

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Oxaliplatin Teva 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 5 mg oxaliplatiny.

Jedna lahvička o objemu 4 ml obsahuje 20 mg oxaliplatiny.

Jedna lahvička o objemu 10 ml obsahuje 50 mg oxaliplatiny.

Jedna lahvička o objemu 20 ml obsahuje 100 mg oxaliplatiny.

Jedna lahvička o objemu 40 ml obsahuje 200 mg oxaliplatiny.

Pomocné látky: monohydrát laktosy

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 45 mg monohydrátu laktosy.

Jedna lahvička o objemu 4 ml obsahuje 180 mg monohydrátu laktosy.

Jedna lahvička o objemu 10 ml obsahuje 450 mg monohydrátu laktosy.

Jedna lahvička o objemu 20 ml obsahuje 900 mg monohydrátu laktosy.

Jedna lahvička o objemu 40 ml obsahuje 1800 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý nebo téměř bezbarvý roztok.

pH: 4,0 – 6,0

Osmolarita: 0,200 osmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Oxaplatina v kombinaci s 5-fluoruracilem (5-FU) a kyselinou folinovou (FA) je indikována k:

- adjuvantní léčbě karcinomu tlustého střeva stupně III (Duke C) po kompletní resekci primárního tumoru.

- léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

POUZE PRO DOSPĚLÉ PACIENTY

Doporučená dávka oxaliplatiny v adjuvantní léčbě je 85 mg/m² intravenózně, opakovaně každé dva týdny po dobu 12 cyklů (6 měsíců).

Doporučená dávka oxaliplatiny v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu je 85 mg/m² intravenózně, opakovaně každé 2 týdny až do progresu onemocnění nebo výskytu nepříjemné toxicity.

Dávku je nutno upravit podle individuální snášenlivosti (viz bod 4.4).

Oxaliplatina se musí vždy podávat před fluorpyrimidiny – jako je 5-fluoruracil.

Oxaliplatina se podává formou 2 až 6 hodin trvající intravenózní infuze ve 250 až 500 ml 5% roztoku glukosy k dosažení koncentrace mezi 0,2 mg/ml a 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml je nejvyšší koncentrace užívaná v klinické praxi pro oxaliplatinu v dávkách 85 mg/m².

Oxaliplatina byla používána především v kombinaci s 5-fluoruracilem podávaným v kontinuální infuzi. Při dvoutýdenním léčebném schématu se kombinovaly bolus a kontinuální infuze 5-fluoruracilu.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Oxaliplatina nesmí být podávána pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (viz body 4.3 a 5.2). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin je doporučená dávka oxaliplatiny 85 mg/m² (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Ve studii fáze I, která zahrnovala pacienty se závažným poškozením jater, se ukázalo, že frekvence a závažnost poruch jater a žlučových cest je ve vztahu k postupujícímu onemocnění a zhoršení jaterních funkcí. Během klinického vývoje nebyly u pacientů s abnormálními výsledky testů jaterních funkcí provedeny žádné zvláštní úpravy dávkování.

Starší pacienti

Při podávání oxaliplatiny samostatně nebo v kombinaci s 5-fluoruracilem pacientům starším 65 let nebylo pozorováno žádné zvýšení závažné toxicity. V důsledku toho se u starších pacientů nevyžaduje žádná zvláštní úprava dávkování.

Pediatrická populace

Neexistuje relevantní indikace pro použití oxaliplatiny u dětí. Účinnost oxaliplatiny podávané samostatně pediatrické populaci se solidními tumory nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Způsob podání

Oxaliplatina se podává formou intravenózní infuze.
Podávání oxaliplatiny nevyžaduje hyperhydrataci.

Oxaliplatina se podává formou infuze do periferní žíly nebo centrálním žilním katétre po dobu 2 až 6 hodin naředěná ve 250-500 ml 5% roztoku glukosy na koncentraci ne menší než 0,2 mg/ml. Infuze oxaliplatiny musí vždy předcházet podání 5-fluoruracilu.

V případě extravazace musí být podání okamžitě přerušeno.

Návod k použití

Oxaliplatina musí být před použitím naředěna. K naředění koncentráту pro infuzní roztok smí být použit pouze 5% roztok glukosy (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Oxaliplatina je kontraindikována u pacientů při:

- známé hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;

- kojení;
- myelosupresi zjištěné před začátkem prvního cyklu léčby, což je zřejmé při počtu neutrofilů $< 2 \times 10^9/l$ a/nebo počtu destiček $< 100 \times 10^9/l$;
- periferní senzorické neuropatii s funkčním poškozením před začátkem prvního cyklu léčby;
- těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu menší než 30 ml/min) (viz bod 5.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oxaliplatinu lze podávat jen na specializovaném onkologickém oddělení a pod dohledem zkušeného onkologa.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin je zapotřebí pečlivě monitorovat nežádoucí účinky a v případě toxicity upravit dávku (viz bod 5.2).

Hypersenzitivní reakce

Pacienti, kteří mají v anamnéze alergickou reakci na jiné přípravky obsahující platinu, mají být pečlivě sledováni. V případě projevů anafylaktické reakce je nutno okamžitě přerušit infuzi a nasadit odpovídající symptomatickou léčbu. V tomto případě je opakované podání oxaliplatiny u těchto pacientů kontraindikováno. U všech sloučenin platiny byly hlášeny zkřížené reakce, v některých případech fatální.

V případě extravazace oxaliplatiny musí být infuze okamžitě ukončena a nasazena běžná lokální symptomatická léčba.

Neurologické příznaky

Neurologická toxicita oxaliplatiny by měla být pečlivě sledována, zvláště pak v případě kombinované léčby s dalšími léčivými přípravky vykazujícími neurologickou toxicitu. Před zahájením léčby, před jejím každým dalším cyklem a pravidelně po podání by měl být pacient neurologicky vyšetřen. Pokud se u pacienta objeví akutní laryngofaryngeální dysestázie (viz bod 4.8) během 2-hodinové infuze nebo do několika hodin po jejím ukončení, podávají se následující dávky oxaliplatiny formou 6-ti hodinové infuze.

Periferní neuropatie

Pokud se objeví neurologické symptomy (parestázie, dysestázie), v závislosti jak na trvání, tak na závažnosti neurologických příznaků se doporučují následující úpravy dávky oxaliplatiny:

- Pokud symptomy přetrvávají déle než sedm dnů a jsou obtěžující, následující dávka by měla být snížena z 85 na 65 mg/m² (léčba metastazujícího karcinomu tlustého střeva) nebo na 75 mg/m² (adjuvantní léčba).
- V případě parestézií bez funkčního poškození přetrvávajících až do dalšího léčebného cyklu by následující dávka oxaliplatiny měla být snížena z 85 na 65 mg/m² (léčba metastazujícího karcinomu tlustého střeva) nebo na 75 mg/m² (adjuvantní léčba).
- Pokud přetrvávají parestázie s funkčními poruchami do následujícího cyklu, měla by být léčba přerušena.
- Pokud se symptomy zmírní po přerušení léčby, lze zvážit její obnovení.

Pacienti by měli být informováni o možnosti přetrvávání příznaků periferní senzorické neuropatie po ukončení léčby. Lokalizované mírné parestázie nebo parestázie, které mohou interferovat s funkčními aktivitami, mohou přetrvávat i 3 roky po ukončení adjuvantní léčby.

Zadní reverzibilní leukoencefalopatický syndrom (RPLS)

U pacientů léčených oxaliplatinou v kombinaci s chemoterapií byl hlášen výskyt zadního reverzibilního leukoencefalopatického syndromu (RPLS, rovněž známý pod zkratkou PRES, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie). RPLS je vzácné, reverzibilní, rychle se rozvíjející neurologické onemocnění, které může zahrnovat záchvat, hypertenzi, bolest hlavy, zmatenost, ztrátu zraku a další

zrakové a neurologické poruchy (viz bod 4.8). Diagnóza RPLS je založena na výsledku zobrazování mozku nejlépe pomocí magnetické rezonance (MRI).

Nauzea, zvracení, průjem, dehydratace a hematologické změny

Toxické účinky oxaliplatinu na gastrointestinální trakt, které se projeví nauzeou nebo zvracením, opodstatňují preventivní a/nebo terapeutické podání antiemetik (viz bod 4.8).

Zejména při podávání oxaliplatinu s 5-fluoruracilem může těžký průjem/zvracení způsobit dehydrataci, paralytický ileus, střevní obstrukci, hypokalémii, metabolickou acidózu a poruchu funkce ledvin.

V souvislosti s léčbou oxaliplatinou byly hlášeny případy intestinální ischemie, včetně případů s fatálními následky. V případě vzniku intestinální ischemie má být léčba oxaliplatinou přerušena a mají být zahájena vhodná opatření (viz bod 4.8).

Projevy hematologické toxicity (počet neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$ a/nebo počet destiček $< 50 \times 10^9/l$) jsou důvodem k odložení následujícího terapeutického cyklu až do zlepšení krevního obrazu k přijatelným hodnotám. Kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu by měl být vyšetřen na počátku léčby a dále před každým cyklem. Myelosupresivní účinky mohou být aditivní k účinkům souběžné chemoterapie. Pacienti s těžkou a perzistentní myelosupresí jsou vystaveni vysokému riziku infekčních komplikací. Sepse, neutropenická sepsa a septický šok byly hlášeny u pacientů léčených oxaliplatinou včetně fatálních následků (viz bod 4.8). Pokud dojde k některému z těchto nežádoucích účinků, má být oxaliplatina vysazena.

Pacienti musí být přiměřeně informováni o riziku průjmu/zvracení, mukozitidy/stomatitidy a neutropenie po podání oxaliplatinu a 5-fluoruracilu tak, aby mohli kontaktovat svého ošetřujícího lékaře kvůli vhodné léčbě.

Pokud se mukozitida/stomatitida vyskytne s neutropenií nebo bez ní, další léčba by měla být odložena, dokud nedojde k uzdravení mukozitidy/stomatitidy na stupeň 1 nebo nižší a/nebo dokud počet neutrofilů není $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Pokud se podává oxaliplatina v kombinaci s 5-fluoruracilem (spolu s kyselinou folinovou či bez ní), měla by se dávka 5-fluoruracilu upravit podle jeho toxických účinků.

V případě průjmu 4. stupně dle WHO, neutropenie 3. - 4. stupně (počet neutrofilů $< 1 \times 10^9/l$), febrilní neutropenie (horečka nejasného původu bez klinicky nebo mikrobiologicky zdokumentované infekce s absolutním počtem neutrofilů $< 1,0 \times 10^9/l$, jednorázově naměřenou teplotou nad $38,3^\circ\text{C}$ nebo teplotou nad 38°C trvající déle než jednu hodinu) nebo trombocytopenie 3. - 4. stupně (počet trombocytů $< 50 \times 10^9/l$) by měla být dávka oxaliplatinu snížena z 85 na 65 mg/m^2 (léčba metastazujícího karcinomu tlustého střeva) nebo na 75 mg/m^2 (adjuvantní léčba), za současného obvyklého snížení dávky 5-fluoruracilu.

Respirační symptomy

V případě nevysvětlených respiračních symptomů jako např. neproduktivního kašle, dušnosti, plicních chrůpků nebo radiologicky zjištěných plicních infiltrátů by podávání přípravku Oxaliplatin Teva 5 mg/ml mělo být přerušeno, dokud následná plicní vyšetření nevyhloučí intersticiální onemocnění plic (viz bod 4.8).

Poruchy krve

Hemolyticko-uremický syndrom (HUS) je život ohrožující nežádoucí účinek (s frekvencí výskytu: není známo). Podávání oxaliplatinu má být přerušeno při prvních známkách jakéhokoli projevu mikroangiopatické hemolytické anémie, jako jsou rychlý pokles hladiny hemoglobinu společně s trombocytopenií, zvýšení hladin sérového bilirubinu nebo kreatininu, dusíku močoviny v krvi nebo LDH. Selhání ledvin nemusí být po přerušení terapie reverzibilní a je možná nutnost dialýzy.

V souvislosti s léčbou oxaliplatinou byly hlášeny případy diseminované intravaskulární koagulace (DIC), včetně případů s fatálními následky. V případě výskytu DIC má být léčba oxaliplatinou přerušena a zahájena příslušná léčba (viz bod 4.8). Opatrnost je třeba u pacientů s onemocněním spojeným s DIC, jako jsou infekce, sepse atd.

Prodloužení QT intervalu

Prodloužení QT intervalu může vést ke zvýšenému riziku ventrikulárních arytmií včetně torsade de pointes, které mohou být fatální (viz bod 4.8). QT interval má být pečlivě sledován pravidelně před a po podání oxaliplatin. Opatrnost je třeba u pacientů s anamnézou nebo predispozicí k prodloužení QT intervalu, u těch, kteří užívají léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, a u pacientů s poruchami elektrolytové rovnováhy, jako je hypokalemie, hypokalcemie nebo hypomagnesemie. V případě prodloužení QT intervalu má být léčba oxaliplatinou přerušena (viz body 4.5 a 4.8).

Rhabdomyolýza

U pacientů léčených oxaliplatinou byly hlášeny případy rhabdomyolýzy včetně případů s fatálními následky. V případě výskytu bolestí svalů a otoků, v kombinaci se slabostí, horečkou nebo tmavší močí, má být léčba oxaliplatinou přerušena. Jestliže je potvrzena rhabdomyolýza, mají být provedena příslušná opatření. Pokud jsou společně s oxaliplatinou podávány léčivé přípravky spojované se vznikem rhabdomyolýzy, je doporučeno postupovat s opatrností (viz body 4.5 a 4.8).

Gastrointestinální vřed/krvácení a perforace gastrointestinálního vředu

Léčba oxaliplatinou může způsobit vznik gastrointestinálního vředu a potenciální komplikace, jako je gastrointestinální krvácení a perforace, které mohou být fatální. V případě vzniku gastrointestinálního vředu, má být léčba oxaliplatinou přerušena a mají být provedena příslušná opatření (viz bod 4.8).

Jaterní poruchy

V případě abnormálních jaterních testů nebo portální hypertenze, které obvykle nevznikají v důsledku metastáz v játrech, by měly být vzaty v úvahu velmi vzácné případy přípravkem vyvolaných jaterních cévních poruch.

Imunosupresivní účinky/zvýšená náchylnost k infekcím

Podání živých nebo živých atenuovaných vakcín pacientům imunokompromitovaným chemoterapeutickými látkami může vést k vážným nebo fatálním infekcím. U pacientů užívajících oxaliplatinu je třeba se vyhnout vakcinaci živými vakcínami. Mohou se použít usmrcené nebo inaktivované vakcíny; odpověď na takové vakcíny však může být snížena.

Těhotenství

Použití u těhotných žen viz bod 4.6.

Fertilita

V preklinických studiích byly u oxaliplatin pozorovány genotoxické účinky. Pacientům-mužům léčeným oxaliplatinou se proto doporučuje nepočít potomka během léčby a až 6 měsíců po ukončení léčby a doporučuje se, aby se před léčbou poradili o možnosti konzervace spermií, protože oxaliplatina může fertilitu nevratně poškodit.

Ženy během léčby oxaliplatinou nemají otěhotnět a mají používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Pokud je oxaliplatina podána intraperitoneálně, může se objevit peritoneální krvácení (podání off-label).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U pacientů, kterým byla podána jednotlivá dávka 85 mg/m² oxaliplatin okamžitě před podáním 5-fluoruracilu, nebyla pozorována žádná změna účinku 5-fluoruracilu na organismus.

In vitro nebylo pozorováno signifikantní vytěsnění oxaliplatinu z vazby na plazmatické proteiny těmito látkami: erythromycin, salicyláty, granisetron, paklitaxel a valproát sodný.

Při současném podávání oxaliplatinu s jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že způsobují prodloužení QT intervalu, je doporučena zvýšená opatrnost. V případě kombinace s takovými léčivými přípravky má být QT interval pečlivě sledován (viz bod 4.4). Opatrnost se doporučuje, pokud je léčba oxaliplatinou podávána souběžně s jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou spojeny s rhabdomyolýzou (viz bod 4.4).

U pacientů užívajících oxaliplatinu je třeba se vyhnout vakcinaci živými nebo živými atenuovanými vakcínami (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o bezpečnosti užívání oxaliplatinu u těhotných žen nejsou dosud dostupné. Ve studiích na zvířatech byl pozorován genotoxický účinek. Proto se podávání oxaliplatinu v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Podávání oxaliplatinu lze zvážit pouze po zhodnocení poměru prospěch/riziko pro plod a se souhlasem pacientky. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a 4 měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Dosud se nesledovalo, zda dochází k vylučování oxaliplatinu do mateřského mléka. Kojení je během léčby oxaliplatinou kontraindikováno.

Fertilita

Oxaliplatinu může mít negativní vliv na fertilitu (viz bod 4.4). Vzhledem k možnému genotoxickému účinku oxaliplatinu musí být používána spolehlivá antikoncepce během léčby a po vysazení léčby po dobu 4 měsíců u žen a 6 měsíců u mužů.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly prováděny žádné studie sledující účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nicméně léčba oxaliplatinou vede ke zvýšenému riziku závratí, nauzey a zvracení a jiných neurologických symptomů, které ovlivňují chůzi a rovnováhu. To může mít mírný nebo středně silný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Poruchy zraku, zejména přechodná ztráta vidění (reverzibilní po ukončení terapie), mohou ovlivnit schopnost pacienta řídit a obsluhovat stroje. Proto je třeba pacienty upozornit, že tyto potenciální účinky přípravku mohou ovlivnit jejich schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí reakce oxaliplatinu v kombinaci s 5-fluoruracilem/kyselinou folinovou (5-FU/FA) byly gastrointestinální (průjem, nauzea, zvracení a mukozitida), hematologické (neutropenie, trombocytopenie) a neurologické (akutní periferní senzorická neuropatie, závislá na celkové podané dávce). Celkově byly tyto reakce častější a závažnější u kombinace oxaliplatinu a 5-FU/FA než u 5-FU/FA podávané samostatně.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Četnost hlášených nežádoucích účinků uvedených v tabulce vychází z klinických studií léčby metastazujícího karcinomu tlustého střeva a adjuvantní léčby (zahrnuto 416 a 1108 pacientů v rameni oxaliplatin + 5-fluoruracil (5-FU)/kyselina folinová (FA) a z postmarketingových zkušeností.

Frekvence v této tabulce jsou definovány na základě následující konvence:
velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Bližší údaje jsou uvedeny pod tabulkou.

MedDRA systém orgánových tříd	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace	infekce	rhinitida, infekce horních cest dýchacích, sepse při neutropenii ⁺	sepse ⁺		
Poruchy krve a lymfatického systému*	anémie, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie	febrilní neutropenie		imunoalergická trombocytopenie, hemolytická anemie	
Poruchy imunitního systému*	alergie/ alergická reakce ⁺⁺				
Poruchy metabolismu a výživy	anorexie, hyperglykemie, hypokalemie, hypernatremie	dehydratace, hypokalcemie	metabolická acidóza		
Psychiatrické poruchy		deprese, insomnie	nervozita		
Poruchy nervového systému*	periferní senzorická neuropatie, senzorické poruchy, dysgeuzie, bolest hlavy	závratě, motorická neuritida, meningismus		dysartrie, zadní reverzibilní leukoencefalopatický syndrom (RPLS či PRES) (viz bod 4.4)	
Poruchy oka		konjunktivitida, poruchy zraku		přechodný pokles ostrosti vidění, poruchy zorného pole,	

				neuritida optiku, přechodná ztráta zraku, reverzibilní po ukončení terapie	
Poruchy ucha a labyrintu			ototoxicita	hluchota	
Srdeční poruchy					Akutní koronární syndrom zahrnující infarkt myokardu, koronární arteriospasmus a anginu pectoris u pacientů léčených oxaliplatinou v kombinaci s 5-FU a bevacizumabem
Cévní poruchy		krvácení, zrudnutí, hluboká žilní trombóza, hypertenze			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dušnost, kašlán, epistaxe	škytavka, plicní embolie		intersticiální plicní onemocnění, někdy fatální, plicní fibróza**	
Gastro-intestinální poruchy*	nauzea, průjem, zvracení, stomatitida/ mukozitida, bolest břicha, zácpa	dyspepsie, gastroezofageální reflux, gastrointestinální krvácení, rektální krvácení	ileus, střevní obstrukce	kolitida včetně průjmu vyvolaného <i>Clostridium difficile</i> , pankreatitida	Ezofagitida
Poruchy jater a žlučových cest					Fokální nodulární hyperplazie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	poruchy kůže, alopecie	kožní exfoliace (např. syndrom ruka-noha), erytematózní vyrážka,			

		hyperhidróza, porucha nehtů			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	bolest zad	artralgie, bolest kostí			
Poruchy ledvin a močových cest		hematurie, dysurie, abnormální frekvence močení			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava, horečka ⁺⁺⁺ , astenie, bolest, reakce v místě vpichu ⁺⁺⁺⁺				
Vyšetření	zvýšení hladin jaterních enzymů, zvýšení hladin alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení hladin bilirubinu v krvi, zvýšení hladin laktát-dehydrogenázy (LDH) v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti (adjuvantní léčba)	zvýšené hladiny kreatininu v krvi, pokles tělesné hmotnosti (léčba metastatického onemocnění)			
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Pád			

* Podrobnosti viz bod níže

** Viz bod 4.4

+ včetně fatálních následků.

++ Velmi časté alergie/alergické reakce, ke kterým dochází v průběhu infuze, jsou v některých případech fatální. Časté alergické reakce zahrnující kožní vyrážku, zejména kopřivku, konjunktivitidu a rinitidu.

Časté anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce zahrnují bronchospasmus, angioedém, hypotenzi, pocit bolesti na hrudi a anafylaktický šok. Opožděná hypersenzitivita byla také hlášena v souvislosti s podáním oxaliplatiny během hodin či dokonce dní po infuzi.

+++ Velmi často horečka, ztuhlost (třes), buď infekční (s nebo bez febrilní neutropenie) nebo pravděpodobně imunologického mechanismu.

++++ Byly hlášeny reakce v místě vpichu zahrnující bolesti v místě vpichu, zčervenání, otok a trombózu. Extravazace může také vést k bolesti v místě vpichu a zánětu, který může být závažný a může vést ke komplikacím včetně nekrózy, zvláště je-li oxaliplatina podávána do periferní žíly (viz bod 4.4).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy krve a lymfatického systému

Výskyt u pacientů (%) dle stupně závažnosti

Oxaliplatina 85 mg/m² a 5-fluoruracil (5-FU)/kyselina folinová (FA) každé 2 týdny	metastazující onemocnění			Adjuvantní léčba		
	Celkově	Stupeň 3	Stupeň 4	Celkově	Stupeň 3	Stupeň 4
Anémie	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1
Neutropenie	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocytopenie	71,6	4	< 1	77,4	1,5	0,2
Febrilní neutropenie	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000)

Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC), včetně fatálních následků (viz bod 4.4).

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh s frekvencí není známo

Hemolyticko-uremický syndrom

Autoimunitní pancytopenie

Sekundární leukemie

Pancytopenie

Infekce a infestace

Výskyt u pacientů (%)

Oxaliplatina 85 mg/m² a 5-FU/FA každé 2 týdny	Léčba metastazujícího onemocnění	Adjuvantní léčba
	Všechny stupně	Všechny stupně
Sepse (včetně sepse a neutropenické sepse)	1,5	1,7

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh s frekvencí není známo

Septický šok, včetně fatálních následků.

Poruchy imunitního systému

Výskyt alergických reakcí u pacientů (%) dle stupně závažnosti

Oxaliplatina 85 mg/m² a 5-FU/FA každé 2 týdny	Léčba metastazujícího onemocnění			Adjuvantní léčba		
	Všechny	Stupeň 3	Stupeň 4	Všechny	Stupeň 3	Stupeň 4

	stupně			stupně		
Alergické reakce/alergie	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

Poruchy nervového systému

Neurologická toxicita je v případě oxaliplatiny toxicita limitující dávku. Zahrnuje senzorickou periferní neuropatii charakterizovanou dysestézií a/nebo parestézií v končetinách, které mohou být spojeny s křečemi, často vyvolanými chladem. Tyto symptomy se vyskytují až u 95% léčených pacientů. Délka trvání těchto symptomů, které obvykle vymizí v období mezi jednotlivými terapeutickými cykly, se prodlužuje s počtem cyklů.

Výskyt bolesti a/nebo funkční poruchy jsou důvodem, v závislosti na trvání symptomů, pro úpravu dávky nebo dokonce přerušení léčby (viz bod 4.4).

Tato funkční porucha zahrnuje potíže s jemnou motorikou a je pravděpodobně důsledkem senzorického poškození. Riziko výskytu trvalých obtíží při kumulativní dávce přibližně 850 mg/m² (tj. 10 cyklů) je přibližně 10 % a 20 % při kumulativní dávce 1020 mg/m² (tj. 12 cyklů).

Ve většině případů se příznaky neurologické toxicity zlepší nebo zcela vymizí po přerušení léčby. Při adjuvantní léčbě karcinomu tlustého střeva mělo 6 měsíců po ukončení léčby 87% pacientů žádné nebo mírné příznaky. Po tříletém sledování vykazovalo přibližně 3 % pacientů buď přetrvávající lokalizované parestézie mírné intenzity (2,3%) nebo parestézie, které mohou interferovat s funkčními aktivitami (0,5%).

Byly hlášeny akutní neurosenzorické projevy (viz bod 5.3). Obecně se začínají objevovat během doby podávání přípravku a často se vyskytují při působení chladu. Obvykle se projevují jako přechodná parestézie, dysestézie a hypoestézie. Akutní syndrom faryngolaryngeální dysestézie se objevuje u 1-2% pacientů a je charakterizován subjektivními pocity poruchy polykání nebo dušnosti/pocitu dušení, bez objektivního výskytu respirační tísně (žádná cyanóza nebo hypoxie) nebo laryngospasmu nebo bronchospasmu (žádný stridor nebo sípot). Ačkoli byla v těchto případech podávána antihistaminika a bronchodilatancia, tyto příznaky jsou rychle reverzibilní dokonce při absenci jakékoli léčby.

Prodloužení doby infuze pomáhá redukovat výskyt tohoto syndromu (viz bod 4.4). Výjimečně byly pozorovány jiné příznaky, zahrnující křeče čelistí/ svalové fascikulace/myoklonus, abnormální koordinaci pohybů/abnormální chůzi/ataxií/poruchy rovnováhy, pocit přiškrčení v hrdle nebo tíseň na hrudi/tlak/dyskomfort/bolest. K výše uvedeným účinkům mohou být navíc přidruženy poruchy hlavových nervů nebo se také mohou vyskytnout izolované případy např. ptózy, diplopie, afonie/dysfonie/chraptot, což je někdy popisováno jako paralýza hlasivek, abnormálního čítí jazyka nebo dysartrie, někdy popisované jako afázie, neuralgie trigeminu/bolesti obličeje/bolesti očí, snížení ostrosti vidění, poruchy zorného pole.

Během léčby oxaliplatinou byly hlášeny další neurologické symptomy jako dysartrie, ztráta hlubokých šlachových reflexů a Lhermittův příznak. Byly hlášeny ojedinělé případy neuritidy optiku.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh s frekvencí není známo

Křeče

Ischemická a hemoragická cévní mozková příhoda

Srdeční poruchy

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh s frekvencí není známo

Prodloužení QT intervalu, které může vést k ventrikulárním arytmiím včetně torsade de pointes, které mohou být fatální (viz bod 4.4).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh s frekvencí není známo

Laryngospasmus
Pneumonie a bronchopneumonie včetně fatálních

Gastrointestinální poruchy:

Výskyt u pacientů (%) dle stupně závažnosti

Oxaliplatina 85 mg/m ² a 5-FU/FA každé 2 týdny	Léčba metastazujícího onemocnění			Adjuvantní léčba		
	Všechny stupně	Stupeň 3	Stupeň 4	Všechny stupně	Stupeň 3	Stupeň 4
Nauzea	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Průjem	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Zvracení	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mukositida/stomatitida	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Je indikována profylaxe a léčba silnými antiemetiky.

Dehydratace, paralytický ileus, střevní obstrukce, hypokalémie, metabolická acidóza a poškození ledvin mohou být způsobeny závažným průjmem/zvracením zejména při kombinování oxaliplatiny s 5-fluoruracilem (5-FU) (viz bod 4.4).

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh s frekvencí není známo

Intestinální ischemie, včetně případů s fatálními následky (viz bod 4.4).

Gastrointestinální vřed a perforace, které mohou být fatální (viz bod 4.4).

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné (<1/10000)

Syndrom jaterní sinusoidální obstrukce, znám také jako venookluzivní onemocnění jater, nebo patologické projevy týkající se takových jaterních onemocnění, včetně peliosis hepatis, nodulární regenerativní hyperplázie, perisinusoidální fibrózy. Klinickými projevy může být portální hypertenze a/nebo zvýšení transamináz.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh s frekvencí není známo

Rhabdomyolýza, včetně případů s fatálními následky (viz bod 4.4).

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi vzácné (<1/10000)

Akutní tubulární nekróza, akutní intersticiální nefritida, akutní selhání ledvin

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh s frekvencí není známo

Hypersenzitivní vaskulitida

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Symptomy

Není k dispozici žádné antidotum oxaliplatiny. V případech předávkování lze očekávat prohloubení nežádoucích účinků.

Léčba

Mělo by být zahájeno monitorování hematologických parametrů a příslušná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, platinová cytostatika.
ATC klasifikace: L01XA03.

Mechanismus účinku

Oxaliplatina je antineoplastická léčivá látka z nové skupiny platinových derivátů, kde je atom platiny vázán v komplexu s 1,2-diaminocyklohexanem ("DACH") a oxalátovou skupinou.

Oxaliplatina tvoří jediný enantiomer, cis- [oxalát (trans-1,2- DACH) platinu].

Oxaliplatina vykazuje široké spektrum jak *in vitro* cytotoxicity, tak *in vivo* protinádorové aktivity na různých nádorových modelových systémech, včetně modelů kolorektálního karcinomu u lidí. Oxaliplatina rovněž působí *in vitro* a *in vivo* v různých modelových systémech rezistentních na cisplatinu.

V kombinaci s 5-fluoruracilem bylo pozorováno synergické cytotoxické působení jak *in vitro*, tak *in vivo*.

Studie mechanismu působení oxaliplatiny, který není ještě zcela objasněn, podporují hypotézu, že hydratovaný metabolit oxaliplatiny vstupuje do interakce s DNA a dochází tak k tvorbě intra- a inter-můstků mezi vlákny DNA, což vede k ukončení syntézy DNA. Výsledkem je cytotoxický a protinádorový efekt.

Klinická účinnost a bezpečnost

U pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva je účinnost oxaliplatiny (85 mg/m² opakovaně každé dva týdny) v kombinaci s 5-fluoruracilem (5-FU)/kyselinou folinovou (FA) prokázána ve třech klinických studiích:

- V první linii léčby dvouramenná srovnávací studie fáze III EFC2962 randomizovala 420 pacientů: 5-FU/FA samostatně (LV5FU2, N=210) nebo kombinace oxaliplatina + 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210).
- U předléčených pacientů srovnávací tříramenná studie fáze III EFC4584 randomizovala 821 pacientů refrakterních k irinotekanu (CPT-11) + 5-FU/FA do kombinací a 5-FU/FA samostatně (LV5FU2, N=275), oxaliplatina v monoterapii (N=275) nebo kombinace oxaliplatiny s 5-fluoruracilem 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271).
- Závěrem, nekontrolovaná studie fáze II EFC2964 zařadila pacienty refrakterní k 5-FU/FA samostatně. Pacienti byli léčeni oxaliplatinou 5-FU/FA (FOLFOX4, N=57).

Uvedené dvě randomizované klinické studie, EFC2962 v léčbě první linie a EFC4584 u již léčených pacientů, demonstrovaly významně vyšší léčebnou odpověď a prodloužení přežívání bez progresse (PFS)/čas do progresse (TTP) ve srovnání s léčbou samotným 5-FU/FA (LV5FU2).

Ve studii EFC4584 provedené u předléčených refrakterních pacientů rozdíl v mediánu celkového přežití (OS) mezi kombinací oxaliplatiny a 5-FU/FA nedosáhl statistické významnosti.

Odpověď na léčbu oxaliplatina + 5-FU/FA (FOLFOX4) versus 5-FU/FA (LV5FU2)

Odpověď na léčbu, % (95% CI) nezávislé radiologické přezkoumání analýzou ITT	5-FU/FA (LV5FU2)	oxaliplatina + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Oxaliplatina samostatně
Léčba první linie EFC2962 Přezkoumání odpovědi na léčbu každých 8 týdnů	22 (16-27)	49 (42-56)	NA*
	hodnota p = 0,0001		
Předléčení pacienti EFC4584 (refrakterní k irinotekanu + 5-FU/FA) Přezkoumání odpovědi na léčbu každých 6 týdnů	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
	hodnota p < 0,0001		
Předléčení pacienti EFC2964 (refrakterní k FU/FA) Přezkoumání odpovědi na léčbu každých 12 týdnů	NA*	23 (13-36)	NA*

CI konfidenční interval (interval spolehlivosti)

5FU 5-fluoruracil

FA kyselina folinová

ITT záměr léčit

*NA není k dispozici

Medián období bez progresse (PFS) / Medián času do progresse (TTP) oxaliplatina + 5-FU/FA (FOLFOX4) versus 5-FU/FA samostatně (LV5FU2)

Medián PFS/TTP, měsíce (95% CI) nezávislé radiologické přezkoumání analýzou ITT	5-FU/FA (LV5FU2'	oxaliplatina + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Oxaliplatina samostatně
Léčba první linie EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
	log-rank hodnota p = 0,0003		
Předléčení pacienti EFC4584 (TTP) (refrakterní k irinotekanu + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	log-rank hodnota p < 0,0001		
Předléčení pacienti EFC2964 (refrakterní k 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

CI konfidenční interval

5FU 5-fluoruracil

FA kyselina folinová

ITT záměr léčit
 *NA není k dispozici

Medián celkové doby přežití (OS) oxaliplatina + 5-FU/FA (FOLFOX4) versus 5-FU/FA (LV5FU2)

Medián OS; měsíce (95% CI) ITT analýza	5-FU/FA (LV5FU2)	oxaliplatina + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Oxaliplatina samostatně
Léčba první linie EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
	log-rank hodnota p = 0,12		
Předléčení pacienti EFC4584 (refrakterní k irinotekanu + 5-FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	log-rank hodnota p = 0,09		
Předléčení pacienti EFC2964 (refrakterní k 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

CI konfidenční interval
 5FU 5-fluoruracil
 FA kyselina folinová
 ITT záměr léčit
 *NA není k dispozici

U předléčených pacientů (EFC4584), kteří byli na počátku studie symptomatictí, vykazovala významné zlepšení symptomů větší část léčená oxaliplatinou/ 5-FU/FA (FOLFOX4), ve srovnání s pacienty léčenými 5-FU/FA samostatně (LV5FU2) (27,7% vs 14,6%, p = 0,0033).

U dosud neléčených pacientů (EFC2962) nebyl nalezen žádný statistický rozdíl mezi dvěma léčenými skupinami v hodnocení všech aspektů kvality života. Nicméně skóre kvality života bylo obecně lepší v kontrolním rameni v hodnocení celkového pocitu zdraví a bolesti a horší pro nauzeu a zvracení v rameni oxaliplatiny.

V adjuvantní léčbě bylo ve srovnávací studii MOSAIC fáze III (EFC3313) randomizováno 2246 pacientů (899 stadium II Duke B2 a 1347 stadium III Duke C) po kompletní resekci primárního nádoru tlustého střeva do skupiny léčené buď 5 FU/FA samostatně (LV5FU2 N=1123, B2/C=448/675), nebo kombinací oxaliplatiny a 5 FU/FA (FOLFOX 4 N=1123, B2/C=451/672).

EFC3113 3leté bezpříznakové přežití (ITT analýza)* pro celkovou populaci

Léčebné rameno	5-FU/FA (LV5FU2)	oxaliplatina + 5-FU/FA (FOLFOX4)
Procento 3letého bepříznakového přežití (95% CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Poměr rizika (95% CI)	0,76 (0,64-0,89)	
Stratifikovaný log-rank test	p = 0,0008	

*medián sledování 44,2 měsíce (všichni pacienti sledováni minimálně 3 roky)

Studie demonstrovala celkově významnou výhodu v přežití po 3 letech onemocnění pro kombinaci oxaliplatiny a 5 FU/FA (FOLFOX 4) oproti 5 FU/FA samostatně (LV5FU2).

EFC3113 3leté bezpříznakové přežití (ITT analýza)* podle stadia onemocnění

Stadium onemocnění	Stadium II (Duke's B2)		Stadium III (Duke's C)	
Léčebné rameno	5-FU/FA (LV5FU2)	oxaliplatina + 5-FU/FA (FOLFOX4)	5-FU/FA (LV5FU2)	oxaliplatina + 5-FU/FA (FOLFOX4)
Procento 3letého bezpříznakového přežití (95% CI)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Poměr rizika (95% CI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Log-rank test	p=0,151		p=0,002	

* medián sledování 44,2 měsíce (všichni pacienti sledováni minimálně 3 roky)

Celková doba přežití (ITT analýza)

V čase analýzy 3-letého bezpříznakového přežití, což bylo primárním cílem studie MOSAIC, bylo v rameni FOLFOX 4 85,1% pacientů naživu, versus 83,8% v rameni LV5FU2. To je hodnoceno jako celkové snížení rizika mortality o 10% ve prospěch režimu FOLFOX 4, nedosahující statistickou významnost (poměr rizika = 0,90).

U podskupiny nemocných ve stadiu II (Duke B) byly výsledky 92,2% proti 92,4% (poměr rizika = 1,01) a u podskupiny ve stadiu III (Duke C) 80,4% proti 78,1% (poměr rizika = 0,87), pro FOLFOX4 a LV5FU2.

Pediatrická populace

Oxaliplatina podávaná v monoterapii byla hodnocena u pediatrické populace ve 2 studiích fáze I (69 pacientů) a 2 studiích fáze II (166 pacientů). Celkem bylo léčeno 235 pediatrických pacientů (ve věku 7 měsíců – 22 let) se solidními nádory. Účinnost oxaliplatiny v monoterapii u léčených pediatrických populací nebyla stanovena. Nábor do obou studií fáze II byl zastaven z důvodu nedostatečné odpovědi nádoru.

5.2 Farmakokinetické vlastnostiAbsorpce a distribuce

Farmakokinetika jednotlivých aktivních sloučenin platiny nebyla studována.

Farmakokinetika ultrafiltrovatelné platiny, reprezentované směsí všech aktivních a neaktivních derivátů platiny po 2-hodinové infuzi oxaliplatiny v dávce 130 mg/m², každé tři týdny od jednoho do pěti cyklů a v dávce oxaliplatiny 85 mg/m² každé dva týdny od jednoho do tří cyklů je znázorněna v následující tabulce:

Souhrn farmakokinetických parametrů platiny hodnocené v ultrafiltrátu po několikanásobných dávkách oxaliplatiny 85 mg/m² každé dva týdny nebo 130 mg/m² každé tři týdny

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 střední hodnota SD	0,814 0,193	4,19 0,647	4,68 1,40	0,43 0,35	16,8 5,74	391 406	440 199	17,4 6,35
130 mg/m² střední hodnota SD	1,21 0,10	8,20 2,40	11,9 4,60	0,28 0,06	16,3 2,90	273 19,0	582 261	10,1 3,07

Střední hodnota AUC_{0-48} a C_{max} hodnoty byly stanoveny ve 3. cyklu (85 mg/m^2) nebo v 5. cyklu (130 mg/m^2).

Střední hodnoty AUC, V_{ss} , a CL byly stanoveny v 1. cyklu.

C_{max} , AUC, AUC_{0-48} , V_{ss} , CL hodnoty byly stanoveny nekompartmentovou analýzou.

$T_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, a $t_{1/2\gamma}$, byly stanoveny kompartmentovou analýzou (kombinované z cyklu 1-3).

Na konci 2-hodinové infuze je 15% podané platiny přítomno v systémovém oběhu, zbylých 85% je rychle distribuováno do tkání nebo vyloučeno močí. Ireverzibilní vazba platiny na červené krvinky a plazmatické proteiny vede k tomu, že poločas platiny v krvi se blíží přirozenému obratu červených krvinek a sérového albuminu. Signifikantní akumulace oxaliplatiny v ultrafiltrátu plazmy po podání 85 mg/m^2 každé dva týdny nebo 130 mg/m^2 každé tři týdny nebyla pozorována a rovnovážného stavu bylo dosaženo u cyklu 1, přičemž variabilita u pacientů i mezi pacienty je nízká.

Biotransformace

In vitro biotransformace je výsledkem neenzymatické degradace a neexistuje důkaz, že cytochrom P450 se podílí na metabolismu diaminocyklohexanového (DACH) cyklu.

In vivo podléhá oxaliplatina extenzivní biotransformaci a na konci 2hodinové infuze nebyla v plazmatickém ultrafiltrátu detekovatelná žádná intaktní léčivá látka. Některé cytotoxické metabolity včetně monochlor-, dichlor- a dihydro- DACH platiny byly v oběhovém systému identifikovány spolu s dalšími inaktivními konjugáty v delších časových intervalech.

Eliminace

Platina je vylučována převážně močí během prvních 48 hodin po podání. Do 5 dnů je přibližně 54% celkové podané dávky vyloučeno močí a < 3% stolicí.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na vylučování oxaliplatiny byl studován u pacientů s různým stupněm renální funkce. Oxaliplatina byla podávána v dávce 85 mg/m^2 v kontrolní skupině s normální renální funkcí ($CL_{cr} > 80 \text{ ml/min}$, $N = 12$) a u pacientů s mírnou ($CL_{cr} = 50$ až 80 ml/min , $N = 13$) a středně těžkou ($CL_{cr} = 30$ až 49 ml/min , $N = 11$) poruchou funkce ledvin a v dávce 65 mg/m^2 u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{cr} < 30 \text{ ml/min}$, $N = 5$). Medián expozice pro každou skupinu byl 9, 4, 6 a 3 cykly a farmakokinetické údaje z 1. cyklu byly v těchto skupinách získány u 11, 13, 10 a 4 pacientů. Bylo zaznamenáno zvýšení AUC a poměru AUC/dávka pro platinu z ultrafiltrátu plazmy (PUF) a snížení celkové a renální CL a V_{ss} se zhoršující se poruchou funkce ledvin, obzvláště v (malé) skupině pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin: bodové odhady (90 % CI) odhadovaných průměrných poměrů podle stavu ledvin oproti normální renální funkci pro AUC/dávka byly 1,36 (1,08; 1,71) u pacientů s mírným selháním ledvin, 2,34 (1,82; 3,01) u pacientů se středně těžkým a 4,81 (3,49; 6,64) u pacientů s těžkým selháním ledvin.

Eliminace oxaliplatiny významně koreluje s clearance kreatininu. Celková clearance PUF platiny činila 0,74 (0,59; 0,92), 0,43 (0,33; 0,55) a 0,21 (0,15; 0,29) a hodnoty V_{ss} byly 0,52 (0,41; 0,65), 0,73 (0,59; 0,91) a 0,27 (0,20; 0,36) u pacientů s mírným, středně těžkým a těžkým selháním ledvin, v tomto pořadí. Celková tělesná clearance PUF platiny byla tedy snížena o 26 % u mírné, 57 % u středně těžké a 79 % u těžké poruchy funkce ledvin ve srovnání s pacienty s normální funkcí. Renální clearance PUF platiny byla u pacientů s poruchou funkce ledvin snížena o 30 % u mírné, 65 % u středně těžké a 84 % u těžké poruchy funkce ledvin ve srovnání s pacienty s normální funkcí. Beta poločas PUF platiny se zvyšoval se zvyšujícím se stupněm poruchy funkce ledvin, zejména u skupiny s těžkou poruchou. Navzdory nízkému počtu pacientů s těžkou renální dysfunkcí jsou tyto údaje u

pacientů s těžkým selháním ledvin znepokojující, a je třeba je brát v úvahu při předepisování oxaliplatinu pacientům s poruchou funkce ledvin (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Cílové orgány vybrané pro předklinické sledování na zvířecích druzích (myš, potkan, pes a/nebo opice) zahrnovaly: kostní dřeň, GIT, ledviny, varlata, nervový systém a srdce, ve studiích s jednorázovou i opakovanou dávkou.

Toxicita pozorovaná na cílových orgánech zvířat odpovídá té, která je patrná po podání ostatních léčivých přípravků obsahujících platinu a jiných DNA poškozujících cytotoxických léčivých přípravků užívaných v léčbě rakoviny s výjimkou účinků na srdce. Účinky na srdce byly pozorovány pouze u psů a projevy se elektrofyziologickými poruchami s letální komorovou fibrilací. Kardiotoxicita se předpokládá pouze u psů nejen proto, že byla pouze u psů pozorována, ale také protože dávka, která byla letálně kardiotoxická u psů (150 mg/m²), byla dobře tolerována u lidí. Předklinické studie využívající senzorické neurony potkanů ukazují, že akutní neurosenzorické symptomy spojené s podáváním oxaliplatinu mohou poukazovat na interakci s napětím řízenými sodíkovými kanály.

Oxaliplatinu byla mutagenní a klastogenní u savců a vykazovala embry- a fetotoxicitu u potkanů. Oxaliplatinu se považuje za pravděpodobně karcinogenní, ačkoli studie zkoumající karcinogenitu léku nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy (45 mg/ml)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Naředěný léčivý přípravek by neměl být směřován s jinými léčivými přípravky ve stejném infuzním vaku nebo infuzní lince. Dle návodu k použití v bodu 6.6 lze oxaliplatinu podávat společně s kyselinou folinovou za použití Y linky.

- NESMĚŠUJTE se zásaditými léčivými přípravky nebo roztoky, zvláště s 5-fluoruracilem, s přípravky kyseliny folinové obsahujícími trometamol jako pomocnou látku a trometamolovými solemi jiných léčivých látek. Zásadité léčivé přípravky nebo roztoky nepříznivě ovlivňují stabilitu oxaliplatinu (viz bod 6.6).
- NEŘEĎTE oxaliplatinu solnými nebo jinými roztoky obsahujícími chloridové ionty (včetně chloridu vápenatého, draselného nebo sodného).
- NESMĚŠUJTE s jinými léčivými přípravky ve stejném infuzním vaku nebo infuzní lince (viz bod 6.6 pro návod týkající se současného podání s kyselinou folinovou).
- NEPOUŽÍVEJTE injekční nástroje obsahující hliník.

6.3 Doba použitelnosti

Před otevřením lahvičky:
2 roky

Stabilita po naředění:
Po naředění roztoku 5% glukózou: chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na 24 hodin při 2 °C až 8 °C a 6 hodin při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být infuzní roztok použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by tato doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud rekonstituce a ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Lahvičku uchovávejte v krabičce, aby byla chráněna před světlem. Podmínky pro uchovávání tohoto léčivého přípravku po naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

- 1 injekční lahvička obsahující 4 ml koncentrátu (lahvička z bezbarvého skla typu I) s pryžovou bromobutylovou zátkou, Al uzávěrem a polypropylénovým krytem.
- 1 injekční lahvička obsahující 10 ml koncentrátu (lahvička z bezbarvého skla typu I) s pryžovou bromobutylovou zátkou, Al uzávěrem a polypropylénovým krytem.
- 1 injekční lahvička obsahující 20 ml koncentrátu (lahvička z bezbarvého skla typu I) s pryžovou bromobutylovou zátkou, Al uzávěrem a polypropylénovým krytem.
- 1 injekční lahvička obsahující 40 ml koncentrátu (lahvička z bezbarvého skla typu I) s pryžovou bromobutylovou zátkou, Al uzávěrem a polypropylénovým krytem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházením s ním

Stejně jako jiným potenciálně toxickým sloučeninám je třeba přípravě a manipulaci s roztoky oxaliplatiny věnovat zvýšenou pozornost.

Návod k zacházení s přípravkem

Zdravotnický personál musí zacházení s touto toxickou látkou věnovat zvýšenou pozornost, aby byla zaručena ochrana pracovníka a jeho okolí.

Příprava injekčních roztoků cytotoxických látek musí být prováděna vyškoleným personálem se znalostí o používaných léčivých přípravcích, v podmínkách, které zaručují neporušenost (integritu) léčivého přípravku, ochranu prostředí a zejména ochranu osob, které s léčivým přípravkem manipulují, v souladu s předpisy nemocnice. To vyžaduje prostor vymezený k těmto účelům. Je zde zakázáno kouřit, jíst a pít.

Personál musí být vybaven vhodnými pomůckami, je nutný plášť s dlouhým rukávem, ochranná maska, pokrývka hlavy, ochranné brýle, sterilní rukavice pro jednorázové použití, ochranný kryt pracovní plochy (digestoř), nádoby a pytle na odpad.

S výměšky a zvratky se musí manipulovat s opatrností.

Těhotné ženy musí být upozorněny, že nesmí manipulovat s cytotoxickými látkami.

S jakoukoli rozbítou nádobou se musí manipulovat stejně jako s kontaminovaným odpadem. Ten by měl být spálen ve vhodně označených pevných nádobách. Viz níže odstavec "Likvidace".

Pokud dojde ke kontaktu koncentrátu oxaliplatiny pro infuzní roztok nebo infuzního roztoku oxaliplatiny s kůží nebo se sliznicí, je třeba postižené místo okamžitě a důkladně omýt vodou.

Zvláštní upozornění pro použití

- NEPOUŽÍVEJTE injekční materiál obsahující hliník.

- NEPOUŽÍVEJTE nenařazené.
- K ředění lze použít POUZE 5% infuzní roztok glukosy. NEŘEĎTE roztokem chloridu sodného nebo roztoky obsahujícími chloridy.
- NESMĚŠUJTE s žádnými jinými léčivými přípravky ve stejném infuzním vaku, nepodávejte současně ve stejné infuzní lince.
- NESMĚŠUJTE se zásaditými léčivými přípravky nebo roztoky, zvláště s 5-fluoruracilem, kyselinou folinovou a trometamolem jako pomocnou látkou a trometamolovými solemi jiných léčivých látek. Zásadité léčivé přípravky nebo roztoky nepříznivě ovlivňují stabilitu oxaliplatin.

Návod k použití s kyselinou folinovou (jako kalcium-folinát nebo dinatrium-folinát)

Intravenózní infuze oxaliplatin 85 mg/m² v 250-500 ml 5% roztoku glukosy v dávce 85 mg/m² se podává současně s intravenózní infuzí kyseliny folinové v 5% roztoku glukosy po dobu 2 až 6 hodin, za použití Y linky umístěné těsně před místem vpichu infuze. Tyto dva léčivé přípravky se nesmí kombinovat ve stejném infuzním vaku. Kyselina folinová může být zředěna pouze isotonickým roztokem, jako je 5% roztok glukosy, nikdy NE alkalickými roztoky nebo roztokem chloridu sodného nebo roztoky obsahujícími chloridy.

Návod k použití s 5-fluoruracilem

Oxaliplatina se musí vždy podávat před fluorpyrimidiny – jako je 5-fluoruracil.

Po podání oxaliplatin propláchněte linku a až poté podávejte 5-fluoruracil.

Koncentrát pro infuzní roztok

Před použitím roztok vizuálně zkontrolujte. Měl by být použit pouze čirý roztok prostý částic. Přípravek je určen pouze k jednorázovému použití. Nepoužitý roztok by měl být zlikvidován.

Ředění roztoku pro intravenózní infuzi:

Naberte požadované množství připraveného roztoku z lahvičky a rozřeďte jej 250-500 ml 5% roztoku glukosy pro získání roztoku o koncentraci oxaliplatin mezi 0,2 mg/ml a 0,7 mg/ml.

Rozmezí koncentrací, pro které byla prokázána fyzikálně chemická stabilita oxaliplatin, je 0,2 mg/ml až 2,0 mg/ml.

Podávejte intravenózní infuzí.

Po naředění 5% glukózou byla chemická a fyzikální stabilita prokázána na 24 hodin při 2 °C až 8 °C a 6 hodin při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být tento infuzní přípravek použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by tato doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud rekonstituce a ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Před použitím roztok vizuálně zkontrolujte. Měl by být použit pouze čirý roztok prostý částic.

Přípravek je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován (viz bod „Likvidace“ níže).

NIKDY nepoužívejte k ředění roztok chloridu sodného nebo roztoky obsahující chloridy.

Kompatibilita roztoku oxaliplatin pro infuzi byla testována s reprezentativním aplikačním setem na bázi PVC.

Infuze:

Podávání oxaliplatin nevyžaduje předchozí hydrataci.

Oxaliplatina naředěná ve 250-500 ml roztoku glukosy 50 mg/ml (5%) na koncentraci minimálně 0,2 mg/ml musí být podávána infuzí do centrální nebo do periferní žíly po dobu 2 až 6 hodin. Podává-li se oxaliplatina v kombinaci s 5-fluoruracilem, musí infuze oxaliplatiny předcházet infuzi 5-fluoruracilu.

Likvidace:

Zbytek léčivého přípravku, stejně jako veškerý materiál použitý pro ředění a infuzi musí být zlikvidován v souladu se standardním nemocničním postupem předepsaným pro likvidaci cytotoxického materiálu, v souladu s místními požadavky na likvidaci nebezpečného odpadu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c, 150 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/591/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 9. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 31. 10. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 8. 2022