

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Oxaliplatin Kabi 5 mg/ml pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Flacon a 50 mg: fiecare flacon conține oxaliplatină 50 mg pentru reconstituire în 10 ml solvent.

Flacon a 100 mg: fiecare flacon conține oxaliplatină 100 mg pentru reconstituire în 20 ml solvent.

Un mililitru de soluție perfuzabilă reconstituită conține oxaliplatină 5 mg.

Un flacon a 50 mg conține lactoză monohidrat 450 mg.

Un flacon a 100 mg conține lactoză monohidrat 900 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă

Pulbere de culoare albă până la gri-albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Oxaliplatină în asociere cu 5-fluorouracil (5-FU) și acid folic (AF) este indicată în:

- Tratamentul adjuvant al neoplasmului de colon stadiul III (stadiul C conform clasificării Duke) după rezecția completă a tumorii primare
- Tratamentul neoplasmului colo-rectal metastazat.

4.2 Doze și mod de administrare

Prepararea soluțiilor injectabile de medicamente citotoxice trebuie efectuată de către personal specializat, instruit, având cunoștințe despre utilizarea acestor medicamente, în condiții care să garanteze integritatea medicamentului, protejarea mediului și, în special, protejarea personalului care manipulează medicamentele, în conformitate cu politica spitalului. Este necesară existența unui spațiu de preparare rezervat acestui scop. În acest spațiu este interzis fumatul, consumul de alimente sau băuturi (vezi pct. 6.6).

Doze

NUMAI PENTRU ADULȚI

Doza de oxaliplatină recomandată în tratamentul adjuvant este 85 mg/m², administrată pe cale intravenoasă, repetată la intervale de 2 săptămâni timp de 12 cicluri (6 luni).

Doza de oxaliplatină recomandată în tratamentul neoplasmului colo-rectal metastazat este 85 mg/m², administrată pe cale intravenoasă, repetată la intervale de 2 săptămâni.

Dozele administrate trebuie ajustate în funcție de tolerabilitate (vezi pct. 4.4).

Oxaliplatina trebuie administrată întotdeauna înaintea fluoropirimidelor, de exemplu 5-fluorouracil (5 FU).

Oxaliplatina se administrează în perfuzie intravenoasă cu durată de 2 până la 6 ore, diluat în 250 până la 500 ml soluție de glucoză 5% (50 mg/ml), pentru a obține o concentrație între 0,20 mg/ml și 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml este concentrația maximă în practica clinică pentru o doză de oxaliplatină de 85 mg/m².

Oxaliplatina este administrată, în principal, în asociere cu 5-fluorouracil (5FU) în perfuzie continuă. Pentru regimurile de tratament de 2 săptămâni a fost utilizată o schemă de tratament cu 5-fluorouracil care combină administrarea în *bolus* cu perfuzia continuă.

Grupe speciale de pacienți

- Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii privind administrarea oxaliplatinei la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

La pacienții cu insuficiență renală moderată tratamentul poate fi inițiat cu doza uzuală recomandată (vezi pct. 4.4). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară.

- Insuficiență hepatică

În cadrul unui studiu de fază I care a inclus pacienți cu grade diferite de insuficiență hepatică, frecvența și severitatea tulburărilor hepatobiliare au fost în legătură cu caracterul progresiv al bolii și cu valorile inițiale, anormale, ale testelor funcționale hepatice. În cadrul studiului clinic, nu au fost efectuate ajustări ale dozei, în mod special, la pacienții cu valori anormale ale testelor funcționale hepatice.

- Vârstnici

Nu a fost observată creșterea toxicității severe atunci când oxaliplatina a fost utilizată în monoterapie sau în asociere cu 5-fluorouracil (5FU) la pacienții cu vârsta peste 65 de ani. În consecință, nu este necesară ajustarea dozei, în mod special, la vârstnici.

- Copii și adolescenți

Nu există indicații relevante pentru utilizarea oxaliplatinei la copii. Eficacitatea tratamentului cu oxaliplatină în monoterapie la copii și adolescenții cu tumori solide nu a fost stabilită (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Oxaliplatina este administrată în perfuzie intravenoasă.

Administrarea oxaliplatinei nu impune hiperhidratare.

Oxaliplatina, diluată în 250 până la 500 ml soluție de glucoză 5% (50 mg/ml) pentru a obține o concentrație de minim 0,20 mg/ml, trebuie administrată în perfuzie printr-o linie venoasă centrală sau într-o venă periferică, pe o perioadă de 2 până la 6 ore. Perfuzia cu oxaliplatină trebuie să precedă întotdeauna administrarea de 5-fluorouracil (5FU).

În cazul extravazării, administrarea trebuie întreruptă imediat.

Instrucțiuni de utilizare

Oxaliplatina trebuie reconstituită și apoi diluată înainte de utilizare. Pentru reconstituirea pulberii de medicament trebuie utilizată numai soluție de glucoză 5% (50 mg/ml) sau apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 6.6).

Pentru diluare trebuie utilizată numai soluție de glucoză 5% (50 mg/ml) (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Oxaliplatina este contraindicată la pacienții care:

- sunt hipersensibili la oxaliplatină sau la oricare dintre excipienți;
- alăptează;
- prezintă, înainte de inițierea primei cure terapeutice, mielosupresie evidențiată de valorile inițiale ale neutrofilelor $< 2 \times 10^9/l$ și/sau ale trombocitelor $< 100 \times 10^9/l$;
- au neuropatie senzitivă periferică însoțită de deficit funcțional înainte de prima cură terapeutică;
- au insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Oxaliplatina trebuie utilizată numai în secțiile specializate de oncologie și trebuie administrată sub supravegherea unui medic oncolog cu experiență.

Ținând cont de informațiile limitate privind siguranța utilizării la pacienții cu insuficiență renală moderată, administrarea trebuie luată în considerare numai după evaluarea corespunzătoare a raportului beneficiu/risc pentru pacient. În această situație, funcția renală trebuie atent monitorizată și doza trebuie ajustată în funcție de toxicitate.

Pacienții cu antecedente de reacții alergice la compușii pe bază de platină trebuie monitorizați pentru simptomele alergice. În caz de reacție de tip anafilactic la oxaliplatină, perfuzia trebuie întreruptă imediat și trebuie început tratamentul simptomatic corespunzător. Este contraindicată reluarea administrării oxaliplatinei.

În cazul extravazării, perfuzia trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat tratamentul local simptomatic uzual.

Toxicitatea neurologică a oxaliplatinei trebuie atent monitorizată, în special dacă se administrează în asociere cu alte medicamente cu toxicitate neurologică specifică. Trebuie efectuat un examen neurologic înainte de fiecare administrare și, ulterior, în mod periodic.

La pacienții la care apare disestezie laringofaringiană acută (vezi pct. 4.8), în timpul sau în orele de după perfuzia cu durată de 2 ore, următoarea perfuzie cu oxaliplatină trebuie să fie administrată pe o durată de 6 ore.

Dacă apar simptome neurologice (parestezie, disestezie), ajustarea dozelor de oxaliplatină recomandate ulterior trebuie să țină cont de durata și severitatea acestor simptome:

- dacă simptomele durează mai mult de șapte zile și sunt supărătoare, următoarea doză de oxaliplatină trebuie scăzută de la 85 la 65 mg/m² (în tratamentul neoplasmului metastatic) sau 75 mg/m² (în tratamentul adjuvant).
- dacă paresteziile fără deficit funcțional persistă până la următorul ciclu terapeutic, următoarea doză de oxaliplatină trebuie scăzută de la 85 la 65 mg/m² (în tratamentul neoplasmului metastatic) sau 75 mg/m² (în tratamentul adjuvant).
- dacă paresteziile însoțite de deficit funcțional persistă până la următorul ciclu terapeutic, tratamentul cu oxaliplatină trebuie întrerupt.
- dacă aceste simptome se ameliorează după întreruperea terapiei cu oxaliplatină, poate fi luată în considerare reluarea tratamentului.

Pacienții trebuie informați asupra posibilității persistenței simptomelor de neuropatie senzorială periferică după terminarea tratamentului. Paresteziile localizate moderate sau paresteziile care pot interfera cu activitățile funcționale pot persista până la 3 ani după încetarea tratamentului în terapia adjuvantă.

Toxicitatea gastro-intestinală, care se manifestă prin greață și vărsături, necesită tratament antiemetic profilactic și/sau curativ (vezi pct. 4.8).

Diareea/vărsăturile severe pot determina deshidratare, ileus paralytic, ocluzie intestinală, hipokaliemie, acidoză metabolică și insuficiență renală, în special în cazul asocierii oxaliplatinei cu 5-fluorouracil (5FU).

Dacă apar semne de toxicitate hematologică (neutrofile < 1,5x10⁹/l sau trombocite < 50x10⁹/l), administrarea următorului ciclu terapeutic trebuie amânată până când valorile analizelor hematologice revin la valori acceptabile. Înainte de inițierea tratamentului și înaintea fiecărui ciclu terapeutic ulterior, trebuie efectuată hemoleucograma completă.

Pacienții trebuie informați în mod corespunzător despre riscul apariției diareei/vărsăturilor, mucozitei/stomatitei și neutropeniei după administrarea oxaliplatinei în asociere cu 5-fluorouracil (5FU), astfel încât să poată contacta de urgență medicul curant pentru măsurile terapeutice necesare. Dacă apare mucozită/stomatită însoțită sau nu de neutropenie, următorul ciclu terapeutic trebuie amânat până la remisia mucozitei/stomatitei la gradul 1 sau mai puțin și/sau până când numărul neutrofilelor este ≥ 1,5 x 10⁹/l.

În cazul administrării oxaliplatinei în asociere cu 5-fluorouracil (5-FU) (cu sau fără acid folinic (AF)), trebuie să se aplice ajustările uzuale ale dozei în funcție de toxicitatea 5-fluorouracilului.

Dacă apar diaree de gradul 4, neutropenie de gradul 3-4 (numărul neutrofilelor < 1,0x10⁹/l), trombocitopenie de gradul 3-4 (numărul trombocitelor < 50x10⁹/l), doza de oxaliplatină trebuie scăzută de la 85 la 65 mg/m² (în tratamentul neoplasmului metastatic) sau 75 mg/m² (în tratamentul adjuvant), asociat oricărei reduceri necesare a dozei de 5-fluorouracil (5FU).

În cazul apariției unor simptome respiratorii inexplicabile, cum sunt tuse neproductivă, dispnee, raluri sau infiltrate pulmonare evidențiate radiologic, tratamentul cu oxaliplatină trebuie întrerupt până când investigațiile pulmonare ulterioare exclud o pneumopatie interstițială sau fibroză pulmonară (vezi pct. 4.8).

În cazul unor rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice sau în caz de hipertensiune portală, care nu sunt determinate în mod evident de metastaze hepatice, trebuie avute în vedere cazuri foarte rare de tulburări vasculare hepatice induse de medicament.

Pentru utilizarea la femei gravide, vezi pct. 4.6.

În studiile preclinice au fost observate efecte genotoxice ale oxaliplatină. Ca urmare, pacienților de sex masculin tratați cu oxaliplatină li se recomandă să nu procreze în timpul tratamentului și până la 6 luni după tratament și să solicite informații privind conservarea spermei înainte de tratament, deoarece oxaliplatină poate determina infertilitate care poate fi ireversibilă. Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu oxaliplatină și trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La pacienții cărora li s-a administrat o singură doză de 85 mg/m² oxaliplatină, imediat înainte de administrarea de 5-fluorouracil, nu au fost observate modificări ale nivelului de expunere la 5-fluorouracil (5FU).

In vitro, nu s-a observat deplasarea semnificativă a oxaliplatină de pe situsurile de legare ale proteinelor plasmatică, de către următoarele medicamente: eritromicină, salicilați, granisetron, paclitaxel și valproat de sodiu.

4.6 Sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/Contracepție

În studiile preclinice au fost observate efecte genotoxice. Ca urmare, pacienții de sex masculin care sunt tratați cu oxaliplatină trebuie sfătuiți să nu procrezeze în cursul tratamentului și timp de până la 6 luni după încheierea tratamentului.

Femeile nu trebuie să rămână gravide în cursul tratamentului cu oxaliplatină și timp de până la 4 luni după încheierea tratamentului; ca urmare, trebuie utilizate metode contraceptive.

Sarcina

Până în prezent, nu sunt disponibile date privind siguranța administrării medicamentului la gravide. În studiile la animale, a fost observată toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pe baza rezultatelor studiilor la animale și acțiunii farmacologice a substanței, nu se recomandă administrarea oxaliplatină în timpul sarcinii, în special în primul trimestru. Administrarea oxaliplatină poate fi luată în considerare numai după evaluarea raportului beneficiu/risc pentru făt și după consimțământul pacientei.

Alăptare

Nu a fost studiată excreția oxaliplatină în laptele uman. Alăptarea este contraindicată pe durata terapiei cu oxaliplatină.

Fertilitate

Oxaliplatină poate afecta fertilitatea (vezi pct. 4.4).

Pe baza acțiunii farmacologice a substanței active, oxaliplatină poate determina infertilitate. Pacienții de sex masculin trebuie să fie consiliați în vederea conservării spermei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, deoarece tratamentul cu oxaliplatină poate determina creșterea riscului de apariție a amețelilor, greței și vărsăturilor și a altor simptome neurologice care afectează mersul și echilibrul, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje pot fi afectate ușor până la moderat.

Tulburările de vedere, în special cecitatea tranzitorie (reversibilă după întreruperea tratamentului) pot afecta capacitatea pacienților de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Ca urmare, pacienții trebuie avertizați cu privire la potențiale efecte ale acestor tulburări asupra conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse ale administrării oxaliplatină în asociere cu 5-fluorouracil/acid folic (5-FU/AF) au fost cele gastro-intestinale (diaree, greață, vărsături și mucozită), hematologice (neutropenie, trombocitopenie) și neurologice (neuropatie senzitivă periferică după doză unică și după doze repetate). În general, aceste evenimente adverse au fost mai frecvente și mai severe în cazul asocierii oxaliplatină cu 5-FU/AF decât în cazul tratamentului cu 5-FU/AF în monoterapie.

Frecvențele raportate în tabelul de mai jos sunt rezultate din studiile clinice în care oxaliplatină a fost administrată în indicațiile neoplasm metastatic și tratament adjuvant (care au inclus 416, respectiv 1108 pacienți, în brațele de tratament cu oxaliplatină + 5-FU/AF) și din experiența de după punerea pe piață a medicamentului.

Frecvențele din acest tabel sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Detaliile suplimentare sunt prezentate după tabel.

Clasificarea MedDRA	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Aparate, sisteme și organe				
Infecții și infestări*	- Infecție	- Rinită - Infecție a căilor respiratorii superioare - Neutropenie febrilă/ Sepsis neutropenic		
Tulburări hematologice și limfatic*	- Anemie - Neutropenie - Trombocitopenie - Leucopenie - Limfopenie			- Trombocitopenie imunoalergică - Anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar*	- Alergie/reacții alergice+			
Tulburări metabolice și de nutriție	- Anorexie - Valori anormale ale glicemiei - Hipokaliemie - Valori anormale ale natremiei	- Deshidratare	- Acidoză metabolică	
Tulburări psihice		- Depresie	- Nervozitate	

Tulburări ale sistemului nervos*	- Neuropatie senzitivă periferică - Tulburări senzoriale - Disgeuzie - Cefalee	- Insomnie - Amețeli - Nevrită motorie - Meningism	- Dizartrie
Tulburări oculare		- Conjunctivită - Tulburări ale vederii	- Scăderea tranzitorie a acuității vizuale - Tulburări ale câmpului vizual - Nevrită optică - Pierdere tranzitorie a vederii, reversibilă după întreruperea tratamentului - Surditate
Tulburări acustice și vestibulare			- Ototoxicitate
Tulburări vasculare	- Epistaxis	- Hemoragie - Hiperemia feței - Tromboză venoasă profundă - Embolism pulmonar - Hipertensiune arterială - Sughit	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	- Dispnee - Tuse		- Pneumopatie interstițială, uneori letală - Fibroză pulmonară** - Colită incluzând diaree cu <i>Clostridium difficile</i>
Tulburări gastro-intestinale*	- Greață - Diaree - Vărsături - Stomatită/mucozită - Durere abdominală - Constipație	- Dispepsie - Reflux gastro-esofagian - Rectorație	- Ileus - Obstrucție intestinală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	- Afecțiuni cutanate - Alopecie	- Exfoliere cutanată (și anume sindromul mână-picior) - Erupție cutanată tranzitorie eritematoasă - Erupție cutanată tranzitorie - Hiperhidroză - Afecțiuni la nivelul unghiilor	
Tulburări musculo-scheletice, ale	- Dorsalgii	- Artralгии - Dureri osoase	

**țesutului
conjunctiv și
oaselor**

**Tulburări renale
și ale căilor
urinare**

- Hematurie
- Disurie
- Frecvență anormală
a micțiunilor

**Tulburări
generale și la
nivelul locului de
administrare**

- Fatigabilitate
- Febră++
- Astenie
- Durere
- Reacții la locul de
perfuzare +++

**Investigații
diagnostice**

- Creșterea valorilor
serice ale enzimelor
hepatice
- Creșterea valorilor
fosfatazei alcaline
- Creșterea
bilirubinemiei
- Creșterea valorilor
lactat-dehidrogenazei
- Creștere în greutate
(în tratamentul
adjuvant)
- Creșterea
creatininemiei
- Scădere în greutate
(în tratamentul
cancerului metastatic)

* Vezi punctul de mai jos pentru detalii

** Vezi pct. 4.4

+ Reacții alergice frecvente, cum sunt erupție cutanată tranzitorie (în special urticarie), conjunctivită, rinită. Reacții anafilactice frecvente, inclusiv bronhospasm, angioedem, hipotensiune arterială și șoc anafilactic.

++ Foarte frecvente febră, frisoane (tremurături), fie cauzate de infecții (cu sau fără neutropenie febrilă) sau posibil prin mecanism imunologic.

+++ Au fost raportate reacții la locul de perfuzare, incluzând durere locală, eritem, edem și tromboză.

Extravazarea poate produce durere și inflamație locale care pot fi severe și care pot determina complicații, inclusiv necroză, în special când oxaliplatina este perfuzată într-o venă periferică (vezi pct. 4.4).

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare ($\leq 1/10000$)

Sindrom de obstrucție a canaliculelor sinusoide de la nivel hepatic, cunoscut, de asemenea, ca hepatopatie veno-ocluzivă sau manifestări patologice determinate de astfel de afecțiuni ale ficatului, incluzând *peliosis hepatis*, hiperplazie nodulară regenerativă, fibroză perisinusoidală. Manifestările clinice pot consta în hipertensiune portală și/sau creșterea valorilor serice ale transaminazelor.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte rare ($\leq 1/10000$)

Nefropatie tubulo-interstițială acută care determina insuficiență renală acută.

Toxicitate hematologică

Incidența la pacienți (%), în funcție de grad

Oxaliplatină și 5 FU/AF 85 mg/m² la intervale de 2 săptămâni	Tratamentul neoplasmului metastatic			Tratament adjuvant		
	Toate gradele	Gr 3	Gr 4	Toate gradele	Gr 3	Gr 4
Anemie	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropenie	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocitopenie	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Neutropenie febrilă	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Sepsis neutropenic	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Reacții adverse după punerea pe piață, cu frecvență necunoscută
Sindrom hemolitic-uremic

Toxicitate gastrointestinală

Incidența la pacienți (%), în funcție de grad

Oxaliplatină și 5 FU/AF 85 mg/m² la intervale de 2 săptămâni	Tratamentul neoplasmului metastatic			Tratament adjuvant		
	Toate gradele	Gr 3	Gr 4	Toate gradele	Gr 3	Gr 4
Greață	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Diaree	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Vărsături	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mucozită/Stomatită	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Este indicată profilaxia și/sau tratamentul cu antiemetice puternice.

Diareea/vărsăturile severe pot determina deshidratare, ileus paralytic, ocluzie intestinală, hipokaliemie, acidoză metabolică și insuficiență renală, în special în cazul asocierii oxaliplatină cu 5-fluorouracil (vezi pct. 4.4).

Sistemul nervos

Toxicitatea neurologică limitează doza de oxaliplatină. Aceasta constă în neuropatie senzitivă periferică caracterizată prin disestezie și/sau parestezie la nivelul extremităților însoțită sau nu de crampe, frecvent declanșate de frig. Aceste simptome apar la până la 95% dintre pacienții tratați. Durata acestor simptome, care, de obicei, regresează între ciclurile terapeutice, crește odată cu numărul acestor cicluri.

Apariția durerilor și/sau a unei tulburări funcționale reprezintă indicații, în funcție de durata simptomelor, pentru ajustarea dozei sau chiar pentru întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Această tulburare funcțională include dificultăți în executarea unor mișcări fine și este o consecință posibilă a deficitului senzorial. Pentru o doză cumulativă de 850 mg/m² (10 cicluri) riscul de apariție a simptomelor persistente este aproximativ 10%, și de 20% pentru o doză cumulativă de 1020 mg/m² (12 cicluri).

În majoritatea cazurilor, semnele și simptomele neurologice se atenuează sau dispar complet la întreruperea tratamentului. În tratamentul adjuvant al neoplasmului de colon, la 6 luni după întreruperea tratamentului, 87% dintre pacienți prezentau simptome ușoare sau nu prezentau nici un simptom. După o perioadă de monitorizare de până la 3 ani, aproximativ 3% dintre pacienți au prezentat fie parestezie locală persistentă de intensitate medie (2,3%), fie parestezie care poate interfera cu activitățile funcționale (0,5%).

Au fost raportate tulburări neurosenzitive acute (vezi pct. 5.3). Acestea debutează în primele ore după administrare și apar frecvent ca urmare a expunerii la frig. De obicei, acestea se manifestă sub formă de

parestezii, diestezie și hipoestezie tranzitorii. La 1% până la 2% dintre pacienți, apare un sindrom acut de diestezie faringo-laringiană caracterizat prin senzații subiective de disfagie sau dispnee/senzație de sufocare, fără nicio dovadă obiectivă de insuficiență respiratorie (fără cianoză sau hipoxie) sau de laringospasm sau bronhospasm (fără stridor sau wheezing). Deși în aceste cazuri au fost administrate antihistaminice și bronhodilatatoare, simptomele sunt rapid reversibile chiar și în absența tratamentului. Prolungirea duratei perfuziei ajută la reducerea incidenței acestui sindrom (vezi pct. 4.4).

Ocazional, au fost observate și alte simptome, incluzând spasm mandibular/spasme musculare/contracții musculare involuntare/mișcări musculare convulsive/mioclonie, anomalii de coordonare/tulburări ale mersului/ataxie/tulburări de echilibru, senzații de constricție/presiune/disconfort/durere toracică sau faringiană. În plus, pot fi asociate disfuncții ale nervilor cranieni sau, de asemenea, pot apare evenimente izolate, cum sunt ptoza, diplopia, afonia/disfonia/răgușeala, uneori descrise ca paralizie a corzilor vocale, senzații anormale la nivelul limbii sau dizartrie, uneori descrise ca afazie, nevralgie trigeminală/durere facială/durere oculară, scăderea acuității vizuale, tulburări ale câmpului vizual.

În timpul tratamentului cu oxaliplatină au fost raportate și alte simptome neurologice cum sunt dizartria, pierderea reflexelor osteo-tendinoase și semnul Lhermitte. Au fost raportate cazuri izolate de nevrită optică.

Reacții adverse după punerea pe piață, cu frecvență necunoscută

Convulsii

Reacții alergice

Incidența la pacienți (%), în funcție de grad

Oxaliplatină și 5 FU/AF 85 mg/m ² la intervale de 2 săptămâni	Tratamentul neoplasmului metastatic			Tratament adjuvant		
	Toate gradele	Gr 3	Gr 4	Toate gradele	Gr 3	Gr 4
Reacții alergice/ Alergie	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

4.9 Supradozaj

Nu este cunoscută existența unui antidot în cazul intoxicației cu oxaliplatină. În caz de supradozaj, este de așteptat exacerbarea reacțiilor adverse. Trebuie inițiată monitorizarea parametrilor hematologici și administrat tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antineoplazice, compuși ai platinei, codul ATC: L01XA03.

Oxaliplatina este un medicament antineoplazic care aparține unei clase noi de compuși pe bază de platină, în care atomul de platină formează un complex cu 1,2 diaminociclohexan ("DACH") și o grupare oxalat.

Oxaliplatina este un enantiomer unic, . (SP-4-2)-[(1R,2R)-Ciclohexan-1,2-diamin-kN, kN'] [etandioato(2-)-kO¹, kO²] platină].

Oxaliplatina prezintă un spectru larg, atât de citotoxicitate *in vitro* cât și în ceea ce privește activitatea antineoplazică *in vivo* asupra unei varietăți de sisteme de modele tumorale, inclusiv modele de neoplasm

colorectal uman. De asemenea, oxaliplatina prezintă activitate atât *in vitro* cât și *in vivo* asupra diverselor modele rezistente la cisplatină.

Prin asocierea cu 5-fluorouracil (5FU) a fost observată o acțiune citotoxică sinergică atât *in vitro* cât și *in vivo*.

Studii asupra mecanismului de acțiune a oxaliplatinei, deși acesta nu este pe deplin elucidat, arată faptul că hidroderivații rezultați din metabolizarea oxaliplatinei interacționează cu ADN-ul pentru a forma legături atât inter-, cât și intracatenare, rezultând întreruperea sintezei ADN, ceea ce determină efecte citotoxice și antineoplazice.

La pacienții cu neoplasm colorectal metastatic, eficacitatea oxaliplatinei (85mg/m² repetat la intervale de două săptămâni) asociat cu 5-fluorouracil/acid folinic (5FU/AF) este raportată în trei studii clinice:

- În cazul tratamentului de primă linie, într-un studiu de fază III, comparativ, cu 2 brațe de tratament, studiul EFC2962, au fost randomizați 420 de pacienți, tratați fie cu 5-fluorouracil/acid folinic (LV5FU2, N=210) în monoterapie, fie cu oxaliplatină asociată cu 5-fluorouracil/acid folinic (FOLFOX4, N=210).
- La pacienții tratați anterior, într-un studiu de fază III, comparativ, cu 3 brațe de tratament, studiul EFC4584, au fost randomizați 821 de pacienți refractari la asocierea irinotecan (CPT-11) + 5-fluorouracil/acid folinic, tratați fie cu 5-fluorouracil/acid folinic (LV5FU2, N=275) în monoterapie, fie cu oxaliplatină în monoterapie (N = 275), fie cu oxaliplatină asociată cu 5-fluorouracil/acid folinic (FOLFOX4, N=271).
- În final, într-un studiu necontrolat de fază II, studiul EFC2964, care a inclus pacienți refractari la 5-fluorouracil/acid folinic în monoterapie, care au fost tratați cu oxaliplatină în asociere cu 5-fluorouracil/acid folinic (FOLFOX4, N=57).

Cele două studii clinice randomizate, EFC2962 ca tratament de primă linie și EFC4584 care a inclus pacienți tratați anterior, au demonstrat o rată de răspuns semnificativ mai mare și prelungirea supraviețuirii fără progresia bolii (SFP)/timp până la progresie (TPP), comparativ cu 5-fluorouracil/acid folinic în monoterapie. În studiul EFC4584, efectuat la pacienți tratați anterior, refractari, diferența privind supraviețuirea globală mediană (SG) dintre asocierea de oxaliplatină și 5-FU/AF comparativ cu monoterapia cu 5-FU/AF nu a atins valori semnificative statistic.

Rata de răspuns sub tratament cu FOLFOX4 comparativ cu LV5FU2

Rata de răspuns % (ÎÎ=95%) Control radiologic independent cu analiză ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatină în monoterapie
Tratament de primă linie EFC2962 Evaluarea răspunsului la intervale de 8 săptămâni	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
Valoare p = 0,0001			
Pacienți tratați anterior EFC4584 (refractari la CPT-11 + 5- FU/AF) Evaluarea răspunsului la intervale de 6 săptămâni	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Valoare p < 0,0001			
Pacienți tratați anterior EFC2964 (refractari la 5-FU/AF) Evaluarea răspunsului la intervale de 12 săptămâni	NA*	23 (13-36)	NA*

* NA: Nu se aplică

Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP)/Timpul median până la progresia bolii (TPP)

FOLFOX4 comparativ cu LV5FU2

Valoarea mediană a SFP/TPP

median, luni (Î=95%)

Evaluare radiologică

independentă cu analiză ITT

Tratament de primă linie

EFC2962 (SFP)

LV5FU2

FOLFOX4

**Oxaliplatină
în monoterapie**

6,0

(5,5-6,5)

8,2

(7,2-8,8)

NA*

Valoarea logaritmică a lui p = 0,0003

Pacienți tratați anterior

EFC4584 (TPP)

(refractari la CPT-11 + 5-FU/AF)

2,6

(1,8-2,9)

5,3

(4,7-6,1)

2,1

(1,6-2,7)

Valoarea logaritmică a lui p < 0,0001

Pacienți tratați anterior

EFC2964

(refractari la 5-FU/AF)

NA*

5,1

(3,1-5,7)

NA*

* NA: nu se aplică

Valoarea mediană a supraviețuirii globale (SG) sub tratament cu FOLFOX4 comparativ cu LV5FU2

Valoarea mediană a SG

Luni (Î=95%)

Analiză ITT

Tratament de primă linie

EFC2962

LV5FU2

FOLFOX4

**Oxaliplatină
Monoterapie**

14,7

(13,0-18,2)

16,2

(14,7-18,2)

NA*

Valoarea logaritmică a lui p = 0,12

Pacienți tratați anterior

EFC4584*

(refractari la CPT-11 + 5-FU/AF)

8,8

(7,3-9,3)

9,9

(9,1-10,5)

8,1

(7,2-8,7)

Valoarea logaritmică a lui p = 0,09

Pacienți tratați anterior

EFC2964

(refractari la 5-FU/AF)

NA*

10,8

(9,3-12,8)

NA*

* NA: nu se aplică

La pacienții tratați anterior (EFC4584), care erau inițial simptomatici, un procent mai mare dintre cei tratați cu oxaliplatină și 5-FU/AF au prezentat o ameliorare semnificativă a simptomelor determinate de afecțiune, comparativ cu cei tratați cu 5-FU/AF în monoterapie (27,7% comparativ cu 14,6%, p= 0,0033).

La pacienții netratați anterior (EFC2962), între cele două grupuri nu s-a observat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește calitatea vieții. Totuși, scorurile de evaluare a calității vieții au fost, în general, mai mari în brațul de control, în ceea ce privește starea de sănătate globală și durerea, și mai mici în brațul de tratament cu oxaliplatină, în ceea ce privește greața și vărsăturile.

În tratamentul adjuvant, în studiul comparativ de fază III MOSAIC (EFC3313) au fost randomizați 2246 de pacienți (899 în stadiul II/ Duke B2 și 1347 în stadiul III/ Duke C) după rezecția completă a tumorii primare de colon și tratați fie cu 5-FU/AF în monoterapie (LV5FU2 N=1123, (B2/C) = 448/675), fie cu oxaliplatină în asociere cu 5-FU/AF (FOLFOX 4, N =1123, (B2/C) = 451/672).

EFC 3313, supraviețuire după 3 ani fără semne de boală (analiză ITT)* pentru populația globală

Brațul de tratament	LV5FU2	FOLFOX4
Procent de supraviețuire după 3 ani fără semne de boală (II=95%)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Riscul relativ (II=95%)	0,76 (0,64-0,89)	
Valoarea logaritmică stratificată	p=0,0008	

* urmărirea mediană timp de 44,2 luni (toți pacienții urmăriți timp de cel puțin 3 ani)

Studiul a demonstrat un avantaj global semnificativ în ceea ce privește supraviețuirea după 3 ani fără semne de boală în favoarea asocierii de oxaliplatină și 5-FU/AF (FOLFOX4) față de monoterapia cu 5-FU/AF (LV5FU2).

EFC 3313, supraviețuire după 3 ani fără semne de boală (analiză ITT)* în funcție de stadiul bolii

Stadiul pacientului	Stadiul II (Duke B2)		Stadiul III (Duke C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Brațul de tratament				
Procent de supraviețuire la 3 ani fără semne de boală (II=95%)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Riscul relativ (II=95%)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Valoarea logaritmică stratificată	p=0,151		p=0,002	

* urmărirea mediană timp de 44,2 luni (toți pacienții urmăriți timp de cel puțin 3 ani)

Supraviețuirea globală (analiză ITT)

În momentul analizei supraviețuirii după 3 ani fără semne de boală, care a fost criteriul principal de evaluare a studiului MOSAIC, 85,1% dintre pacienți erau încă în viață în brațul de tratament FOLFOX4, comparativ cu 83,8 % în brațul de tratament LV5FU2. Aceasta se interpretează într-o reducere globală de 10% a riscului de deces în favoarea FOLFOX4, fără a avea o semnificație statistică (risc relativ = 0,90).

Procentele au fost 92,2 %, comparativ cu 92,4 % la subgrupul din Stadiul II (Duke B2) (risc relativ = 1,01) și 80,4 %, comparativ cu 78,1 % la subgrupul din Stadiul III (Duke C) (risc relativ = 0,87), pentru FOLFOX4, respectiv LV5FU2.

Oxaliplatină în monoterapie a fost evaluată la copii și adolescenți în cadrul a 2 studii de fază I (69 pacienți) și 2 studii de fază II (90 pacienți). Au fost tratați în total 159 pacienți (cu vârsta cuprinsă între 7 luni și 22 de ani) având tumori solide. Eficacitatea administrării oxaliplatină în monoterapie la copii și adolescenți nu a fost stabilită. Ambele studii de fază II au fost întrerupte din cauza lipsei de răspuns terapeutic.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica individuală a compușilor activi nu a fost determinată. Farmacocinetica platinei ultrafiltrabile, reprezentând un amestec al tuturor speciilor de platină nelegate, active și inactive, după administrarea unei perfuzii cu oxaliplatină cu durată de două ore în doză de 130 mg/m² la intervale de trei săptămâni timp de 1 până la 5 cicluri și oxaliplatină în doză de 85 mg/m² la intervale de două săptămâni timp de 1 până la 3 cicluri este prezentată în continuare.

Rezumatul estimărilor parametrilor farmacocinetici ai platinei în ultrafiltrat după administrarea de doze repetate de oxaliplatină de 85 mg/m² la intervale de două săptămâni sau de 130 mg/m² la intervale de trei săptămâni

Doză	C _{max}	ASC ₀₋₄₈	ASC	t _{1/2α}	t _{1/2β}	t _{1/2γ}	V _{ss}	Cl
	micrograme/ ml	micrograme*h/ ml	micrograme*h/ml	h	h	h	l	l/h
85 mg/m²								
Media	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
DS	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m²								
Media	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
DS	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Valorile medii ale ASC₀₋₄₈, și C_{max} au fost determinate în ciclul 3 (85 mg/m²) sau ciclul 5 (130 mg/m²).

Valorile medii ale ASC, V_{ss}, Cl, și Cl_{R0-48} au fost determinate în ciclul 1.

Valorile C_{final}, C_{max}, ASC, ASC₀₋₄₈, V_{ss} și Cl au fost determinate prin analiză necompartimentală.

t_{1/2α}, t_{1/2β}, și t_{1/2γ} au fost determinați prin analiză compartimentală (ciclurile 1-3 combinate).

După administrarea unei perfuzii cu durata de 2 ore, 15% din platina administrată este prezentă în circulația sistemică, restul de 85% fiind distribuită rapid în țesuturi sau eliminată în urină. Legarea ireversibilă de eritrocite și proteinele plasmatică determină un timp de înjumătățire plasmatică pe aceste suporturi apropiat de turn-over-ul fiziologic al globulelor roșii și al albuminei serice. Nu a fost observată acumularea în ultrafiltratul plasmatic în urma administrării a 85 mg/m² la intervale de două săptămâni sau 130 mg/m² la intervale de trei săptămâni și starea de echilibru a fost atinsă la ciclul 1 în această matrice. Variabilitatea inter- și intraindividuală este în general mică.

Se consideră că metabolizarea *in vitro* este rezultatul degradării neenzimatică și nu există dovezi privind metabolizarea inelului diaminociclohexan (DACH) mediată de citocromul P 450.

Oxaliplatină este metabolizată în proporție mare la pacienți și nu a fost detectată substanță activă nemetabilizată în ultrafiltratul plasmatic la sfârșitul administrării unei perfuzii cu durata de 2 ore. Câțiva produși de metabolizare citotoxici, inclusiv speciile de platină monocloro-, dicloro- și dihidro-DACH au fost ulterior identificați în circulația sistemică împreună cu un număr de conjugați inactivi.

Platina este excretată predominant în urină, eliminându-se, în principal, în primele 48 de ore după administrare.

Până în ziua a 5-a, aproximativ 54% din doza totală a fost regăsită în urină și < 3% în materiile fecale.

În caz de insuficiență renală, a fost observată scăderea semnificativă a clearance-ului, de la 17,6 ± 2,18 l/h la 9,95 ± 1,91 l/h și scăderea semnificativă statistic a volumului de distribuție de la 330 ± 40,9 la 241 ± 36,1 l. Nu a fost evaluat efectul insuficienței renale severe asupra clearance-ului platinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Organele țintă ale speciilor non-clinice (șoareci, șobolani, câini și/sau maimuțe) studiate în cadrul unor studii în care s-au administrat doze unice sau repetate au inclus măduva osoasă, tractul gastro-intestinal, rinichii, testiculele, sistemul nervos și inima. Toxicitatea la nivelul organului țintă observată la animale este concordantă cu cea produsă de alte medicamente care conțin platină și care afectează ADN, medicamente citotoxice utilizate în tratamentul neoplasmelor la om, cu excepția efectelor produse la nivelul inimii. Efectele asupra inimii au fost observate numai la câini și au inclus tulburări electrofiziologice cu fibrilație ventriculară cu efect letal. Cardiotoxicitatea este considerată ca fiind specifică câinilor, nu numai datorită faptului că a fost observată numai la câini, dar și pentru că doze similare celor care au produs cardiotoxicitate letală la câini (150 mg/m^2) au fost bine tolerate la om. Studii preclinice care au utilizat neuroni senzitivi de șobolan sugerează că simptomele neurosenzitive acute determinate de oxaliplatină pot implica interacțiunea cu canalele de Na^+ voltaj-dependente.

Oxaliplatină a avut efecte mutagene și clastogene în cadrul sistemelor de teste efectuate la mamifere și a produs toxicitate embrio-fetală la șobolani. Oxaliplatină este considerată a avea potențial carcinogen, deși nu au fost efectuate studii de carcinogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat

6.2 Incompatibilități

Medicamentul diluat nu trebuie amestecat cu alte medicamente în aceeași pungă cu soluție perfuzabilă sau prin aceeași linie de perfuzie. Respectând instrucțiunile de utilizare de la pct. 6.6, oxaliplatină poate fi administrată concomitent cu acidul folic (AF) dacă se utilizează o linie de perfuzie în Y.

- NU amestecați cu medicamente sau soluții alcaline, în special 5-fluorouracil (5FU), acid folic (FA) care conțin ca excipient trometamol și săruri de trometamol ale altor substanțe active. Medicamentele sau soluțiile alcaline vor afecta negativ stabilitatea oxaliplatinei (vezi pct. 6.6).
- NU reconstituiți sau diluați oxaliplatină cu soluție salină izotonă sau alte soluții care conțin ioni de clor (inclusiv clorură de calciu, potasiu sau sodiu).
- NU amestecați cu alte medicamente în aceeași pungă sau linie de perfuzie (vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni privind administrarea concomitentă cu acid folic).
- NU utilizați echipamente de perfuzare care conțin aluminiu.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis: 2 ani

Soluție reconstituită în flaconul original

Soluția reconstituită trebuie diluată imediat.

Din punct de vedere microbiologic, soluția trebuie utilizată imediat.

Dacă nu este utilizată imediat, perioada și condițiile de păstrare înainte administrării sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, cu excepția cazului când diluarea s-a efectuat în condiții de asepsie controlate și validate. Din punct de vedere fizico-chimic, stabilitatea soluției reconstituite a fost demonstrată pentru 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2° și 8°C.

Soluție perfuzabilă

După diluare în soluție de glucoză 5% (50 mg/ml), stabilitatea fizico-chimică înainte de utilizare a fost demonstrată pentru 24 de ore la 2°-8°C și pentru 6 ore la 20°-25°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat.

Dacă nu este utilizată imediat, perioada și condițiile de păstrare înainte de administrare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, cu excepția cazului când diluarea a avut loc în condiții de asepsie controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Medicamentul în ambalaj original

A nu se congela. A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare a soluției reconstituite și a medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră tip I, cu capacitatea de 30 ml, prevăzut cu dop de cauciuc Lyotec, conținând oxaliplatină pulbere 50 mg.

Flacon din sticlă incoloră tip I, cu capacitatea de 50 ml, prevăzut cu dop de cauciuc Lyotec, conținând oxaliplatină pulbere 100 mg.

Mărime ambalaj: cutie cu un flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Instrucțiuni speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Similar altor substanțe cu potențial toxic, trebuie acordată atenție la manipularea și prepararea soluțiilor de oxaliplatină.

Instrucțiuni de manipulare

Manipularea acestui medicament citotoxic de către personalul medical necesită toate măsurile de precauție pentru a garanta protecția celor care îl manipulează și a mediului înconjurător.

Reconstituirea soluțiilor injectabile de medicament citotoxic trebuie realizată de personal specializat, instruit, care are cunoștințe despre medicamentul utilizat, în condiții care să garanteze integritatea medicamentului, protejarea mediului și, în special, protejarea personalului care manipulează medicamentele, în conformitate cu politica spitalului. Este necesară existența unui spațiu de preparare rezervat acestui scop. În acest spațiu este interzis fumatul, consumul de alimente sau băuturi.

Personalul trebuie să aibe la dispoziție echipament de manipulare corespunzător, în special halate cu mâneci lungi, măști de protecție, bonete, ochelari de protecție, mănuși de unică folosință sterile, materiale de protecție a zona de lucru, recipiente și saci de colectare pentru deșeuri.

Materiile excretate și conținutul vărsăturilor trebuie manipulate cu atenție.

Gravidele trebuie avertizate să evite manipularea medicamentelor citotoxice.

Orice recipient spart trebuie tratat cu aceleași precauții și considerat deșeu contaminat. Deșeurile contaminate trebuie incinerate în containere rigide adecvate, etichetate corespunzător. Vezi capitolul de mai jos “Eliminare”.

Dacă pulberea de oxaliplatină, soluția reconstituită sau soluția perfuzabilă intră în contact cu pielea, spălați imediat cu apă din abundență.

Dacă concentratul de oxaliplatină sau soluția perfuzabilă intră în contact cu mucoasele, spălați imediat cu apă din abundență.

Precauții speciale pentru administrare:

- a NU se utiliza pentru injectare materiale care conțin aluminiu;
- a NU se administra nediluat;
- ca solvent trebuie utilizată numai soluție de glucoză 5% (50 mg/ml). A NU se reconstitui sau dilua pentru perfuzare cu soluție de clorură de sodiu sau alte soluții care conțin cloruri;
- a NU se amesteca cu alte medicamente în aceeași pungă de perfuzie și a NU se administra simultan prin aceeași linie de perfuzie;
- a NU se amesteca cu medicamente sau soluții alcaline, în special cu preparate de 5-fluorouracil (5FU), acid folic (AF) care conțin ca excipient trometamol sau săruri de trometamol ale altor substanțe active. Medicamentele sau soluțiile alcaline vor afecta în mod negativ stabilitatea oxaliplatinei.

Instrucțiuni pentru administrarea în asociere cu acid folic (AF) (sub formă de folinat de calciu sau folinat disodic)

Perfuzia intravenoasă cu oxaliplatină 85 mg/m² diluată în 250 până la 500 ml soluție de glucoză 5% (50 mg/ml), se administrează concomitent cu acid folic (AF) în perfuzie intravenoasă în soluție de glucoză 5% (50 mg/ml), pe durata a 2 până la 6 ore, utilizând o linie de perfuzie în Y plasată imediat înaintea locului de perfuzare.

Aceste două medicamente nu trebuie amestecate în aceeași pungă cu soluție perfuzabilă. Acidul folic nu trebuie să conțină trometamol ca excipient și trebuie diluat doar cu soluție izotonă de glucoză 5% (50 mg/ml), niciodată cu soluții alcaline sau clorură de sodiu sau soluții care conțin cloruri.

Instrucțiuni pentru administrarea în asociere cu 5-fluorouracil

Oxaliplatina trebuie întotdeauna administrată înaintea fluoropirimidinelor, adică 5-fluorouracil (5-FU). După administrarea oxaliplatinei, spălați linia de perfuzie și, apoi, administrați 5-fluorouracil (5FU).

Nu trebuie utilizate soluțiile reconstituite care prezintă semne de precipitare; acestea trebuie eliminate ținând cont de reglementările legale pentru eliminarea deșeurilor toxice (vezi mai jos).

Reconstituirea soluției

- Pentru a reconstitui soluția, trebuie utilizată apă pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 5% (50 mg/ml).
- Când se utilizează un flacon de 50 mg: adăugați 10 ml solvent pentru a obține o soluție de oxaliplatină 5 mg/ml.
- Când se utilizează un flacon de 100 mg: adăugați 20 ml solvent pentru a obține o soluție de oxaliplatină 5 mg/ml.

Inspectați vizual soluția reconstituită înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule în suspensie.

Soluția reconstituită poate fi păstrată timp de 24 de ore la frigider (2°C-8°C).
Flaconul trebuie adus la temperatura camerei înainte de a fi desigilat.

Medicamentul este destinat unei singure utilizări. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

Diluarea pentru administrarea în perfuzie intravenoasă

Extrageți din flacon (flacoane) cantitatea de soluție concentrată necesară și apoi diluați cu 250 ml până la 500 ml soluție de glucoză 5% (50 mg/ml) pentru a obține o concentrație de oxaliplatină cuprinsă între 0,20 mg/ml și 0,60 mg/ml. Intervalul de concentrații la care a fost demonstrată stabilitatea fizico-chimică a oxaliplatinei este de 0,20 mg/ml până la 0,60 mg/ml.

Se administrează prin perfuzare intravenoasă.

După diluarea în soluție de glucoză 5% (50 mg/ml), stabilitatea fizico-chimică a fost demonstrată pentru 24 de ore la 2-8°C și pentru 6 ore la 20-25°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat.

Dacă nu este utilizată imediat, perioada și condițiile de păstrare înaintea administrării sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, cu excepția cazului când diluarea s-a efectuat în condiții de asepsie controlate și validate.

Inspectați vizual soluția reconstituită înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule în suspensie.

Medicamentul este destinat unei singure utilizări. Orice cantitate de soluție neutilizată trebuie aruncată (vezi mai jos pct. "Eliminare").

Nu utilizați **NICIODATĂ** pentru diluare soluție de clorură de sodiu sau soluții care conțin cloruri.

A fost testată compatibilitatea soluției perfuzabile de oxaliplatină cu trusele de administrare reprezentative, pe bază de PVC.

Administrarea în perfuzie

Administrarea oxaliplatinei nu impune hidratarea anterioară.

Oxaliplatina diluată în 250 până la 500 ml soluție de glucoză 5% (50 mg/ml) pentru a obține o concentrație de minimum 0,2 mg/ml, trebuie perfuzată fie printr-o linie venoasă centrală, fie într-o venă periferică, în decursul a 2 până la 6 ore. Când oxaliplatina este administrată în asociere cu 5-fluorouracil (5 FU), perfuzia cu oxaliplatină trebuie să preceadă administrarea 5-fluorouracil (5 FU).

Eliminare

Resturile de medicament, precum și toate materialele utilizate la diluare și administrare, trebuie distruse în conformitate cu procedurile standard ale spitalului aplicabile medicamentelor citotoxice, cu respectarea reglementărilor în vigoare privind eliminarea deșeurilor periculoase.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Fresenius Kabi Oncology Plc
Lion Court
Farnham Road
Bordon
Hampshire, GU35 0NF
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2505/2010/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Aprilie 2010.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2010.