**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**Eloxatin® 5 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση**

**Οξαλιπλατίνη**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**Eloxatin** **5 mg/ml** πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

1 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 5 mg οξαλιπλατίνης.

Τα 10 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχουν 50 mg οξαλιπλατίνης. Τα 20 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχουν 100 mg οξαλιπλατίνης.

Τα 40 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχουν 200 mg οξαλιπλατίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο υγρό.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Η οξαλιπλατίνη σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη (5-FU) και φυλλινικό οξύ (FA) ενδείκνυται ως:

* Επικουρική θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου σταδίου ΙΙΙ (Dukes’ C) μετά την ολική εκτομή πρωτοπαθούς όγκου
* Θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού
  1. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η παρασκευή ενέσιμων διαλυμάτων κυταροτοξικών παραγόντων πρέπει να πραγματοποιείται από εκπαιδευμένο και ειδικευμένο προσωπικό με γνώση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται, σε συνθήκες που διασφαλίζουν την ακεραιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος, την προστασία του περιβάλλοντος και κυρίως την προστασία του προσωπικού που χειρίζεται τα φάρμακα, σε συμφωνία με τους κανονισμούς του νοσοκομείου. Απαιτείται ένας χώρος παρασκευής αποκλειστικά γι´ αυτόν το σκοπό. Απαγορεύεται το κάπνισμα, το φαγητό ή το ποτό σε αυτό το χώρο.

Δοσολογία

ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Η συνιστώμενη δόση οξαλιπλατίνης στην επικουρική θεραπεία είναι 85 mg/m2 ενδοφλεβίως επαναλαμβανόμενη κάθε 2 εβδομάδες για 12 κύκλους (6 μήνες).

Η συνιστώμενη δοσολογία για την οξαλιπλατίνη στην αγωγή του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού είναι 85 mg/m2 ενδοφλεβίως, επαναλαμβανόμενη κάθε δύο εβδομάδες έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη-αποδεκτής τοξικότητας.

Η χορηγούμενη δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ανεκτικότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

**Η οξαλιπλατίνη πρέπει πάντα να χορηγείται πριν από τις φθοριοπυριμιδίνες, π.χ. 5 φθοριοουρακίλη (5-FU).**

Η οξαλιπλατίνη χορηγείται σε ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 2 έως 6 ωρών σε 250 έως 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5% (50 mg/ml), έτσι ώστε να επιτευχθεί συγκέντρωση μεταξύ 0,2 mg/ml και 0,70 mg/ml. Το 0,70 mg/ml είναι η υψηλότερη συγκέντρωση στην κλινική πρακτική για δόση οξαλιπλατίνης 85 mg/m2.

Η οξαλιπλατίνη έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως σε συνδυασμό με σχήματα βασισμένα σε συνεχή έγχυση 5-φθοριοουρακίλης (5-FU). Για το θεραπευτικό σχήμα επαναλαμβανόμενων δόσεων ανά δύο εβδομάδες χρησιμοποιήθηκαν σχήματα 5-φθοριοουρακίλης (5-FU) που συνδύαζαν εφ’ άπαξ ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση και συνεχή έγχυση.

Ειδικές κατηγορίες ασθενών

*- Νεφρική δυσλειτουργία*

Η οξαλιπλατίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η συνιστώμενη δόση οξαλιπλατίνης είναι 85 mg/m2 (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

*- Ηπατική ανεπάρκεια*

Σε μία κλινική μελέτη φάσης Ι που συμπεριέλαβε ασθενείς με διάφορα στάδια ηπατικής δυσλειτουργίας, η συχνότητα και η σοβαρότητα των ηπατοχολικών διαταραχών φαίνεται να σχετίζεται με την εξελιγμένη νόσο και με τις παθολογικές τιμές των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας στην έναρξη της θεραπείας. Δεν έγιναν ειδικές ρυθμίσεις στη δοσολογία σε ασθενείς με μη-φυσιολογικές τιμές των μετρήσεων ηπατικής λειτουργίας κατά την κλινική ανάπτυξη του προϊόντος.

*- Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση των περιστατικών σοβαρής τοξικότητας, όταν η οξαλιπλατίνη χορηγήθηκε σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με την 5-φθοριοουρακίλη (5-FU) σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Επομένως, δεν απαιτείται ειδική προσαρμογή της δοσολογίας για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

*- Παιδιατρικοί ασθενείς*

Δεν υπάρχει σχετική ένδειξη για χρήση της οξαλιπλατίνης σε παιδιά. Η αποτελεσματικότητα της οξαλιπλατίνης ως μονοθεραπεία σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με συμπαγείς όγκους δεν έχει τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Η οξαλιπλατίνη χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση.

Η χορήγηση της οξαλιπλατίνης δεν απαιτεί περαιτέρω ενυδάτωση.

Η οξαλιπλατίνη όταν αραιωθεί σε 250 έως 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5% (50 mg/ml) ώστε να επιτευχθεί μια συγκέντρωση όχι μικρότερη των 0,2 mg/ml πρέπει να εγχέεται είτε μέσω μιας κεντρικής φλεβικής οδού ή περιφερικής φλέβας σε διάστημα 2 έως 6 ωρών. Η έγχυση της οξαλιπλατίνης πρέπει πάντα να προηγείται εκείνης της 5-φθοριοουρακίλης (5-FU).

Σε περίπτωση εξαγγείωσης, η χορήγηση πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Οδηγίες χρήσης

Η οξαλιπλατίνη πρέπει να αραιώνεται πριν τη χρήση. Μόνο διάλυμα αραίωσης γλυκόζης 5% (50 mg/ml) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αραίωση του πυκνού διαλύματος προς έγχυση (βλ. παράγραφο 6.6).

**4.3 Αντενδείξεις**

Η οξαλιπλατίνη αντενδείκνυται σε:

* ασθενείς με γνωστό ιστορικό υπερευαισθησίας στην οξαλιπλατίνη
* γυναίκες σε γαλουχία
* ασθενείς που έχουν μυελοκαταστολή πριν τον πρώτο κύκλο θεραπείας, όπως δείχνουν μετρήσεις ουδετερόφιλων <2x109/l και/ή αριθμού αιμοπεταλίων <100x109/l κατά την έναρξη της θεραπείας
* ασθενείς με περιφερική αισθητική νευροπάθεια, με λειτουργικές διαταραχές πριν από την έναρξη του πρώτου κύκλου θεραπείας
* ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2).

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η οξαλιπλατίνη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε εξειδικευμένα ογκολογικά τμήματα καιπρέπεινα χορηγείται μόνο κάτω από την επίβλεψη έμπειρου ογκολόγου.

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Οι ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες αντιδράσεις ενώ η δόση να προσαρμόζεται ανάλογα με την τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.2).

*Αντιδράσεις υπερευαισθησίας*

Ειδική παρακολούθηση πρέπει να εξασφαλίζεται για τους ασθενείς με ιστορικό αλλεργικών εκδηλώσεων σε άλλα προϊόντα που περιέχουν λευκόχρυσο. Σε περίπτωση εμφάνισης αναφυλακτικών εκδηλώσεων, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αρχίσει κατάλληλη συμπτωματική αγωγή. Η επαναχορήγηση της οξαλιπλατίνης σε αυτούς τους ασθενείς αντενδείκνυται. Διασταυρούμενες αντιδράσεις, μερικές φορές θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί με όλα τα παράγωγα λευκοχρύσου.

Σε περίπτωση εξαγγείωσης της οξαλιπλατίνης, η έγχυση πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να αρχίζει η συνήθης, τοπική, συμπτωματική θεραπεία.

*Νευρολογικά συμπτώματα*

Η νευρολογική τοξικότητα της οξαλιπλατίνης πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά, ιδιαίτερα εάν συγχορηγείται με άλλα φάρμακα, με ειδική νευρολογική τοξικότητα. Μια νευρολογική εξέταση πρέπει να πραγματοποιείται πριν από κάθε χορήγηση και στη συνέχεια περιοδικά.

Για ασθενείς που αναπτύσσουν οξεία λαρυγγοφαρυγγική δυσαισθησία (βλ. παράγραφο 4.8), κατά τη διάρκεια ή εντός ωρών μετά από τη δίωρη έγχυση, η επόμενη έγχυση οξαλιπλατίνης πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 6 ωρών.

Περιφερική νευροπάθεια

Εάν εμφανιστούν νευρολογικά συμπτώματα (παραισθησία, δυσαισθησία), η προσαρμογή της δοσολογίας της οξαλιπλατίνης που συνιστάται πρέπει να γίνεται ανάλογα με τη διάρκεια και με τη σοβαρότητα αυτών των συμπτωμάτων:

- Εάν τα συμπτώματα διαρκούν περισσότερο από 7 ημέρες και είναι ενοχλητικά, η επόμενη δόση της οξαλιπλατίνης πρέπει να μειωθεί από 85 σε 65 mg/m2 (θεραπεία μεταστατικού καρκίνου) ή 75 mg/m2 (επικουρική θεραπεία).

- Εάν η παραισθησία χωρίς λειτουργικές βλάβες διαρκεί μέχρι τον επόμενο κύκλο, η επόμενη δόση της οξαλιπλατίνης πρέπει να μειωθεί από 85 σε 65 mg/m2 (θεραπεία μεταστατικού καρκίνου) ή 75 mg/m2 (επικουρική θεραπεία).

- Εάν η παραισθησία με λειτουργικές βλάβες διαρκεί μέχρι τον επόμενο κύκλο, η χορήγηση της οξαλιπλατίνης πρέπει να διακοπεί.

- Εάν τα συμπτώματα αυτά βελτιώνονται μετά τη διακοπή της θεραπείας με οξαλιπλατίνη, μπορεί να εξεταστεί πάλι η συνέχιση της θεραπείας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν για την πιθανότητα επίμονων συμπτωμάτων περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας μετά το τέλος της θεραπείας. Τοπικές, μέτριου βαθμού, παραισθησίες ή παραισθησίες οι οποίες μπορεί να παρεμποδίζουν λειτουργικές δραστηριότητες μπορεί να επιμένουν μέχρι και 3 χρόνια μετά τη διακοπή της αγωγής στην επικουρική θεραπεία.

*Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (RPLS)*

Περιπτώσεις Συνδρόμου Αναστρέψιμης Οπίσθιας Λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΣΑΟΛ, επίσης γνωστό ως Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας [PRES] έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν οξαλιπλατίνη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Το ΣΑΟΛ είναι μια σπάνια, αναστρέψιμη, ταχέως εξελισσόμενη νευρολογική πάθηση που μπορεί να περιλαμβάνει επιληπτικούς σπασμούς, υπέρταση, κεφαλαλγία, σύγχυση, τύφλωση και άλλες οπτικές και νευρολογικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.8). Η διάγνωση του RPLS βασίζεται στην επιβεβαίωση με την απεικόνιση του εγκεφάλου, κατά προτίμηση με μαγνητική τομογραφία (MRI).

*Ναυτία, έμετος, διάρροια, αφυδάτωση και αιματολογικές αλλοιώσεις*

Η γαστρεντερική τοξικότητα που εκδηλώνεται με ναυτία και έμετο, απαιτεί προφυλακτική και/ή θεραπευτική αντιεμετική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.8).

Αφυδάτωση, παραλυτικός ειλεός, εντερική απόφραξη, υποκαλιαιμία, μεταβολική οξέωση και νεφρική διαταραχή ενδέχεται να προκληθούν από σοβαρή διάρροια/έμετο, ιδιαίτερα όταν χορηγείται ο συνδυασμός οξαλιπλατίνης και 5-FU.

Εάν εμφανιστεί αιματολογική τοξικότητα (αριθμός ουδετερόφιλων <1,5x109/l ή αριθμός αιμοπεταλίων <50x109/l), η χορήγηση του επόμενου κύκλου θεραπείας πρέπει να αναβληθεί μέχρι οι τιμές των αιματολογικών εξετάσεων επανέλθουν σε αποδεκτά επίπεδα. Θα πρέπει να πραγματοποιείται γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένου του διαφορικού τύπου των λευκοκυττάρων πριν την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε επόμενο κύκλο θεραπείας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται επαρκώς για τον κίνδυνο διάρροιας/εμέτου, βλεννογονίτιδας/στοματίτιδας και ουδετεροπενίας μετά από τη χορήγηση οξαλιπλατίνης/5-φθοριοουρακίλης (5-FU), ώστε να επικοινωνούν επειγόντως με το θεράποντα ιατρό τους για την κατάλληλη αντιμετώπισή τους.

Εάν εμφανιστεί βλεννογονίτιδα/στοματίτιδα με ή δίχως ουδετεροπενία, η επόμενη θεραπεία θα πρέπει να καθυστερήσει ωσότου οι καταστάσεις αυτές καταστούν Βαθμού 1 ή λιγότερο και/ή ο αριθμός των ουδετερόφιλων ανέλθει σε ≥1,5x109/l.

Για συγχορήγηση οξαλιπλατίνης με 5-φθοριοουρακίλη (5-FU) (με ή χωρίς φυλλινικό οξύ (FA)), απαιτούνται οι συνήθεις ρυθμίσεις της δοσολογίας για τις τοξικότητες που αφορούν στην 5-φθοριοουρακίλη (5-FU).

Εάν εμφανιστεί διάρροια Βαθμού 4, ουδετεροπενία Βαθμού 3-4 (αριθμός ουδετερόφιλων <1,0x109/l), θρομβοπενία Βαθμού 3-4 (αριθμός αιμοπεταλίων <50x109/l), η δόση της οξαλιπλατίνης πρέπει να μειώνεται από 85 σε 65 mg/m² (θεραπεία μεταστατικού καρκίνου) ή 75 mg/m2 (επικουρική θεραπεία), επιπροσθέτως με την οποιαδήποτε απαιτούμενη ελάττωση της δόσης της 5-FU.

*Αναπνευστικό*

Σε περίπτωση αναπνευστικών συμπτωμάτων άγνωστης αιτιολογίας, όπως μη-παραγωγικός βήχας, δύσπνοια, υποτρίζοντες ρόγχοι ή πνευμονικές διηθήσεις ορατές σε ακτινογραφία, η χορήγηση οξαλιπλατίνης θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου οι περαιτέρω λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων αποκλείσουν τη διάμεση πνευμονοπάθεια ή την πνευμονική ίνωση (βλέπε παράγραφο 4.8).

*Ηπατικό*

Σε περίπτωση μη-φυσιολογικών αποτελεσμάτων των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας ή πυλαίας υπέρτασης, που δε σχετίζεται προφανώς με ηπατικές μεταστάσεις, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πολύ σπάνιων περιπτώσεων φαρμακο-επαγόμενων ηπατικών αγγειακών διαταραχών.

*Κύηση*

Για χρήση σε εγκύους βλ. παράγραφο 4.6.

*Γονιμότητα*

Γονοτοξικότητα παρατηρήθηκε σε προκλινικές μελέτες με οξαλιπλατίνη. Επομένως, συστήνεται σε άνδρες ασθενείς υπό αγωγή με οξαλιπλατίνη να μην αποκτήσουν παιδί κατά τη διάρκεια και έως 6 μήνες μετά την αγωγή και να συμβουλευτούν σχετικά με τη διατήρηση του σπέρματος πριν την αγωγή διότι η οξαλιπλατίνη μπορεί να έχει δράση αντίθετη στη γονιμότητα, η οποία μπορεί να είναι μη-αναστρέψιμη.

Οι γυναίκες δεν πρέπει να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της αγωγής με οξαλιπλατίνη και θα πρέπει να χρησιμοποιήσουν μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.6).

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Σε ασθενείς που έλαβαν μία εφάπαξ δόση των 85 mg/m2 οξαλιπλατίνης, αμέσως πριν από τη χορήγηση της 5-φθοριοουρακίλης (5-FU), δεν παρατηρήθηκε κάποια αλλαγή στο επίπεδο έκθεσης στην 5-φθοριοουρακίλη (5-FU).

*In vitro* δεν έχει παρατηρηθεί κάποια σημαντική εκτόπιση της συνδεδεμένης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος οξαλιπλατίνης με τις ακόλουθες ουσίες: ερυθρομυκίνη, σαλικυλικά, γρανισετρόνη, πακλιταξέλη και βαλπροϊκό νάτριο.

**4.6 Kύηση και γαλουχία**

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για την ασφάλεια της χρήσης της σε εγκύους γυναίκες. Σε μελέτες σε πειραματόζωα παρατηρήθηκε αναπαραγωγική τοξικότητα. Επομένως, η οξαλιπλατίνη δε συστήνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά μέτρα. Η χρήση της οξαλιπλατίνης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από κατάλληλη ενημέρωση της ασθενούς ως προς τους κινδύνους για το έμβρυο και με τη συγκατάθεση της ασθενούς.

Κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα θα πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια και μετά τη διακοπή της αγωγής για 4 μήνες για τις γυναίκες και 6 μήνες για τους άνδρες.

Δεν έχει μελετηθεί η έκκριση στο μητρικό γάλα. Η γαλουχία αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξαλιπλατίνη.

Η οξαλιπλατίνη μπορεί να έχει δράση αντίθετη στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες της επίδρασης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Όμως, η αγωγή με οξαλιπλατίνη οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου ζάλης, ναυτίας και εμέτου και άλλα νευρολογικά συμπτώματα που επηρεάζουν το βάδισμα και την ισσοροπία και μπορεί να οδηγήσουν σε μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Ανωμαλίες της όρασης, ιδιαίτερα παροδική απώλεια της όρασης (αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας) μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα των ασθενών να οδηγούν και να χειρίζονται μηχανές. Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για την πιθανή επίδραση αυτών των συμβαμάτων στην ικανότητα να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της οξαλιπλατίνης σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA), ήταν γαστρεντερικές (διάρροια, ναυτία, έμετος και βλεννογονίτιδα), αιματολογικές (ουδετεροπενία, θρομβοπενία) και νευρολογικές (οξεία και δοσοαθροιστική περιφερική αισθητική νευροπάθεια). Συνολικά αυτά τα συμβάματα ήταν περισσότερο συχνά και σοβαρά με τη χορήγηση του συνδυασμού οξαλιπλατίνης και 5-φθοριοουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA), σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο του συνδυασμού 5-φθοριοουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA).

Οι συχνότητες που αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα προέρχονται από κλινικές μελέτες σε μεταστατική και επικουρική θεραπεία (έχοντας συμπεριλάβει 416 και 1108 ασθενείς αντίστοιχα στο θεραπευτικό σκέλος οξαλιπλατίνη + 5-φθοριοουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA)) και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Οι συχνότητες που εμφανίζονται σε αυτόν τον πίνακα ορίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100, <1/10), ασυνήθεις (≥1/1000, <1/100), σπάνιες (≥1/10000, <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10000), μη-γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Επιπλέον πληροφορίες δίνονται μετά τον πίνακα.

| **Κατηγορίες οργάνου συστήματος κατά MedDRA** | **Πολύ συχνές** | **Συχνές** | **Ασυνήθεις** | **Σπάνιες** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Έρευνες** | - Αύξηση ηπατικών ενζύμων - Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος  - Αύξηση χολερυθρίνης αίματος - Αύξηση γαλακτικής αφυδρογονάσης αίματος  - Αύξηση σωματικού βάρους (επικουρική θεραπεία) | - Αύξηση κρεατινίνης αίματος  - Μείωση σωματικού βάρους (θεραπεία μεταστατικού καρκίνου) |  |  |
| **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος\*** | - Αναιμία,  - Ουδετεροπενία  - Θρομβοπενία  - Λευκοπενία  - Λεμφοπενία | - Εμπύρετη ουδετεροπενία |  | **-** Ανοσοαλλεργική θρομβοπενία  - Αιμολυτική αναιμία |
| **Διαταραχές του νευρικού συστήματος\*** | - Περιφερική αισθητική νευροπάθεια  - Διαταραχή αισθητικότητας  - Δυσγευσία - Κεφαλαλγία | **-** Ζάλη - Κινητική νευρίτιδα  - Μηνιγγισμός |  | - Δυσαρθρία  - Αναστρέψιμη  οπίσθια λευκοεγκε-φαλοπάθεια (RPLS ή PRES) (βλ. παράγραφο 4.4) |
| **Οφθαλμικές διαταραχές** |  | - Επιπεφυκίτιδα  - Οπτική διαταραχή |  | **-** Παροδική ελάττωση της οπτικής οξύτητας  - Διαταραχές των οπτικών πεδίων  - Οπτική νευρίτιδα  - Παροδική απώλεια όρασης, αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας |
| **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου** |  |  | - Ωτοτοξικότητα | **-** Κώφωση |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου** | **-** Δύσπνοια  - Βήχας  - Επίσταξη | **-** Λόξυγκας  - Πνευμονική εμβολή |  | - Διάμεση πνευμονοπάθεια, μερικές φορές θανατηφόρος  - Πνευμονική ίνωση\*\* |
| **Διαταραχές του γαστρεντερικού\*** | - Ναυτία - Διάρροια  - Έμετος - Στοματίτιδα/ Βλεννογονίτιδα - Κοιλιακό άλγος  - Δυσκοιλιότητα | - Δυσπεψία - Γαστροοισοφα-γική παλινδρόμηση  - Γαστρεντερική αιμορραγία  - Αιμορραγία από το ορθό | - Ειλεός  - Εντερική απόφραξη | - Κολίτιδα περιλαμβανομένης της διάρροιας από C*lostridium difficile*  -Παγκρεατίτιδα |
| **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** |  | - Αιματουρία  - Δυσουρία - Διαταραχή της συχνότητας της ούρησης |  |  |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** | - Δερματική διαταραχή  - Αλωπεκία | - Δερματική αποφολίδωση (π.χ. σύνδρομο χειρός-ποδός)  - Ερυθηματώδες εξάνθημα  - Εξάνθημα  - Αυξημένη εφίδρωση  - Διαταραχές των ονύχων |  |  |
| **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** | - Οσφυαλγία | - Αρθραλγία - Σκελετικό άλγος |  |  |
| **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** | - Ανορεξία  - Υπεργλυκαιμία  - Υποκαλιαιμία  - ΥπΥπερνατριαιμία | **-** Αφυδάτωση | - Μεταβολική οξέωση |  |
| **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις\*** | **-** Λοίμωξη | - Ρινίτιδα  - Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού  - Ουδετεροπενική σήψη |  |  |
| **Αγγειακές διαταραχές** |  | - Αιμορραγία - Έξαψη - Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση - Υπέρταση |  |  |
| **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** | - Κόπωση - Πυρετός++ - Εξασθένιση - Άλγος - Αντίδραση στην θέση ένεσης+++ |  |  |  |
| **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος\*** | **-** Αλλεργία/ αλλεργική αντίδραση+ |  |  |  |
| **Ψυχιατρικές διαταραχές** |  | - Κατάθλιψη  - Αϋπνία | **-** Νευρικότητα |  |

\* Βλέπε λεπτομερή περιγραφή στην παρακάτω παράγραφο.

\*\* Βλέπε παράγραφο 4.4.

+ Πολύ συχνές αλλεργίες/αλλεργικές αντιδράσεις, που εμφανίζονται κυρίως κατά τη διάρκεια της έγχυσης, ορισμένες φορές θανατηφόρες.

Συχνές αλλεργικές αντιδράσεις περιλαμβάνουν δερματικό εξάνθημα, (ιδιαίτερα κνίδωση, επιπεφυκίτιδα και ρινίτιδα. Συχνές αναφυλακτικές ή αναφυλακτοειδούς τύπου αντιδράσεις, περιλαμβάνουν το βρογχόσπασμο, αγγειοοίδημα, υπόταση, αίσθημα θωρακικού άλγους και αναφυλακτική καταπληξία.

++ Πολύ συχνές: πυρετός, ρίγη (τρόμος), είτε λοιμώδους αιτιολογίας (συνοδευόμενος ή όχι από εμπύρετη ουδετεροπενία) είτε πιθανώς που οφείλεται σε ανοσολογικό μηχανισμό.

+++ Αντιδράσεις στη θέση ένεσης περιλαμβανομένων του τοπικού άλγους, της ερυθρότητας, του οιδήματος και της θρόμβωσης έχουν αναφερθεί. Η εξαγγείωση ενδέχεται επίσης να προκαλέσει τοπικό άλγος και φλεγμονή που μπορεί να είναι σοβαρά και να οδηγήσουν στην εμφάνιση επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένης της νέκρωσης, ιδιαίτερα όταν η οξαλιπλατίνη εγχέεται σε περιφερική φλέβα (βλ. παράγραφο 4.4).

**Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματο**ς

**Συχνότητα εμφάνισης ανά ασθενή (%) και ανά Βαθμό**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Οξαλιπλατίνη/**  **5-FU/FA**  **85 mg/m²**  κάθε 2 εβδομάδες | **Θεραπεία μεταστατικού καρκίνου** | | | **Επικουρική θεραπεία** | | |
|  | Όλοι οι Βαθμοί | Βαθμού 3 | Βαθμού 4 | Όλοι οι Βαθμοί | Βαθμού 3 | Βαθμού 4 |
| Αναιμία | 82,2 | 3 | <1 | 75,6 | 0,7 | 0,1 |
| Ουδετεροπενία | 71,4 | 28 | 14 | 78,9 | 28,8 | 12,3 |
| Θρομβοπενία | 71,6 | 4 | <1 | 77,4 | 1,5 | 0,2 |
| Εμπύρετη ουδετεροπενία | 5,0 | 3,6 | 1,4 | 0,7 | 0,7 | 0,0 |
| Ουδετεροπενική σήψη | 1,1 | 0,7 | 0,4 | 1,1 | 0,6 | 0,4 |

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία με άγνωστη συχνότητα

Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο

**Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**

**Συχνότητα εμφάνισης των αλλεργικών αντιδράσεων ανά ασθενή (%) και ανά Βαθμό**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Οξαλιπλατίνη/ 5-FU/FA**  **85 mg/m²** κάθε 2 εβδομάδες | **Θεραπεία μεταστατικού καρκίνου** | | | **Επικουρική θεραπεία** | | |
|  | Όλοι οι Βαθμοί | Βαθμού 3 | Βαθμού 4 | Όλοι οι Βαθμοί | Βαθμού 3 | Βαθμού 4 |
| Αλλεργικές αντιδράσεις/ Αλλεργία | 9,1 | 1 | <1 | 10,3 | 2,3 | 0,6 |

**Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα της οξαλιπλατίνης είναι η νευρολογική. Αυτή συνίσταται σε αισθητική περιφερική νευροπάθεια που χαρακτηρίζεται από δυσαισθησία και/ή παραισθησία των άκρων με ή χωρίς κράμπες, οι οποίες συχνά πυροδοτούνται από το κρύο. Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται έως και στο 95% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία. Η διάρκεια αυτών των συμπτωμάτων που συνήθως υποχωρούν μεταξύ των κύκλων της θεραπείας, αυξάνεται με τον αριθμό των χορηγούμενων κύκλων.

Η εμφάνιση πόνου ή/και λειτουργικών διαταραχών είναι ενδείξεις, ανάλογα με τη διάρκεια των συμπτωμάτων, για την αναγκαιότητα προσαρμογής της δοσολογίας ή ακόμα και για τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4.).

Οι λειτουργικές διαταραχές αυτές συμπεριλαμβάνουν δυσκολίες στην εκτέλεση λεπτών κινήσεων και πιθανόν να προέρχονται από μια διαταραχή της αισθητικότητας. Ο κίνδυνος εμφάνισης εμμενόντων συμπτωμάτων για μία αθροιστική δόση των 850 mg/m2 (10 κύκλοι) είναι περίπου 10% και 20% είναι για μία αθροιστική δόση των 1.020 mg/m2 (12 κύκλοι).

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, τα νευρολογικά σημεία και συμπτώματα βελτιώνονται ή ανακτώνται πλήρως όταν διακόπτεται η θεραπεία. Στην επικουρική θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου, 6 μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής, το 87% των ασθενών δεν παρουσίασε καθόλου ή παρουσίασε ήπια συμπτώματα. Μετά από 3 χρόνια παρακολούθησης, περίπου 3% των ασθενών παρουσίασε είτε επιμένουσες τοπικές παραισθησίες ήπιας έντασης (2,3%) ή παραισθησίες που μπορεί να παρεμποδίζουν τις λειτουργικές δραστηριότητες (0,5%).

Οξείες νευραισθητικές εκδηλώσεις (βλ. παράγραφο 5.3) έχουν αναφερθεί. Εμφανίζονται εντός λίγων ωρών από τη χορήγηση και συχνά εκδηλώνονται με την έκθεση στο κρύο. Συνήθως εμφανίζονται ως παροδική παραισθησία, δυσαισθησία και υπαισθησία. Το οξύ σύνδρομο φαρυγγολαρυγγικής δυσαισθησίας εμφανίζεται σε 1% έως 2% των ασθενών και χαρακτηρίζεται από υποκειμενικό αίσθημα δυσφαγίας ή δύσπνοιας/αίσθημα πνιγμονής, χωρίς καμία αντικειμενική ένδειξη αναπνευστικής δυσφορίας (ούτε κυάνωση ούτε υποξία) ή λαρυγγόσπασμου ή βρογχόσπασμου (όχι εισπνευστικός ή εκπνευστικός συριγμός). Παρόλο που έχουν χορηγηθεί αντιισταμινικά και βρογχοδιασταλτικά στις περιπτώσεις αυτές, τα συμπτώματα αυτά είναι γρήγορα αναστρέψιμα ακόμα και χωρίς φαρμακευτική αγωγή. Η παράταση του χρόνου έγχυσης βοηθά στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης αυτού του συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4.4). Περιστασιακά έχουν αναφερθεί άλλα συμπτώματα που περιλαμβάνουν σπασμό της γνάθου/μυϊκούς σπασμούς/ακούσιες μυϊκές συσπάσεις/μυϊκές δεσμιδώσεις/μυόκλονο, μη-φυσιολογικό συντονισμό/μη-φυσιολογικό βάδισμα/αταξία/διαταραχές ισορροπίας, αίσθημα σύσφιξης του λαιμού ή του θώρακα/πίεση/δυσφορία/άλγος. Επιπλέον, δυσλειτουργίες κρανιακού νεύρου μπορεί να συσχετίζονται με τα προαναφερθέντα συμβάματα ή ακόμα να εμφανίζονται ως μεμονωμένο περιστατικό όπως πτώση, διπλωπία, αφωνία/δυσφωνία/βράγχος φωνής, που μερικές φορές περιγράφεται ως παράλυση των φωνητικών χορδών, μη-φυσιολογική αίσθηση της γλώσσας ή δυσαρθρία, που μερικές φορές περιγράφεται ως αφασία, νευραλγία τριδύμου/ άλγος προσώπου/άλγος οφθαλμού, ελάττωση της οπτικής οξύτητας, διαταραχές των οπτικών πεδίων.

Άλλα νευρολογικά συμπτώματα, όπως η δυσαρθρία, η απώλεια των εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών και του σήματος Lhermittes’s έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξαλιπλατίνη. Μεμονωμένες περιπτώσεις οπτικής νευρίτιδας έχουν αναφερθεί.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία με άγνωστη συχνότητα

Σπασμοί

**Διαταραχές του γαστρεντερικού**

**Συχνότητα εμφάνισης ανά ασθενή (%) και ανά Βαθμό**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Οξαλιπλατίνη/ 5-FU/FA**  **85 mg/m²** κάθε 2 εβδομάδες | **Θεραπεία μεταστατικού καρκίνου** | | | **Επικουρική θεραπεία** | | |
|  | Όλοι οι Βαθμοί | Βαθμού 3 | Βαθμού 4 | Όλοι οι Βαθμοί | Βαθμού 3 | Βαθμού 4 |
| Ναυτία | 69,9 | 8 | <1 | 73,7 | 4,8 | 0,3 |
| Διάρροια | 60,8 | 9 | 2 | 56,3 | 8,3 | 2,5 |
| Έμετος | 49,0 | 6 | 1 | 47,2 | 5,3 | 0,5 |
| Βλεννογονίτιδα/Στοματίτιδα | 39,9 | 4 | <1 | 42,1 | 2,8 | 0,1 |

Συνιστάται η πρόληψη ή/και θεραπεία με ισχυρό αντιεμετικό παράγοντα.

Αφυδάτωση, παραλυτικός ειλεός, εντερική απόφραξη, υποκαλιαιμία, μεταβολική οξέωση και νεφρική βλάβη ενδέχεται να προκληθούν από σοβαρή διάρροια/έμετο, ιδιαίτερα επί χορήγησης του συνδυασμού οξαλιπλατίνης με 5-φθοριουρακίλη (5-FU) (βλ. παράγραφο 4.4).

**Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων**

*Πολύ σπάνιες (<1/10000):*

Σύνδρομο κολποειδούς απόφραξης του ήπατος, επίσης γνωστό ως φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια, ή παθολογικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τέτοιου είδους ηπατικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής πελίωσης, της οζώδους αναγεννητικής υπερπλασίας και της περικολποειδούς ίνωσης. Οι κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να είναι πυλαία υπέρταση και/ή αυξημένες τρανσαμινάσες.

**Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών**

*Πολύ σπάνιες (<1/10000):*

Οξεία σωληναριακή νέκρωση, οξεία διάμεση νεφρίτιδα και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο της οξαλιπλατίνης. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, είναι αναμενόμενη η επιδείνωση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Θα πρέπει να αρχίσει η παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων και να χορηγείται συμπτωματική αγωγή.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, ενώσεις λευκοχρύσου

Κωδικός ATC: L01XA03

Η οξαλιπλατίνη είναι μία αντινεοπλασματική δραστική ουσία που ανήκει σε μια νέα κατηγορία παραγώγων λευκοχρύσου στα οποία το άτομο του λευκοχρύσου δημιουργεί σύμπλοκα με το 1,2-διαμινοκυκλοεξάνιο («DACH») και με μια οξαλική ομάδα.

Η οξαλιπλατίνη είναι ένα μονό εναντιομερές, το (*SP*-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamine-kN, kN'] [ethanedioato(2-)-kO1, kO2] platinum.

Η οξαλιπλατίνη επιδεικνύει ένα ευρύ φάσμα τόσο *in vitro* κυτταροτοξικότητας όσο και *in vivo* αντικαρκινικής δράσης, σε διάφορα συστήματα μοντέλων όγκων, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων του ανθρώπινου καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού. Η οξαλιπλατίνη επίσης εμφανίζει *in vitro* και *in vivo* δράση σε διάφορα μοντέλα ανθεκτικά στη σισπλατίνη.

Έχει παρατηρηθεί συνεργιστική κυτταροτοξική δράση σε συνδυασμό με την 5-φθοριοουρακίλη (5-FU), τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*.

Μελέτες του μηχανισμού δράσης της οξαλιπλατίνης, παρόλο που αυτό δεν έχει ακόμα πλήρως διευκρινιστεί, δείχνουν ότι τα ενυδατωμένα παράγωγα που προέρχονται από τη βιομετατροπή της οξαλιπλατίνης, αλληλεπιδρούν με το DNA σχηματίζοντας ενδο- και διακλωνικές διασταυρούμενες συνδέσεις, αναστέλλοντας με αυτό τον τρόπο τη σύνθεση του DNA, που έχει ως αποτέλεσμα την κυτταροτοξική και την αντικαρκινική δράση.

Σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου, η αποτελεσματικότητα της οξαλιπλατίνης (δοσολογία των 85 mg/m2 επαναλαμβανόμενη κάθε δύο εβδομάδες) σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA) αναφέρεται σε τρεις κλινικές μελέτες:

* Σε θεραπεία πρώτης γραμμής, κατά τη συγκριτική μελέτη, δύο σκελών, φάσης ΙΙΙ, EFC2962 , 420 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να τους χορηγείται είτε μονοθεραπεία 5-φθοριοουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA) (LV5FU2, N=210) είτε συνδυασμός οξαλιπλατίνης με 5-φθοριοουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA) (FOLFOX4, N=210).
* Σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, κατά την τριών σκελών συγκριτική μελέτη φάσης ΙΙΙ EFC4584 , , 821 ανθεκτικοί στο συνδυασμό ιρινοτεκάνης (CPT-11) + 5-φθοριοουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να τους χορηγείται είτε μονοθεραπεία 5-φθοριοουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA) (LV5FU2, N=275), είτε μονοθεραπεία οξαλιπλατίνης (N=275) ή συνδυασμό οξαλιπλατίνης με 5-φθοριοουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA) (FOLFOX4, N=271).
* Τέλος, κατά τη μη-ελεγχόμενη μελέτη φάσης ΙΙ EFC2964 συμπεριλήφθησαν ανθεκτικοί στη μονοθεραπεία 5-φθοριοουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA) ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν το συνδυασμό οξαλιπλατίνης και 5-φθοριοουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA) (FOLFOX4, Ν=57).

Οι δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η EFC2962 για τη θεραπεία πρώτης γραμμής και η EFC4584 για τους ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, κατέδειξαν έναν σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό ανταπόκρισης και μία παρατεταμένη, ελεύθερη εξέλιξης, επιβίωση (PFS)/χρόνο έως την εξέλιξη (TTP) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία 5-FU/FA.

Στη μελέτη EFC4584 που διεξήχθη σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και είναι ανθεκτικοί σε αυτή, η διαφορά στη διάμεση συνολική επιβίωση (OS) ανάμεσα στο συνδυασμό οξαλιπλατίνης και 5-φθοριοουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA) δεν είχε στατιστική σημαντικότητα

**Βαθμός ανταπόκρισης στη FOLFOX4 έναντι της LV5FU2**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **% βαθμός ανταπόκρισης (95% CI)**  **Ανάλυση πληθυσμού με πρόθεση προς θεραπεία (ITT), ανεξάρτητη ακτινολογικής επιθεώρησης** | **LV5FU2** | **FOLFOX4** | **Μονοθεραπεία οξαλιπλατίνης** |
| **Θεραπεία πρώτης γραμμής**  EFC2962 | 22  (16-27) | 49  (42-56) | ΔΕ\* |
| Αξιολόγηση ανταπόκρισης κάθε 8 εβδομάδες | Τιμή P = 0,0001 | |  |
| **Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία**  EFC4584  (ανθεκτικοί στο συνδυασμό  CPT-11 + 5-FU/FA) | 0,7  (0,0-2,7) | 11,1  (7,6-15,5) | 1,1  (0,2-3,2) |
| Αξιολόγηση ανταπόκρισης κάθε 6 εβδομάδες | Τιμή P < 0,0001 | |  |
| **Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία**  EFC2964  (ανθεκτικοί στο συνδυασμό 5-FU/FA)  Αξιολόγηση ανταπόκρισης κάθε 12 εβδομάδες | ΔΕ\* | 23  (13-36) | ΔΕ\* |

\* ΔΕ: Δεν εφαρμόζεται.

**Διάμεση ελεύθερη εξέλιξης επιβίωση (PFS) / Διάμεσος χρόνος έως την**

**εξέλιξη (TTP) FOLFOX4 έναντι LV5FU2**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Διάμεση PFS/TTP, Μήνες (95% CI)**  **Ανάλυση ITT, ανεξάρτητη ακτινολογικής επιθεώρησης** | **LV5FU2** | **FOLFOX4** | **Μονοθεραπεία οξαλιπλατίνης** |
| **Θεραπεία πρώτης γραμμής**  EFC2962 (PFS) | 6,0  (5,5-6,5) | 8,2  (7,2-8,8) | ΔΕ\* |
|  | Τιμή P log-rank = 0,0003 | |  |
| **Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία**  EFC4584 (TTP)  (ανθεκτικοί στο συνδυασμό  CPT-11 + 5-FU/FA) | 2,6  (1,8-2,9) | 5,3  (4,7-6,1) | 2,1  (1,6-2,7) |
|  | Τιμή P log-rank < 0,0001 | |  |
| **Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία**  EFC2964  (ανθεκτικοί στο συνδυασμό 5-FU/ FA) | ΔΕ\* | 5,1  (3,1-5,7) | ΔΕ\* |

\*ΔΕ: Δεν εφαρμόζεται.

**Διάμεση συνολική επιβίωση (OS) υπό FOLFOX4 έναντι LV5FU2**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Διάμεση OS, Μήνες (95% CI)**  **Ανάλυση ITT** | **LV5FU2** | **FOLFOX4** | **Μονοθεραπεία οξαλιπλατίνης** |
| **Θεραπεία πρώτης γραμμής**  EFC2962 | 14,7  (13,0-18,2) | 16,2  (14,7-18,2) | ΔΕ\* |
|  | Τιμή P log-rank = 0,12 | |  |
| **Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία**  EFC4584\*  (ανθεκτικοί στο συνδυασμό  CPT-11 + 5-FU/FA) | 8,8  (7,3-9,3) | 9,9  (9,1-10,5) | 8,1  (7,2-8,7) |
|  | Τιμή P log-rank = 0,09 | |  |
| **Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία**  EFC2964  (ανθεκτικοί στο συνδυασμό 5-FU/FA) | ΔΕ\* | 10,8  (9,3-12,8) | ΔΕ\* |

\*ΔΕ: Δεν εφαρμόζεται.

Σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία (EFC4584), οι οποίοι ήταν συμπτωματικοί κατά την έναρξη, μία μεγαλύτερη αναλογία των ασθενών που έλαβαν οξαλιπλατίνη/5-φθοριοουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA) εμφάνισαν σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα που σχετίζονται με τη νόσο σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν μόνο 5-φθοριοουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA) (27,7% έναντι 14,6%, p < 0,0033).

Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία (EFC2962), δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο θεραπευτικές ομάδες για οποιαδήποτε διάσταση της ποιότητας ζωής. Ωστόσο, οι βαθμολογίες στην ποιότητα ζωής ήταν γενικά καλύτερες στο σκέλος της θεραπείας ελέγχου για τη μέτρηση της γενικής κατάστασης της υγείας και του άλγους και χειρότερες στο σκέλος της οξαλιπλατίνης για ναυτία και έμετο.

Στην επικουρική θεραπεία, στην συγκριτική μελέτη φάσης ΙΙΙ MOSAIC (EFC3313) τυχαιοποιήθηκαν 2246 ασθενείς (899 σταδίου II/ Dukes’ B2 και 1.347 σταδίου III/ Dukes’ C) μετά την πλήρη εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου του καρκίνου του παχέος εντέρου είτε μόνο σε 5-FU/FA (LV5FU2 N=1123, B2/C = 448/675) ή στο συνδυασμό οξαλιπλατίνης και 5-FU/FA (FOLFOX 4 N =1.123, B2/C = 451/672)

**EFC 3313 3-χρόνια ελεύθερη νόσου επιβίωση (ITT ανάλυση)\* για το συνολικό πληθυσμό**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Θεραπευτικό σκέλος** | **LV5FU2** | **FOLFOX4** |
| **Εκατοστιαία ελεύθερη νόσου επιβίωση για 3 χρόνια (95% CI)** | 73,3  (70,6-75,9) | 78,7  (76,2-81,1) |
| **Λόγος επικινδυνότητας (95% CI)** | 0,76  (0,64-0,89) | |
| **Στρωματοποιημένη δοκιμασία log rank** | P=0,0008 | |

\* διάμεση παρακολούθηση μέχρι 44,2 μήνες (όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνται για τουλάχιστον 3 χρόνια)

Η μελέτη κατέδειξε ένα συνολικό σημαντικό πλεονέκτημα στην επιβίωση ελεύθερη νόσου για 3 χρόνια για το συνδυασμό οξαλιπλατίνης και 5-FU/FA (FOLFOX4) σε σχέση με το 5-FU/FA μόνο (LV5FU2).

**EFC 3313 3-χρόνια ελεύθερη νόσου επιβίωση (ITT ανάλυση)\* ανάλογα με το στάδιο της ασθένειας**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Στάδιο ασθενή** | **Στάδιο II**  **(** **Dukes’ B2)** | | **Στάδιο III**  **( Dukes’ C)** | |
| **Θεραπευτικό σκέλος** | LV5FU2 | FOLFOX4 | LV5FU2 | FOLFOX4 |
| **Εκατοστιαία ελεύθερη νόσου επιβίωση για 3 χρόνια (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) |
| **Λόγος επικινδυνότητας (95% CI)** | 0,79  (0,57-1,09) | | 0,75  (0,62-0,90) | |
| **Δοκιμασία Log-rank** | P=0,151 | | P=0,002 | |

\* διάμεση παρακολούθηση μέχρι 44,2 μήνες (όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνται για τουλάχιστον 3 χρόνια)

**Συνολική επιβίωση (ITT ανάλυση)**

Τη χρονική στιγμή της ανάλυσης της ελεύθερης νόσου επιβίωσης για 3 χρόνια, που ήταν και το κύριο καταληκτικό σημείο αξιολόγησης της μελέτης MOSAIC, το 85,1 % των ασθενών που ήταν στο σκέλος FOLFOX4 ήταν εν ζωή έναντι 83,8 % που ήταν στο σκέλος LV5FU2. Αυτό μεταφράζεται σε μία συνολική μείωση του κινδύνου θνησιμότητας της τάξεως του 10% υπέρ του FOLFOX4 χωρίς επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας (λόγος επικινδυνότητας= 0,90).

Τα ποσοστά ήταν 92,2 % έναντι 92,4 % στην υποομάδα σταδίου ΙΙ (Dukes’ B2) (λόγος επικινδυνότητας= 1,01) και 80,4 % έναντι 78,1 % στην υποομάδα σταδίου ΙΙI (Dukes’ C) (λόγος επικινδυνότητας= 0,87), για το FOLFOX4 και το LV5FU2, αντίστοιχα.

Η οξαλιπλατίνη ως μονοθεραπεία έχει αξιολογηθεί σε παιδιατρικούς πληθυσμούς σε 2 μελέτες φάσης Ι (69 ασθενείς) και 2 μελέτες φάσης ΙΙ (166 ασθενείς). Συνολικά, υποβλήθηκαν σε θεραπεία 235 παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 7 μηνών – 22 χρονών) με συμπαγείς όγκους. Η αποτελεσματικότητα της οξαλιπλατίνης ως μονοθεραπεία στους παιδιατρικούς πληθυσμούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία δεν τεκμηριώθηκε. Η εισαγωγή ασθενών και στις δύο μελέτες φάσης ΙΙ, διακόπηκε λόγω μη ανταπόκρισης του όγκου.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική των διαφόρων δραστικών παραγώγων δεν έχει προσδιορισθεί μεμονωμένα. Η φαρμακοκινητική του υπερδιηθήσιμου λευκοχρύσου, που είναι το μίγμα όλων των μη-δεσμευμένων, δραστικών και αδρανών τύπων λευκοχρύσου, μετά από δίωρη έγχυση οξαλιπλατίνης 130 mg/m2 κάθε τρεις εβδομάδες για 1 έως 5 κύκλους και οξαλιπλατίνη 85 mg/m2 κάθε δύο εβδομάδες για 1 έως 3 θεραπευτικούς κύκλους, είναι η ακόλουθη:

**Σύνοψη των Εκτιμήσεων των Φαρμακοκινητικών Παραμέτρων του Λευκοχρύσου Υπερδιηθήματος Μετά από Πολλαπλές Δόσεις Οξαλιπλατίνης των 85 mg/m2 Κάθε Δύο Εβδομάδες ή των 130 mg/m2 Κάθε Τρεις Εβδομάδες**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Δόση** | **Cmax** | **AUC0-48** | **AUC** | **t1/2α** | **t1/2β** | **t1/2γ** | **Vss** | **CL** |
|  | **μg/mL** | **μg.h/mL** | **μg.h/mL** | **h** | **h** | **h** | **L** | **L/h** |
| **85 mg/m2**  Μέση τιμή | 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**  Μέση τιμή | 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 |

Ο μέσος όρος για τα AUC0-48 και Cmax υπολογίσθηκαν κατά τον 3ο κύκλο (85 mg/m2) ή κατά τον 5ο κύκλο (130 mg/m2).

Ο μέσος όρος των AUC, Vss και CL υπολογίσθηκαν κατά τον 1ο κύκλο.

Οι τιμές Cmax, AUC, AUC0-48, Vss και CL καθορίστηκαν από μη-διαμερισματική ανάλυση.

Οι τιμές t1/2α, t1/2β και t1/2γ καθορίστηκαν από διαμερισματική ανάλυση (συνδυασμός Κύκλων 1-3).

Στο τέλος της δίωρης έγχυσης, 15% του χορηγούμενου λευκοχρύσου ευρίσκεται στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ το υπόλοιπο 85% κατανέμεται ταχέως στους ιστούς ή απεκκρίνεται στα ούρα. Η μη-αναστρέψιμη σύνδεση με ερυθρά αιμοσφαίρια και με το πλάσμα, έχει σαν συνέπεια οι χρόνοι ημιζωής στις θέσεις σύνδεσης να είναι πολύ κοντά στο φυσιολογικό χρόνο ανανέωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και της λευκωματίνης του ορού. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση σε υπερδιήθημα πλάσματος μετά από χορήγηση 85 mg/m2 κάθε δύο εβδομάδες ή μετά από 130 mg/m2 κάθε τρεις εβδομάδες και η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε κατά τον πρώτο κύκλο στις θέσεις σύνδεσης. Η ενδο- και δι-ατομική μεταβλητότητα ήταν γενικά χαμηλή.

Η *in vitro* βιομετατροπή θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα μιας μη-ενζυμικής διάσπασης και δεν υπάρχει απόδειξη μεσολάβησης του κυτοχρώματος P450 στο μεταβολισμό του δακτυλίου του διαμινοκυκλοεξανίου (DACH).

Η οξαλιπλατίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα στον άνθρωπο και δεν ανιχνεύεται αδιάσπαστη δραστική ουσία στο υπερδιήθημα πλάσματος στο τέλος της δίωρης έγχυσης. Αρκετοί κυτταροτοξικοί μεταβολίτες, συμπεριλαμβανομένων και των μονοχλωρο-, διχλωρο- και διυδρο- DACH ενώσεων λευκοχρύσου, και ένας αριθμός αδρανών μεταβολιτών έχουν ανιχνευτεί στη συστηματική κυκλοφορία και σε αργότερα χρονικά σημεία.

Ο λευκόχρυσος, ως επί το πλείστον, αποβάλλεται στα ούρα με κάθαρση συνήθως εντός 48 ωρών μετά από τη χορήγηση. Μέχρι την 5η ημέρα, περίπου 54% της συνολικής δόσης αποβλήθηκε στα ούρα και <3% στα κόπρανα.

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας ως προς τη διάθεση της οξαλιπλατίνης μελετήθηκε σε ασθενείς με διαφόρων βαθμών νεφρική λειτουργία. Η οξαλιπλατίνη χορηγήθηκε σε δόση των 85 mg/m2 στην ομάδα ελέγχου με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης > 80 ml/min, n=12), καθώς και σε ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης = 50-80 ml/min, n= 13) και μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης = 30-49 ml/min, n=11) νεφρική δυσλειτουργία και σε δόση των 65 mg/m2 σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min, n=5). Η διάμεση έκθεση ήταν 9, 4, 6 και 3 κύκλοι, αντίστοιχα, ενώ τα δεδομένα φαρμακοκινητικής στον κύκλο 1 έχουν ληφθεί από 11, 13, 10 και 4 ασθενείς, αντίστοιχα.

Υπήρξε μια αύξηση στην AUC του λευκοχρύσου του υπερδιηθήματος πλάσματος (PUF), στην AUC/ δόση και μια μείωση της ολικής και της νεφρικής κάθαρσης και της Vss όσο αυξανόταν η νεφρική δυσλειτουργία, ειδικά στη (μικρή) ομάδα των ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία: οι σημειακές εκτιμήσεις (90% CI ) των υπολογισθέντων μέσων αναλογιών AUC/δόση έναντι φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας ανά νεφρική κατάσταση ήταν 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3.01) και 4,81 (3,49, 6,64) για τους ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, αντίστοιχα.

Η αποβολή της οξαλιπλατίνης σχετίζεται σημαντικά με την κάθαρση κρεατινίνης. Η ολική κάθαρση του λευκοχρύσου του υπερδιηθήματος πλάσματος (PUF) ήταν, αντίστοιχα, 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) και 0,21 (0,15, 0,29) και για τη Vss, αντίστοιχα 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) και 0,27 (0,20, 0,36) για τους ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, αντίστοιχα. Η ολική κάθαρση του λευκοχρύσου υπερδιηθήματος πλάσματος (PUF) συνεπώς μειώθηκε αντίστοιχα κατά 26% σε ήπια, 57% σε μέτρια και 79% σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία.

Η νεφρική κάθαρση του λευκοχρύσου PUF ήταν μειωμένη σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας κατά 30% σε ήπια, 65% σε μέτρια και 84% σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία.  
  
Σημειώθηκε αύξηση στο βήτα χρόνο ημίσειας ζωής του λευκοχρύσου PUF με την αύξηση του βαθμού νεφρικής ανεπάρκειας, κυρίως στην ομάδα σοβαρού βαθμού. Παρά το μικρό αριθμό ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, τα δεδομένα αυτά εγείρουν ανησυχία για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη συνταγογράφηση της οξαλιπλατίνης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα όργανα στόχος που αναγνωρίσθηκαν στις προκλινικές μελέτες (ποντίκια, αρουραίοι, σκύλοι ή/και πίθηκοι), σε μελέτες χορήγησης μίας και πολλαπλών δόσεων, συμπεριλάμβαναν το μυελό των οστών, το γαστρεντερικό σύστημα, τα νεφρά, τους όρχεις, το νευρικό σύστημα και την καρδιά. Οι περιπτώσεις τοξικότητας των οργάνων-στόχος που παρατηρήθηκαν στα ζώα εκτός της καρδιοτοξικότητας, συμφωνούν με εκείνες που παρατηρήθηκαν με άλλα φάρμακα που περιείχαν λευκόχρυσο καθώς και με κυτταροτοξικά φάρμακα, που καταστρέφουν το DNA, και που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων μορφών καρκίνου στον άνθρωπο. Επιπτώσεις στην καρδιά εμφανίσθηκαν μόνο στους σκύλους και περιελάμβαναν ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές με θανατηφόρα κοιλιακή μαρμαρυγή. Η καρδιοτοξικότητα θεωρείται ειδική στους σκύλους όχι μόνο γιατί παρατηρήθηκε μόνο σ’ αυτούς αλλά και επειδή δόσεις παρόμοιες με εκείνες που έδωσαν τη θανατηφόρα καρδιοτοξικότητα στους σκύλους (150 mg/m2) ήταν καλά ανεκτές από τους ανθρώπους. Προκλινικές μελέτες που χρησιμοποίησαν αισθητηριακούς νευρώνες επίμυων υποδηλώνουν ότι τα οξέα νευροαισθητικά συμπτώματα που σχετίζονται με τη χορήγηση οξαλιπλατίνης ενδέχεται να ενέχονται σε μία αλληλεπίδραση με εξαρτώμενους από τη διαφορά δυναμικού διαύλους Na+.

Η οξαλιπλατίνη ήταν μεταλλαξιογόνος και κλαστογόνος σε δοκιμασίες κυττάρων των θηλαστικών και παρουσιάζει θανατηφόρα εμβρυοτοξικότητα σε αρουραίους. Η οξαλιπλατίνη θεωρείται πιθανόν καρκινογόνος, αν και σχετικές μελέτες δεν έχουν διεξαχθεί.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Ύδωρ για ενέσιμα

**6.2 Ασυμβατότητες**

Το αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στην ίδια φιάλη έγχυσης ή γραμμή έγχυσης. Η οξαλιπλατίνη μπορεί να συγχορηγηθεί με φυλλινικό οξύ (FA) μέσω μίας γραμμής Υ και ακολουθώντας τις οδηγίες χρήσης που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

* ΝΑ ΜΗΝ αναμιγνύεται με αλκαλικά φαρμακευτικά προϊόντα ή διαλύματα, ιδιαίτερα με 5-φθοριοουρακίλη (5-FU), παρασκευάσματα φυλλινικού οξέος (FA) που περιέχουν τρομεταμόλη ως έκδοχο και άλατα τρομεταμόλης άλλων δραστικών ουσιών. Τα αλκαλικά φαρμακευτικά προϊόντα ή διαλύματα μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά τη σταθερότητα της οξαλιπλατίνης (βλ. παράγραφο 6.6).
* ΝΑ ΜΗΝ αραιώνεται η οξαλιπλατίνη με διάλυμα φυσιολογικού ορού ή άλλα διαλύματα που περιέχουν ιόντα χλωρίου (συμπεριλαμβανομένων των χλωριδίων του ασβεστίου, καλίου ή νατρίου).
* ΝΑ ΜΗΝ αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στην ίδια φιάλη έγχυσης ή γραμμή έγχυσης (βλ. παράγραφο 6.6 για τις οδηγίες που αφορούν στην ταυτόχρονη χορήγηση με φυλλινικό οξύ (FA)).
* ΝΑ ΜΗ χρησιμοποιείται εξοπλισμός έγχυσης που περιέχει αλουμίνιο.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

Μετά την αραίωση σε διάλυμα γλυκόζης 5% (50 mg/ml), η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει τεκμηριωθεί για 48 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C και για 24 ώρες σε θερμοκρασία 25°C.

Από μικροβιολογικής πλευράς, το διάλυμα έγχυσης πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος διατήρησης του διαλύματος κατά τη χρήση, και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δε θα πρέπει να είναι περισσότερο από 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C, εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγμένα και αξιολογημένα άσηπτες συνθήκες.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

10 ml πυκνό διάλυμα σε φιαλίδιο (τύπου Ι διαφανές γυάλινο) με πώμα από ελαστομερές βρωμοβουτύλιο.

20 ml πυκνό διάλυμα σε φιαλίδιο (τύπου Ι διαφανές γυάλινο) με πώμα από ελαστομερές βρωμοβουτύλιο.

40 ml πυκνό διάλυμα σε φιαλίδιο (τύπου Ι διαφανές γυάλινο) με πώμα από ελαστομερές βρωμοβουτύλιο.

Συσκευασία: κουτί του 1 φιαλιδίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Όπως και με τις άλλες δυνητικώς τοξικές ενώσεις, ο χειρισμός και η παρασκευή των διαλυμάτων οξαλιπλατίνης χρειάζεται προσοχή.

Οδηγίες χειρισμού

Ο χειρισμός αυτού του κυτταροτοξικού παράγοντα από το υγειονομικό προσωπικό απαιτεί τη λήψη κάθε δυνατής προφύλαξης, για να διασφαλιστεί η προστασία του χειριστή και του περιβάλλοντός του.

|  |
| --- |
| Η παρασκευή ενέσιμων διαλυμάτων κυτταροτοξικών παραγόντων πρέπει να πραγματοποιείται από εκπαιδευμένο και ειδικευμένο προσωπικό με γνώση των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται, σε συνθήκες που διασφαλίζουν την ακεραιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος, την προστασία του περιβάλλοντος και κυρίως την προστασία του προσωπικού που χειρίζεται τα φαρμακευτικά προϊόντα, σε συμφωνία με τους κανονισμούς του νοσοκομείου. Απαιτείται ένας χώρος παρασκευής αποκλειστικά γι΄ αυτό το σκοπό. Απαγορεύεται το κάπνισμα, το φαγητό ή το ποτό σε αυτό το χώρο.  Το προσωπικό πρέπει να έχει στη διάθεσή του κατάλληλα υλικά χειρισμού, κυρίως, ένδυμα με μακριά μανίκια, προστατευτικές μάσκες, καλύμματα κεφαλιού, προστατευτικά γυαλιά, αποστειρωμένα γάντια μίας χρήσης, προστατευτικά καλύμματα για το χώρο εργασίας, περιέκτες και σάκους συλλογής απορριμμάτων.  Ο χειρισμός των απεκκρίσεων και του εμέτου θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.  Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να προειδοποιούνται να αποφεύγουν το χειρισμό κυτταροτοξικών παραγόντων.  Κάθε σπασμένος περιέκτης πρέπει να αντιμετωπίζεται με τις ίδιες προφυλάξεις και να θεωρείται ως μολυσμένο απόβλητο. Τα μολυσμένα απόβλητα θα πρέπει να αποτεφρώνονται σε κατάλληλα επισημασμένους άκαμπτους περιέκτες. Ανατρέξτε παρακάτω στο κεφάλαιο «Απόρριψη».  Εάν πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ή διάλυμα έγχυσης οξαλιπλατίνης έρθει σε επαφή με το δέρμα, ξεπλύνετε αμέσως και σχολαστικά με άφθονο νερό.  Εάν πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ή διάλυμα έγχυσης οξαλιπλατίνης έρθει σε επαφή με τους βλεννογόνους, ξεπλύνετε αμέσως και σχολαστικά με άφθονο νερό***.*** |

Ειδικές προφυλάξεις κατά τη χορήγηση

* ΝΑ ΜΗ χρησιμοποιείται εξοπλισμός έγχυσης που περιέχει αλουμίνιο.
* ΝΑ ΜΗ χορηγείται αδιάλυτη.
* Μόνο διάλυμα προς έγχυση γλυκόζης 5% (50 mg/ml) να χρησιμοποιείται ως διάλυμα αραίωσης. ΝΑ ΜΗΝ αραιώνεται προς έγχυση με διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή διαλύματα που περιέχουν χλωριούχα.
* ΝΑ ΜΗΝ αναμιγνύεται με κάποιο άλλο φάρμακο στην ίδια φιάλη έγχυσης ή να χορηγείται ταυτόχρονα μέσω της ίδιας οδού έγχυσης.
* ΝΑ ΜΗΝ αναμιγνύεται με αλκαλικά φαρμακευτικά προϊόντα ή διαλύματα, ιδιαίτερα με 5-φθοριοουρακίλη (5-FU), παρασκευάσματα φυλλινικού οξέος (FA) που περιέχουν τρομεταμόλη ως έκδοχο και άλατα τρομεταμόλης άλλων δραστικών ουσιών. Τα αλκαλικά φαρμακευτικά προϊόντα ή διαλύματα μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά τη σταθερότητα της οξαλιπλατίνης.

Οδηγίες χρήσης με φυλλινικό οξύ (FA) (ως φυλλινικό ασβέστιο ή φυλλινικό νάτριο)

Η ενδοφλέβια έγχυση οξαλιπλατίνης 85 mg/m² σε 250 έως 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5% (50 mg/ml) χορηγείται ταυτόχρονα με ενδοφλέβια έγχυση φυλλινικού οξέος σε διάλυμα γλυκόζης 5% (50 mg/ml), σε διάστημα 2 έως 6 ωρών, με χρήση μίας γραμμής Y που τοποθετείται αμέσως πριν τη θέση της έγχυσης.

Αυτά τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα δε θα πρέπει να συνδυάζονται στην ίδια φιάλη έγχυσης. Το φυλλινικό οξύ δε θα πρέπει να περιέχει τρομεταμόλη ως έκδοχο και θα πρέπει να αραιώνεται χρησιμοποιώντας μόνο ισοτονικό διάλυμα γλυκόζης 5% (50 mg/ml) και όχι αλκαλικά διαλύματα ή διαλύματα χλωριούχου νατρίου ή διαλύματα που περιέχουν χλωριούχα.

Οδηγίες χρήσης με 5-φθοριοουρακίλη (5-FU)

Η οξαλιπλατίνη θα πρέπει να χορηγείται πάντοτε πριν από τις φθοριοπυριμιδίνες – δηλαδή την 5-φθοριοουρακίλη. Μετά τη χορήγηση της οξαλιπλατίνης, θα πρέπει να ξεπλένεται η γραμμή και στη συνέχεια να χορηγείται 5-φθοριοουρακίλη.

Για περισσότερες πληροφορίες σε σχέση με τα φαρμακευτικά προϊόντα που συνδυάζονται με την οξαλιπλατίνη, ανατρέξτε στην αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος του παρασκευαστή.

### Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ελέγξτε οπτικά το διάλυμα πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο τα διαυγή διαλύματα, χωρίς την παρουσία σωματιδίων.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι για μία μόνο χρήση. Κάθε ποσότητα πυκνού διαλύματος που δε χρησιμοποιήθηκε θα πρέπει να απορρίπτεται (βλ. παρακάτω κεφάλαιο «απόρριψη»).

Αραίωση πριν την ενδοφλέβια έγχυση

Αφαιρέστε την απαιτούμενη ποσότητα πυκνού διαλύματος από το φιαλίδιο και στη συνέχεια αραιώστε με 250 ml έως 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5% (50 mg/ml) για την επίτευξη συγκέντρωσης οξαλιπλατίνης μεταξύ τουλάχιστον 0,2 mg/ml και έως 0,7 mg/ml. Το εύρος συγκέντρωσης στο οποίο έχει καταδειχτεί η φυσικοχημική σταθερότητα της οξαλιπλατίνης είναι από 0,2 mg/ml έως 2,0 mg/ml.

Χορηγείστε με ενδοφλέβια έγχυση.

Μετά την αραίωση σε διάλυμα γλυκόζης 5% (50 mg/ml), η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει τεκμηριωθεί για 48 ώρες σε θερμοκρασία +2°C έως +8°C και για 24 ώρες σε θερμοκρασία +25 oC.

Από μικροβιολογικής πλευράς, το διάλυμα έγχυσης πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος διατήρησης του διαλύματος κατά τη χρήση, και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δε θα πρέπει να είναι περισσότερο από 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και αξιολογημένες άσηπτες συνθήκες.

Ελέγξτε οπτικά το διάλυμα πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο τα διαυγή διαλύματα, χωρίς την παρουσία σωματιδίων.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν είναι για μία μόνο χρήση. Κάθε ποσότητα διαλύματος προς έγχυση που δε χρησιμοποιήθηκε θα πρέπει να απορρίπτεται (βλ. παρακάτω κεφάλαιο «Απόρριψη»).

Μη χρησιμοποιείτε **ΠΟΤΕ** για την αραίωση διαλύματα που περιέχουν χλωριούχο νάτριο ή χλωριούχα.

Η συμβατότητα του διαλύματος προς έγχυση της οξαλιπλατίνης έχει ελεγχθεί με αντιπροσωπευτικά σετ χορήγησης με βάση το PVC.

Έγχυση

Η χορήγηση της οξαλιπλατίνης δεν απαιτεί προηγούμενη ενυδάτωση.

Η οξαλιπλατίνη αραιωμένη σε 250 έως 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5% (50 mg/ml) για την επίτευξη συγκέντρωσης όχι μικρότερης των 0,2 mg/ml θα πρέπει να εγχέεται μέσω είτε μίας κεντρικής φλεβικής γραμμής είτε μίας περιφερικής φλέβας σε διάστημα 2 έως 6 ωρών. Όταν η οξαλιπλατίνη χορηγείται μαζί με 5-φθοριοουρακίλη, η έγχυση οξαλιπλατίνης θα πρέπει να προηγείται της χορήγησης της 5-φθοριοουρακίλης.

Απόρριψη

Τα υπολείμματα του φαρμακευτικού προϊόντος, καθώς και όλα τα υλικά που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αραίωση και τη χορήγηση, θα πρέπει να καταστρέφονται σύμφωνα με τις συνήθεις διαδικασίες του νοσοκομείου που ισχύουν για τους κυτταροτοξικούς παράγοντες, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες διατάξεις που σχετίζονται με την αποκομιδή επικίνδυνων αποβλήτων.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**sanofi-aventis AEBE**

Λεωφ. Συγγρού 348 - Κτήριο Α΄

176 74 Καλλιθέα, Αθήνα

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 31/08/2006

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**