická populácia

Použitie oxaliplatiny v monoterapii bolo zhodnotené v dvoch štúdiách fázy I (69 pacientov) a v dvoch štúdiách fázy II (166 pacientov) vykonaných na pediatrickej populácii. Celkovo bolo liečených 235 pediatrických pacientov so solidnými nádormi (vo veku od 7 mesiacov do 22 rokov). Účinnosť použitia oxaliplatiny v monoterapii u pediatrickej populácie so solidnými nádormi nebola stanovená. Nábor do oboch štúdií fázy II bol zastavený pre nedostatočný účinok na nádor.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti**Absorpcia a distribúcia**

Farmakokinetika individuálnych účinných látok sa nestanovila. Farmakokinetika ultrafiltratelnej platiny predstavujúcej kombináciu všetkých neviazaných aktívnych aj neaktívnych platinových zlúčenín po 2-hodinovej infúzii oxaliplatiny v dávke 130 mg/m² každé 3 týždne počas 1-5 cyklov a oxaliplatiny v dávke 85 mg/m² každé 2 týždne počas 1-3 cyklov je nasledovná:

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

Dávka	C _{max} µg/ml	AUC ₀₋₄₈ µg.h/ml	AUC µg.h/ml	t _{1/2α} h	t _{1/2β} h	t _{1/2γ} h	V _{ss} l	CL l/h
85 mg/m²								
Stredná hodnota	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								
Stredná hodnota	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

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

Stredné hodnoty AUC, V_{ss}, CL a CL_{R0-48} boli stanovené pri cykle 1.

Hodnoty C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} a CL boli určené non-kompartmentálnou analýzou.

Hodnoty t_{1/2α}, t_{1/2β} a t_{1/2γ} boli určené kompartmentálnou analýzou (cykly 1-3 kombinované).

Na konci 2-hodinovej infúzie sa 15 % podanej platiny nachádza v systémovej cirkulácii, zvyšných 85 % sa rýchlo redistribuuje do tkanív alebo sa eliminuje močom. Ireverzibilné väzby na erytrocyty a v plazme vedú k takým polčasom rozpadu, ktoré sa blížila prirodzenému času premeny erytrocytov 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 a 589 až 1 296 hodín. Nepozorovala sa akumulácia v plazmatickom ultrafiltráte po dávke 85 mg/m² každé 2 týždne alebo po dávke 130 mg/m² každé 3 týždne, pričom rovnovážny stav sa v tomto matrixe dosiahol po cykle 1. Inter- aj intra-individuálna variabilita je väčšinou nízka.

Biotransformácia

Biotransformácia *in vitro* sa považuje za výsledok neenzymatickej degradácie a neexistuje dôkaz o metabolizme diaminocyklohexánového (DACH) kruhu sprostredkovaného cytochrómom P-450. Oxaliplatina podlieha v organizme pacientov rozsiahlej biotransformácii a na konci 2-hodinovej infúzie nebola v ultrafiltráte plazmy detekovateľná žiadna intaktná účinná látka. V neskoršom časovom období sa v systémovej cirkulácii identifikovalo niekoľko cytotoxických biotransformačných produktov, vrátane monochlór-, dichlór- a dihydrát-DACH platinových zlúčenín, ako aj viacero inaktívnych konjugátov.

Eliminácia

Platina sa vylučuje prevažne močom, s klírensom zväčša v prvých 48 hodinách po podaní. Do piateho dňa sa približne 54 % celkovej dávky vylúčilo močom a menej ako 3 % stolicou.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek rôzneho stupňa sa skúmal vplyv poškodenia obličiek na vylučovanie oxaliplatiny. Kontrolná skupina s normálnou funkciou obličiek ($CL_{Cr} > 80$ ml/min, $n=12$) dostávala oxaliplatínu v dávke 85 mg/m^2 rovnako ako pacienti s miernym ($CL_{Cr} = 50$ až 80 ml/min, $n=13$) a stredne ťažkým ($CL_{Cr} = 30$ až 49 ml/min, $n=11$) stupňom poškodenia obličiek. Pacienti s ťažkým stupňom poškodenia obličiek ($CL_{Cr} < 30$ ml/min, $n=5$) dostávali oxaliplatínu v dávke 65 mg/m^2 . Stredná doba expozície bola 9, 4, 6 a 3 cykly, v danom poradí a farmakokinetické údaje pri 1. cykle boli získané od 11, 13, 10 a 4 pacientov, v danom poradí.

So zvyšujúcim sa stupňom poškodenia obličiek, najmä u (malej) skupiny pacientov s ťažkým stupňom poškodenia obličiek, bolo zistené zvýšenie AUC a AUC/dávka platiny a zníženie celkového a renálneho klírensu CL a Vss v plazmatickom ultrafiltráte (PUF): bodový odhad (90 % CI) odhadovaného stredného pomeru renálneho stavu k normálnym renálnym funkciám pre hodnotu AUC/dávka bol 1,36 (1,08; 1,71) u pacientov s miernym stupňom, 2,34 (1,82; 3,01) u pacientov so stredne ťažkým stupňom a 4,81 (3,49; 6,64) u pacientov s ťažkým stupňom zlyhávania obličiek. Eliminácia oxaliplatiny významne súvisí s klírensom kreatinínu. Celkový klírens (CL) platiny v PUF bol 0,74 (0,59; 0,92) u pacientov s miernym stupňom, 0,43 (0,33; 0,55) u pacientov so stredne ťažkým stupňom a 0,21 (0,15; 0,29) u pacientov s ťažkým stupňom zlyhávania obličiek a Vss 0,52 (0,41; 0,65) u pacientov s miernym stupňom, 0,73 (0,59; 0,91) u pacientov so stredne ťažkým stupňom a 0,27 (0,20; 0,36) u pacientov s ťažkým stupňom zlyhávania obličiek. Celkový telesný klírens platiny v PUF bol preto znížený o 26 % pri miernom, 57 % pri stredne ťažkom a 79 % pri ťažkom stupni poškodenia obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnymi funkciami.

Renálny klírens platiny v PUF bol znížený u pacientov s poruchou funkcie obličiek v rozsahu 30 % pri miernom, 65 % pri stredne ťažkom a 84 % pri ťažkom stupni poškodenia obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou.

Zaznamenal sa vzostup beta polčasu platiny v PUF so zvyšujúcim sa stupňom poškodenia obličiek najmä u skupiny s ťažkým stupňom poškodenia. Napriek malému počtu pacientov s ťažkým stupňom renálnej dysfunkcie je treba tieto údaje brať do úvahy u pacientov s ťažkým stupňom zlyhávania obličiek a zohľadniť ich pri predpisovaní oxaliplatiny pacientom s poškodením obličiek (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Cieľové orgány identifikované v predklinických štúdiách (na myšiach, potkanoch, psoch a/alebo opiciach) v rámci štúdií s jednorazovou dávkou a štúdií s viacnásobnými dávkami zahŕňali kostnú dreň, gastrointestinálny trakt, obličky, semenníky, nervový systém a srdce. Toxicity cieľového orgánu pozorované na zvieratách sú zhodné s tými, ktoré sú spôsobované inými cytotoxickými liekmi obsahujúcimi platínu a poškodzujúcimi DNA, ktoré sa používajú v liečbe ľudskej rakoviny s výnimkou účinkov na srdce. Účinky na srdce sa pozorovali iba u psov a zahŕňali elektrofyziologické poruchy s letálnou ventrikulárnou fibriláciou. Kardiotoxicita sa považuje za špecifickú pre psov nielen preto, že sa pozorovala iba u psov, ale aj preto, že dávky podobné tým, ktoré zapríčiňujú letálnu kardiotoxicitu u psov (150 mg/m^2) boli u ľudí dobre tolerované.

Predklinické štúdie na senzorických neurónoch u potkanov naznačili, že akútne neurosenzorické symptómy spojené s oxaliplatínou môžu vznikať na podklade interakcie s napäťovo riadenými sodíkovými Na^+ kanálmi.

Oxaliplatína bola mutagénna i klastogénna na cicavčích testovaných systémoch a spôsobovala embryofetálnu toxicitu u potkanov. Oxaliplatína sa považuje za pravdepodobný karcinogén, aj keď karcinogénne štúdie sa nevykonali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy.

6.2 Inkompatibility

Zriedený liek nesmie byť zmiešaný s inými liekmi v jednom infúznom vaku alebo infúznej súprave. Podľa pokynov na podávanie, popísaných v časti 6.6, sa oxaliplatina môže podať súbežne s kyselinou folínovou (FA) za použitia trojcestného kohútika (Y).

- NEMIEŠAJTE s alkalickými liekmi alebo roztokmi, obzvlášť nie s 5-fluóruracilom (5-FU), s liekmi s obsahom kyseliny folínovej (FA), ktoré obsahujú trometamol ako pomocnú látku a s trometamolovými soľami iných liečiv. Alkalické lieky alebo roztoky nepriaznivo ovplyvnia stabilitu oxaliplatiny (pozri časť 6.6).
- NEREKONŠTITUUJTE alebo NERIEĎTE oxaliplatinu s fyziologickým roztokom alebo s inými roztokmi obsahujúcimi chloridové ióny (vrátane chloridu vápennatého, chloridu draselného a chloridu sodného).
- NEMIEŠAJTE s inými liekmi v rovnakom infúznom vaku alebo infúznej súprave [pozri časť 6.6 pre pokyny týkajúce sa súbežného podania s kyselinou folínovou (FA)].
- NEPOUŽÍVAJTE injekčné zariadenie s obsahom hliníka.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Rekonštituovaný roztok v pôvodnej injekčnej liekovke:

Z mikrobiologického a chemického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok ihneď zriediť.

Infúzny roztok:

Po zriedení rekonštituovaného roztoku v 5 % (50 mg/ml) roztoku glukózy sa chemická a fyzikálna stabilita počas používania preukázala počas 48 hodín pri teplote 2°C – 8°C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má infúzny roztok ihneď použiť.

Ak sa nepoužije ihneď, počas používania sú čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovednosťou používateľa a normálne by nemali byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2°C až 8°C, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Pre podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 ml injekčná liekovka (z číreho skla typu I) obsahujúca prášok oxaliplatiny (50 mg) s bromobutylovou gumovou zátkou a uzáverom (typu „flip off”).

50 ml injekčná liekovka (z číreho skla typu I) obsahujúca prášok oxaliplatiny (100 mg) s bromobutylovou gumovou zátkou a uzáverom (typu „flip off”).

Veľkosti balenia: 1, 2, 3, 5, 10 alebo 50 injekčných liekoviek v balení.

Na trh nemusia 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 a príprave roztokov oxaliplatiny sa vyžaduje opatrnosť.

Pokyny na zaobchádzanie

Za účelom zabezpečenia ochrany zdravotníckeho personálu zaobchádzajúceho s týmto liekom a jeho okolia sa pri zaobchádzaní s touto cytotoxickou látkou vyžaduje zvýšená opatrnosť.

Príprava injekčných roztokov cytotoxických látok sa musí vykonať vyškoleným odborným personálom so znalosťou o používaných liekoch v podmienkach, ktoré zaručujú neporušenosť (integritu) lieku, ochranu prostredia a obzvlášť ochranu pracovníkov, ktorí s liekom manipulujú, v súlade s predpismi zdravotníckeho zariadenia. To si vyžaduje osobitný priestor vyhradený na tento účel. V tomto priestore platí zákaz fajčenia a konzumácie jedál alebo nápojov.

Personál musí byť vybavený vhodnými pomôckami na zaobchádzanie s cytostatikami, najmä plášťami s dlhými rukávami, ochrannými maskami, čiapkami, ochrannými okuliarmi, sterilnými rukavicami na jednorazové použitie, ochrannými prikrývkami pracovnej plochy, nádobami a zbernými vakmi na odpad.

S výlučkami a zvratkami sa musí manipulovať s opatrnosťou.

Tehotné ženy musia byť upozornené, aby sa vyhli zaobchádzaniu s cytotoxickými látkami.

S každou poškodenou nádobou sa musí zaobchádzať s rovnakou obozretnosťou a musí sa považovať za kontaminovaný odpad. Kontaminovaný odpad sa má spáliť v primerane označenej pevnej nádobe. Pozri nižšie odsek „Likvidácia“.

Ak by sa prášok oxaliplatiny, rekonstituovaný roztok alebo infúzny roztok dostal do kontaktu s kožou alebo sliznicou, je potrebné ju ihneď a dôkladne umyť vodou.

Špeciálne opatrenia na podávanie

- NEPOUŽÍVAJTE injekčné zariadenie s obsahom hliníka.
- NEPODÁVAJTE nezriedený.
- Ako rozpúšťadlo sa môže použiť len 5 % (50 mg/ml) roztok glukózy. NEREKONŠTITUUJTE ALEBO NERIEĎTE na infúziu s roztokom chloridu sodného alebo s roztokmi obsahujúcimi chloridy.
- NEMIEŠAJTE s inými liekmi v rovnakom infúznom vaku alebo NEPODÁVAJTE súčasne cez jednu infúznu hadičku.
- NEMIEŠAJTE s alkalickými liekmi alebo roztokmi, obzvlášť nie s 5-fluóruracilom (5-FU), liekmi s obsahom kyseliny folínovej (FA), ktoré obsahujú trometamol ako pomocnú látku a s trometamolovými soľami iných liečiv. Alkalické lieky alebo roztoky nepriaznivo ovplyvnia stabilitu oxaliplatiny.

Pokyny na podávanie s kyselinou folínovou (FA) (ako folinát vápenatý alebo folinát disodný):

Intravenózna infúzia oxaliplatiny v dávke 85 mg/m² v 250 až 500 ml 5 % (50 mg/ml) roztoku glukózy sa podáva súbežne s intravenóznou infúziou kyseliny folínovej (FA) v 5 % (50 mg/ml) roztoku glukózy, ako 2 až 6 hodinová intravenózna infúzia za použitia trojcestného kohútika (Y) umiestneného bezprostredne pred miestom infúzie. Tieto dva lieky sa nesmú kombinovať v tom istom infúznom vaku. Kyselina folínová (FA) nesmie obsahovať trometamol ako pomocnú látku a musí byť zriedená iba za použitia izotonického 5 % (50 mg/ml) roztoku glukózy, nikdy nie v alkalických roztokoch alebo v roztoku chloridu sodného alebo roztokoch obsahujúcich chloridy.

Pokyny na podávanie s 5-fluóruracilom (5-FU):

Oxaliplatina sa má vždy podávať pred fluórpyrimidínmi – ako je 5-fluóruracil (5-FU).

Po podaní oxaliplatiny prepláchnite infúznou hadičku a potom podávajte 5-fluóruracil (5-FU).

Pre ďalšie informácie o liekoch podávaných v kombinácii s oxaliplatinou, pozri príslušný Súhrn charakteristických vlastností daného lieku.

- POUŽÍVAJTE len odporúčané rozpúšťadlá (pozri nižšie).
- Akýkoľvek rekonštituovaný roztok, ktorý vykazuje známky precipitácie, sa nesmie použiť a je potrebné ho zlikvidovať v súlade s právoplatnými požiadavkami na likvidáciu nebezpečného odpadu (pozri nižšie).

Rekonštitúcia roztoku

- Na rekonštitúciu roztoku sa má použiť voda na injekciu alebo 5 % (50 mg/ml) roztok glukózy.
- Pre injekčnú liekovku s obsahom 50 mg: pridajte 10 ml rozpúšťadla, aby sa dosiahla koncentrácia 5 mg oxaliplatiny v 1 ml (5 mg/ml).
- Pre injekčnú liekovku s obsahom 100 mg: pridajte 20 ml rozpúšťadla, aby sa dosiahla koncentrácia 5 mg oxaliplatiny v 1 ml (5 mg/ml).

Z mikrobiologického a chemického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok ihneď nariediť s 5 % (50 mg/ml) roztokom glukózy.

Pred použitím skontrolujte zrakom. Má sa použiť len číry roztok bez čiastočiek.

Liek je určený len na jednorazové použitie. Akýkoľvek nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.

Riedenie pre intravenóznou infúziu

Odoberte požadované množstvo rekonštituovaného roztoku z injekčnej liekovky/liekoviek a potom ho nariďte v 250 až 500 ml 5 % (50 mg/ml) roztoku glukózy tak, aby koncentrácia oxaliplatiny bola v rozmedzí nie menej ako 0,2 mg/ml a 0,7 mg/ml, rozsah koncentrácie, pri ktorom bola dokázaná fyzikálno-chemická stabilita oxaliplatiny.

Podávajte intravenóznou infúziou.

Po nariadení v 5 % (50 mg/ml) roztoku glukózy sa chemická a fyzikálna stabilita počas používania preukázala počas 48 hodín pri teplote 2°C až 8°C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má infúzny roztok ihneď použiť.

Ak sa nepoužije ihneď, počas používania sú čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovednosťou používateľa a normálne by nemali byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2°C až 8°C, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Pred použitím skontrolujte zrakom. Má sa použiť len číry roztok bez čiastočiek.

Liek je určený len na jednorazové použitie. Akýkoľvek nepoužitý roztok sa má zlikvidovať (pozri odsek „Likvidácia“ nižšie).

NIKDY nepoužívajte roztok chloridu sodného alebo roztoky obsahujúce chloridy na rekonštitúciu ani na riedenie.

Kompatibilita infúzneho roztoku oxaliplatiny bola skúšaná na vzorke podávacieho setu, na báze PVC.

Infúzia

Podanie oxaliplatiny nevyžaduje prehydratáciu.

Oxaliplatina zriedená v 250 až 500 ml 5 % (50 mg/ml) roztoku glukózy na koncentráciu nie menšiu ako 0,2 mg/ml sa musí podať ako 2 až 6 hodinová infúzia do periférnej žily alebo pomocou centrálného žilového katétra.

Keď sa oxaliplatina podáva s 5-fluóruracilom (5-FU), infúzia oxaliplatiny sa musí podať pred podaním 5-fluóruracilu (5-FU).

Likvidácia

Zvyšky lieku ako aj všetky pomôcky použité pri rekonštitúcii, riedení a podaní lieku sa musia zlikvidovať v súlade so štandardnými operačnými postupmi zdravotníckeho zariadenia týkajúcimi sa

manipulácie s cytotoxickými látkami a v súlade s miestnymi požiadavkami na likvidáciu nebezpečného odpadu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0345/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. septembra 2007
Dátum predĺženia registrácia: 28. júla 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2025