

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Oxaliplatin AGmed 5 mg/ml
koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje 5 mg oxaliplatiny.

10 ml koncentráту 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 (štádium C podľa Dukesa) po kompletnej resekcií primárneho tumoru.
- liečbu metastatického kolorektálneho karcinómu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

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

Odporúčaná dávka oxaliplatiny na liečbu metastatického kolorektálneho karcinómu je 85 mg/m² intravenózne, opakovane 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 fluóropyrimidínmi, 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.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Oxaliplatin AGmed 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 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 ukázalo, 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 so solídnyimi nádormi sa nestanovila (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Oxaliplatin AGmed sa podáva intravenóznou infúziou.

Pri podávaní Oxaliplatiny AGmed 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 AGmed sa musí podať vždy pred podaním 5-fluóruracilu.

V prípade extravazácie sa musí podávanie okamžite prerušiť.

Pokyny na použitie:

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

4.3 Kontraindikácie

Oxaliplatin AGmed je kontraindikovaná u pacientov/pacientok

- so známou anamnézou precitlivenosti na oxaliplatinu.
- 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 funkčnou poruchou.
- 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

Oxaliplatin AGmed 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 reakcií 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.

Extravazácia

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 počas 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** funkčného poškodenia 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 funkčným poškodením 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*) boli hlásené 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).

Nevolnosť, 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 prerušiť 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. Myelosupresívne účinky sa môžu 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/m^2 (pri liečbe metastatického ochorenia) alebo na 75 mg/m^2 (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 infekcia alebo sepsa.

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 užívajúcich lieky, u ktorých je známe, že predlžujú QT interval a lieky spôsobujúce elektrolytovú dysbalanciu ako je hypokaliémia, hypokalciémia alebo hypomagnezémia. 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 tmavším močom 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 z 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).

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.

Peritoneálne krvácanie

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

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.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

Opatrnosť sa odporúča, ak sa pri liečbe Oxaliplatinou AGmed 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 AGmed podávaná súčasne s inými liekmi spôsobujúcimi rabdomyolýzu (pozri časť 4.4).

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

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 AGmed neodporúča počas gravidity a u žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Používanie Oxaliplatiny AGmed sa má zväžiť len po dôkladnom informovaní pacientky o riziku pre plod a so súhlasom pacienta.

Dojčenie

Vylučovanie do mlieka sa neskúmalo. Dojčenie je počas liečby Oxaliplatinou AGmed kontraindikované.

Plodnosť

Genotoxické účinky oxaliplatiny boli pozorované v predklinických skúšaniach. Mužskí pacienti liečení oxaliplatinou preto majú byť poučení aby nespłodili dieťa počas liečby a ešte 12 mesiacov po ukončení liečby a musia byť poučení o konzervácii spermií pred začiatkom liečby, pretože oxaliplatina môže zapríčiniť ireverzibilnú infertilitu.

Vzhľadom na možné genotoxické účinky Oxaliplatiny AGmed musia byť ženy upozornené, že nesmú počas liečby oxaliplatinou otehotnieť. Vhodná antikoncepcná metóda musí byť používaná počas liečby a následne 15 mesiacov po liečbe u žien a 12 mesiacov po liečbe u mužov.

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 AGmed 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 AGmed v kombinácii s 5-fluóruracilom/kyselinou folínovou (5FU/FA) boli gastrointestinálne (hnačka, nauzea, vracanie a mukozitída), hematologické (neutropénia, trombocytopénia) 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 AGmed 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

Infekcie a nákazy*	Infekcie	Rinitída Infekcia horných dýchacích ciest Neutropenická sepsa ⁺	Sepsa ⁺	
Poruchy krvi a lymfatického systému*	Anémia Neutropénia Trombocytopénia Leukopénia Lymfopénia	Febrilná neutropénia ⁺		Imunoalergická trombocytopénia Hemolytická anémia ^{***}
Poruchy imunitného systému*	Alergia/ alergická reakcia ⁺⁺			
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia Hyperglykémia Hypokaliémia 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 leukoencefalopa- tie (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 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 Gastrointestinálna hemorágia Rektálna hemorágia	Ileus Intestinálna obštrukcia	Kolitída vrátane hnačky vyvolanej <i>Clostridium Difficile</i> Pankreatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Poruchy kože Alopécia	Exfoliácia kože (t.j. syndróm rúk-a-noha) Erytematózna vyrážka Vyrážka Hyperhidróza Ochorenie nechtov		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta	Artralgia Bolesť kostí		
Poruchy obličiek a močových ciest		Hematúria Dyzúria Nezvyčajná frekvencia močenia		
Poruchy pečene a žľazových ciest	Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov Zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava Horúčka ⁺⁺⁺ Asténia Bolesť Reakcia v mieste vpichu ⁺⁺⁺⁺			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi Zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy v krvi Zvýšenie hmotnosti (adjuvantná liečba)	Zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi Zníženie hmotnosti (liečba metastatického ochorenia)		

* Pozri podrobnú časť nižšie

** Pozri časť 4.4.

*** Mikroangiopatická hemolytická anémia spojená s hemolyticko-uremickým syndrómom (HUS) alebo pozitívny Coombsov test na hemolytickú anémiu pozri časť 4.4.

+ Častá neutropenická sepsa vrátane fatálnych následkov

++ Veľmi časté alergie/alergické reakcie, vyskytujúce sa hlavne počas infúzie, niekedy fatálne. Časté

alergické reakcie zahŕňajú kožné vyrážky a hlavne urtikáriu, konjunktivitídu, rinitídu. 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 AGmed 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 reakcie 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).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy krvi a lymfatického systému

Výskyt u pacientov (%) podľa stupňa závažnosti

Oxaliplatin AGmed 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
Anémia	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1
Neutropénia	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocytopénia	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, <1/1 000)

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 Agmed a 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

Výskyt alergických reakcií u pacientov (%) podľa stupňa závažnosti

Oxaliplatin AGmed a	Liečba metastatického ochorenia	Adjuvantná liečba
---------------------	---------------------------------	-------------------

5-FU/FA 85 mg/m ² každé 2 týždne	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

Zranenia, otravy a komplikácie počas zákrokuČasté ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

Pády

Poruchy nervového systému

Neurologická toxicita Oxaliplatiny AGmed 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 čeluste/svalový spazmus /mimovoľné svalové kontrakcie/záškľby svalov/myoklóniu, poruchy koordinácie/nezvyčajnú chôdzu/ataxiu/poruchy rovnováhy, pocit zovretia/tlaku/neprijemného 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 AGmed 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:

Kŕče

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)

Akútny koronárny syndróm, vrátane infarktu myokardu a koronárny arteriospazmus a angína pectoris u pacientov liečených Oxaliplatinou AGmed v kombinácii s 5-FU a bevacizumabom.

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

Oxaliplatin AGmed 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 Oxaliplatin AGmed 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)

Ezofagitída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi časté (≥1/10):

Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, zvýšená hladina bilirubínu

Veľmi zriedkavé (≤ 1/10 000):

Syndróm obštrukcie pečeňových 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.

Skúsenosti po uvedení na trh s neznámou frekvenciou:

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 (≤ 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

Pre Oxaliplatínu AGmed neexistuje žiadne známe antidotum.

V prípadoch predávkovania je možné očakávať zhoršenie nežiaducich udalostí.

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)-[(1*R*,2*R*)-Cyklohexán-1,2-diamín-*kN*, *kN'*] [etánedioát(2)-*kO'*, *kO''*] 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 narušeniu 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 skupinami, v ktorej boli 420 pacienti randomizovaní buď na samotné podávanie (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 skupinami predliečených pacientov, v ktorej bolo 821 pacientov refraktérnych na kombináciu irinotekan (CPT-11) + 5-FU/FA randomizovaní buď na podávanie samotného (5-FU/FA) (LV5FU2, N = 275), na podávanie oxaliplatiny ako jedinej látky (N = 275) alebo na podávanie kombinácie oxaliplatiny s 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 271).

- A napokon v nekontrolovanej štúdii EFC2964 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, štúdia EFC2962 zameraná na liečbu prvej línie a štúdia EFC4584 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 štúdii 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 % IS) nezávislá rádiologická kontrolná analýza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	oxaliplatina v monoterapii
<u>Liečba prvej línie</u> (EFC2962) Hodnotenie odpovede každých 8 týždňov	22 (16 – 27)	49 (42 – 56)	NA*
	P hodnota = 0,0001		
<u>Predliečení pacienti</u> (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		
<u>Predliečení pacienti</u> (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 % IS) Nezávislá rádiologická kontrolná analýza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatina v monoterapii
<u>Liečba prvej línie</u> EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5 – 6,5)	8,2 (7,2 – 8,8)	NA*
	Log-rank P hodnota = 0,0003		
<u>Predliečení pacienti</u> 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		
<u>Predliečení pacienti</u> 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 % IS) analýza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatina v monoterapii
--	--------	---------	----------------------------

<u>Liečba prvej línie</u> EFC2962	14,7 (13,0 – 18,2)	16,2 (14,7 – 18,2)	NA*
	Log-rank P hodnota = 0,12		
<u>Predliečení pacienti</u> 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		
<u>Predliečení pacienti</u> 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.

U komparatívnej MOSAIC štúdií fázy III (EFC3313) zameranej na adjuvantnú liečbu bolo 2 246 pacientov (899 s karcinómom II. štádia/Dukes B2 a 1347 s karcinómom III. štádia/Dukes 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 5FU/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 % IS)	73,3 (70,6 – 75,9)	78,7 (76,2 – 81,1)
Pomer rizika (95 % IS)	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 (Dukes B2)		III. štádium (Dukes C)	
Liečebné rameno	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Percento 3-ročného prežívania bez príznakov ochorenia (95 % IS)	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 rizík (95 % IS)	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 (Dukes B2) boli tieto hodnoty 92,2 % pre FOLFOX4 oproti 92,4 % pre LV5FU2 (pomer rizika = 1,01) a v subpopulácii v III. štádiu (Dukes 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 platinových zlúčenín, je po dvojhodinovej infúzii Oxaliplatiny AGmed v dávke 130 mg/m² každé tri týždne počas 1 až 5 cyklov a Oxaliplatiny AGmed 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} 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								
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 hodnotil aj priemerný terminálny eliminačný polčas v krvi a krvných bunkách (85 mg/m² každé dva týždne alebo 130 mg/m² každé tri týždne) a bol 771 hodín, respektíve od 589 do 1 296 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 Oxaliplatin AGmed 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. Oxaliplatin AGmed sa podávala v dávke 85 mg/m² v kontrolnej skupine s normálnou funkciou (CL_{Cr} > 80 ml/min, n=12), u pacientov s miernou (CL_{Cr} = 50 až 80 ml/min, n=13) a strednou (CL_{Cr} = 30 až 49 ml/min, n=11) poruchou funkcie obličiek a s dávkou 65 mg/m² u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{Cr} < 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 V_{ss} a k zhoršeniu poruchy funkcie obličiek, hlavne u (malej) skupiny pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek: bodový odhad (90 % IS) 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 AGmed významne koreluje s klírensom 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 V_{ss} 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 Agmed 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/m²), boli u ľudí dobre tolerované. Predklinické štúdie, ktoré využívali senzorické neuróny potkanov svedčia o tom, že akútne neurosenzorické príznaky súvisiace s Oxaliplatinou AGmed môžu zahŕňať interakciu s napäťovo riadenými Na⁺ kanálmi. Oxaliplatin AGmed vykazovala mutagénne a klastogénne účinky v testoch na cicavcoch a u potkanov spôsobovala embryo-fetálnu toxicitu. Oxaliplatin AGmed 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 AGmed 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).
- Oxaliplatin AGmed NERIEDTE soľnými alebo inými roztokmi obsahujúcimi chloridové ióny (vrátane chloridu vápenatého, chloridu draselného alebo chloridu sodného).
- 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).
- NEPOUŽÍVAJTE injekčné vybavenie obsahujúce hliník.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

Po zriedení v 5 % roztoku glukózy sa chemická a fyzikálna stabilita pri používaní stanovila na 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a na 6 hodín pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa infúzny roztok má použiť okamžite.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky jeho uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a nemali by za normálnych okolností presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Neuchovávajte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml, 20 ml a 40 ml injekčné liekovky z číreho skla (typ I) s chlórbutylovo-izoprénovou gumovou zátkou s polytetrafluoroetylénovou vrstvou a hliníkovým tesnením s plastovým vyklápacím viečkom.

Veľkosti balenia: 1, 2, 3, 5, 10, 20, 50 alebo 100 injekčných liekoviek s infúznym koncentrátom.

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 s roztokmi Oxaliplatiny AGmed 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. Tehotné 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 lieku Oxaliplatin AGmed dostane do kontaktu s pokožkou, postihnuté miesto ihneď dôkladne umyte vodou.

Ak sa koncentrát alebo infúzny roztok lieku Oxaliplatin AGmed 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 NERIEĎTE 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 AGmed.

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

Intravenózna infúzia Oxaliplatiny AGmed 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

Oxaliplatin AGmed sa má vždy podávať pred fluóropyrimidínmi, t.j. 5-fluóruracilom.

Po podaní Oxaliplatiny AGmed infúznú súpravu prepláchnite a až potom podávajte 5-fluóruracil.

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

Koncentrát na infúzny roztok

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

Liek je určený len na jednorazové použitie. Všetok nespotrebovaný koncentrát sa má zlikvidovať (pozri časť "Likvidácia").

Zriedenie na intravenóznou infúziou

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

Podávajú sa i.v. infúziou.

Po zriedení v 5 % roztoku glukózy sa chemická a fyzikálna stabilita pri používaní stanovila na 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a 6 hodín pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť okamžite.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas i a podmienky jeho uchovávaní pred použitím je zodpovedný používateľ a nemali by za normálnych okolností presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo 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.

Infúzia

Podanie Oxaliplatiny AGmed si nevyžaduje predchádzajúcu hydratáciu.

Oxaliplatin AGmed 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 AGmed podáva s 5-fluóruracilom, infúzia oxaliplatiny sa musí podať pred podaním 5-fluóruracilu.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek a 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.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AGmed s.r.o.
Brandlova 1243/8
Moravská Ostrava
702 00 Ostrava
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0309/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. septembra 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026