

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Oxaliplatin Accord 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje oxaliplatinum 5 mg.

10 ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje oxaliplatinum 50 mg.

20 ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje oxaliplatinum 100 mg.

40 ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje oxaliplatinum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Popis přípravku: čirý, bezbarvý roztok prostý viditelných částic, pH v rozmezí 3,5 až 6,5, osmolarita 125 mosmol/l až 175 mosmol/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

Příprava injekčních roztoků cytotoxických látek musí být prováděna vyškoleným odborným personálem se znalostí o používaných léčivých přípravcích, v podmínkách, které zaručují neporušenost léčivého přípravku, ochranu prostředí a zejména ochranu osob, které s léčivým přípravkem manipulují, v souladu s předpisy nemocnice. To vyžaduje prostor vymezený k těmto účelům. V tomto prostoru je zakázáno kouřit, jíst nebo pít (viz bod 6.6).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

POUZE PRO DOSPĚLÉ

Doporučená dávka oxaliplatinu při pomocné léčbě je 85 mg/m² intravenózně, opakovaně každé dva týdny po dobu 12 cyklů (6 měsíců).

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

Uvedené dávkování je třeba upravit podle snášenlivosti (viz bod 4.4).

Oxaliplatinu má být vždy podávána před fluorpyrimidinu – tj. 5-fluoruracilem (5-FU).

Oxaliplatinu, koncentrát pro infuzní roztok se podává formou 2-6 hodin trvající intravenózní infuze ve 250-500 ml 5% roztoku glukózy k dosažení koncentrace mezi 0,2 mg/ml a 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml je nejvyšší koncentrace hlášená v klinické praxi pro oxaliplatinu v dávkách 85 mg/m²

Oxaliplatinu, koncentrát pro infuzní roztok byla používána především v kombinaci s 5-fluoruracilem (5-FU) podávaným v kontinuální infuzi. Při dvoutýdenním léčebném schématu se kombinuje bolus a kontinuální infuze 5-fluoruracilu (5-FU).

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 mírnou až středně těžkou poruchou 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 upravováno dávkování u pacientů s abnormálními jaterními testy.

Starší pacienti

Při podávání oxaliplatinu samostatně nebo v kombinaci s 5-fluoruracilem (5-FU) pacientům nad 65 let nebylo pozorováno žádné zvýšení závažné toxicity, není tedy nutno u těchto osob speciálně upravovat dávkování.

Pediatričtí pacienti

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

Způsob podání

Oxaliplatinu, koncentrát pro infuzní roztok se podává formou intravenózní infuze.

Podání oxaliplatinu, koncentrátu pro infuzní roztok nevyžaduje hyperhydrataci.

Oxaliplatinu, koncentrát pro infuzní roztok se podává formou infuze centrálním žilním katétrelem nebo do periferní žíly po dobu 2-6 hodin naředěná ve 250-500 ml 5% roztoku glukózy na koncentraci alespoň 0,2 mg/ml. Infuze oxaliplatinu musí vždy předcházet podání 5-fluoruracilu (5-FU).

V případě extravazace oxaliplatinu musí být podávání okamžitě přerušeno.

Návod k použití:

Oxaliplatinu, koncentrát pro infuzní roztok musí být před použitím naředěna. K naředění koncentrátu pro infuzní roztok lze použít pouze 5% roztok glukózy (viz bod 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 $<2 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů $<100 \times 10^9/l$,
- mají periferní senzickou neuropatii s funkčním poškozením před začátkem prvního cyklu léčby,
- mají těžkou poruchu funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) (viz bod 5.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin je třeba pečlivě monitorovat nežádoucí účinky a v případě toxicity musí být dávka upravena (viz bod 5.2).

Hypersenzitivní reakce

Zvláštní dohled má být zajištěn u pacientů s anamnézou alergické reakce na jiné přípravky obsahující platinu. V případě anafylaktické reakce 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 platinu.

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

Neurologické příznaky

Neurologická toxicita oxaliplatinu by měla být pečlivě sledována, zvláště pak v případě kombinované léčby s dalšími léčivými přípravky vykazujícími neurologickou toxicitu. Před zahájením léčby, před jejím každým dalším cyklem a pravidelně po podání by měl být pacient neurologicky vyšetřen.

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

Periferní neuropatie

Pokud se objeví neurologické symptomy (parestézie, dysestézie), doporučují se následující úpravy dávkování oxaliplatinu v závislosti na trvání a závažnosti neurologických příznaků:

- Pokud symptomy přetrvávají déle než 7 dnů a jsou obtěžující, následující dávka by měla být snížena z 85 na 65 mg/m² (léčba metastazujícího kolorektálního karcinomu) nebo na 75 mg/m² (adjuvantní léčba).
- V případě parestézií bez funkčního poškození, přetrvávajících až do dalšího léčebného cyklu by následující dávka měla být snížena z 85 na 65 mg/m² (léčba metastazujícího kolorektálního karcinomu) nebo na 75 mg/m² (adjuvantní léčba).
- Pokud přetrvávají parestézie s funkčními poruchami do následujícího cyklu, měla by být léčba oxaliplatinou přerušena.
- Pokud se tyto symptomy zmírní po přerušení léčby oxaliplatinou, lze zvážit její obnovení.

Pacienti by měli být informováni o možnosti přetrvávání příznaků periferní senzorické neuropatie po ukončení léčby. Lokalizované středně těžké parestéze nebo parestéze, 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 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 (MRI).

Nauzea, zvracení, průjem, dehydratace a hematologické změny

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

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

Při léčbě oxaliplatinou byly hlášeny případy střevní ischemie včetně fatálních následků. V případě střevní 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 destiček $< 50 \times 10^9/l$) jsou důvodem k odložení následujícího terapeutického cyklu až do zlepšení krevního obrazu na přijatelné hodnoty. Kompletní krevní obraz by měl být vyšetřen na počátku léčby a dále před každým cyklem. Myelosupresivní účinky mohou být aditivní k účinkům souběžně podávané chemoterapie. Pacienti s těžkou a persistentní myelosupresí mají vysoké riziko infekčních komplikací. Sepse, neurogenická sepsis a septický šok byly hlášeny u pacientů léčených oxaliplatinou včetně fatálních následků (viz bod 4.8). Pokud se některý z těchto nežádoucích účinků vyskytnou, léčba oxaliplatinou má být přerušena.

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

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

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

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

Respirační poruchy

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

Poruchy krve

Hemolyticko-uremický syndrom (HUS) je život ohrožující nežádoucí účinek (četnost výskytu není známa). Podávání oxaliplatinou musí být přerušeno při jakýchkoli prvních známkách mikroangiopatické hemolytické anemie, jako je například rychlý pokles hladiny hemoglobinu se současnou trombocytopenií, zvýšení hladin sérového bilirubinu, sérového kreatininu, močovin v krvi nebo LDH. Renální selhání může být nevratné i po ukončení léčby a může být nutná dialýza.

V souvislosti s léčbou oxaliplatinou byla hlášena diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) včetně případů s fatálními následky. V případě výskytu DIC má být léčba oxaliplatinou přerušena a má být zahájena odpovídající léčba (viz bod 4.8). Pacienti se stavy predisponujícími k DIC, jako jsou infekce, sepse atd., musí být speciálně sledováni.

Prodloužení QT intervalu

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

Rhabdomyolýza

U pacientů léčených oxaliplatinou byly hlášeny případy rhabdomyolýzy, včetně případů s fatálními následky. V případě výskytu bolesti svalů nebo otoku, v kombinaci se slabostí, horečkou nebo tmavší močí, má být léčba oxaliplatinou přerušena. Pokud je potvrzena diagnóza rhabdomyolýzy, je třeba přijmout vhodná opatření. Jsou-li současně s oxaliplatinou podávány léčivé přípravky spojené se vznikem rhabdomyolýzy, doporučuje se zvláštní opatrnost (viz body 4.5 a 4.8).

Gastrointestinální vřed/krvácení gastrointestinálního vředu a perforace

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

Porucha funkce jater

V případě abnormálních výsledků testů jaterních funkcí, splenomegalie nebo portální hypertenze, které zjevně nejsou důsledkem jaterních metastáz, je třeba zvážit velmi vzácné případy hepatovaskulárních poruch vyvolaných léky.

Imunosupresivní účinky/zvýšená náchylnost k infekcím

Podání živých nebo živých atenuovaných vakcín pacientům, kteří jsou imunokompromitováni v důsledku léčby chemoterapeutiky, může vést k závažným nebo fatálním infekcím. U pacientů léčených oxaliplatinou je třeba se vyhnout vakcinaci živými vakcínami. Mohou se použít usmrcené nebo inaktivované vakcíny, odpověď na tyto vakcíny však může být snížena.

Antikoncepce u mužů a žen ve fertilním věku

Vzhledem k možným genotoxickým účinkům oxaliplatinou by měla být během léčby a po jejím ukončení přijata vhodná antikoncepční opatření.

Vzhledem k dlouhé době eliminace přípravku (viz bod 5.2) se doporučuje jako preventivní opatření pokračovat v antikoncepci po dobu 15 měsíců po ukončení léčby u žen ve fertilním věku a po dobu 12 měsíců po ukončení léčby u mužů (viz bod 4.6).

Plodnost

Muži musí být před léčbou poučeni o konzervaci spermatu, protože oxaliplatina může způsobit neplodnost, která může být nevratná (viz bod 4.6).

Další upozornění:

Je-li 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 okamžitě před podáním 5-fluoruracilu (5-FU), nebyla pozorována žádná změna účinku 5-fluoruracilu (5-FU) na organismus.

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

Doporučuje se opatrnost v případě, že je oxaliplatina podávána v kombinaci s jinými léčivými přípravky, které jsou známy tím, že způsobují prodloužení QT intervalu. V případě kombinace s takovými léčivými přípravky má být QT interval pečlivě sledován (viz bod 4.4). Doporučuje se opatrnost, pokud je oxaliplatina podávána společně s jinými léčivými přípravky, které jsou známy tím, že souvisí se vznikem rhabdomyolýzy (viz bod 4.4).

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen ve fertilním věku

Vzhledem k možným genotoxickým účinkům oxaliplatiny, by měla být během léčby a po jejím ukončení přijata vhodná antikoncepční opatření.

Vzhledem k dlouhé době eliminace přípravku (viz bod 5.2) se doporučuje jako preventivní opatření pokračovat v antikoncepci po dobu 15 měsíců po ukončení léčby u žen ve fertilním věku a po dobu 12 měsíců po ukončení léčby u mužů.

Těhotenství

V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti užívání oxaliplatiny těhotnými ženami. Ve studiích na zvířatech byla pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Není doporučeno používat oxaliplatinu během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Podávání oxaliplatiny lze zvážit pouze po zhodnocení poměru prospěch/riziko pro plod a se souhlasem pacientky.

Kojení

Nebylo sledováno, zda dochází k vylučování oxaliplatiny do mateřského mléka. Kojení je během léčby oxaliplatinou kontraindikováno.

Fertilita

Oxaliplatina může mít negativní vliv na fertilitu (viz bod 4.4). Po léčbě oxaliplatinou se pacientkám plánujícím těhotenství doporučuje vyhledat genetické poradenství. Muži by měli být před léčbou poučeni o konzervaci spermatu, protože oxaliplatina může způsobit neplodnost, která může být nevratná (viz bod 4.4).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie týkající se schopnosti řídit a obsluhovat stroje. Nicméně léčba oxaliplatinou vede ke zvýšenému riziku závratí, nevolnosti a zvracení, a dalších neurologických příznaků,

kteře ovlivňují chůzi a rovnováhu a mohou mírně nebo středně ovlivnit schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Poruchy zraku, zejména přechodná ztráta vidění (reverzibilní po přerušení léčby) mohou ovlivnit schopnost pacientů řídit dopravní prostředky 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 (průjem, nevolnost, zvracení a mukozidita), hematologické (neutropenie, trombocytopenie) a neurologické (akutní periferní senzická neuropatie, závislá na celkové podané dávce). Celkově byly tyto reakce častější a závažnější u kombinace oxaliplatiny s 5-fluoruracilem (5-FU)/kyselinou folinovou než u kombinace s 5-fluoruracilem (5-FU) nebo kyselinou folinovou samostatně.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

Četnosti v této tabulce jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), neznámá četnost (z dostupných údajů je nelze určit).

Další podrobnosti jsou uvedeny za tabulkou.

Třída orgánového systému dle MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Vyšetření	- Zvýšení jaterních enzymů - Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi - Zvýšení krevní hladiny bilirubinu - Zvýšení laktát-dehydrogenázy v krvi - Zvýšení tělesné hmotnosti (adjuvantní léčba)	- Zvýšení kreatininu v krvi - Snížení tělesné hmotnosti (při léčbě metastáz)				

Poruchy krve a lymfatického systému*	<ul style="list-style-type: none"> - Anémie - Neutropenie - Trombocytopenie - Leukopenie - Lymfopenie 	<ul style="list-style-type: none"> - Febrilní neutropenie+ 		<ul style="list-style-type: none"> - Autoimunitní trombocytopenie - Hemolytická anemie** * - Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) včetně fatálních následků (viz bod 4.4) 		<ul style="list-style-type: none"> Hematolyticko-uremický syndrom -Autoimunitní pancytopenie -Pancytopenie -Sekundární leukémie
Poruchy nervového systému*	<ul style="list-style-type: none"> - Periferní senzorická neuropatie - Senzorické poruchy - poruchy chuti - Bolest hlavy 	<ul style="list-style-type: none"> - Závratě - Motorická neuritida - Meningismus 		<ul style="list-style-type: none"> - Dysarthrie - Zadní reverzibilní leukoencefalopatický syndrom (RPLS či PRES)** (viz bod 4.4) 		<ul style="list-style-type: none"> -Křeče -Ischemická nebo hemoragická cerebrovaskulární porucha
Poruchy oka		<ul style="list-style-type: none"> - Zánět spojivek - Poruchy zraku 		<ul style="list-style-type: none"> - Přechodný pokles zrakové ostrosti - Poruchy zorného pole - neuritida optiku - Přechodná ztráta zraku, - reverzibilní po 		

				ukončení léčby		
Poruchy ucha a labyrintu			- Ototoxicita	- Hluchota,		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	- Dušnost - Kašel - Epistaxe	- Škytavka - Plicní embolie		- Intersticiální plicní onemocnění, někdy fatální - Plicní fibróza **		- Laryngospasmus - pneumonie a bronchopneumonie, včetně fatálních následků
Gastrointestinální poruchy *	Nevolnost - Průjem - Zvracení - Stomatitida / Mukositida - Bolest břicha - Zácpa	- Dyspepsie - Gastroesofageální reflux - Gastrointestinální krvácení - Krvácení z rektu	- Ileus - Střevní obstrukce	- Kolitida včetně průjmu vyvolaného Clostridium difficile - Pankreatitida		- Intestinální ischemie včetně fatálních následků (viz bod 4.4) - Gastrointestinální vřed a perforace, která může být fatální (viz bod 4.4) - Ezofagitida
Poruchy jater a žlučových cest					- Syndrom jaterní sinusoidální obstrukce, známý také jako venookluzivní onemocnění jater, nebo patologické projevy související s takovou poruchou jater, včetně peliosis hepatis, nodulární regenerativní hyperplazie,	- Fokální nodulární hyperplazie

					perisinusoidální fibrózy. -Portální hypertenze a/nebo zvýšené hladiny aminotransferáz.	
Poruchy ledvin a močových cest		- Hematurie - Dysurie - Abnormální frekvence močení			- Akutní tubulární nekróza, akutní intersticiální nefritida a akutní renální selhání	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	- Poruchy kůže - Alopecie	- Exfoliace kůže (tj. syndrom rukou a chodidel) - Erytematózní vyrážka - Vyrážka - Nadměrné pocení - Poruchy nehtů				- Hypersenzitivní vaskulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	- Bolesti zad	- Artralgie - Bolesti kostí				- Rhabdomyolýza, včetně fatálních následků (viz bod 4.4)
Poruchy metabolismu a výživy	- Anorexie - Hyperglykemie - Hypokalemie - Hypernatremie	- Dehydratace - Hypokalcemie	- Metabolická acidóza			
Infekce a infestace*	- Infekce	- Rýma - Infekce horních cest dýchacích - Neutropenická seps+	- Seps+			- Septický šok, včetně případů s fatálními následky
Srdeční poruchy						- Prodloužení QT intervalu, které může vést k ventrikulárním arytmiím včetně

						torsade de pointes, které mohou být fatální (viz bod 4.4) - 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				
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	- Únava - Horečka+++ - Astenie - Bolest - Reakce v místě vpichu ++++					
Poruchy imunitního systému*	- Alergie / alergická reakce++					
Psychiatrické poruchy		- Deprese - Insomnie	- Nervozita			
Poranění, otravy a procedurální komplikace		-Pád				

* Viz podrobný bod níže

** Viz bod 4.4.

***Mikroangiopatická hemolytická anémie spojená s hemolyticko-uremickým syndromem (HUS) nebo hemolytická anémie s pozitivitou Coombsova testu, viz bod 4.4)

+ Běžná neutropenická sepsa včetně fatálních následků.

++ Velmi časté alergie/alergické reakce, které se vyskytují především během infuze, v některých případech fatální. Běžné alergické reakce, včetně kožní vyrážky, zejména kopřivky, zánětu spojivek a rýmy.

Běžné anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce, včetně bronchospasmu, angioedému, hypotenze, pocitu bolesti na hrudi a anafylaktického šoku. Hodiny nebo dokonce dny po podání infuze s oxaliplatinou byla také hlášena opožděná hypersensitivita.

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

++++ Byly hlášeny reakce v místě vpichu včetně bolestí v místě vpichu, zarudnutí, otoku a trombózy. Extravazace může rovněž vést k bolesti a zánětu v místě vpichu, což může vést ke komplikacím, včetně nekrózy, zvláště když je infuze oxaliplatiny zavedena do periferní žíly (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/m ² každé 2 týdny	Léčba metastazujícího kolorektálního karcinomu			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 (%)

Oxaliplatina a 5-FU/FA 85 mg/m ² každé 2 týdny	Léčba metastazujícího kolorektálního karcinomu	Adjuvantní léčba
	Všechny stupně	Všechny stupně
Seps (zahrnující sepsi a neutropenickou sepsi)	1,5	1,7

Poruchy imunitního systému

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

Oxaliplatina a 5-FU/FA 85 mg/m ² každé 2 týdny	Léčba metastazujícího kolorektálního karcinomu			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 oxaliplatiny toxicita limitující dávku. Zahrnuje senzickou periferní neuropatii charakterizovanou dysestézií a/nebo parestézií v končetinách, které mohou být spojeny s křečemi, často vyvolanými chladem. Tyto symptomy se vyskytují až u 95 % léčených pacientů. Délka trvání těchto symptomů, které obvykle vymizí v období mezi jednotlivými terapeutickými cykly, se prodlužuje s počtem cyklů.

Výskyt bolesti a/nebo funkční poruchy jsou důvodem, v závislosti na trvání symptomů, pro úpravu

dávky nebo dokonce přerušeni léčby (viz bod 4.4).

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

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

Byly hlášeny akutní neurosenzorycké projevy (viz bod 5.3). Obecně se začínají objevovat během podávání přípravku a často se vyskytují při působení chladu. Obvykle se projevují jako přechodná parestázie, dysestázie a snížená citlivost. Akutní syndrom faryngolaryngeální dysestázie se objevuje u 1-2 % pacientů a je charakterizován subjektivními pocity poruchy polykání a 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 spazmy čelisti/svalové křeče/ mimovolní svalové kontrakce/ svalové záškuby / myoklonus, poruchy koordinace / poruchy chůze / ataxie / poruchy rovnováhy, pocit tísně v krku a na hrudi / tlak / dyskomfort / bolest.

K výše uvedeným účinkům navíc mohou být přidruženy dysfunkce hlavových nervů nebo se také mohou vyskytnout izolované případy jako ptóza, diplopie, afonie/dysfonie/chrapot, což je někdy popisováno 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

Oxaliplatin a 5-FU/FA 85 mg/m ² každé dva týdny	Léčba metastazujícího kolorektálního karcinomu			Adjuvantní léčba		
	Všechny stupně	Stupeň 3	Stupeň 4	Všechny stupně	Stupeň 3	Stupeň 4
Nevolnost	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 průjmem/zvracením, zejména při kombinaci oxaliplatinu s 5-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 případech předávkování lze očekávat prohloubení nežádoucích účinků.

Léčba

Je třeba zahájit monitorování hematologických parametrů a příslušná symptomatická léčba.

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

Studie mechanismu působení oxaliplatinu, který není ještě zcela objasněn, podporují hypotézu, že hydratovaný metabolit oxaliplatinu vstupuje do interakce s DNA a dochází tak k tvorbě intra- a intermístků 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 oxaliplatinu (85 mg/m² opakovaně každé dva týdny) v kombinaci s 5-fluoruracilem (5-FU)/kyselinou folinovou (FA) prokázána ve třech klinických studiích:

- V první linii léčby dvouramenná randomizovaná studie fáze III EFC2962 randomizovala 420 pacientů: buď 5-fluoruracil (5-FU)/kyselina folinová (FA) samostatně (LV5FU2, N=210) nebo kombinace oxaliplatinu+5-fluoruracil (5-FU)/kyselina folinová (FA) (FOLFOX4, N=210)

- U předlčených pacientů srovnávací tříramenná studie fáze III EFC4584 randomizovala 821 pacientů refrakterních ke kombinaci irinotekanu (CPT-11) + 5-fluoruracil (5-FU)/kyselina folinová (FA) do skupin s 5-FU/FA samostatně (LV5FU2, N=275), oxaliplatina v monoterapii (N=275) nebo kombinace oxaliplatiny s 5-fluoruracilem (5-FU)/kyselinou folinovou (FA) (FOLFOX4, N=271).
- Závěrem, nekontrolovaná studie fáze II EFC2964 zahrnovala pacienty refrakterní k 5-FU/FA samostatně kterým byla podávána kombinace oxaliplatiny s 5-fluoruracilem/kyselinou folinovou (FOLFOX4, N=57).

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

Odpověď na léčbu u FOLFOX4 versus LV5FU2

Odpověď na léčbu, % (95% CI) nezávislé radiologické přezkoumání analýzou ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatina samostatně
První linie EFC2962	22 (16-27)	49 (42-56)	NA*
Přezkoumání odpovědi na léčbu každých 8 týdnů	hodnota p = 0.0001		
Předlčení pacienti EFC4584 (refrakterní k CPT-11 + 5-FU/FA)	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Přezkoumání odpovědi na léčbu každých 6 týdnů	hodnota p < 0.0001		
Předlčení pacienti EFC2964 (refrakterní k 5-FU/FA) Přezkoumání odpovědi na léčbu každých 12 týdnů	NA*	23 (13-36)	NA*

*NA: neaplikovatelné

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

Medián PFS/TTP, Měsíce (95% CI)	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatina samostatně

Nezávislé radiologické přezkoumání analýzou ITT			
První linie	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
EFC2962 (PFS)	Log-rank hodnota p = 0.0003		
Předlčení pacienti	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
EFC4584 (TTP) (refrakterní k CPT-11 + 5FU/FA)	Log-rank hodnota p < 0,0001		
Předlčení pacienti	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*
EFC2964 (refrakterní k 5-FU/FA)			

*NA: neaplikovatelné

Medián celkové doby přežití (OS) u FOLFOX4 versus LV5FU2

Medián OS, Měsíce (95% CI) ITT analýza	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatina samostatně
První linie	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
EFC2962	Log-rank hodnota p = 0,12		
Předlčení pacienti	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
EFC4584 (refrakterní k CPT-11 + 5FU/FA)	Log-rank hodnota p = 0,09		
Předlčení pacienti	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*
EFC2964 (refrakterní k 5-FU/FA)			

*NA: neaplikovatelné

U předlčených pacientů (EFC4584), kteří byli symptomatictí už při úvodním vyšetření, bylo zaznamenáno významné zlepšení symptomů choroby u vyššího počtu pacientů léčených oxaliplatinou/5-fluoruracilem (5-FU)/kyselinou folinovou (FA), oproti pacientům, kteří byli léčeni samotným 5-fluoruracilem/kyselinou folinovou (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 bolesti a horší ve skupině s oxaliplatinou, a to kvůli nevolnosti a zvracení. Při adjuvantní léčbě bylo ve srovnávací studii MOSAIC fáze III (EFC3313) randomizováno 2246 pacientů (899 stadium II/Duke B2 a 1347 stadium II/Duke C) po kompletní resekci primárního nádoru karcinomu tlustého střeva buď 5-FU/FA samostatně (LV5FU2 N=1123, B2/C = 448/675) nebo v kombinaci s oxaliplatinou a 5-FU/FA (FOLFOX 4, N =1123, B2/C = 451/672)

EFC 3313 3leté bezpříznakové přežití (ITT analýza)* pro celkovou populaci

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 (FOLFOX 4) oproti 5 FU/FA samostatně (LV5FU2).

EFC 3313 3leté bezpříznakové přežití (ITT analýza)* podle stádia onemocnění

Stadium onemocnění	Stadium II (Duke B2)		Stadium III (Duke C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Léčebné rameno	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 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 (Duke B) byly výsledky 92,2 % proti 92,4 % (poměr rizika = 1,01) a u podskupiny ve stadiu III (Duke C) 80,4 % proti 78,1 % (poměr rizika = 0,87), pro FOLFOX4, resp. LV5FU2.

Pediatrická populace:

Monoterapie oxaliplatinou byla hodnocena u dětských pacientů ve 2 studiích fáze I (69 pacientů) a 2 studiích fáze II (166 pacientů). Celkem bylo léčeno 235 pediatrických pacientů (7 měsíců – 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 vlastnostiAbsorbce a distribuce

Farmakokinetika jednotlivých léčivých látek nebyla nikdy stanovena. Farmakokinetika ultrafiltrovatelné platiny, představující směs všech nevázaných, aktivních a neaktivních druhů platiny, 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:

Souhrn farmakokinetických parametrů platiny stanovených v ultrafiltrátu po opakovaných dávkách oxaliplatiny 85 mg/m² každé dva týdny nebo 130 mg/m² každé tři týdny.

Dávka	C _{max} μg/ml	AUC ₀₋₄₈ μg.hod/ml	AUC μg.ho d/ml	t _{1/2 α} hod	t _{1/2 β} hod	t _{1/2 γ} hod	V _{ss} l	CL l/h
85 mg/m²								
Střední hodnota	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
SD	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m²								
Střední hodnota	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

Střední hodnota AUC₀₋₄₈ a C_{max} hodnoty byly stanoveny ve 3. cyklu (85 mg/m²) nebo v 5. cyklu (130 mg/m²).

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

C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss}, CL hodnoty byly stanoveny nonkompartmentovou analýzou. t_{1/2α}, t_{1/2β} a t_{1/2γ} byly stanoveny kompartmentovou analýzou (kombinované z cyklu 1-3).

Na konci 2hodinové infuze je 15% podané platiny přítomno v systémovém oběhu, zbylých 85% je rychle distribuováno do tkání nebo vyloučeno močí. Ireverzibilní vazba platiny na červené krvinky a plazmatické proteiny vede k tomu, že poločas platiny v krvi se blíží přirozenému obratu červených krvinek a sérového albuminu. Průměrné konečné poločasy eliminace v krvi a krevních buňkách byly také hodnoceny v těchto dvou studiích (85 mg/m² každé dva týdny nebo 130 mg/m² každé tři týdny) a byly 771 hodin, respektive 589 až 1296 hodin. Signifikantní akumulace oxaliplatiny v ultrafiltrátu plazmy po podání 85 mg/m² každé dva týdny nebo 130 mg/m² každé tři týdny nebyla pozorována a ustáleného stavu bylo dosaženo u cyklu 1, přičemž variabilita u pacientů i mezi pacienty je nízká.

Biotransformace

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

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

Eliminace

Platina je vylučována převážně močí během prvních 48 hodin po podání.

Do 5 dnů je přibližně 54% celkové podané dávky vyloučeno močí a < 3 % stolicí.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Vliv poškození funkce ledvin na distribuci oxaliplatiny byl studován u pacientů s různým stupněm poškození renálních funkcí. Oxaliplatina v dávce 85 mg/m² byla podávána kontrolní skupině pacientů s normální funkcí ledvin (CL_{cr} > 80 ml/min, n=12) a pacientům s mírnou (CL_{cr} = 50 až 80 ml/min, n=13) a středně závažnou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} = 30 až 49 ml/min, n=11), a v dávce 65 mg/m² pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} <30 ml/min, n=5). Medián expozice pro

každou skupinu byl 9, 4, 6 a 3 cykly a farmakokinetická data v cyklu 1 byla získána u 11, 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 v závislosti na rozsahu renálního poškození, obzvláště v (malé) skupině pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin: bodové odhady (90% CI) očekávaných průměrných poměrů dle stavu ledvin oproti normální funkci ledvin byly pro AUC/dávka následující: 1,36 (1,8, 1,71) u pacientů s mírnou poruchou, 2,34 (1,82, 3,01) u pacientů se středně závažnou poruchou a 4,81 (3,49, 6,64) u pacientů se závažnou 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 závažnou poruchou a 0,21 (0,15, 0,29) u pacientů se závažnou 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 závažnou poruchou a 0,27 (0,20, 0,36) u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin. Celková clearance PUF platiny byla tudíž snížena o 26 % u pacientů s mírnou poruchou, 57 % u pacientů se středně závažnou poruchou a o 79 % u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin.

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

Beta poločas PUF platiny se zvýšil se zvyšujícím se stupněm poškození ledvin, zejména ve skupině se závažnou poruchou. Navzdory malému počtu pacientů se závažnou dysfunkcí ledvin jsou tyto údaje týkající se pacientů se závažnou 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

Cílové orgány vybrané pro předklinické sledování na zvířecích druzích (myš, potkan, pes a/nebo opice) zahrnovaly: kostní dřeň, GIT, ledviny, varlata, nervový systém a srdce, ve studiích s jednorázovou i opakovanou dávkou. Toxicita pozorovaná na cílových orgánech zvířat odpovídá té, která je patrná po podání ostatních léků obsahujících platinu a jiných DNA poškozujících cytotoxických léků užívaných v léčbě rakoviny s výjimkou účinků na srdce. Účinky na srdce byly pozorovány pouze u psů a projevíly se elektrofyziologickými poruchami s letální komorovou fibrilací. Kardiotoxicita se předpokládá pouze u psů nejen proto, že byla pouze u psů pozorována, ale také protože dávka, která byla letálně kardiotoxická u psů (150 mg/m²), byla dobře tolerována u lidí. Předklinické studie využívající sensorické neurony potkanů ukazují, že akutní neurosensorické symptomy spojené s podáváním oxaliplatiny mohou poukazovat na interakci s napětově řízenými sodíkovými kanály.

Oxaliplatina byla mutagenní a klastogenní u savců a vykazovala embryotoxicitu a fetotoxicitu u potkanů. Oxaliplatina se považuje za pravděpodobně karcinogenní, ačkoli studie zkoumající karcinogenitu oxaliplatiny dosud nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po naředění v 5% roztoku glukózy byla chemická a fyzikální stabilita prokázána na dobu 48 hodin při 2 °C až 8 °C a na dobu 24 hodin při 25 °C.

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. Podmínky uchovávání léčivého přípravku po naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml koncentrátu pro infuzní roztok
v 15 ml injekční lahvičce z bezbarvého tubulárního skla typu I s 20 mm V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF pryžovou zátkou nebo silikonizovanou pryžovou zátkou a 20 mm hliníkovým flip off uzávěrem levandulové barvy.

20 ml koncentrátu pro infuzní roztok
v 20 ml injekční lahvičce z bezbarvého lisovaného skla typu I s 20 mm V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF pryžovou zátkou nebo silikonizovanou pryžovou zátkou a 20 mm hliníkovým flip off uzávěrem levandulové barvy.

40 ml koncentrátu pro infuzní roztok
v 50 ml injekční lahvičce z bezbarvého lisovaného skla typu I s 20 mm V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF pryžovou zátkou nebo silikonizovanou pryžovou zátkou a 20 mm hliníkovým flip off uzávěrem levandulové barvy.

Velikost balení: 1 lahvička v krabici

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

Návod k zacházení s přípravkem

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

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

Personál musí být vybaven vhodnými pomůckami, zejména pláštěm s dlouhým rukávem, ochrannou maskou, pokrývkou hlavy, ochrannými brýlemi, sterilními rukavicemi pro jednorázové použití, ochranným krytem pracovní plochy (digestoř), nádobami a pytlí na odpad.

S výměšky a zvratky se musí manipulovat s opatrností.

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

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

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

Pokud se dostane koncentrát pro infuzní roztok nebo infuzní roztok oxaliplatinu na sliznici, je třeba postižené místo okamžitě a důkladně omýt vodou.

Zvláštní upozornění pro použití

- NEPOUŽÍVEJTE injekční materiál obsahující hliník.
- NEPOUŽÍVEJTE nenaředené.
- K ředění lze použít pouze 5% roztok glukózy. NEŘEĎTE na infuzi roztokem chloridu sodého ani jinými roztoky obsahujícími chloridy.
- NESMĚŠUJTE s žádnými jinými léčivými přípravky ve stejném infuzním vaku, nepodávejte současně ve stejné infuzní lince.
- NESMĚŠUJTE se zásaditými léčivými přípravky nebo roztoky, zvláště s 5-fluoruracilem (5-FU), přípravky kyseliny folinové obsahujícími trometamol jako pomocnou látkou a trometamolovými solemi jiných léčivých látek. Zásadité léčivé přípravky nebo roztoky nepříznivě ovlivňují stabilitu oxaliplatinu.

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

Intravenózní infuze oxaliplatinu v dávce 85 mg/m² v 250-500 ml 5% roztoku glukózy se podává současně s intravenózní infuzí kyseliny folinové v 5% roztoku glukózy, po dobu 2-6 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 smí být zředěn pouze isotonickým 5% roztokem glukózy, nikdy ne zásaditými roztoky nebo roztokem chloridu sodného ani roztoky obsahujícími chloridy.

Návod k použití s 5-fluoruracilem

Oxaliplatinu je třeba vždy podávat před fluorpyrimidiny - tj. 5-fluoruracilem.

Po podání oxaliplatinu propláchněte linku a poté podávejte 5-fluoruracil.

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

Ředění pro intravenózní infuzi

Naberte požadované množství koncentrátu z lahvičky a nařeďte jej 250–500 ml 5% roztoku glukózy pro získání roztoku o koncentraci oxaliplatinu mezi 0,2 mg/ml a 2 mg/ml; což je koncentrační rozmezí, v němž byla prokázána fyzikálně-chemická stabilita.

Podávejte intravenózní infuzí (i.v.).

Po naředění v 5% roztoku glukózy byla chemická a fyzikální stabilita prokázána na dobu 48 hodin při 2 °C až 8 °C a na dobu 24 hodin při 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku 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.

Koncentrát pro infuzní roztok

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

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití. Všechny nepoužité koncentráty by měly být zlikvidovány (viz bod „Likvidace“ níže).

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

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

Podání infuze

Podávání oxaliplatinu nevyžaduje předchozí hydrataci (zavodnění).

Oxaliplatinu naředěná ve 250-500 ml roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) na koncentraci minimálně 0,2 mg/ml musí být podávána do periferní žíly, nebo centrálním žilním katétrem infuzí trvající 2-6 hodin. Podává-li se oxaliplatinu s 5-fluoruracilem, musí být infuze oxaliplatinu podána vždy před podáním 5-fluoruracilu.

Likvidace

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Varšava,
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

44/316/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 4.2010

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 12. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 3. 2025