

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Oxaliplatin Kalceks 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 5 mg oxaliplatin.
Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu obsahuje 50 mg oxaliplatin.
Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentrátu obsahuje 100 mg oxaliplatin.
Jedna injekční lahvička se 40 ml koncentrátu obsahuje 200 mg oxaliplatin.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).
Čirý, bezbarvý roztok, prakticky bez viditelných částic.
pH roztoku 4,0-7,0

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Oxaliplatin v kombinaci s fluoruracilem (5-FU) a kyselinou folinovou (FA) je u dospělých indikována:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Příprava injekčních roztoků cytotoxických látek musí být prováděna vyškoleným odborným personálem, který má znalosti o používaných léčivých přípravcích, v podmínkách, které zaručí neporušenost (integritu) léčivého přípravku, ochranu prostředí a zejména ochranu osob, které s léčivým přípravkem manipulují, v souladu s předpisy nemocnice (viz bod 6.6).

Dávkování

POUZE PRO DOSPĚLÉ PACIENTY.

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

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

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

Oxaliplatin se musí vždy podávat před fluorpyrimidiny – tj. před fluoruracilem.

Koncentrát oxaliplatinu pro infuzní roztok se podává formou 2 až 6 hodin trvající intravenózní infuze ve 250 až 500 ml 5% roztoku glukózy (50 mg/ml) 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.

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Oxaliplatinu nesmí být podávána pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.3 a 5.2). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin je doporučená dávka oxaliplatinu 85 mg/m² (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Ve studii fáze I, která zahrnovala pacienty s různými úrovněmi poruchy funkce jater, se ukázalo, že četnost a závažnost hepatobiliárních poruch je ve vztahu k postupujícímu onemocnění a zhoršení testů jaterních funkcí před zahájením léčby. Během klinického sledování nebylo u pacientů s abnormálními výsledky testů jaterních funkcí dávkování upravováno.

Starší pacienti

Při podávání oxaliplatinu samostatně nebo v kombinaci s 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

Pro použití oxaliplatinu u dětí neexistuje žádná relevantní indikace. Účinnost oxaliplatinu podávané v monoterapii pediatrické populaci se solidními tumory nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Způsob podání

Oxaliplatinu se podává formou intravenózní infuze.

Podávání oxaliplatinu nevyžaduje hyperhydrataci.

Oxaliplatinu naředěná ve 250 až 500 ml 5% roztoku glukózy (50 mg/ml) na koncentraci ne menší než 0,2 mg/ml se podává formou infuze centrálním žilním katétrem nebo do periferní žíly po dobu 2 až 6 hodin. Infuze oxaliplatinu musí vždy předcházet podání fluoruracilu.

V případě extravazace musí být podání okamžitě přerušeno.

Návod k použití

Oxaliplatinu musí být před použitím naředěna.

K naředění koncentrátu pro infuzní roztok smí být použit pouze 5% roztok glukózy (50 mg/ml).

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Oxaliplatinu je kontraindikována u pacientů, kteří:

- mají v anamnéze hypersenzitivitu na oxaliplatinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- kojí;
- mají myelosupresi zjištěnou před začátkem prvního cyklu léčby, o čemž svědčí výchozí počet neutrofilů $<2 \times 10^9/l$ nebo počet trombocytů $<100 \times 10^9/l$;
- mají periferní sensorickou neuropatii s funkčním poškozením před začátkem prvního cyklu léčby;
- mají těžkou poruchu funkce ledvin (clearance kreatininu $<30 \text{ ml/min}$) (viz bod 5.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oxaliplatinu, koncentrát pro infuzní roztok, má být podávána pouze na specializovaných onkologických odděleních a má být podávána pod dohledem zkušeného onkologa.

Porucha funkce ledvin

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

Hypersenzitivní reakce

Zvláštní dohled má být zajištěn u pacientů s anamnézou alergických projevů na jiné přípravky obsahující platinu. V případě anafylaktických projevů má být infuze okamžitě přerušena a zahájena odpovídající symptomatická léčba. Opakované podání oxaliplatinu je u těchto pacientů kontraindikováno. Zkřížené reakce, někdy fatální, byly hlášeny u všech sloučenin platiny. V případě extravazace oxaliplatinu musí být infuze okamžitě ukončena a nasazena běžná lokální symptomatická léčba.

Neurologické příznaky

Neurologická toxicita oxaliplatinu má být pečlivě sledována, zvláště pak v případě kombinované léčby s jinými léčivými přípravky vykazujícími neurologickou toxicitu. Před každým podáním a pravidelně po podání má být pacient neurologicky vyšetřen.

U pacientů, u nichž dojde během 2hodinové infuze nebo do několika hodin po jejím ukončení k akutní laryngofaryngeální dysestezii (viz bod 4.8), mají být následující dávky oxaliplatinu podávány formou 6hodinové infuze.

Periferní neuropatie

Pokud se objeví neurologické příznaky (parestezie, dysestezie), doporučují se v závislosti na trvání a závažnosti těchto příznaků následující úpravy dávkování oxaliplatinu:

- Pokud příznaky přetrvávají déle než 7 dnů a jsou obtěžující, následující dávka oxaliplatinu má být snížena z 85 na 65 mg/m² (léčba metastazujícího karcinomu) nebo na 75 mg/m² (adjuvantní léčba).
- V případě parestezie bez funkčních poruch přetrvávající až do dalšího léčebného cyklu má být následující dávka snížena z 85 na 65 mg/m² (léčba metastazujícího karcinomu) nebo na 75 mg/m² (adjuvantní léčba).
- Pokud přetrvává parestezie s funkčními poruchami do následujícího cyklu, má být léčba oxaliplatinou přerušena.
- Pokud se tyto příznaky po přerušení léčby oxaliplatinou zmírní, lze zvážit její obnovení.

Pacienti mají být informováni o možnosti přetrvávání příznaků periferní senzorycké neuropatie po ukončení léčby. Lokalizované středně těžké parestezie nebo parestezie, které mohou interferovat s funkčními aktivitami, mohou přetrvávat i 3 roky po ukončení adjuvantní léčby.

Syndrom zadní reverzibilní leukoencefalopatie (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)

U pacientů léčených oxaliplatinou v kombinaci s chemoterapií byl hlášen výskyt syndromu zadní reverzibilní leukoencefalopatie (RPLS, rovněž známý pod zkratkou PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome). RPLS je vzácné, reverzibilní, rychle se rozvíjející neurologické onemocnění, které může zahrnovat epileptické záchvaty, 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 (magnetic resonance imaging, MRI).

Nauzea, zvracení, průjem, dehydratace a hematologické změny

Gastrointestinální toxicita, která se projevuje nauzeou a zvracením, vyžaduje preventivní a/nebo terapeutické podání antiemetické léčby (viz bod 4.8).

Zejména při podávání oxaliplatinu s fluoruracilem může těžký průjem/zvracení způsobit dehydrataci, paralytický ileus, intestinální obstrukci, hypokalemii, metabolickou acidózu a poškození ledvin.

Při léčbě oxaliplatinou byly hlášeny případy intestinální ischemie včetně fatálních následků. V případě intestinální ischemie má být léčba oxaliplatinou přerušena a zahájena vhodná opatření. (viz bod 4.8).

Projevy hematologické toxicity (počet neutrofilů $<1,5 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů $<50 \times 10^9/l$) jsou důvodem k odložení následujícího terapeutického cyklu až do zlepšení krevního obrazu na přijatelné hodnoty. Kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu má být vyšetřen na počátku léčby a dále před každým cyklem. Myelosupresivní účinky mohou být aditivní k účinkům souběžně podávané chemoterapie. U pacientů s těžkou a persistentní myelosupresí je vysoké riziko infekčních komplikací. U pacientů léčených oxaliplatinou byly hlášeny sepse, neutropenická sepse a septický šok, včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Pokud se některý z těchto nežádoucích účinků vyskytne, podávání oxaliplatinu má být přerušeno.

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

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

Pokud se oxaliplatinu podává v kombinaci s fluoruracilem (spolu s kyselinou folinovou či bez ní), má se dávka fluoruracilu upravit podle jeho toxických účinků.

V případě průjmu 4. stupně, neutropenie 3.-4. stupně (počet neutrofilů $<1,0 \times 10^9/l$), febrilní neutropenie (horečka nejasného původu bez klinicky nebo mikrobiologicky zdokumentované infekce s absolutním počtem neutrofilů $<1,0 \times 10^9/l$, tělesná teplota $>38,3$ °C nebo déle než hodinu přetrvávající tělesná teplota >38 °C) nebo trombocytopenie 3.-4. stupně (počet trombocytů $<50 \times 10^9/l$) má být dávka oxaliplatinu snížena z 85 na 65 mg/m² (léčba metastazujícího karcinomu) nebo na 75 mg/m² (adjuvantní léčba) za současného snížení dávky fluoruracilu.

Respirační poruchy

V případě nevysvětlených respiračních symptomů, jako např. neproduktivního kašle, dušnosti, plicních chropů nebo radiologicky zjištěných plicních infiltrátů, má být podávání oxaliplatinu přerušeno, dokud následná plicní vyšetření nevyloučí intersticiální onemocnění plic (viz bod 4.8).

Poruchy krve

Hemolyticko-uremický syndrom (HUS) je život ohrožující nežádoucí účinek (četnost výskytu není známa). Podávání oxaliplatinu musí být přerušeno při prvních známkách jakéhokoliv projevu mikroangiopatické hemolytické anémie, jako je například rychlý pokles hladiny hemoglobinu společně s trombocytopenií, zvýšení hladin sérového bilirubinu, sérového kreatininu, dusíku močoviny v krvi nebo laktátdehydrogenázy (LDH). Renální selhání může být nevratné i po ukončení léčby a může být nutná dialýza.

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 oxaliplatinu. Opatrnost je třeba u pacientů s anamnézou nebo predispozicí k prodloužení QT intervalu, u těch, kteří užívají léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodloužují 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 gastrointestinálního vředu 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).

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 vyhnout se očkování živými vakcínami. Mohou se použít usmrcené nebo inaktivované vakcíny; odpověď na tyto vakcíny však může být snížena.

Porucha funkce jater

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

Těhotenství

Použití u těhotných žen viz bod 4.6.

Fertilita

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

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

Další upozornění

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U pacientů, kterým byla podána jednotlivá dávka 85 mg/m² oxaliplatiny bezprostředně před podáním fluoruracilu, nebyla pozorována žádná změna v úrovni expozice fluoruracilu.

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

V průběhu léčby a po dobu 9 měsíců po ukončení léčby je třeba u žen používat odpovídající antikoncepční opatření.

Kojení

Vylučování oxaliplatinu do mateřského mléka nebylo dosud sledováno. Kojení je během léčby oxaliplatinou kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Oxaliplatinu může mít negativní účinky na fertilitu (viz bod 4.4).

Vzhledem k potenciálním genotoxickým účinkům oxaliplatinu musí být v průběhu léčby a po ukončení léčby po dobu 9 měsíců u žen a 6 měsíců u mužů přijata vhodná opatření k zabránění početí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny 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 léčby), 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

Nejčastějšími nežádoucími účinky oxaliplatinu v kombinaci s fluoruracilem/kyselinou folinovou (5-FU/FA) byly gastrointestinální účinky (průjem, nauzea, zvracení a mukozitida), hematologické účinky (neutropenie, trombocytopenie) a neurologické účinky (akutní periferní sensorická neuropatie a periferní sensorická neuropatie v důsledku kumulace dávky). Obecně byly tyto nežádoucí účinky častější a závažnější v případě kombinace oxaliplatinu 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. 108 pacientů ve skupinách léčených oxaliplatinou + 5-FU/FA) a z postmarketingových zkušeností.

Četnost výskytu je v této tabulce definována na základě MedDRA konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Bližší podrobnosti jsou uvedeny pod tabulkou.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo***
Infekce a infestace	Infekce	Rhinitida, infekce horních cest dýchacích, neutropenická sepse	Sepse+			Septický šok+
Poruchy krve a lymfatického systému*	Anémie, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie	Febrilní neutropenie		Imunoalergická trombocytopenie, hemolytická anémie****, diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)+**		Hemolyticko-uremický syndrom, autoimunitní pancytopenie, pancytopenie, sekundární leukemie
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 senzoričká neuropatie, senzoričké poruchy, dysgeusie, bolest hlavy	Závratě, motorická neuritida, meningismus		Dysartrie, syndrom zadní reverzibilní leukoencefalopatie (RPLS nebo PRES)**		Konvulze, ischemická nebo hemoragická cerebrovaskulární porucha
Poruchy oka		Konjunktivitida, poruchy zraku		Přechodný pokles zrakové ostrosti, poruchy zorného pole, neuritida optiku, přechodná ztráta zraku reverzibilní po ukončení léčby		
Poruchy ucha a labyrintu			Ototoxicita	Hluchota		
Srdeční poruchy						Prodloužení QT intervalu, které může vést k ventrikulárním arytmiím včetně torsade de pointes+**, 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, kašel epistaxe	Škytavka, plicní embolie		Intersticiální plicní onemocnění+, plicní fibróza**		Laryngospasmus, pneumonie a bronchopneumonie+
Gastrointestinální poruchy*	Nauzea, průjem, zvracení, stomatitida/mukositida, bolest břicha, zácpa	Dyspepsie, gastroesofageální reflux, gastrointestinální krvácení, krvácení z rektu	Ileus, intestinální obstrukce	Kolitida včetně průjmu vyvolaného <i>Clostridioides difficile</i> , pankreatitida		Intestinální ischemie+, gastrointestinální vřed a perforace, ezofagitida
Poruchy jater a žlučových cest					Syndrom jaterní sinusoidální obstrukce, známý také jako venookluzivní onemocnění jater nebo patologické projevy související s takovými poruchami jater, včetně peliosis hepatis, nodulární regenerativní hyperplazie, perisinusoidální fibrózy. Klinickými projevy mohou být portální hypertenze a/nebo zvýšené hladiny aminotransferáz	Fokální nodulární hyperplazie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Poruchy kůže, alopecie	Exfoliace kůže (tj. syndrom ruka-noha), erytematózní vyrážka, vyrážka, hyperhidróza, porucha nehtů				Hypersenzitivní vaskulitida
Poruchy svalové a kosterní	Bolest zad	Artralgie, bolest kostí				Rhabdomyolýza+**

soustavy a pojivové tkáně						
Poruchy ledvin a močových cest		Hematurie, dysurie, abnormální frekvence močení				Akutní tubulární nekróza, akutní intersticiální nefritida a akutní renální selhání
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava, horečka+++ astenie, bolest, reakce v místě injekce++++					
Vyšetření	Zvýšení hladiny jaterních enzymů, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, zvýšení hladiny laktát-dehydrogenázy v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti (adjuvantní léčba)	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi, snížení tělesné hmotnosti (při léčbě metastáz)				
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Pád				

* Viz podrobný bod níže.

** Viz bod 4.4.

*** Postmarketingové zkušenosti.

**** Mikroangiopatická hemolytická anémie spojená s hemolyticko-uremickým syndromem (HUS) nebo hemolytická anémie s pozitivitou Coombsova testu (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, 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 oxaliplatinu během hodin či dokonce dní po infuzi.

+++ Velmi často horečka, ztuhlost (třes), buď v důsledku infekce (s nebo bez febrilní neutropenie) nebo případně na imunologickém podkladu.

++++ Byly hlášeny reakce v místě vpichu včetně lokální bolesti, zarudnutí, otoku a trombózy. Extravazace může rovněž vést k bolesti a zánětu v místě vpichu, které mohou být závažné a způsobovat komplikace včetně nekrózy, zvláště když je infuze oxaliplatinu zavedena do periferní žíly (viz bod 4.4).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy krve a lymfatického systému

Výskyt u pacientů (%), dle stupně závažnosti

Oxaliplatin / 5-FU/FA 85 mg/m ² každé 2 týdny	Léčba metastáz			Adjuvantní léčba		
	Všechny stupně	Stupeň 3	Stupeň 4	Všechny stupně	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

Infekce a infestace

Výskyt u pacientů (%)

Oxaliplatin a 5-FU/FA 85 mg/m ² každé 2 týdny	Léčba metastáz	Adjuvantní léčba
	Všechny stupně	Všechny stupně
Sepse (<i>zahrnující sepsi a neutropenickou sepsi</i>)	1,5	1,7

Poruchy imunitního systému

Výskyt alergických reakcí u pacientů (%), dle stupně závažnosti

Oxaliplatin / 5-FU/FA 85 mg/m ² každé 2 týdny	Léčba metastáz			Adjuvantní léčba		
	Všechny stupně	Stupeň 3	Stupeň 4	Všechny stupně	Stupeň 3	Stupeň 4
Alergické reakce/Alergie	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Poruchy nervového systému

Neurologická toxicita je v případě oxaliplatin toxicity limitující dávkou. Zahrnuje senzoricou periferní neuropatii charakterizovanou dysestezií a/nebo parestezií v končetinách, s křečemi nebo bez nich, často vyvolané 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 v závislosti na trvání symptomů důvodem pro úpravu dávky nebo dokonce přerušeni léčby (viz bod 4.4).

Tato funkční porucha zahrnuje potíže s jemnou motorikou a je pravděpodobně důsledkem senzorickeho poškození. Riziko výskytu trvalých potíží při kumulativní dávce 850 mg/m² (10 cyklů) je přibližně 10 % a 20 % při kumulativní dávce 1 020 mg/m² (12 cyklů). Ve většině případů se neurologické známky a příznaky po přerušeni léčby zlepšují nebo zcela vymizí. Při adjuvantní léčbě karcinomu tlustého střeva nemělo 87 % pacientů 6 měsíců po ukončení léčby žádné příznaky nebo byly jen mírné. Po tříletém sledování vykazovala přibližně 3 % pacientů buď přetrvávající lokalizované parestezie střední intenzity (2,3 %) nebo parestezie, které mohou interferovat s funkčními aktivitami (0,5 %).

Byly hlášeny akutní neurosenzoricke projevy (viz bod 5.3). Obecně se začínají objevovat během několika hodin po podání přípravku a často se vyskytují při působení chladu. Obvykle se projevují jako přechodná parestezie, dysestezie a snížená citlivost. Syndrom akutní faryngolaryngeální dysestezie 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 sípání). 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).

Příležitostně byly pozorovány jiné symptomy zahrnující spasmy čelisti, svalové křeče, mimovolní svalové kontrakce, myoklonus, poruchy koordinace, poruchy chůze, ataxie, poruchy rovnováhy, pocit tísně v krku a na hrudi, tlak, diskomfort, bolest. K uvedeným účinkům může být navíc přidružena dysfunkce hlavových nervů nebo se také mohou vyskytnout izolované případy jako ptóza, diplopie, afonie, dysfonie, chrapot, někdy popisovaný jako paralýza hlasivek, abnormální čítí jazyka nebo dysartrie, někdy popisovaná jako afázie, neuralgie trigeminu, bolest obličeje, bolest očí, snížení zrakové ostrosti, poruchy zorného pole.

Během léčby oxaliplatinou byly hlášeny další neurologické symptomy, jako je dysartrie, ztráta hlubokých šlachových reflexů a Lhermittův příznak. Byly hlášeny ojedinělé případy zánětu zrakového nervu.

Gastrointestinální poruchy **Výskyt u pacientů (%), dle stupně závažnosti**

Oxaliplatina / 5-FU/FA 85 mg/m² každé 2 týdny	Léčba metastáz			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
Mukozitida/Stomatitida	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Je indikována profylaxe a/nebo léčba pomocí účinných antiemetik.

Dehydratace, paralytický ileus, střevní obstrukce, hypokalemie, metabolická acidóza a porucha funkce ledvin mohou být způsobeny závažným průjemem a/nebo zvracením, zejména při kombinaci oxaliplatinu s fluoruracilem (5-FU) (viz bod 4.4).

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

Není známo žádné antidotum oxaliplatinu. V případě předávkování lze očekávat zhoršení nežádoucích účinků.

Léčba

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

Oxaliplatin 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. Oxaliplatin tvoří jediný enantiomer, (SP-4-2)-[(1R,2R)-cyklohexan-1,2-diamin-kN,kN'] [ethanedioato(2-)-kO1,kO2] platinu.

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

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

- V první linii léčby dvouramenná randomizovaná studie fáze III EFC2962 randomizovala 420 pacientů: buď 5-FU/FA samostatně (LV5FU2, n=210) nebo kombinace oxaliplatin s 5-FU/FA (FOLFOX4, n=210).
- U již léčených pacientů srovnávací tříramenná studie fáze III EFC4584 randomizovala 821 pacientů refrakterních ke kombinaci irinotekanu (CPT-11) + 5-FU/FA do skupin 5-FU/FA samostatně (LV5FU2, n=275), oxaliplatin v monoterapii (n=275) nebo kombinace oxaliplatin s 5-FU/FA (FOLFOX4, n=271).
- Závěrem, nekontrolovaná studie fáze II EFC2964 zahrnovala pacienty refrakterní k 5-FU/FA samostatně, kterým byla podávána kombinace oxaliplatin s 5-FU/FA (FOLFOX4, n=57).

Dvě randomizované klinické studie, EFC2962 v léčbě první linie a EFC4584 u již léčených pacientů, demonstrovaly významně vyšší odpověď na léčbu a prodloužení přežití bez progresu (PFS)/čas do progresu (TTP) ve srovnání s léčbou samotným 5-FU/FA. Ve studii EFC4584 provedené u již léčených refrakterních pacientů nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v mediánu celkového přežití (OS) mezi kombinací oxaliplatin a 5-FU/FA.

Odpověď na léčbu u FOLFOX4 versus LV5FU2

Odpověď na léčbu % (95 % CI) Nezávislé radiologické přezkoumání analýzou ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin samostatně
První linie léčby EFC2962 Přezkoumání odpovědi na léčbu každých 8 týdnů	22 (16-27)	49 (42-56)	NA*
	hodnota p=0,0001		
Předléčení pacientů EFC4584 (refrakterní k CPT-11 + 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 pacientů EFC2964 (refrakterní k 5-FU/FA) Přezkoumání odpovědi na léčbu	NA*	23 (13-36)	NA*

každých 12 týdnů			
------------------	--	--	--

*NA: neaplikovatelné

Medián období bez progresu (PFS)/Medián času do progresu (TTP) FOLFOX4 versus LV5FU2

Medián PFS/TTP, měsíce (95 % CI) Nezávislé radiologické přezkoumání analýzou ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatinu samostatně
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 (refrakterní k CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Log-rank hodnota p<0,0001		
Předléčení pacienti EFC2964 (refrakterní k 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

*NA: neaplikovatelné

Medián celkové doby přežití (OS) u FOLFOX4 versus LV5FU2

Medián OS, měsíce (95 % CI) ITT analýza	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatinu samostatně
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 CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Log-rank hodnota p=0,09		
Předléčení pacienti EFC2964 (refrakterní k 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

*NA: neaplikovatelné

U předléčených pacientů (EFC4584), kteří byli symptomatictí při úvodním vyšetření, bylo zaznamenáno významné 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 dosud neléčených pacientů (EFC2962) nebyl nalezen žádný statisticky významný rozdíl mezi dvěma léčenými skupinami v hodnocení všech aspektů kvality života. Celkové hodnocení kvality života však bylo z obecného hlediska lepší v kontrolní skupině v případě posuzování celkového zdravotního stavu a bolestí a horší ve skupině s oxaliplatinou, a to kvůli nauze a zvracení. Při adjuvantní léčbě bylo ve srovnávací studii MOSAIC fáze III (EFC3313) randomizováno 2 246 pacientů (899 stadium II/Dukes B2 a 1347 stadium II/Dukes C) po kompletní resekci primárního nádoru karcinomu tlustého střeva buď 5-FU/FA samostatně (LV5FU2, n=1123, B2/C=448/675) nebo v kombinaci oxaliplatinu a 5-FU/FA (FOLFOX 4, n=1123, B2/C=451/672).

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

Léčebné rameno	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 rank test	p=0,0008	

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

Studie prokázala celkově významnou výhodu v 3letém bezpříznakovém přežití pro kombinaci oxaliplatinu a 5-FU/FA (FOLFOX4) oproti 5-FU/FA samostatně (LV5FU2).

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

Stadium onemocnění	Stadium II (Dukes B2)		Stadium III (Dukes C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Léčebné rameno				
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 cílovým parametrem studie MOSAIC, bylo naživu 85,1 % pacientů v rameni FOLFOX4 versus 83,8 % v rameni LV5FU2. To se projevilo na celkovém snížení rizika mortality o 10 % ve prospěch FOLFOX4, nedosahující statistické významnosti (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

Monoterapie oxaliplatinou byla u dětských pacientů hodnocena ve 2 studiích fáze I (69 pacientů) a 2 studiích fáze II (166 pacientů). Celkem bylo léčeno 235 pediatrických pacientů (7 měsíců až 22 let) se solidními tumory. Účinnost monoterapie oxaliplatinou u dětských pacientů nebyla prokázána. Nábor v obou studiích fáze II byl zastaven pro nedostatečnou odpověď tumoru na léčbu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Farmakokinetika jednotlivých léčivých látek nebyla nikdy stanovena. Farmakokinetika ultrafiltrovatelné platiny, představující směs všech nevázaných, aktivních a neaktivních druhů platiny, je po dvouhodinové infuzi oxaliplatinu v dávce 130 mg/m² každé tři týdny během 1 až 5 cyklů a infuzi oxaliplatinu 85 mg/m² každé dva týdny během 1 až 3 cyklů následující:

Souhrn farmakokinetických parametrů platiny stanovených v ultrafiltrátu po opakovaných dávkách oxaliplatinu 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/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 AUC₀₋₄₈ a hodnoty C_{max} byly stanoveny ve 3. cyklu (85 mg/m²) nebo 5. cyklu (130 mg/m²).

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

Hodnoty C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} a CL byly stanoveny pomocí nekompartimentové analýzy. Hodnoty t_{1/2α}, t_{1/2β} a t_{1/2γ} byly stanoveny pomocí kompartimentové analýzy (cykly 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 erythrocyty a plazmu vede k tomu, že poločasy v těchto matricích se blíží přirozenému obratu erythrocytů a sérového albuminu. Nebyla pozorována akumulace v ultrafiltrátu plazmy po dávce 85 mg/m² jednou za dva týdny nebo 130 mg/m² jednou za tři týdny a ustáleného stavu bylo v této matrici dosaženo v 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.

Oxaliplatinu 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 clearance 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

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na distribuci oxaliplatinu byl studován u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin. Oxaliplatinu v dávce 85 mg/m² byla podávána kontrolní skupině pacientů s normální funkcí ledvin (Clcr >80 ml/min, n=12) a pacientům s lehkou (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/m² pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (Clcr <30 ml/min, n=5). Medián expozice pro každou skupinu byl 9, resp. 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 V_{ss} 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 lehkou 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 oxaliplatinu významně koreluje s clearance kreatininu. Celková clearance ultrafiltrátu platiny byla 0,74 (0,59; 0,92) u pacientů s lehkou 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 V_{ss} byly 0,52 (0,41; 0,65) u pacientů s lehkou 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 lehkou 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 u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin snížena o 30 %, u pacientů se středně těžkou poruchou o 65 % a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin o 84 % 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 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 identifikované u předklinického sledování ve studiích s jednorázovou i opakovanou dávkou na zvířecích druzích (myš, potkan, pes a/nebo opice) zahrnovaly kostní dřeň, gastrointestinální systém, ledviny, varlata, nervový systém a srdce. Toxicita pozorovaná na cílových orgánech zvířat odpovídá té, která je patrná po podání ostatních léků obsahujících platinu a jiných cytotoxických léků poškozujících DNA užívaných k léčbě karcinomu u člověka, s výjimkou účinků na srdce. Účinky na srdce byly pozorovány pouze u psů a projevíly se elektrofyziologickými poruchami s letální komorovou fibrilací. Kardiotoxicita se pokládá za specifickou pro psy nejen proto, že byla pozorována pouze u psů, ale také proto, že dávka, která byla letálně kardiotoxická u psů (150 mg/m²), byla u člověka dobře tolerována. Předklinické studie využívající senzorycké neurony potkanů ukazují, že akutní neurosenzorycké symptomy spojené s podáváním oxaliplatinu mohou poukazovat na interakci s napěťově řízenými sodíkovými kanály.

Oxaliplatinu byla mutagenní a klastogenní u savců a vykazovala embryotoxicitu a fetotoxicitu u potkanů. Oxaliplatinu se považuje za pravděpodobně kancerogenní, ačkoli studie zkoumající kancerogenu oxaliplatinu dosud nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25 °C a na 4 dny při teplotě 2 °C až 8 °C při naředění 5% roztokem glukózy (50 mg/ml) v koncentracích mezi 0,2 mg/ml a 2 mg/ml.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v zodpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml, 20 ml nebo 40 ml roztoku v bezbarvé skleněné injekční lahvičce třídy I, uzavřené brombutylovou pryžovou zátkou a odtrhovacím hliníkovým víčkem. Injekční lahvičky jsou baleny v krabičkách.

Velikosti balení: 1 injekční lahvička s 10 ml, 20 ml nebo 40 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Podobně jako u jiných potenciálně toxických sloučenin je nutno věnovat zvýšenou pozornost manipulaci a přípravě roztoků oxaliplatinu.

Návod k použití

Při zacházení s tímto cytotoxickým přípravkem musí zdravotnický pracovník dodržovat veškerá bezpečnostní opatření, aby byla zaručena ochrana pracovníka a jeho okolí.

Příprava injekčních roztoků cytotoxických látek musí být prováděna v souladu s předpisy nemocnice vyškoleným odborným personálem, který má znalosti o používaných léčivých přípravcích, v podmínkách, které zaručí neporušenost (integritu) léčivého přípravku a ochranu prostředí a zejména osob, které s léčivým přípravkem manipulují. To vyžaduje vymezení prostoru určeného k těmto účelům. V tomto prostoru je zakázáno kouřit, jíst nebo pít.

Personál musí být vybaven vhodnými pomůckami, zejména pláštěm s dlouhými rukávy, ochrannou maskou, pokrývkou hlavy, ochrannými brýlemi, sterilními rukavicemi pro jednorázové použití, ochranným krytem pracovní oblasti, nádobami a sběrnými vaky na odpad.

S výměškou a zvratkou se musí manipulovat s opatrností.

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

Při manipulaci s veškerými rozbitými nádobami je nutno dodržovat stejná bezpečnostní opatření a je nutno je považovat za kontaminovaný odpad. Kontaminovaný odpad je třeba spálit ve vhodně označených pevných nádobách (viz odstavec „Likvidace“ níže).

Pokud dojde ke kontaktu koncentrátu nebo infuzního roztoku oxaliplatinu s kůží, je třeba postižené místo okamžitě a důkladně omýt vodou.

Pokud dojde ke kontaktu koncentrátu nebo infuzního roztoku oxaliplatinu se sliznicí, je třeba postižené místo okamžitě a důkladně omýt vodou.

Zvláštní opatření pro podání

- NEPOUŽÍVEJTE injekční nástroje obsahující hliník.
- NEPODÁVEJTE bez předchozího naředění.
- Pro naředění lze použít pouze 5% infuzní roztok glukózy (50 mg/ml). 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 se zásaditými léčivými přípravky nebo roztoky, zejména fluoruracilem, přípravky kyseliny folinové obsahujícími trometamol jako pomocnou látku a trometamolvými

solemi jiných léčivých látek. Zásadité léčivé přípravky nebo roztoky nepříznivě ovlivňují stabilitu oxaliplatinu.

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

Intravenózní infuze oxaliplatinu v dávce 85 mg/m² v 250-500 ml 5% roztoku glukózy (50 mg/ml) se podává současně s intravenózní infuzí kyseliny folinové v 5% roztoku glukózy (50 mg/ml), 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. Přípravek kyseliny folinové nesmí obsahovat trometamol jako pomocnou látku a musí být zředěn pouze isotonickým 5% roztokem glukózy (50 mg/ml), nikdy ne zásaditými roztoky nebo roztokem chloridu sodného ani roztoky obsahujícími chloridy.

Návod k použití s fluoruracilem

Oxaliplatina se musí vždy podávat před fluorpyrimidiny – tj. před fluoruracilem.

Po podání oxaliplatinu propláchněte linku a poté podávejte fluoruracil.

Pro další informace o léčivých přípravcích kombinovaných s oxaliplatinou viz odpovídající souhrn údajů o přípravku.

Koncentrát pro infuzní roztok

Před použitím léčivý přípravek vizuálně zkontrolujte. Může být použit pouze čirý roztok bez viditelných částic.

Pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý koncentrát musí být zlikvidován (viz odstavec „Likvidace“ níže).

Ředění pro intravenózní infuzi

Naberte požadované množství koncentráту z injekční lahvičky (injekčních lahviček) a nařed'te jej 250-500 ml 5% roztoku glukózy (50 mg/ml), aby byla výsledná koncentrace oxaliplatinu mezi 0,2 mg/ml a 0,7 mg/ml; rozmezí koncentrací, v němž byla prokázána fyzikálně-chemická stabilita oxaliplatinu, je 0,2 mg/ml až 2,0 mg/ml.

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

Doba a podmínky uchování léčivého přípravku po naředění viz bod 6.3.

Podávejte intravenózní infuzi.

Kompatibilita infuzního roztoku oxaliplatinu byla testována s aplikačním setem na bázi PVC.

Před použitím naředěný roztok vizuálně zkontrolujte. Může být použit pouze čirý roztok bez viditelných částic.

Pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován (viz odstavec „Likvidace“ níže).

Infuze

Podávání oxaliplatinu nevyžaduje předchozí hydrataci.

Oxaliplatina naředěná ve 250 až 500 ml 5% roztoku glukózy (50 mg/ml) na koncentraci minimálně 0,2 mg/ml musí být podávána do periferní žíly nebo centrálním žilním katétrem infuzí trvající 2 až 6 hodin.

Pokud se oxaliplatina podává s fluoruracilem, musí být infuze oxaliplatiny podána vždy před podáním fluoruracilu.

Likvidace

Zbytky léčivého přípravku stejně jako veškerý materiál použitý pro ředění a podání musí být zlikvidovány podle standardních postupů nemocnice týkajících se cytotoxických látek a v souladu s místními legislativními požadavky na likvidaci nebezpečného odpadu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/228/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 2. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 3. 2025