Sp. zn. sukls91767/2025

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Oxaliplatin Kabi 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 5 mg oxaliplatiny.
10 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 50 mg oxaliplatiny.
20 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 100 mg oxaliplatiny.
40 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 200 mg oxaliplatiny.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.
Čirý, bezbarvý roztok bez přítomnosti viditelných částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Oxaliplatina v kombinaci s 5-fluoruracilem (5-FU) a kyselinou folinovou (FA) je indikována v těchto případech:

- adjuvantní léčba stupně III (Dukes C) karcinomu tlustého střeva po kompletní resekci primárního tumoru
- léčba metastazujícího kolorektálního karcinomu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

POUZE PRO DOSPĚLÉ PACIENTY

Doporučená dávka oxaliplatiny v adjuvantní léčbě je 85 mg/m^2 intravenózně opakovaně každé dva týdny po dobu 12 ti cyklů (6 měsíců).

Doporučená dávka oxaliplatiny při léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu je 85 mg/m^2 intravenózně a podává se opakovaně každé 2 týdny až do progrese onemocnění nebo výskytu nepřijatelné toxicity.

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

Oxaliplatinu je vždy nutno podávat před fluorpyrimidiny, tzn. 5-fluoruracilem.

Oxaliplatina se podává formou 2 až 6 hodinové intravenózní infuze v 250 až 500 ml 5% roztoku glukózy pro dosažení koncentrace mezi 0,2 mg/ml – 0,70 mg/ml. Hodnota 0,70 mg/ml je nejvyšší koncentrace v klinické praxi pro dávku oxaliplatiny 85 mg/m^2.

Oxaliplatina se především používá v kombinaci s režimy založenými na kontinuální infuzi 5-fluoruracilu. Při dvoutýdenním léčebném režimu se podává bolus a kontinuální infuze 5-fluoruracilu.

Zvláštní populace pacientů

Porucha funkce ledvin
Oxaliplatina nesmí být podávána pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3 a 5.2). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin je doporučená dávka oxaliplatiny 85 mg/m^2 (viz bod 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater
Ve studii fáze I, která zahrnovala pacienty s různými úrovněmi poruchy funkce jater, souvisela frekvence a závažnost hepatobiliární poruchy s progresí choroby a patologickou úrovní jaterních testů na začátku studie. Během klinické studie nebyla u pacientů s abnormálními hodnotami jaterních testů provedena žádná specifická úprava dávkování.

Starší pacienti
Při podávání oxaliplatiny v monoterapii 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.

Pediatričtí pacienti
Nejsou žádné relevantní indikace pro podání oxaliplatiny dětem. Účinnost oxaliplatiny v monoterapii u pediatrické populace se solidními nádory dosud nebyla prokázána (viz bod 5.1).

Způsob podání

Oxaliplatina se podává formou intravenózní infuze.

Podání oxaliplatiny nevyžaduje hyperhydrataci.

Oxaliplatina naředěná v 250 až 500 ml 5% roztoku glukózy tak, aby její výsledná koncentrace nebyla nižší než 0,2 mg/ml, se musí podávat formou infuze do periferní žíly nebo centrálním žilním katetrem po dobu 2 až 6 hodin. Infuze oxaliplatiny musí být podána vždy před podáním 5-fluoruracilu.

V případě extravazace se musí podávání ihned přerušit.

Návod k použití

Oxaliplatina se musí před použitím naředit. K naředění koncentrátu pro infuzní roztok se musí použít pouze 5% roztok glukózy (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Oxaliplatina je kontraindikována u pacientů
- s anamnézou hypersenzitivity na oxaliplatinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- u kojících pacientek.
- s myelosupresí zjištěnou před zahájením prvního cyklu léčby, danou výchozím počtem neutrofilů < 2 x 10^9/l a/nebo výchozím počtem krevních destiček < 100 x 10^9/l.
- s periferní senzitivní neuropatií s funkčním poškozením před zahájením prvního cyklu léčby.
- s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 5.2).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Oxaliplatinu lze podat pouze na specializovaných onkologických odděleních a pod dohledem zkušeného onkologa.

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

Hypersenzitivní reakce
Zvláštní dohled má být zajištěn u pacientů s anamnézou alergických projevů na jiné přípravky obsahující platinu. V případě projevů anafylaktické reakce musí být infuze okamžitě přerušena a musí být zahájena odpovídající symptomatická léčba. Opakované podání oxaliplatiny těmto pacientům je kontraindikováno. Zkřížené reakce, někdy smrtelné, byly hlášeny u všech sloučenin platiny.
V případě extravazace oxaliplatiny je nutno infuzi ihned přerušit a zahájit běžnou lokální symptomatickou léčbu.

Neurologické příznaky
Je nutno důkladně sledovat neurologickou toxicitu oxaliplatiny, zvláště je-li podávána s jinými léčivými přípravky se specifickou neurologickou toxicitou. Neurologické vyšetření je nutno provést před každým podáním a poté v pravidelných intervalech.

U pacientů, u nichž se vyvine akutní laryngofaryngeální dysestezie (viz bod 4.8) během 2hodinové infuze nebo do několika hodin po jejím ukončení, se má další dávka oxaliplatiny podat infuzí trvající 6 hodin.

Periferní neuropatie
V případě výskytu neurologických příznaků (parestezie, dysestezie) jsou doporučeny následující úpravy dávky oxaliplatiny v závislosti na trvání a závažnosti neurologických příznaků:

- Pokud příznaky přetrvávají déle než 7 dní a způsobují obtíže, následnou dávku oxaliplatiny je nutno snížit z 85 na 65 mg/m^2 (léčba metastazujícího karcinomu) nebo na 75 mg/m^2 (adjuvantní léčba).

- Pokud parestezie bez funkčního poškození přetrvává do dalšího cyklu, následnou dávku oxaliplatiny je nutno snížit z 85 na 65 mg/m^2 (léčba metastazujícího karcinomu) nebo na 75 mg/m^2 (adjuvantní léčba).

- Pokud parestezie s funkčním poškozením přetrvává do dalšího cyklu, podávání oxaliplatiny je nutno přerušit.

- Pokud se tyto příznaky po vysazení léčby oxaliplatinou zlepší, lze uvažovat o opětovném zahájení léčby.

Pacienty je nutno informovat o možném přetrvávání příznaků periferní senzorické neuropatie po ukončení léčby. Lokalizované mírné parestezie nebo parestezie, 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, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome). RPLS je vzácné, reverzibilní, rychle se rozvíjející neurologické onemocnění, které může zahrnovat záchvaty křečí, hypertenzi, bolest hlavy, zmatenost, slepotu a další zrakové a neurologické poruchy (viz bod 4.8).
Diagnóza RPLS je založena na potvrzení zobrazovacími metodami mozku, nejlépe pomocí MRI (magnetická rezonance).

Nauzea, zvracení, průjem, dehydratace a hematologické změny
Gastrointestinální toxicita, která se projevuje nevolností a zvracením, vyžaduje nasazení preventivní a/nebo terapeutické antiemetické léčby (viz bod 4.8).

Dehydratace, paralytický ileus, intestinální obstrukce, hypokalemie, metabolická acidóza a porucha funkce ledvin mohou být způsobeny těžkým průjmem/zvracením, zvláště v případě kombinace oxaliplatiny s 5-fluoruracilem.

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).
Pokud se vyskytne hematologická toxicita (počet neutrofilů < 1,5x10^9/l nebo krevních destiček < 50x10^9/l), podání dalšího cyklu terapie je nutno odložit, dokud se hematologické hodnoty nevrátí na přijatelnou hladinu. Úplný krevní obraz s diferenciálním rozpočtem bílých krvinek je nutno provést před zahájením léčby a před každým následným cyklem. Myelosupresivní účinek přípravku se může sčítat s účinkem souběžně podávané chemoterapie. Pacienti s těžkou a perzistentní myelosupresí jsou vystaveni vysokému riziku infekčních komplikací. U pacientů léčených oxaliplatinou byly hlášeny případy sepse, neutropenické sepse a septického šoku včetně fatálních následků (viz bod 4.8). Pokud dojde k některému z těchto nežádoucích účinků, má být oxaliplatina vysazena.

Pacientům je nutno poskytnout patřičné informace ohledně rizika průjmu/zvracení, mukozitidy/stomatitidy a neutropenie po podání kombinace oxaliplatiny s 5-fluoruracilem, aby mohli svého ošetřujícího lékaře ihned kontaktovat kvůli vhodné léčbě těchto příznaků.

V případě výskytu mukozitidy/stomatitidy s neutropenií nebo bez ní je nutno další léčbu odložit až do vyléčení mukozitidy/stomatitidy na stupeň 1 nebo nižší a/nebo dokud není počet neutrofilů ≥ 1,5 x 10^9/l.

V případě oxaliplatiny v kombinaci s 5-fluoruracilem (s kyselinou folinovou nebo bez ní) mají se provádět obvyklé úpravy dávky 5-fluoruracilu podle jeho toxických účinků.

V případě výskytu průjmu 4. stupně, neutropenie 3.–4. stupně (počet neutrofilů < 1,0x10^9/l), febrilní neutropenie (horečka nejasného původu bez klinicky nebo mikrobiologicky prokázané infekce s absolutním počtem neutrofilů < 1,0x10^9/l, horečka > 38,3 °C nebo déle než hodinu přetrvávající teplota > 38 °C) nebo trombocytopenie 3.–4. stupně (počet krevních destiček < 50x10^9/l) je nutno kromě snížení dávky 5-fluoruracilu snížit dávku oxaliplatiny z 85 na 65 mg/m^2 (léčba metastazujícího karcinomu) nebo na 75 mg/m^2 (adjuvantní léčba).

Plicní poruchy
V případě neobjasněných respiračních symptomů, jako je neproduktivní kašel, dušnost, chrůpky nebo radiologicky zjištěná plicní ložiska, je nutno podávání oxaliplatiny přerušit, dokud další plicní vyšetření nevyloučí intersticiální plicní onemocnění (viz bod 4.8).

Poruchy krve
Hemolyticko-uremický syndrom (HUS) je život ohrožující nežádoucí účinek (četnost výskytu není známá). Podávání oxaliplatiny má být přerušeno při prvních známkách mikroangiopatické hemolytické anémie, jako je například rychlý pokles hemoglobinu se současnou trombocytopenií, zvýšení sérového bilirubinu, sérového kreatininu, dusíku močoviny v krvi, nebo LDH. Selhání ledvin může být nevratné i po ukončení léčby 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 vhodná léčba (viz bod 4.8). U pacientů se stavy, které jsou spojeny s DIC, jako jsou infekce, sepse atd., je nutná opatrnost.

Prodloužení QT intervalu
Prodloužení QT intervalu může vést ke zvýšenému riziku supraventrikulárních arytmií včetně Torsade de Pointes, které mohou být fatální (viz bod 4.8). QT interval má být před a po podání oxaliplatiny pečlivě a pravidelně monitorován. Je třeba dbát opatrnosti u pacientů s anamnézou nebo predispozicí k prodloužení QT intervalu, u pacientů užívajících léčivé přípravky, u kterých je známo, že vedou k prodloužení QT intervalu, a u pacientů s poruchou elektrolytové rovnováhy, jako je hypokalemie, hypokalcemie nebo hypomagnezemie. V případě prodloužení QT intervalu, má být léčba oxaliplatinou přerušena (viz body 4.5 a 4.8).

Rhabdomyolýza
Rhabdomyolýza byla hlášena u pacientů léčených oxaliplatinou, včetně případů s fatálními následky. V případě výskytu bolesti svalů a otoků, v kombinaci se slabostí, horečkou nebo tmavší močí, má být léčba oxaliplatinou přerušena. V případě potvrzení vzniku rhabdomyolýzy mají být provedena vhodná opatření. Jsou-li současně s oxaliplatinou podávány léčivé přípravky spojené se vznikem rhabdomyolýzy, je doporučováno dbát zvýšené opatrnosti (viz body 4.5 a 4.8).

Gastrointestinální vředy/ Gastrointestinální krvácení a perforace gastrointestinálního vředu
Léčba oxaliplatinou může způsobit vznik gastrointestinálního vředu a potencionální komplikace, jako je krvácení z duodenálního vředu a perforace, které mohou být fatální. V případě vzniku gastrointestinálního vředu je třeba léčbu oxaliplatinou přerušit a přijmout vhodná opatření (viz bod 4.8).

Imunosupresivní účinky/zvýšená náchylnost k infekcím
Podání živých nebo atenuovaných vakcín pacientům s oslabenou imunitou chemoterapeutiky může vést k závažným nebo fatálním infekcím. U pacientů užívajících oxaliplatinu je třeba se vyhnout vakcinaci živými vakcínami. Mohou být podány usmrcené nebo inaktivované vakcíny; odpověď na takové vakcíny však může být snížena.

Jaterní funkce
V případě abnormálních výsledků jaterních testů, splenomegalie nebo portální hypertenze, které zjevně nejsou způsobeny jaterními metastázami, je třeba zvážit výskyt velmi vzácné, léky způsobené vaskulární hepatopatie.

Antikoncepce pro muže a ženy ve fertilním věku
Vzhledem k možným genotoxickým účinkům oxaliplatiny je třeba během léčby a po jejím ukončení přijmout vhodná antikoncepční opatření.

Vzhledem k dlouhé eliminaci účinné látky (viz bod 5.2) se jako preventivní opatření doporučuje pokračovat s antikoncepcí po dobu 15 měsíců po ukončení léčby u žen ve fertilním věku a po dobu 12 měsíců po ukončení léčby u mužů.

Fertilita u mužů a žen
Muži mají být před léčbou poučeni o uchování spermatu, protože oxaliplatina může způsobit neplodnost, která může být nevratná (viz bod 4.6).
Je-li oxaliplatina podávána intraperitoneální cestou, může se objevit peritoneálnímu krvácení (podání off-label).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U pacientů, kterým se podává jednorázová dávka oxaliplatiny 85 mg/m^2 bezprostředně před podáním 5-fluoruracilu, nebyla pozorována žádná změna míry expozice 5-fluoruracilu.

In vitro nebylo pozorováno žádné významné vytěsnění oxaliplatiny z vazby na plazmatické proteiny těmito látkami: erytromycin, salicyláty, granisetron, paklitaxel a valproát sodný.

Doporučuje se dbát opatrnosti v případě, kdy je oxaliplatina podávána v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, o kterých je známo, že způsobují prodloužení QT intervalu. Pokud dojde ke kombinaci s těmito přípravky, má být QT interval pečlivě monitorován (viz bod 4.4). Je třeba dbát opatrnosti, pokud je oxaliplatina podávána současně s dalšími léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou spojeny s rhabdomyolýzou (viz bod 4.4).

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce pro muže a ženy ve fertilním věku

Vzhledem k možným genotoxickým účinkům oxaliplatiny je třeba během léčby a po jejím ukončení přijmout vhodná antikoncepční opatření.

Vzhledem k dlouhé eliminaci účinné látky (viz bod 5.2) se jako preventivní opatření doporučuje pokračovat s antikoncepcí po dobu 15 měsíců po ukončení léčby u žen ve fertilním věku a po dobu 12 měsíců po ukončení léčby u mužů.

Těhotenství
Dosud nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti podávání oxaliplatiny u těhotných žen. Ve studiích na zvířatech byla pozorována reprodukční toxicita. Z tohoto důvodu se oxaliplatina nedoporučuje podávat v průběhu těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Použití oxaliplatiny lze zvážit pouze po příslušném posouzení pacientky z hlediska rizika pro plod a se souhlasem pacientky.

Kojení
Vylučování oxaliplatiny do mateřského mléka nebylo dosud sledováno. Kojení je během terapie oxaliplatinou kontraindikováno.

Fertilita u mužů a žen
Oxaliplatina může způsobit neplodnost. Muži mají být před léčbou poučeni o uchování spermatu, protože oxaliplatina může způsobit neplodnost, která může být nevratná (viz bod 4.4).

Po léčbě oxaliplatinou se pacientkám plánující těhotenství doporučuje vyhledat genetické poradenství.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie týkající se schopnosti řídit a obsluhovat stroje. Nicméně léčba oxaliplatinou, která způsobuje zvýšené riziko závratí, nevolnosti a zvracení a dalších neurologických příznaků ovlivňujících chůzi a rovnováhu, může mírně nebo středně závažně ovlivňovat schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

Poruchy zraku, zejména přechodná ztráta zraku (reverzibilní po ukončení terapie), mohou ovlivnit schopnost pacientů 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
Nejčastějšími nežádoucími účinky oxaliplatiny v kombinaci s 5-fluoruracilem/kyselinou folinovou (5-FU/FA) byly gastrointestinální účinky (průjem, nevolnost, zvracení a mukozitida), hematologické účinky (neutropenie, trombocytopenie) a neurologické účinky (akutní periferní senzorická neuropatie a periferní senzorická neuropatie v důsledku kumulace dávky). Obecně byly tyto nežádoucí účinky častější a závažnější v případě kombinace oxaliplatiny s 5-FU/FA než v případě samotného 5-FU/FA.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků
Četnost hlášených nežádoucích účinků uvedených v tabulce vychází z klinických studií léčby metastazujícího karcinomu a adjuvantní léčby (zahrnuto 416, resp.1108 pacientů ve skupinách léčených oxaliplatinou + 5-FU/FA) a z postmarketingových zkušeností.

Četnost výskytu je v této tabulce definována následovně: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100, < 1/10), méně časté (≥ 1/1000, < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000, < 1/1000), velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Bližší podrobnosti jsou uvedeny pod tabulkou.

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace*	- Infekce	- Rinitida - Infekce horních cest dýchacích - Neutropenická sepse[+]	Sepse[+]		
Poruchy krve a lymfatického systému*	- Anémie - Neutropenie - Trombocytopenie - Leukopenie - Lymfopenie	- Febrilní neutropenie[+]		- Imunoalergická trombocytopenie - Hemolytická anémie***(vzácne)	- Autoimunní pacytopenie
Poruchy imunitního systému*	- Alergie/alergická reakce[++]				
Poruchy metabolismu a výživy	- Anorexie - Hypokalemie - Hypeglykemie - Hypernatremie	- Dehydratace - Hypokalcemie	- Metabolická acidóza		
Psychiatrické poruchy		- Deprese - Nespavost	- Nervozita		
Poruchy nervového systému*	- Periferní senzorická neuropatie - Senzitivní poškození - Dysgeusie - Bolest hlavy	- Závratě - Motorická neuritida - Meningismus		- Dysartrie - Reverzibilní zadní leukoencefalopatický syndrom (RPLS nebo PRES)[**] (viz bod 4.4.)	
Poruchy oka		- Konjunktivitida - Abnormální vidění		- Přechodné snížení zrakové ostrosti - Porucha zorného pole - Neuritida optiku - Přechodná ztráta zraku (reverzibilní po ukončení léčby)	
Poruchy ucha a labyrintu			- Ototoxicita	- Hluchota	
Srdeční poruchy					Akutní koronární syndrom zahrnující infarkt myokardu, koronární arteriospazmus a anginu pectoris u pacientů léčených oxaliplatinou v kombinaci s 5-FU a bevacizumabem
Cévní poruchy		- Krvácení - Zčervenání			

		- Hluboká žilní trombóza - Hypertenze			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	- Dušnost - Kašel - Epistaxe	- Škytavka - Plicní embolie		- Intersticiální plicní onemocnění, někdy fatální - Plicní fibróza**	
Gastrointestinální poruchy*	- Nauzea - Průjem - Zvracení - Stomatitis/ mukositis - Bolest břicha - Zácpa	- Dyspepsie Gastroesofageální reflux - Krvácení z rekta - Gastrointestinální krvácení	- Ileus - Obstrukce střeva	- Kolitida zahrnující průjem způsobený infekcí *Clostridium difficile* - Pankreatitida	- Ezofagitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	- Poruchy kůže - Alopecie	- Exfoliace kůže (tzn. syndrom ruka a noha) - Erytematózní vyrážka - Vyrážka - Hyperhidróza - Poruchy nehtů			- Hypersensitivní vaskulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	- Bolest zad	- Artralgie - Bolest kostí			
Poruchy ledvin a močových cest		- Dysurie - Změny frekvence močení - Hematurie			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	- Únava - Horečka++ - Astenie - Bolest - Reakce v místě vpichu++++				
Vyšetření	- Zvýšení jaterních enzymů - Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi - Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi - Zvýšení laktátdehydrogenázy - Zvýšení hmotnosti (adjuvantní léčba)	- Zvýšení hladiny kreatininu v krvi - Pokles hmotnosti (při léčbě metastáz)			
Poranění, otravy a procedurální komplikace		- Pád			

* Viz detailní 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 zahrnují kožní vyrážku, obzvláště kopřivku, konjunktivitidu a rinitidu). Časté anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce zahrnující 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 v důsledku infekce (s febrilní neutropenií nebo bez ní) nebo případně na imunologickém podkladě.
++++ Byly hlášeny reakce v místě vpichu zahrnující lokální bolest, zarudnutí, otok a trombózu.
Extravazace může také vést k lokální bolesti a zánětu, který může být závažný a může vést ke komplikacím včetně nekrózy, obzvláště, je-li oxaliplatina podávána do periferní žíly (viz bod 4.4).
***Mikroangiopatická hemolytická anémie spojená s hemolyticko-uremickým syndromem (HUS) nebo hemolytická anémie s pozitivitou Coombsova testu, viz bod 4.4)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy krve a lymfatického systému
Výskyt u pacientů (%) dle stupně závažnosti

Oxaliplatina a 5-FU/FA 85 mg/m² každé 2 týdny	**Léčba metastazujícího karcinomu**			**Adjuvantní léčba**		
	Všechny stupně	**St. 3**	**St. 4**	**Všechny stupně**	**St. 3**	**St. 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, <1/1000)
Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC), včetně fatálních následků (viz bod 4.4).

Postmarketingové zkušenosti, četnost není známo:
Hemolyticko-uremický syndrom
Autoimunitní pancytopenie

Pancytopenie

Sekundární leukemie

Infekce a infestace

Incidence u pacientů (%)

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

Postmarketingové zkušenosti, četnost není známo:

Septický šok, včetně fatálních případů.

Poruchy imunitního systému
Výskyt alergických reakcí u pacientů (%) dle stupně závažnosti

Oxaliplatina a 5-FU/FA 85 mg/m² každé 2 týdny	**Léčba metastazujícího karcinomu**			**Adjuvantní léčba**		
	Všechny stupně	**St. 3**	**St. 4**	**Všechny stupně**	**St. 3**	**St. 4**
Alergické reakce/alergie	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Poruchy nervového systému
Neurologická toxicita limituje dávkování oxaliplatiny. Zahrnuje senzorickou periferní neuropatii charakterizovanou dysestezií a/nebo parestezií končetin doprovázenou křečemi nebo bez nich, často

vyvolanými chladem. Tyto symptomy se vyskytují až u 95 % léčených pacientů. Doba trvání těchto symptomů, které obvykle ustoupí mezi cykly léčby, se zvyšuje s počtem cyklů léčby.

V závislosti na délce trvání symptomů je nástup bolesti a/nebo funkční poruchy indikací pro úpravu dávky, nebo dokonce i přerušení léčby (viz bod 4.4).

Tato funkční porucha zahrnuje obtíže při provádění jemných pohybů a je možným důsledkem poruchy senzorických funkcí. Riziko výskytu přetrvávajících symptomů u kumulativní dávky o velikosti 850 mg/m^2 (10 cyklů) je přibližně 10 % a 20 % u kumulativní dávky o velikosti 1 020 mg/m^2 (12 cyklů).

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

Byly hlášeny akutní neurosenzorické příznaky (viz bod 5.3). Začínají během několika hodin po podání a často k nim dochází následkem chladu. Obvykle se projevují jako přechodná parestezie, dyzestezie a hypestezie. Akutní syndrom faryngolaryngeální dysestezie se vyskytuje u 1 a 2 % pacientů a je charakterizován subjektivním pocitem dysfagie a dyspnoe/pocitem sufokace, aniž by byla objektivně prokázána respirační tíseň (žádná cyanóza nebo hypoxie), laryngospasmus nebo bronchospasmus (žádný stridor nebo sípání). I když se v takových případech podávají antihistaminika a bronchodilatancia, symptomy jsou rychle reverzibilní dokonce i bez léčby. Prodloužení doby trvání infuze pomáhá snížit výskyt tohoto syndromu (viz bod 4.4). Příležitostně byly pozorovány další příznaky zahrnující spasmus čelisti/svalový spasmus/mimovolní svalové kontrakce/svalové záškuby/myoklonus a abnormální koordinace pohybů/abnormální chůze/ataxie/poruchy rovnováhy, pocity tísně/tlaku/diskomfortu/bolesti v hrdle nebo hrudi. Kromě toho se může přidružit dysfunkce hlavových nervů, v izolovaných případech lze také pozorovat ptózu, diplopii, afonii/dysfonii/chrapot, což je někdy popisováno jako paralýza hlasivek, abnormální citlivost jazyka nebo dysartrii, což je někdy popisováno jako afázie, neuralgii trigeminu/bolesti obličeje/bolesti očí, snížení zrakové ostrosti, poruchy zrakového pole.

Další neurologické symptomy jako je dysartrie, ztráta hlubokých šlachových reflexů a Lhermittův příznak, byly také hlášeny během léčby oxaliplatinou. Rovněž byly hlášeny ojedinělé případy neuritidy optiku.

Postmarketingové zkušenosti, četnost není známo:

Křeče

Ischemická nebo hemoragická cerebrovaskulární porucha

Srdeční poruchy

Postmarketingové zkušenosti, četnost 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

Postmarketingové zkušenosti, četnost není známo:

Laryngospasmus

Pneumonie a bronchopneumonie, včetně fatálních případů

Gastointestinální poruchy

Výskyt u pacientů (%) dle stupně závažnosti

Oxaliplatina a 5-FU/FA 85mg/m² každé 2 týdny	**Léčba metastazujícího karcinomu**			**Adjuvantní léčba**		
	Všechny stupně	**St. 3**	**St. 4**	**Všechny stupně**	**St. 3**	**St. 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
Mukozitida/stomatitida	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Je indikována profylaxe a/nebo léčba pomocí účinných antiemetik.

Dehydratace, paralytický ileus, intestinální obstrukce, hypokalemie, metabolická acidóza a porucha funkce ledvin mohou být způsobeny těžkým průjmem/zvracením, zvláště při kombinaci oxaliplatiny s 5-fluoruracilem (5-FU) (viz bod 4.4).

Postmarketingové zkušenosti, četnost není známo:

Intestinální ischemie, včetně fatálních případů (viz bod 4.4).

Gastrointestinální vředy a ulcerace, které mohou být fatální (viz bod 4.4).

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné (≤1/10 000):

Syndrom obstrukce jaterních sinů, známý také jako venookluzivní hepatopatie nebo patologická manifestace související s takovými jaterními poruchami, jako je peliosis hepatis, nodulární regenerativní hyperplazie a perisinusoidální fibróza. Klinicky manifestovat se může portální hypertenzí a/nebo zvýšením hodnot transamináz.

Není známo:

Fokální nodulární hyperplazie

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Postmarketingové zkušenosti, četnost není známo:

Rhabdomyolýza, včetně fatálních případů (viz bod 4.4).

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi vzácné (≤1/10 000):

Akutní tubulární nekróza, akutní intersticiální nefritida a akutní renální selhání.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Postmarketingové zkušenosti, četnost 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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky
Proti oxaliplatině není známo žádné antidotum. V případě předávkování lze očekávat zhoršení nežádoucích účinků.

Řízení
Je nutno zahájit sledování hematologických parametrů a poskytnout symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, platinová cytostatika
ATC kód: L01XA03

Mechanismus účinku
Oxaliplatina je antineoplastická léčivá látka, která patří do nové třídy sloučenin na bázi platiny, u nichž je atom platiny vázán v komplexu s 1,2-diaminocyklohexanem (DACH) a oxalátovou skupinou.

Oxaliplatina sestává z jednoho enantiomeru, (*SP*-4-2)-[(1*R*,2*R*)-Cyklohexan-1,2-diamin-k*N*, k*N*'] [ethanedioato(2-)-kO^1, kO^2] platina.

Oxaliplatina vykazuje široké spektrum jak cytotoxických účinků *in vitro*, tak i protinádorovou aktivitu *in vivo* v různých systémech nádorových modelů včetně modelů lidského kolorektálního karcinomu. Oxaliplatina také vykazuje aktivitu *in vitro* a *in vivo* v různých modelových systémech rezistentních na cisplatinu.

Synergické cytotoxické účinky byly pozorovány v kombinaci s 5-fluoruracilem *in vitro* a *in vivo*.

Studie mechanismu působení oxaliplatiny, který ještě nebyl zcela objasněn, ukazují, že hydratované deriváty vznikající při biotransformaci oxaliplatiny interagují s DNA za vzniku příčných vazeb mezi vlákny DNA nebo v rámci jednoho vlákna DNA, což vede k přerušení syntézy DNA, a tím k cytotoxickým a protinádorovým účinkům.

Klinická účinnost a bezpečnost
U pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem byla v následujících třech klinických studiích zaznamenána účinnost oxaliplatiny (85 mg/m^2 opakováno každé dva týdny) v kombinaci s 5-fluoruracilem/kyselinou folinovou (5-FU/FA):

– Při úvodní léčbě bylo v rámci srovnávací dvouramenné klinické studie fáze III EFC2962 randomizováno 420 pacientů do skupiny s (5-FU/FA) (LV5FU2, n=210) nebo do skupiny s kombinací oxaliplatiny a (5-FU/FA) (FOLFOX4, n=210)

– V případě předléčených pacientů bylo ve srovnávací trojramenné studii fáze III EFC4584 randomizováno 821 pacientů, kteří vykazovali rezistenci na kombinaci irinotekan (CPT-11) +(5-FU/FA), a to buď do skupiny s (5-FU/FA) (LV5FU2, n=275), nebo do skupiny pouze s oxaliplatinou (n=275), nebo do skupiny, ve které byla podána kombinace oxaliplatiny s (5-FU/FA) (FOLFOX4, n=271)

– Poslední, nekontrolovaná studie fáze II EFC2964 zahrnovala pacienty s rezistencí na (5-FU/FA), kterým byla podávána kombinace oxaliplatiny s (5-FU/FA) (FOLFOX4, n=57)

Uvedené dvě randomizované klinické studie, tj. EFC2962 v první linii léčby a EFC4584 u předléčených pacientů, prokázaly významně vyšší míru odezvy a prodloužení doby přežití bez progrese (PFS)/doby do progrese choroby (TTP) oproti léčbě samotným (5-FU/FA). V případě klinické studie EFC4584, která probíhala u rezistentních předléčených pacientů, nebyl rozdíl v mediánu celkové míry přežití (OS) mezi kombinací oxaliplatiny a 5-FU/FA statisticky významný.

Míra odezvy ve studiích FOLFOX4 versus LV5FU2

Míra odezvy % (95 % CI) **Nezávislá radiologická kontrolní ITT analýza**	**LV5FU2**	**FOLFOX4**	**Oxaliplatina samotná**
Léčba první linie (EFC2962) Vyhodnocení odezvy každých 8 týdnů	22 (16–27)	49 (42–56)	NA*
	hodnota P = 0,0001		
Předléčení pacienti (EFC4584) (s rezistencí na CPT-11 + 5-FU/FA) Vyhodnocení odezvy 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) (s rezistencí na 5-FU/FA) Vyhodnocení odezvy každých 12 týdnů	NA*	23 (13–36)	NA*

** NA: Irelevantní*

Medián doby přežití pacientů bez progrese (PFS)/medián doby do progrese choroby (TTP)

FOLFOX4 versus LV5FU2

Medián PFS/TTP, **Měsíce (95 % CI)** **Radiologická nezávislost** **Přezkoumání ITT analýzy**	**LV5FU2**	**FOLFOX4**	**Oxaliplatina samotná**
Léčba 1. linie EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5–6,5)	8,2 (7,2–8,8)	NA*
	hodnota významnosti P = 0,0003		
Předléčení pacienti EFC4584 (TTP) (s rezistencí na CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8–2,9)	5,3 (4,7–6,1)	2,1 (1,6–2,7)
	hodnota významnosti P < 0,0001		
Předléčení pacienti EFC2964 (s rezistencí na 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1–5,7)	NA*

** NA: Irelevantní*

Medián celkové míry přežití (OS) ve studiích FOLFOX4 versus LV5FU2

Medián OS, **Měsíce (95 % CI)** **ITT analýza**	**LV5FU2**	**FOLFOX4**	**Oxaliplatina samotná**

Úvodní léčba EFC2962	14,7 (13,0–18,2)	16,2 (14,7–18,2)	NA*
	hladina významnosti P = 0,12		
Předléčení pacienti EFC4584 (s rezistencí na CPT-11 + 5FU/FA)	8,8 (7,3–9,3)	9,9 (9,1–10,5)	8,1 (7,2– 8,7)
	hladina významnosti P = 0,09		
Předléčení pacienti EFC2964 (s rezistencí na 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3–12,8)	NA*

** NA : Irelevantní*

V případě předléčených pacientů (EFC4584), kteří byli symptomatičtí už při úvodním vyšetření, bylo zaznamenáno výrazné zlepšení symptomů choroby u vyššího počtu pacientů léčených oxaliplatinou a 5-FU/FA oproti pacientům, kteří byli léčeni samotným 5-FU/FA (27,7 % versus 14,6 %, p= 0,0033).

U pacientů, kteří nebyli dříve léčeni (EFC2962), nebyl mezi dvěma léčenými skupinami zaznamenán statisticky významný rozdíl u žádného z parametrů kvality života. Celkové hodnocení kvality života však bylo obecně lepší v kontrolní skupině v případě posuzování celkového zdravotního stavu a bolestí a horší ve skupině s oxaliplatinou, a to kvůli nevolnosti a zvracení.

V adjuvantní léčbě bylo ve srovnávací studii MOSAIC fáze III (EFC3313) randomizováno 2246 pacientů (899 stadium II Dukes B2 a 1347 stadium III Dukes 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).

EFC3313 3leté bezpříznakové přežití (ITT analýza)* pro celkovou populaci

Léčená skupina	**LV5FU2**	**FOLFOX4**
Procento 3letého bezpříznakového 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-rang test	P = 0,0008	

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

Studie demonstrovala celkově významnou výhodu ve 3letém bezpříznakovém přežití pro kombinaci oxaliplatiny a 5-FU/FA (FOLFOX 4) oproti 5-FU/FA samostatně (LV5FU2).

EFC3313 3leté bezpříznakové přežití (ITT analýza)* podle stadia onemocnění

Stadium onemocnění	**Stadium II (Dukes B2)**		**Stadium III (Dukes C)**	
Léčená skupina	**LV5FU2**	**FOLFOX4**	**LV5FU2**	**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 době analýzy 3letého bezpříznakového přežití, což bylo primárním cílem studie MOSAIC, bylo ve skupině FOLFOX4 85,1% pacientů naživu, versus 83,8% ve skupině 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 (Dukes B) byly výsledky 92,2%

proti 92,4 % (poměr rizika = 1,01) a u podskupiny ve stadiu III (Dukes C) 80,4% proti 78,1% (poměr rizika = 0,87), pro FOLFOX4, resp. LV5FU2.

Pediatrická populace
Oxaliplatina podávaná samotná byla hodnocena ve studiích u pediatrické populace ve dvou studiích fáze I (69 pacientů) a dvou studiích fáze II (166 pacientů). Celkem bylo léčeno 235 pediatrických pacientů (ve stáří 7 měsíců – 22 let) se solidními tumory. Účinnost oxaliplatiny podávané v monoterapii nebyla u pediatrické populace stanovena. Nábor v obou studiích fáze II byl zastaven pro nedostatečnou odpověď tumoru na léčbu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce
Farmakokinetika jednotlivých aktivních substancí nebyla stanovena. Farmakokinetika ultrafiltrovatelné platiny, představující směs všech nevázaných, účinných a neúčinných derivátů platiny, je po 2hodinové infuzi oxaliplatiny v dávce 130 mg/m^2 každé tři týdny během 1–5 cyklů a oxaliplatiny v dávce 85 mg/m^2 každé dva týdny během 1–3 cyklů následující:

Přehled farmakokinetických parametrů platiny v ultrafiltrátu po podání několika dávek oxaliplatiny o velikosti 85 mg/m^2 každé dva týdny a při dávce 130 mg/m^2 každé tři týdny

Dávka	**C_{max}**	**AUC_{0-48}**	**AUC**	**$t_{1/2}\alpha$**	**$t_{1/2}\beta$**	**$t_{1/2}\gamma$**	**V_{ss}**	**CL**
	µg/ml	**µg.h/ml**	**µg.h/ml**	**h**	**h**	**h**	**l**	**l/h**
85 mg/m^2								
Průměr	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
SD	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m^2								
Průměr	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
SD	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Průměrné hodnoty AUC_{0-48}, a hodnoty C_{max} byly stanoveny v 3. cyklu (85 mg/m^2) nebo 5. cyklu (130 mg/m^2).
Průměrné hodnoty AUC, V_{ss} a CL a byly stanoveny v 1. cyklu.
Hodnoty C_{max}, AUC, AUC_{0-48}, V_{ss} a CL byly stanoveny pomocí nekompartmentové analýzy. Hodnoty $t_{1/2}\alpha$ $t_{1/2}\beta$, a $t_{1/2}\gamma$, byly stanoveny pomocí kompartmentové analýzy (cykly č. 1-3 byly kombinovány).

Na konci 2hodinové infuze se 15 % podané platiny nachází v systémovém oběhu, zatímco zbývajících 85 % se rychle distribuuje do tkání nebo se vylučuje močí. Ireverzibilní vazba na červené krvinky a plazmu vede k tomu, že poločasy v těchto matricích se blíží přirozenému obratu červených krvinek a sérového albuminu. V těchto dvou studiích (85 mg/m^2 každé dva týdny nebo 130 mg/m^2 každé tři týdny) byly rovněž hodnoceny průměrné terminální poločasy eliminace v krvi a krevních buňkách, které činí 771 hodin, resp. 589 až 1296 hodin. Nebyla pozorována akumulace v ultrafiltrátu plazmy po dávce 85 mg/m^2 jednou za dva týdny nebo 130 mg/m^2 jednou za tři týdny a ustáleného stavu bylo v této matrici dosaženo při 1. cyklu. Variabilita mezi subjekty či variabilita v rámci jednoho subjektu je obecně nízká.

Biotransformace
Předpokládá se, že biotransformace *in vitro* je důsledkem neenzymatického rozkladu a neexistují žádné důkazy o tom, že by metabolismus diaminocyklohexanového kruhu (DACH) probíhal za účasti cytochromu P450.

Oxaliplatina se v těle pacienta z velké míry biotransformuje a lék v nezměněné formě nebyl v plazmovém ultrafiltrátu na konci 2hodinové infuze detekován. Několik cytotoxických biotransformačních produktů včetně monochlor-, dichlor- a dihydro-DACH platinových sloučenin bylo identifikováno v systémovém oběhu spolu s řadou neaktivních konjugátů, které se objevily až po delším časovém úseku.

Eliminace
Platina se převážně vylučuje do moči s clearence především v průběhu prvních 48 hodin po podání.

Do 5. dne bylo přibližně 54 % celkové dávky detekováno v moči a < 3% ve stolici.

Zvláštní populace

Poškození ledvin
Vliv poruchy funkce ledvin na distribuci oxaliplatiny byl studován u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin. Oxaliplatina v dávce 85 mg/m^2 byla podávána kontrolní skupině pacientů s normální funkcí ledvin (CLcr > 80 ml/min, n=12) a pacientům s mírnou (CLcr = 50 až 80 ml/min, n=13) a středně těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr=30 až 49 ml/min, n=11), a v dávce 65 mg/m^2 pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr <30 ml/min, n=5). Medián expozice pro každou skupinu byl 9, resp. 4, 6 a 3 cykly a farmakokinetická data v cyklu 1 byla získána u 11 resp. 13, 10 a 4 pacientů.

Byla zjištěna zvýšená plazmatická AUC ultrafiltrované platiny (PUF), zvýšený poměr AUC/dávka a snížení celkové a renální CL a Vss se zvyšujícím se stupněm poruchy funkce ledvin, obzvláště v (malé) skupině pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin: bodový odhad (90 % CI) očekávaných průměrných poměrů dle stavu ledvin oproti normální funkci ledvin byly pro AUC/dávka následující: 1,36 (1,08; 1,71) u pacientů s mírnou poruchou, 2,34 (1,82; 3,01) u pacientů se středně těžkou poruchou a 4,81 (3,49; 6,64) u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Eliminace oxaliplatiny statisticky významně koreluje s clearance kreatininu. Celková clearance ultrafiltrátu platiny byla 0,74 (0,59; 0,92) u pacientů s mírnou poruchou, 0,43 (0,33; 0,55) u pacientů se středně těžkou poruchou a 0,21 (0,15; 0,29) u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin; hodnoty Vss byly 0,52 (0,41; 0,65) u pacientů s mírnou poruchou, 0,73 (0,59; 0,91) u pacientů se středně těžkou poruchou a 0,27 (0,20; 0,36) u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Celková clearance PUF platiny byla tudíž snížena o 26 % u pacientů s mírnou poruchou, o 57 % u pacientů se středně těžkou poruchou a o 79 % u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin oproti pacientům s normální funkcí ledvin.

Renální clearance PUF platiny byla snížena o 30 % u pacientů s mírnou poruchou, o 65 % u pacientů se středně těžkou poruchou a o 84 % u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin oproti pacientům s normální funkcí ledvin.

Beta poločas PUF platiny se zvýšil se zvyšujícím se stupněm poruchy funkce ledvin, zejména ve skupině s těžkou poruchou. Navzdory malému počtu pacientů s těžkou dysfunkcí ledvin jsou tyto údaje týkající se pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin důležité a je třeba je brát v úvahu při předepisování oxaliplatiny pacientům s poruchou funkce ledvin (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Cílovými orgány sledovanými v preklinických studiích na zvířecích druzích (myši, potkani, psi a/nebo opice) po jednorázovém nebo opakovaném podání byly kostní dřeň, gastrointestinální systém, ledviny, varlata, nervový systém a srdce. Toxicita pozorovaná na cílových orgánech zvířat je v souladu s toxicitou vyvolanou jinými léčivými přípravky na bázi platiny a jinými cytotoxickými látkami poškozujícími DNA, které se používají při léčbě rakoviny u lidí, avšak s výjimkou účinků na srdce. Účinky na srdce byly pozorovány pouze u psů a zahrnovaly elektrofyziologické poruchy s letální fibrilací komor. Kardiotoxicita se považuje za specifickou pouze u psů, a to nejen kvůli tomu, že byla pozorována pouze u psů, ale také proto, že dávky podobné těm, jež u psů vyvolávaly letální kardiotoxické účinky, byly u lidí dobře snášeny (150 mg/m^2). Z preklinické studie za využití senzorických neuronů potkanů vyplývá, že akutní neurosenzorické symptomy související s oxaliplatinou pravděpodobně zahrnují interakci s napěťově řízenými sodíkovými kanály.

Oxaliplatina byla mutagenní a klastogenní v testech na savcích a u potkanů vykazovala embryo-fetální toxicitu. Přepokládá se, že oxaliplatina je potenciální karcinogen, i když studie jejích karcinogenních účinků ještě nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být po naředění mísen s jinými léčivými přípravky ve stejném infuzním vaku nebo infuzní lince. Dle návodu k použití v bodě 6.6 lze oxaliplatinu podávat současně s kyselinou folinovou (FA) za použití Y-linky.

- NEMÍCHEJTE s alkalickými léčivými přípravky nebo roztoky, zvláště s 5-fluoruracilem, s přípravky kyseliny folinové obsahujícími trometamol jako pomocnou látku a trometamolovými solemi jiných léčivých látek. Alkalické léčivé přípravky nebo roztoky mají nežádoucí vliv na stabilitu oxaliplatiny (viz bod 6.6).

- NEŘEĎTE oxaliplatinu solnými nebo jinými roztoky obsahujícími chloridové ionty (včetně roztoků chloridu vápenatého, draselného nebo sodného).

- NEPOUŽÍVEJTE injekční nástroje, které obsahují hliník.

- NEMÍCHEJTE s jinými léčivými přípravky v tomtéž infuzním vaku nebo infuzní lince (viz bod 6.6 návod týkající se současného podání s kyselinou folinovou).

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po naředění v 5% roztoku glukózy byla chemická a fyzikální stabilita prokázána na dobu 24 hodin při pokojové teplotě (15 °C–25 °C) a v chladničce (2 °C–8 °C).

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml koncentrátu v injekční lahvičce (čiré sklo typu I) uzavřené chlorbutylovou nebo bromobutylovou pryžovou zátkou s hliníkovým těsněním a plastovým odtrhovacím krytem. Každá injekční lahvička může být zatavená plastové fólii a může/nemusí být zabalená v plastovém obalu.
20 ml koncentrátu v injekční lahvičce (čiré sklo typu I) uzavřené chlorbutylovou nebo bromobutylovou pryžovou zátkou s hliníkovým těsněním a plastovým odtrhovacím krytem. Každá injekční lahvička může být zatavená plastové fólii a může/nemusí být zabalená v plastovém obalu.

40 ml koncentrátu v injekční lahvičce (čiré sklo typu I) uzavřené chlorbutylovou nebo bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým těsněním a plastovým odtrhovacím krytem. Každá injekční lahvička může být zatavená plastové fólii a může/nemusí být zabalená v plastovém obalu.

Velikost balení: 1 injekční lahvička v krabičce

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Podobně jako u jiných potenciálně toxických látek je nutno věnovat zvýšenou pozornost zacházení s oxaliplatinou a přípravě roztoků oxaliplatiny.

Návod pro zacházení s přípravkem

Zdravotní sestra nebo zdravotnický personál musí při práci s tímto cytotoxickým přípravkem dodržovat veškerá bezpečnostní opatření tak, aby byla zajištěna ochrana osoby, která s látkou manipuluje, a jejího okolí.

Přípravu injekčních roztoků cytotoxických přípravků musí provádět vyškolení odborní pracovníci, kteří mají odborné znalosti o používaných přípravcích za podmínek, které zaručí integritu přípravku, ochranu prostředí, a zvláště ochranu osob, které s těmito přípravky zacházejí, v souladu s předpisy nemocnice. Vyžaduje se, aby pro tento účel bylo vymezeno místo, kde se bude příprava provádět. Na příslušném místě je zakázáno jíst, pít a kouřit.

Pracovníkům musí být poskytnuty vhodné pomůcky, především pláště s dlouhými rukávy, ochranné masky, čepice, ochranné brýle, sterilní rukavice na jedno použití, ochranné kryty pro příslušnou pracovní oblast, nádoby a sběrné vaky na odpad.

S exkrety a zvratky je nutno zacházet opatrně.

Těhotné ženy je nutno upozornit na to, aby s cytotoxickými přípravky nepracovaly.

Při manipulaci s veškerými rozbitými nádobami je nutno dodržovat stejná bezpečnostní opatření a je nutno je považovat za kontaminovaný odpad. Kontaminovaný odpad je třeba spalovat ve vhodně označených pevných nádobách. Viz bod níže “Likvidace”. Dostane-li se oxaliplatina ve formě koncentrátu pro infuzní roztok nebo infuzní roztok oxaliplatiny do kontaktu s kůží, postižené místo okamžitě a důkladně omyjte vodou.

Dostane-li se oxaliplatina ve formě koncentrátu pro infuzní roztok nebo infuzní roztok oxaliplatiny do kontaktu se sliznicí, postižené místo okamžitě a důkladně omyjte vodou.

Zvláštní opatření pro podání

- NEPOUŽÍVEJTE injekční materiál obsahující hliník.
- NEPODÁVEJTE bez předchozího naředění.
- Pro naředění musí být používán pouze 5% infuzní roztok glukózy. K naředění NEPOUŽÍVEJTE roztoky s chloridem sodným nebo jiné roztoky obsahující chloridy.
- NEMÍCHEJTE s žádnými jinými léčivými přípravky ve stejném infuzním vaku, ani nepodávejte současně pomocí stejné infuzní linky.
- NEMÍCHEJTE s alkalickými léky nebo roztoky, zejména 5-fluoruracilem, přípravky kyseliny folinové obsahujícími trometamol jako pomocnou látku a trometamolovými solemi jiných léků. Alkalické léky nebo roztoky mají nežádoucí vliv na stabilitu oxaliplatiny.

Návod k použití s kyselinou folinovou (FA) (ve formě kalcium-folinátu nebo natrium-folinátu)

Intravenózní infuze oxaliplatiny v dávce 85 mg/m^2 v 250 až 500 ml 5% roztoku glukózy se podává současně s intravenózní infuzí kyseliny folinové v 5% roztoku glukózy po dobu 2 až 6 hodin, pomocí Y-linky zavedené těsně před místem podání infuze. Tyto dva léčivé přípravky nemají být kombinovány ve stejném infuzním vaku. Kyselina folinová nesmí obsahovat trometamol jako pomocnou látku a smí být naředěna pouze izotonickým 5% roztokem glukózy, nikdy nesmí být naředěna alkalickými roztoky nebo roztoky obsahujícími chlorid sodný nebo jiné chloridy.

Návod k použití s 5-fluoruracilem

Oxaliplatina se musí vždy podávat před fluorpyrimidiny - tzn. 5-fluoruracilem.

Po podání oxaliplatiny propláchněte linku a poté podejte 5-fluoruracil.

Další informace o léčivých přípravcích kombinovaných s oxaliplatinou naleznete v odpovídajících souhrnech údajů o přípravku.

Koncentrát pro infuzní roztok

Před použitím vizuálně zkontrolujte. Použit může být pouze čirý roztok prostý částic.

Tento přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý koncentrát pro infuzní roztok musí být zlikvidován.

Naředění intravenózní infuze

Odeberte požadované množství koncentrátu z injekční lahvičky (injekčních lahviček) a poté ho nařeďte 250 ml až 500 ml 5% roztoku glukózy, aby byla výsledná koncentrace oxaliplatiny mezi 0,20 mg/ml a 0,70 mg/ml. Rozmezí koncentrací, v němž byla prokázána fyzikálně-chemická stabilita oxaliplatiny je 0,20 mg/ml až 2,0 mg/ml.

Podávejte IV infuzí.

Po naředění v 5% roztoku glukózy byla chemická a fyzikální stabilita prokázána po dobu 24 hodin při pokojové teplotě (15 °C–25 °C) a v chladničce (2 °C–8 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok použit okamžitě.
Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by tato doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Před použitím vizuálně zkontrolujte. Použít lze pouze čiré roztoky prosté částic.

Tento léčivý přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý infuzní roztok musí být zlikvidován. (viz níže „Likvidace“).

NIKDY nepoužívejte roztoky obsahující chlorid sodný nebo jiné chloridy k naředění tohoto přípravku.

Kompatibilita infuzního roztoku oxaliplatiny byla testována u setu k podávání z PVC.

Infuze

Podání oxaliplatiny nevyžaduje předchozí hydrataci.

Oxaliplatina naředěná 250 až 500 ml 5% roztoku glukózy na výslednou koncentraci ne nižší než 0,2 mg/ml **musí** být podávána infuzí, a to buď do periferní žíly nebo centrálním žilním katetrem po dobu 2 až 6 hodin. Podává-li se oxaliplatina v kombinaci s 5-fluoruracilem, musí infuze oxaliplatiny předcházet infuzi 5-fluoruracilu.

Likvidace

Zbytky léčivého přípravku spolu s materiály, které byly použity pro naředění a podání, se musí zlikvidovat podle standardních nemocničních postupů, jež se týkají cytotoxických látek, které jsou v souladu s místními požadavky pro likvidaci nebezpečného odpadu.
Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAĆNÍ ČÍSLA

44/624/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 9. 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 22. 11. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 3. 2025