

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Oxaliplatin AGmed 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 5 mg oxaliplatiny.

Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu obsahuje 50 mg oxaliplatiny.

Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentrátu obsahuje 100 mg oxaliplatiny.

Jedna injekční lahvička se 40 ml koncentrátu obsahuje 200 mg oxaliplatiny.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý roztok, bez viditelných částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Oxaliplatina v kombinaci s fluoruracilem (5-FU) a kyselinou folinovou (FA) je 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

Dávkování

Dospělí

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

Doporučená dávka oxaliplatiny k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu je 85 mg/m² intravenózně, opakovaně každé 2 týdny do progrese onemocnění nebo výskytu nepřijatelné toxicity.

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

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

Oxaliplatin se podává formou 2 až 6 hodin trvající intravenózní infuze ve 250 až 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 užívaná v klinické praxi pro oxaliplatinu v dávkách 85 mg/m².

Oxaliplatin 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

Oxaliplatin AGmed nesmí být podáván 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

Oxaliplatin AGmed se podává formou intravenózní infuze.

Podávání přípravku Oxaliplatin AGmed nevyžaduje hyperhydrataci.

Oxaliplatin naředěná ve 250 až 500 ml 5% roztoku glukózy 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 přípravku Oxaliplatin AGmed musí vždy předcházet podání fluoruracilu.

V případě extravazace musí být podání okamžitě přerušeno.

Návod k použití

Oxaliplatin AGmed musí být před použitím naředěn. K naředění koncentrátu pro infuzní roztok smí být použit pouze 5% roztok glukózy (viz bod 6.6.)

4.3 Kontraindikace

Oxaliplatin AGmed je kontraindikována u pacientů, kteří:

- mají v anamnéze hypersenzitivitu na oxaliplatinu;
- 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 ml/min) (viz bod 5.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oxaliplatin AGmed musí být podáván pouze na specializovaných onkologických odděleních a musí být podáván 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 musí být infuze okamžitě přerušena a zahájena odpovídající symptomatická léčba. Opakované podání oxaliplatin je u těchto pacientů kontraindikováno. Zkřížené reakce, někdy fatální, byly hlášeny u všech sloučenin platiny.

Extravazace

V případě extravazace oxaliplatin musí být infuze okamžitě ukončena a zahájena běžná lokální symptomatická léčba.

Neurologické příznaky

Neurologická toxicita oxaliplatin 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 oxaliplatin 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 oxaliplatin:

- Pokud příznaky přetrvávají déle než 7 dnů a jsou obtěžující, následující dávka oxaliplatin 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 (RPLS)

U pacientů léčených oxaliplatinou v kombinaci s chemoterapií byl hlášen výskyt syndromu zadní reverzibilní leukoencefalopatie (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, 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, 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 koagulopatie (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 nebo sepse.

Prodloužení intervalu QT

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

hypomagnesemie. V případě prodloužení intervalu QT 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).

Játra

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.

Peritoneální krvácení

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

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.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

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

U pacientů používajících přípravek Oxaliplatin AGmed 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 přípravek Oxaliplatin AGmed nedoporučuje podávat v průběhu těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Použití přípravku Oxaliplatin AGmed lze zvážit pouze po vhodném posouzení rizika pro plod a se souhlasem pacientky.

Kojení

Vylučování oxaliplatinu do mateřského mléka nebylo dosud sledováno. Kojení je během léčby přípravkem Oxaliplatin AGmed kontraindikováno.

Fertilita

V preklinických studiích byly u oxaliplatinu pozorovány genotoxické účinky. Muži musí být před léčbou oxaliplatinou poučeni, aby během léčby a po dobu 12 měsíců nepočali dítě, a aby vyhledali radu ohledně konzervace spermií, protože oxaliplatinu může způsobit neplodnost, která může být nevratná, Vzhledem k možným genotoxickým účinkům přípravku Oxaliplatin AGmed musí být ženy upozorněny, aby během léčby oxaliplatinou neotěhotněly. Jako preventivní opatření se doporučuje pokračovat s antikoncepcí po dobu 15 měsíců po ukončení léčby u žen a po dobu 12 měsíců po ukončení léčby u mužů.

Pacientům, kteří plánují těhotenství, se doporučuje po ukončení léčby oxaliplatinou podstoupit genetické vyšetření.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie sledující účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nicméně léčba přípravkem Oxaliplatin AGmed 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 přípravku Oxaliplatin AGmed 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 senzorycká neuropatie a periferní senzorycká 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. 1 108 pacientů ve skupinách léčených přípravkem Oxaliplatin AGmed + 5-FU/FA) a z postmarketingových zkušeností.

Četnost výskytu je v této tabulce definována na základě následující 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
Infekce a infestace	Infekce	Rinitida, infekce horních cest dýchacích, neutropenická sepse ⁺	Sepse ⁺	
Poruchy krve a lymfatického systému*	Anémie, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie	Febrilní neutropenie ⁺		Imunoalergická trombocytopenie, hemolytická anémie***
Poruchy imunitního systému*	Alergie/a alergická reakce ⁺⁺			
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie, hyperglykemie, hypokalcemie, hypematemie	Dehydratace, hypokalcemie	Metabolická acidóza	
Psychiatrické poruchy		Deprese, insomnie	Nervozita	
Poruchy nervového systému*	Periferní senzoričká neuropatie, senzoričké poruchy, dysgeusie, bolest hlavy	Závraťe, motorická neuritida, meningismus		Dysartrie, syndrom zadní reverzibilní leukoencefalopatie (RPLS nebo PRES) (viz bod 4.4)
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
Cévní poruchy		Krvácení, zrudnutí, hluboká žilní, trombóza, hypertenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost, kašel epistaxe	Škytávka, plicní embolie		Intersticiální plicní proces, někdy i fatální, plicní fibróza**
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
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Poruchy kůže, alopecie	Exfoliace kůže (tj. syndrom ruka-noha), erytematózní vyrážka, vyrážka, hyperhidróza, porucha nehtů		

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad	Artralgie, bolest kostí		
Poruchy ledvin a močových cest		Hematurie, dysurie, abnormální frekvence močení		
Poruchy jater a žlučových cest	zvýšení hladiny jaterních enzymů, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava, horečka ⁺⁺⁺ , astenie, bolest, reakce v místě injekce ⁺⁺⁺⁺			
Vyšetření	zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení hladiny laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti (adjuvantní léčba)	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi, snížení tělesné hmotnosti (při léčbě metastáz)		

* Viz podrobný bod níže.

** Viz bod 4.4.

*** Mikroangiopatická hemolytická anémie spojená s hemolyticko-uremickým syndromem (HUS) nebo hemolytická anémie s pozitivním Coombsovým testem, viz bod 4.4).

+ Častá neutropenická sepe, včetně fatálních následků.

++ Velmi časté alergie/alergické reakce, ke kterým dochází hlavně 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 přípravku Oxaliplatin AGmed 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, které mohou být závažné a způsobovat komplikace včetně nekrózy, zvláště když je infuze přípravku Oxaliplatin AGmed zavedena do periferní žíly (viz bod 4.4).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy krve a lymfatického systému

Výskyt u pacientů (%), dle stupně závažnosti

Oxaliplatin AGmed / 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

Vzácné (>1/10 000, <1/1000)

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

Postmarketingové zkušenosti s neznámou frekvencí:

Hemolyticko-uremický syndrom

Autoimunitní pancytopenie

Pancytopenie

Sekundární leukémie

Infekce a infestace

Výskyt u pacientů (%)

Oxaliplatin AGmed 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

Postmarketingové zkušenosti s neznámou frekvencí:

Septický šok včetně fatálních následků

Poruchy imunitního systému

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

Oxaliplatin AGmed / 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

Poranění, otravy a procedurální komplikace

Časté (≥1/100, <1/10):

Pád

Poruchy nervového systému

Neurologická toxicita je v případě přípravku Oxaliplatin AGmed toxicita limitující dávku. Zahrnuje senzoryckou 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 přerušování léčby (viz bod 4.4).

Tato funkční porucha zahrnuje potíže s jemnou motorikou a je pravděpodobně důsledkem

senzorického 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 přerušení léčby zlepší 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 neurosenzorické 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 spasmus čelisti, svalové křeče, mimovolní svalové kontrakce, záškuby, 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 přípravkem Oxaliplatin AGmed byly hlášeny další neurologické symptomy, jako je dysartrie, ztráta hlubokých šlachových reflexů a Lhermittův příznak. Byly hlášeny ojedinělé případy zánětu zrakového nervu.

Postmarketingové zkušenosti s neznámou frekvencí:

Konvulze

Ischemická nebo hemoragická cerebrovaskulární porucha

Poruchy srdeční činnosti

Postmarketingové zkušenosti s neznámou frekvencí:

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

Akutní koronární syndrom, včetně infarktu myokardu a koronárního arteriospasmu a anginy pectoris u pacientů léčených přípravkem Oxaliplatin AGmed v kombinaci s 5-FU a bevacizumabem.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Postmarketingové zkušenosti s neznámou frekvencí:

Laryngospasmus

Pneumonie a bronchopneumonie, včetně fatálních následků

Gastrointestinální poruchy

Výskyt u pacientů (%), dle stupně závažnosti

Oxaliplatin AGmed / 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
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 průjmem a/nebo zvracením, zejména při kombinaci oxaliplatinu s fluoruracilem (5-FU) (viz bod 4.4).

Postmarketingové zkušenosti s neznámou frekvencí:

Střevní ischemie, včetně fatálních následků (viz bod 4.4).

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

Ezofagitida

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi časté ($\geq 1/10$):

Zvýšení jaterních enzymů, zvýšení bilirubinu v krvi

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$):

Syndrom jaterní sinusoidální obstrukce, také známý jako venookluzivní onemocnění jater, nebo patologické projevy související s poruchou jater, včetně jaterní peliózy, nodulární regenerační hyperplazie, perisinusoidální fibrózy. Klinickými projevy mohou být portální hypertenze a/nebo zvýšené transaminázy.

Postmarketingové zkušenosti s neznámou frekvencí:

Fokální nodulární hyperplazie

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Postmarketingové zkušenosti s neznámou frekvencí:

Rabdomyolýza, včetně fatálních následků (viz bod 4.4).

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$):

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

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Postmarketingové zkušenosti s neznámou frekvencí:

Hypersenzitivní vaskulitida

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

Není známo žádné antidotum přípravku Oxaliplatin AGmed. V případě předávkování lze očekávat zhoršení nežádoucích účinků. 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 bylo jak *in vitro*, tak *in vivo* pozorováno synergické cytotoxické působení. Studie mechanismu působení oxaliplatin, který není ještě zcela objasněn, podporují hypotézu, že hydratovaný derivát, který je výsledkem biotransformace oxaliplatin, vstupuje do interakce s DNA a dochází tak k tvorbě intra- a inter- můstků mezi vlákny DNA, což vede k ukončení syntézy DNA. Výsledkem je cytotoxický a protinádorový 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 dvouarmenná 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 míru odpovědi 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

Míra odpovědi, % (95% CI) Nezávislé radiologické přezkoumání analýzou ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin AGmed samostatně
První linie léčby EFC2962	22 (16-27)	49 (42-56)	NA*
Přezkoumání odpovědi na léčbu každých 8 týdnů	p-hodnota =0,0001		
Předléčení pacienti EFC4584	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
(refrakterní k CPT-11 + 5-FU/FA) Přezkoumání odpovědi na léčbu každých 6 týdnů	p-hodnota <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) Nezávislé radiologické přezkoumání analýzou ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin AGmed samostatně
První linie EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
	Log-rank p-hodnota =0,0003		
Předlčení 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 p-hodnota <0,0001		
Předlčení 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	Oxaliplatin samostatně
První linie EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
	Log-rank p-hodnota =0,12		
Předlčení 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 p-hodnota =0,09		
Předlčení pacienti EFC2964 (refrakterní k 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

*NA: neaplikovatelné

U předlčených pacientů (EFC4584), kteří byli symptomatictí ve výchozím stavu, 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 kontrolním ramenu v případě posuzování celkového zdravotního stavu a bolestí a horší v ramenu 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 stanovena. Farmakokinetika ultrafiltrovatelné platiny, představující směs všech nevázaných, aktivních a neaktivních druhů platiny, je po dvouhodinové infuzi přípravku Oxaliplatin AGmed v dávce 130 mg/m² každé tři týdny během 1 až 5 cyklů a infuzi přípravku Oxaliplatin AGmed 85 mg/m² každé dva týdny během 1 až 3 cyklů následující:

Souhrn farmakokinetických parametrů platiny stanovených v ultrafiltrátu po opakovaných dávkách přípravku Oxaliplatin AGmed 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 nekompartmentové analýzy. Hodnoty

$t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$ a $t_{1/2\gamma}$ byly stanoveny pomocí kompartmentové 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. Průměrný terminální eliminační poločas v krvi a krevních buňkách byl v těchto dvou studiích (85 mg/m² každé dva týdny nebo 130 mg/m² každé tři týdny) také hodnocen a činil 771 hodin, respektive 589 až 1296 hodin. 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.

Přípravek Oxaliplatin AGmed se v těle pacienta z velké míry biotransformuje a lék v nezměněné formě nebyl v ultrafiltrátu plazmy 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. Přípravek Oxaliplatin AGmed 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. 4, 6 a 3 cykly a farmakokinetická data v cyklu 1 byla získána u 11, resp. 13, 10 a 4 pacientů.

Bylo zjištěno zvýšení AUC platiny v plazmatickém ultrafiltrátu (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 přípravku Oxaliplatin AGmed 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 přípravku Oxaliplatin AGmed 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 dřev, gastrointestinální systém, ledviny, varlata, nervový systém a srdce. Toxicita pozorovaná na cílových orgánech zvířat odpovídá té, která je patrná po podání ostatních přípravků 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 sensorické neurony potkanů ukazují, že akutní neurosensorické symptomy spojené s podáváním přípravku Oxaliplatin AGmed mohou poukazovat na interakci s napětově řízenými sodíkovými kanály.

Přípravek Oxaliplatin AGmed byl mutagenní a klastogenní v testovacích systémech u savců a vykazoval embryofetální toxicitu u potkanů. Přípravek Oxaliplatin AGmed se považuje za pravděpodobně kancerogenní, ačkoli studie zkoumající kancerogenitu 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 přípravek Oxaliplatin AGmed podávat společně s kyselinou folinovou za použití Y-linky.

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

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C a 6 hodin při teplotě 25 °C při naředění 5% roztokem glukózy.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný infuzní 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

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Chraňte před mrazem.

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 (třída I), uzavřené chlorbutyl-isoprenovou pryžovou zátkou s polytetrafluorethylenovým potahem a odtrhovacím plastovým uzávěrem s hliníkovým těsněním.

Velikosti balení:

1, 2, 3, 5, 10, 20, 50 a 100 injekčních lahviček s 10 ml, 20 ml nebo 40 ml koncentrátu pro infuzní roztok.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Stejně jako u jiných potenciálně toxických sloučenin je nutno věnovat zvýšenou pozornost manipulaci a přípravě roztoků přípravku Oxaliplatin AGmed.

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 léčivého přípravku, ochranu životního prostředí a zejména i osob, které s léčivým přípravkem manipulují. To vyžaduje prostor vymezený 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 plochy, nádobami a pytlí na odpad. S výměškami a zvrátky se musí opatrně manipulovat. Těhotné ženy musí být upozorněny, že nesmí manipulovat s cytotoxickými látkami. S jakoukoli rozbitou nádobou je třeba zacházet se stejnými bezpečnostními opatřeními a považovat ji za kontaminovaný odpad. Kontaminovaný odpad je třeba spálit ve vhodně označených pevných nádobách (viz odstavec „Likvidace“ níže).

Pokud dojde ke kontaktu koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku nebo infuzního roztoku přípravku Oxaliplatin AGmed s kůží, je třeba postižené místo okamžitě a důkladně omýt vodou.

Pokud dojde ke kontaktu koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku nebo infuzního roztoku přípravku Oxaliplatin AGmed se sliznicí, je třeba postižené místo okamžitě a důkladně opláchnout vodou.

Zvláštní opatření pro podání

- NEPOUŽÍVEJTE injekční nástroje obsahující hliník.
- NEPODÁVEJTE bez předchozího naředění.
- K ředění lze použít pouze 5% infuzní roztok glukózy. NEŘEĎTE roztokem chloridu sodného ani jinými roztoky obsahujícími chloridy.
- NEMÍCHEJTE s žádnými jinými přípravky ve stejném infuzním vaku, ani nepodávejte současně ve stejné infuzní lince.
- NEMÍCHEJTE se zásaditými přípravky nebo roztoky, zejména fluoruracilem, přípravky kyseliny folinové obsahujícími trometamol jako pomocnou látku a trometamolvými solemi jiných přípravků. Zásadité přípravky nebo roztoky nepříznivě ovlivňují stabilitu přípravku Oxaliplatin AGmed.

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

Intravenózní infuze přípravku Oxaliplatin AGmed v dávce 85 mg/m² ve 250-500 ml 5% roztoku glukózy se podává současně s intravenózní infuzí kyseliny folinové v 5% roztoku glukózy po dobu 2 až 6 hodin, za použití Y-linky umístěné těsně před místem vpichu infuze.

Tyto dva léčivé přípravky **se nesmí** kombinovat ve stejném infuzním vaku. Kyselina folinová nesmí obsahovat trometamol jako pomocnou látku a musí být zředěna pouze isotonickým 5% roztokem glukózy, nikdy ne zásaditými roztoky nebo roztokem chloridu sodného ani roztoky obsahujícími chloridy.

Návod k použití s fluoruracilem

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

Po podání přípravku Oxaliplatin AGmed propláchněte linku a poté podávejte fluoruracil. Pro další informace o léčivých přípravcích kombinovaných s přípravkem Oxaliplatin AGmed viz odpovídající souhrn údajů o přípravku.

Koncentrát pro infuzní roztok

Před použitím roztok vizuálně zkontrolujte. Může být použit pouze čirý roztok bez částic. Léčivý přípravek je určen 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, aby byla výsledná koncentrace přípravku Oxaliplatin AGmed mezi 0,2 mg/ml a 2 mg/ml; koncentrační rozmezí, v němž byla prokázána chemická a fyzikální stabilita přípravku Oxaliplatin AGmed.

Podávejte intravenózní infuzi.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě při teplotě 2 °C až 8 °C a 6 hodin při teplotě 25 °C při naředění 5% roztokem glukózy. 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 tato doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

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

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

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

Infuze

Podávání přípravku Oxaliplatin AGmed nevyžaduje předchozí hydrataci.

Přípravek Oxaliplatin AGmed naředěný ve 250 až 500 ml 5% roztoku glukózy tak, aby koncentrace nebyla nižší než 0,2 mg/ml, musí být podávána do periferní žíly, nebo centrálním žilním katétrem infuzí trvající 2 až 6 hodin. Podává-li se přípravek Oxaliplatin AGmed s fluoruracilem, musí být infuze oxaliplatinu podána vždy před podáním fluoruracilu.

Likvidace

Zbytky léčivého přípravku stejně jako veškerý materiál použitý při 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

AGmed s.r.o.
Brandlova 1243/8
Moravská Ostrava, 702 00 Ostrava
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/484/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 7. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 2. 2026