

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

OXALIPLATIN/HOSPIRA 5 mg/ml Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 5 mg οξαλιπλατίνης.
10 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 50 mg οξαλιπλατίνης.
20 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 100 mg οξαλιπλατίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1 “Κατάλογος εκδόχων”.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Διαυγές άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η οξαλιπλατίνη, σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη (5-FU) και φυλλινικό οξύ (FA), ενδείκνυται στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Επικουρική θεραπεία για τον καρκίνο του ορθού του παχέος εντέρου σταδίου III (Duke’s C) ύστερα από ολική αφαίρεση του αρχικού όγκου.
- Θεραπεία του μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η προετοιμασία ενέσιμων διαλυμάτων κυτταροτοξικών παραγόντων πρέπει να διεξάγεται από ειδικευμένο και εκπαιδευμένο προσωπικό με εμπειρία στη χρήση του προϊόντος, σε συνθήκες που εξασφαλίζουν την ακεραιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος, την προστασία του περιβάλλοντος και ιδιαίτερα την προστασία του προσωπικού που χειρίζεται τα φαρμακευτικά προϊόντα, σύμφωνα με την νοσοκομειακή τακτική. Απαιτεί μια περιοχή προετοιμασίας ειδικά για τον σκοπό αυτό. Απαγορεύεται να καπνίζετε, να τρώτε ή να πίνετε στην περιοχή αυτή (βλ. παρ. 6.6).

Δοσολογία

ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

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

Η συνιστώμενη δόση οξαλιπλατίνης στην θεραπεία του μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου είναι 85 mg/m² που χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση κάθε 2 εβδομάδες.

Η χορηγηθείσα δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ανεκτικότητα (βλ. παρ. 4.4).

Η οξαλιπλατίνη πρέπει πάντοτε να χορηγείται πριν από τις φθοροπυριμιδίνες – π.χ. 5-φθοριοουρακίλη (5-FU)

Η οξαλιπλατίνη χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 2 έως 6 ωρών σε 250 έως 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5% (50 mg/ml) ώστε να αποδώσει συγκέντρωση μεταξύ 0.2 mg/ml και 0.7 mg/ml. Η συγκέντρωση των 0.7 mg/ml είναι η υψηλότερη συγκέντρωση στην κλινική πρακτική για δόσεις οξαλιπλατίνης των 85 mg/m².

Η οξαλιπλατίνη χρησιμοποιήθηκε κυρίως σε συνδυασμό με συνεχόμενη έγχυση σχημάτων που περιείχαν 5-φθοριοουρακίλη. Για το πρόγραμμα θεραπείας των 2 εβδομάδων, χρησιμοποιήθηκε αγωγή που συνδύαζε 5-φθοριοουρακίλη με εφάπαξ και συνεχή έγχυση.

Ειδικοί πληθυσμοί

- Νεφρική δυσλειτουργία:

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση οξαλιπλατίνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παρ. 4.3).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει με τη συνήθη συνιστώμενη δόση (βλ. παρ. 4.4). Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

- Ηπατική δυσλειτουργία:

Μία μελέτη φάσης I που περιελάμβανε ασθενείς με διάφορα επίπεδα ηπατικής δυσλειτουργίας, συχνότητας και σοβαρότητας διαταραχών του ήπατος και των χοληφόρων, έδειξε ότι δεν σχετίζεται με την εξέλιξη της νόσου και τις μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς. Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης, δεν απαιτήθηκε ειδική προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας.

- Ηλικιωμένοι ασθενείς:

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση οξείας τοξικότητας όταν η οξαλιπλατίνη χορηγήθηκε ως παράγοντας μονοθεραπείας ή σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται ειδική προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Τρόπος χορήγησης

Η οξαλιπλατίνη χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση.

Η χορήγηση της οξαλιπλατίνης δεν απαιτεί υπερ-ενυδάτωση.

Η οξαλιπλατίνη που αραιώνεται σε 250 έως 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5% (50 mg/ml) ώστε να αποδώσει συγκέντρωση όχι μικρότερη των 0.2 mg/ml, πρέπει να εγχέεται είτε σε περιφερική ή σε κεντρική φλέβα κατά τη διάρκεια 2 έως 6 ωρών. Η έγχυση της οξαλιπλατίνης θα πρέπει πάντα να προηγείται της έγχυσης με 5-φθοριοουρακίλη.

Σε περίπτωση εξαγγείωσης, η χορήγηση θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Οδηγίες χρήσης:

Πρέπει να γίνεται περαιτέρω αραιώση της οξαλιπλατίνης πριν τη χρήση. Μόνο διάλυμα γλυκόζης 5% (50 mg/ml) ως διαλύτης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αραιώση του συμπυκνώματος για διάλυμα προς έγχυση (βλ. παρ. 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Η οξαλιπλατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Γνωστή υπερευαισθησία στην οξαλιπλατίνη ή στα έκδοχα.
- Είναι θηλάζουσες μητέρες
- Πάσχουν από μυελοκαταστολή πριν την έναρξη της πρώτης θεραπείας, όπως υποδεικνύει ο αριθμός ουδετερόφιλων $<2 \times 10^9/l$ και/ή ο αριθμός αιμοπεταλίων $<100 \times 10^9/l$.
- Περιφερική αισθητική νευροπάθεια με λειτουργική βλάβη πριν την έναρξη της πρώτης θεραπείας.
- Οξεία νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης $<30 \text{ ml/min}$).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η οξαλιπλατίνη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ειδικευμένα τμήματα ογκολογίας και να χορηγείται κάτω από την επίβλεψη ειδικευμένου ογκολόγου.

Λόγω ανεπαρκών στοιχείων για την ασφάλεια των ασθενών με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, η χορήγηση θα πρέπει να εξετάζεται μόνο ύστερα από κατάλληλη αξιολόγηση του οφέλους έναντι του κινδύνου για τον ασθενή. Στην περίπτωση αυτή, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η δόση να προσαρμόζεται ανάλογα με την τοξικότητα.

Οι ασθενείς με ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων σε ενώσεις πλατίνας θα πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση αλλεργικών συμπτωμάτων. Σε περίπτωση αναφυλακτικού τύπου αντίδρασης στην οξαλιπλατίνη, η έγχυση θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία. Η επαναχορήγηση οξαλιπλατίνης αντενδείκνυται.

Σε περίπτωση εξαγγείωσης, η έγχυση θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και θα πρέπει να ξεκινά η συνήθης τοπική συμπτωματική θεραπεία.

Νευρολογική τοξικότητα που προκαλείται από οξαλιπλατίνη θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά, ιδιαίτερα αν συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με συγκεκριμένη νευρολογική τοξικότητα. Θα πρέπει να διενεργείται νευρολογική εξέταση πριν από κάθε χορήγηση και περιοδικά μετέπειτα.

Για ασθενείς που αναπτύσσουν οξεία λαρυγγοφαρυγγική δυσαισθησία (βλ. παρ. 4.8), κατά τη διάρκεια ή στις ώρες που ακολουθούν τη δίωρη έγχυση, η επόμενη έγχυση με οξαλιπλατίνη θα πρέπει να διαρκεί 6 ώρες.

Εάν εμφανιστούν νευρολογικά συμπτώματα (παραισθησία, δυσαισθησία), η παρακάτω συνιστώμενη προσαρμογή της δοσολογίας οξαλιπλατίνης πρέπει να βασίζεται στη διάρκεια και σοβαρότητα αυτών των συμπτωμάτων:

- Εάν τα συμπτώματα διαρκούν περισσότερο από 7 ημέρες και είναι ενοχλητικά, η επόμενη δόση οξαλιπλατίνης θα πρέπει να μειωθεί από 85 σε 65 mg/m² (μεταστατικό σχήμα) ή 75 mg/m² (επικουρικό σχήμα).
- Εάν η παραισθησία, χωρίς λειτουργική βλάβη επιμένει έως τον επόμενο κύκλο, η επόμενη δόση οξαλιπλατίνης θα πρέπει να μειωθεί από 85 σε 65 mg/m² (μεταστατικό σχήμα) ή 75 mg/m² (επικουρικό σχήμα).
- Εάν η παραισθησία, με λειτουργική βλάβη, επιμένει έως τον επόμενο κύκλο, η θεραπεία με οξαλιπλατίνη θα πρέπει να διακοπεί.
- Εάν αυτά τα συμπτώματα βελτιωθούν μετά την διακοπή της θεραπείας με οξαλιπλατίνη, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο συνέχισης της θεραπείας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την πιθανότητα εμφάνισης επίμονων συμπτωμάτων περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας μετά το τέλος της θεραπείας. Τοπική ήπια παραισθησία ή παραισθησία η οποία επηρεάζει λειτουργικές δραστηριότητες μπορεί να επιμένουν έως και 3 χρόνια ύστερα από τη διακοπή της θεραπείας στο επικουρικό σχήμα.

Τοξικότητα από το γαστρεντερικό, η οποία εκδηλώνεται με συμπτώματα ναυτίας και έμετου,

δικαιολογεί προφυλακτική και / ή θεραπευτική αντιεμετική αγωγή (βλ. παρ. 4.8).

Αφυδάτωση, ειλεός παραλυτικός, εντερική απόφραξη, υποκαλαιμία, μεταβολική οξέωση και νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να προκληθούν λόγω σοβαρής διάρροιας / έμεση ιδιαίτερα κατά τον συνδυασμό οξαλιπλατίνης με 5-φθοριοουρακίλη.

Εάν παρατηρηθεί αιματολογική τοξικότητα (ουδετερόφιλα $<1.5 \times 10^9/l$ ή αιμοπετάλια $<50 \times 10^9/l$), η χορήγηση του επόμενου κύκλου θεραπείας θα πρέπει να αναβληθεί έως ότου τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων επιστρέψουν σε φυσιολογικά επίπεδα. Πρέπει να διεξαχθεί γενική εξέταση αίματος με λευκοκυτταρική διαφοροποίηση πριν την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε επακόλουθο κύκλο.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης διάρροιας / έμεση, βλεννογονίτιδας / στοματίτιδας και ουδετεροπενίας ύστερα από την χορήγηση οξαλιπλατίνης και 5-φθοριοουρακίλης, ώστε να επικοινωνήσουν άμεσα με τον θεράποντα ιατρό τους για κατάλληλη αντιμετώπιση. Εάν εμφανιστεί βλεννογονίτιδα / στοματίτιδα με ή χωρίς ουδετεροπενία, η επόμενη χορήγηση θεραπείας θα πρέπει να αναβληθεί έως ότου επέλθει ανάνηψη της βλεννογονίτιδας / στοματίτιδας στο βαθμό 1 ή μικρότερο και / ή έως ότου ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι $\geq 1.5 \times 10^9/l$.

Κατά τη συγχορήγηση οξαλιπλατίνης με 5-φθοριοουρακίλη (με ή χωρίς φυλλινικό οξύ), θα πρέπει να εφαρμόζεται η συνήθης προσαρμογή της δόσης για τοξικότητες που σχετίζονται με την 5-φθοριοουρακίλη.

Εάν παρουσιαστούν διάρροια βαθμού 4, ουδετεροπενία βαθμού 3-4 (ουδετερόφιλα $<1.0 \times 10^9/l$), θρομβοπενία βαθμού 3-4 (αιμοπετάλια $<50 \times 10^9/l$), η δόση οξαλιπλατίνης θα πρέπει να μειωθεί από 85 σε 65 mg/m² (μεταστατικό σχήμα) ή 75 mg/m² (επικυρικό σχήμα) επιπρόσθετα των οποιονδήποτε μειώσεων της δόσης της 5-φθοριοουρακίλης που απαιτούνται.

Σε περίπτωση ανεξήγητων αναπνευστικών συμπτωμάτων όπως μη-παραγωγικός βήχας, δύσπνοια, τρίζοντες ρόγχοι ή πνευμονική διήθηση από ακτινοθεραπεία, η οξαλιπλατίνη θα πρέπει να διακοπεί έως ότου περαιτέρω έλεγχος του αναπνευστικού αποκλείσει την πιθανότητα διάμεσης πνευμονοπάθειας ή πνευμονικής ίνωσης (βλ. παρ. 4.8).

Σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί το φάρμακο να σχετίζεται με ηπατικές, αγγειακές διαταραχές, όπως σε περίπτωση μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων κατά τον έλεγχο λειτουργίας του ήπατος ή πυλαίας υπέρτασης, η οποία προφανώς δεν σχετίζεται με μεταστάσεις στο ήπαρ.

Για χρήση σε εγκύους, βλέπε παρ. 4.6.

Σε προκλινικές μελέτες με οξαλιπλατίνη, παρατηρήθηκαν γονοτοξικές επιδράσεις. Για το λόγο αυτό, οι άντρες που βρίσκονται σε θεραπεία με οξαλιπλατίνη δεν θα πρέπει να τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια και 6 μήνες μετά τη θεραπεία με οξαλιπλατίνη και θα πρέπει να αναζητήσουν τη βοήθεια ειδικού, προκειμένου να αποθηκεύσουν το σπέρμα τους πριν την έναρξη της θεραπείας, διότι η οξαλιπλατίνη μπορεί να προκαλέσει στειρότητα, η οποία μπορεί να είναι μη-αντιστρέψιμη.

Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξαλιπλατίνη, δεν θα πρέπει να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και θα πρέπει να χρησιμοποιούν μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (βλ. παρ. 4.6).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε ασθενείς που έχουν λάβει μια δόση των 85 mg/m² οξαλιπλατίνης, αμέσως πριν τη χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης, δεν έχει παρατηρηθεί αλλαγή στο βαθμό έκθεσης στη 5-φθοριοουρακίλη.

In vitro, δεν έχει παρατηρηθεί σημαντική μεταβολή της σύνδεσης οξαλιπλατίνης σε πρωτεΐνες του

πλάσματος με τους παρακάτω παράγοντες: ερυθρομυκίνη, σαλικυλικά, γρανισεντρόνη, πακλιταξέλη και βαλπροϊκό νάτριο.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα επαρκή στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια της χρήσης του προϊόντος από έγκυες γυναίκες. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα, παρατηρήθηκε τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή. Επομένως, η οξαλιπλατίνη δε συνιστάται σε γυναίκες που κυοφορούν ή σε γυναίκες που μπορούν να τεκνοποιήσουν και δεν χρησιμοποιούν μέτρα αντισύλληψης.

Η ρήση της οξαλιπλατίνης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο ύστερα από την αξιολόγηση και τη συγκατάθεση του ασθενή για τον κίνδυνο του εμβρύου.

Κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια και μετά τη λήξη της θεραπείας για 4 μήνες για τις γυναίκες και 6 μήνες για τους άντρες.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την απέκκριση στο μητρικό γάλα. Ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της αγωγής με οξαλιπλατίνη.

Η οξαλιπλατίνη μπορεί να οδηγήσει σε στειρότητα (βλ. 4.4).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Παρόλα αυτά, η θεραπεία με οξαλιπλατίνη αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ζαλάδας, ναυτίας και έμετου, καθώς και άλλων νευρολογικών συμπτωμάτων που επηρεάζουν το βάδισμα και την ισορροπία και μπορεί να οδηγήσουν σε μικρού ή μετρίου βαθμού επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται κατά την χορήγηση οξαλιπλατίνης σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη / φυλλινικό οξύ (5-FU/FA) ήταν γαστρεντερικές (διάρροια, ναυτία, έμετος και βλεννογονίτιδα), αιματολογικές (ουδετεροπενία, θρομβοπενία) και νευρολογικές διαταραχές (οξεία και δοσο-αθροιστική περιφερική αισθητική νευροπάθεια). Γενικά, οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες ήταν πιο συχνές και σοβαρές όταν η οξαλιπλατίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με 5-FU/FA σε σχέση με τη χορήγηση 5-FU/FA μόνο.

Οι συχνότητες που αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα προέρχονται από κλινικές μελέτες σε μεταστατικό και επικουρικό σχήμα (και περιλάμβαναν 416 και 1108 ασθενείς αντίστοιχα που τους χορηγήθηκε οξαλιπλατίνη και 5-FU/FA) καθώς και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Οι συχνότητες στον παρακάτω πίνακα καθορίζονται σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $<1/10$), ασυνήθεις ($\geq 1/1,000$, $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$), πολύ σπάνιες ($\leq 1/10,000$) και άγνωστες (δεν μπορεί να γίνει εκτίμηση από τα υπάρχοντα στοιχεία).

Περαιτέρω πληροφορίες κατατίθενται μετά τον πίνακα.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Ασυνήθεις	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις*	-Λοιμώξεις	- Ρινίτιδα - Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού		

		<p>συστήματος</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ουδετεροπενική σηψαιμία -Ινώδη ουδετεροπενία 		
Αίμα και δυσλειτουργίες του λεμφικού συστήματος*	<ul style="list-style-type: none"> - Αναιμία - Ουδετεροπενία - Θρομβοπενία - Λευκοπενία - Λεμφοπενία 	<ul style="list-style-type: none"> -Εμπύρετη ουδετεροπενία 		<ul style="list-style-type: none"> -Αυτοάνοση θρομβοπενία -Αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*	-Αλλεργία/ αλλεργική αντίδραση ⁺			
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<ul style="list-style-type: none"> - Ανορεξία -Γλυκαιμικές μεταβολές - Υποκαλιαιμία - Νατρίαμικές μεταβολές 	- Αφυδάτωση	- Μεταβολική οξέωση	
Ψυχιατρικές διαταραχές		<ul style="list-style-type: none"> - Κατάθλιψη - Αϋπνία 	- Νευρική	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος*	<ul style="list-style-type: none"> -Περιφερική αισθητική νευροπάθεια -Διαταραχή αισθητικότητας - Δυσγευσία - Πονοκέφαλος 	<ul style="list-style-type: none"> -Ζάλη -Κινητική νευρίτιδα -Μηνιγγισμός 		Δυσαρθρία
Διαταραχές όρασης		<ul style="list-style-type: none"> - Επιπεφυκίτιδα -Ανώμαλη όραση 		<ul style="list-style-type: none"> - Παροδική μείωση της οπτικής οξύτητας -Διαταραχή οπτικού πεδίου -Οπτική νευρίτιδα
Διαταραχές ακοής και λαβυρίνθου			- Ωτοτοξικότητα	- Κώφωση
Αγγειακές διαταραχές		<ul style="list-style-type: none"> - Αιμορραγία - Έξαψη - Θρομβοφλεβίτιδα εν τω βάθει -Πνευμονική εμβολή 		

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	- Δύσπνοια - Βήχας	- Λόξυγκας		- Διάμεση πνευμονοπάθεια - Πνευμονική ίνωση **
Διαταραχές γαστρεντερικού συστήματος*	-Ναυτία -Διάρροια -Έμετος -Στοματίτιδα/ βλεννογονίτιδα, -Κοιλιακό Άλγος -Δυσκοιλιότητα	-Δυσπεψία -Γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση -Αιμορραγία του ορθού	- Ειλεός -Εντερική απόφραξη	- Κολίτιδα που περιλαμβάνει διάρροια από <i>Clostridium difficile</i>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	-Διαταραχή δέρματος - Αλωπεκία	-Απολέπιση δέρματος (π.χ. Σύνδρομο χειρός-ποδός) -Εξάνθημα, ερυθματώδες, -εξάνθημα -Αυξημένη εφίδρωση, -Διαταραχές ονύχων		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος	- Οσφυαλγία	- Αρθραλγία -Σκελετικός πόνος		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		- Δυσουρία -Μη φυσιολογική συχνότητα ούρησης - Αιματουρία		
Γενικές διαταραχές και διαταραχές του σημείου χορήγησης	- Κόπωση - Πυρετός ⁺⁺ - Εξασθένηση - Άλγος - Αντίδραση στο σημείο της ένεσης ⁺⁺⁺			

Παρακλινικές εξετάσεις	- Αύξηση των ηπατικών ενζύμων - Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος - Αύξηση χολερυθρίνης - Αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης του αίματος - Αύξηση βάρους (επικουρικό σχήμα)	-Αύξηση κρεατινίνης -Απώλεια βάρους (μεταστατικό σχήμα)		
-------------------------------	--	--	--	--

*Βλέπε αναλυτικά παρακάτω

** Βλέπε παρ. 4.4

+ Συχνές αλλεργικές αντιδράσεις όπως δερματικό εξάνθημα (ιδιαίτερα κνίδωση), επιπεφυκίτιδα, ρινίτιδα. Συχνές αναφυλακτικές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν βρογχόσπασμο, αγγειοοίδημα, υπόταση και αναφυλακτικό σοκ.

++ Πολύ συχνές: πυρετός, είτε από λοίμωξη (με ή χωρίς εμπύρετη ουδετεροπενία) ή μεμονωμένος πυρετός που προκαλείται από ανοσολογικό μηχανισμό.

+++ Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης όπως τοπικό άλγος, ερυθρότητα, οίδημα και θρόμβωση. Η εξαγγείωση μπορεί να οδηγήσει σε τοπικό άλγος και φλεγμονή που μπορεί να είναι σοβαρή και να οδηγήσει σε επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της νέκρωσης, ιδιαίτερα όταν η οξαλιπλατίνη εγχύεται μέσω περιφερικής φλέβας (βλ. κεφ. 4.4).

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10,000$):

Σύνδρομο απόφραξης ηπατικών κολποειδών, επίσης γνωστό ως φλεβοποφρακτική ηπατοπάθεια ή παθολογικές εκδηλώσεις οφειλόμενες σε δυσλειτουργία του ήπατος, περιλαμβάνοντας ηπατική πελίωση, οξώδης αναγεννητική υπερπλασία, περικολλοειδική ίνωση. Κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν πυλαία υπέρταση και/ή αύξηση των τρανσαμινασών.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10,000$):

Οξεία διάμεση νεφροπάθεια των ουροφόρων σωληναρίων που οδηγεί σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Αιματολογική τοξικότητα:

Περιστατικά ανά ασθενή (%), ανά βαθμό

Οξαλιπλατίνη και 5FU/FA 85 mg/m ² κάθε 2 εβδομάδες	Μεταστατικό σχήμα			Επικουρικό σχήμα		
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3	Βαθμός 4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3	Βαθμός 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 σηψαιμία	1.1	0.7	0.4	1.1	0.6	0.4

Τοξικότητα από το γαστρεντερικό:

Περιστατικά ανά ασθενή (%), ανά βαθμό

Οξαλιπλατίνη και 5FU/FA 85 mg/m ² κάθε 2 εβδομάδες	Μεταστατικό σχήμα			Επικουρικό σχήμα		
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3	Βαθμός 4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3	Βαθμός 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

Ενδείκνυται προφύλαξη και/ή θεραπεία με κατάλληλους αντι-εμετικούς παράγοντες.

Αφυδάτωση, παραλυτικός ειλεός, εντερική απόφραξη, υποκαλαιμία, μεταβολική οξέωση και νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να προκληθούν λόγω σοβαρής διάρροιας / έμεση ιδιαίτερα κατά τον συνδυασμό οξαλιπλατίνης με 5-φθοριοουρακίλη (βλ. παρ 4.4).

Νευρικό σύστημα:

Η δοδο-περιοριστική τοξικότητα της οξαλιπλατίνης είναι νευρολογική. Περιλαμβάνει περιφερική αισθητική νευροπάθεια που χαρακτηρίζεται από δυσαισθησία και/ή παραισθησία των άκρων με ή χωρίς κράμπες και που συχνά προκαλείται από το κρύο. Τα συμπτώματα αυτά παρουσιάζονται σε έως 95% των ασθενών που υπόκεινται σε θεραπεία. Η διάρκεια των συμπτωμάτων αυτών, που συνήθως υποτροπιάζουν μεταξύ των κύκλων θεραπείας, αυξάνεται με τον αριθμό των κύκλων θεραπείας.

Η έναρξη άλγους και/ή λειτουργικής διαταραχής είναι ενδείξεις, ανάλογα με τη διάρκεια των συμπτωμάτων, για προσαρμογή της δόσης ή ακόμα και για διακοπή της θεραπείας (βλ. παρ. 4.4).

Η λειτουργική διαταραχή περιλαμβάνει δυσκολίες στη διεξαγωγή λεπτών κινήσεων και είναι πιθανώς αποτέλεσμα βλάβης σε αισθητήριο όργανο. Ο κίνδυνος εμφάνισης επίμονων συμπτωμάτων με μια αθροιστική δόση των 850 mg/m² (10 κύκλοι) είναι περίπου 10% και 20% για μια αθροιστική δόση των 1020 mg/m² (12 κύκλοι).

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, οι νευρολογικές ενδείξεις και τα συμπτώματα βελτιώνονται ή υποχωρούν ολοκληρωτικά μετά τη διακοπή της θεραπείας. Στην επικουρική θεραπεία για τον καρκίνο παχέος εντέρου, 6 μήνες ύστερα από τη διακοπή της θεραπείας, 87% των ασθενών δεν είχαν ή είχαν ελαφρά συμπτώματα. Ύστερα από παρακολούθηση 3 χρόνων, περίπου το 3% των ασθενών παρουσίασε επίμονη τοπική παραισθησία μέτριας συχνότητας (2.3%) ή παραισθησία που επηρεάζει τις λειτουργικές δραστηριότητες (0.5%).

Έχουν αναφερθεί οξείες νευροαισθητικές εκδηλώσεις (βλ. παρ. 5.3). Εμφανίζονται μέσα σε λίγες ώρες ύστερα από τη χορήγηση και συνήθως εκδηλώνονται κατά την έκθεση στο κρύο. Συνήθως εμφανίζονται ως παροδική παραισθησία, δυσαισθησία και υποαισθησία. Το οξύ αυτό σύνδρομο φαρυγγολαρυγγικής δυσαισθησίας, συμβαίνει στο 1% με 2% των ασθενών και χαρακτηρίζεται από προσωπικό αίσθημα δυσφαγίας ή δύσπνοιας/ αίσθημα πνιγμονής, χωρίς καμία αντικειμενική ένδειξη αναπνευστικής δυσχέρειας (χωρίς κυάνωση ή υποξία) ή λαρυγγόσπασμο ή βρογχόσπασμο (χωρίς συριγμό ή δύσπνοια). Αν και στις περιπτώσεις αυτές χορηγούνται αντιισταμινικά και βρογχοδιασταλτικά φάρμακα, τα συμπτώματα είναι άμεσα αναστρέψιμα ακόμα και χωρίς τη χορήγηση θεραπείας. Παράταση της έγχυσης βοηθά στη μείωση της εκδήλωσης του συνδρόμου αυτού (βλ. παρ.

4.4). Περιστασιακά, άλλα συμπτώματα που έχουν εμφανιστεί περιλαμβάνουν σπασμούς της γνάθου/ μυϊκούς σπασμούς/ μυϊκές συσπάσεις – ακούσιες/ μυϊκές δεσμιδώσεις/ μυόκλωνος, μη φυσιολογικός συντονισμός/ μη φυσιολογικός βηματισμός/ αταξία/ διαταραχές της ισορροπίας, σφίξιμο του λαιμού ή του θώρακα/δυσανεξία/άλγος. Επιπλέον, η δυσλειτουργία του κρανιακού νεύρου ενδέχεται να συνδέεται ή να εμφανίζεται ως μεμονωμένο γεγονός όπως πτώση, διπλωπία, αφωνία/δυσφωνία, τραχύτητα φωνής συχνά περιγραφόμενη ως παράλυση των φωνητικών χορδών, μη φυσιολογική αίσθηση της γλώσσας ή δυσαρθρία, συχνά περιγραφόμενη ως αφασία/νευραλγία τριδύμου/άλγος προσώπου/άλγος οφθαλμού, ελάττωση της οπτικής οξύτητας, διαταραχές του οπτικού πεδίου.

Άλλα νευρολογικά συμπτώματα όπως δυσαρθρία, απώλεια των εν τω βάθει αντανακλαστικών των τενόντων και σημείο Lhermitte έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με οξαλιπλατίνη. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά οπτικής νευρίτιδας.

Αλλεργικές αντιδράσεις:

Περιστατικά ανά ασθενή (%), ανά βαθμό

Οξαλιπλατίνη και 5FU/FA 85 mg/m ² κάθε 2 εβδομάδες	Μεταστατικό Σχήμα			Επικουρικό Σχήμα		
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3	Βαθμός 4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3	Βαθμός 4
Αλλεργικές αντιδράσεις / Αλλεργία	9.1	1	<1	10.3	2.3	0.6

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο στην οξαλιπλατίνη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να είναι αναμενόμενη. Θα πρέπει να ξεκινήσει έλεγχος των αιματολογικών παραμέτρων και να χορηγηθεί συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντινεοπλασματικά, παράγωγα της πλατίνης

Κωδικός ATC: L01XA 03

Η οξαλιπλατίνη είναι ένας αντινεοπλασματικός παράγοντας που ανήκει σε μια νέα κατηγορία προϊόντων που περιέχουν πλατίνα στα οποία το άτομο της πλατίνας ενώνεται με 1,2-διαμινοκυκλοεξάνιο (DACH) και μια οξαλική ομάδα.

Η οξαλιπλατίνη είναι ένα εναντιομερές, το *cis*-[oxalato (trans-1-1,2- DACH) platinum].

Η οξαλιπλατίνη παρουσιάζει μια ευρέως φάσματος τόσο *in vitro* κυτταροτοξικότητα όσο και *in vivo* αντικαρκινική δράση σε ένα πλήθος καρκινικών μοντέλων συστημάτων που περιλαμβάνουν μοντέλα ανθρώπινου ορθοκολικού καρκίνου. Η οξαλιπλατίνη παρουσιάζει επίσης *in vitro* και *in vivo* δράση σε διάφορα μοντέλα ανθεκτικά στη σισπλατίνη.

Μια συνεργατική κυτταροτοξική δράση έχει παρατηρηθεί σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*.

Μελέτες του μηχανισμού δράσης της οξαλιπλατίνης, αν και όχι εντελώς εξακριβωμένες, υποδεικνύουν ότι τα υδάτινα παράγωγα που απορρέουν από τη βιομετατροπή της οξαλιπλατίνης, αλληλεπιδρούν με το DNA για να δημιουργήσουν ενδο- και δια- ελικοειδείς διασταυρωμένες συνδέσεις, που έχουν ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της σύνθεσης DNA και την έναρξη κυτταροτοξικών και αντικαρκινικών επιδράσεων.

Σε ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο, η αποτελεσματικότητα της οξαλιπλατίνης (85 mg/m² επαναλαμβανόμενο κάθε 2 εβδομάδες) σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη / φυλλινικό οξύ έχει αναφερθεί σε τρεις κλινικές μελέτες:

- Σε θεραπεία πρώτης γραμμής, στη συγκριτική μελέτη διπλού βραχίονα φάσης III (EFC2962), οι ασθενείς έλαβαν είτε 5- φθοριοουρακίλη / φυλλινικό οξύ μόνο (LV5FU2) ή οξαλιπλατίνη σε συνδυασμό με 5- φθοριοουρακίλη / φυλλινικό οξύ (FOLFOX4, N=210).
- Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, στη συγκριτική μελέτη τριπλού βραχίονα (EFC4584), οι ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί σε θεραπεία με ιρινοτεκάνη (CPT-11) και 5-φθοριοουρακίλη / φυλλινικό οξύ έλαβαν είτε 5-φθοριοουρακίλη / φυλλινικό οξύ (LV5FU2), ή οξαλιπλατίνη ως μονοθεραπεία, ή οξαλιπλατίνη σε συνδυασμό με 5- φθοριοουρακίλη / φυλλινικό οξύ (FOLFOX4, N=275).
- Τέλος, στη μη-ελεγχόμενη μελέτη φάσης II (EFC2964), οι ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί σε θεραπεία μόνο με 5-φθοριοουρακίλη / φυλλινικό οξύ έλαβαν οξαλιπλατίνη σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη / φυλλινικό οξύ (FOLFOX4, N=57).

Οι δυο τυχαία κατανεμημένες κλινικές μελέτες, η EFC2962 θεραπεία πρώτης γραμμής και η EFC4584 σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, έδειξαν ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ανταπόκρισης καθώς και παρατεταμένο χρόνο επιβίωσης χωρίς εξέλιξη/ χρόνος έως την εξέλιξη σε σύγκριση με τη θεραπεία με 5- φθοριοουρακίλη / φυλλινικό οξύ μόνο. Στη μελέτη EFC4584 που διεξήχθη σε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία, η διάμεσος επιβίωση μεταξύ του συνδυασμού οξαλιπλατίνης και 5-FU/FA δεν παρουσίασε στατιστική διαφορά.

Ποσοστό ανταπόκρισης κατά την FOLFOX4 σε σύγκριση με την LV5FU2

Ποσοστό ανταπόκρισης % (95% CI)	LV5FU2	FOLFOX4	Οξαλιπλατίνη Μονοθεραπεία
Ανεξάρτητη ακτινολογική ανασκόπηση, ανάλυση ITT			
Θεραπεία πρώτης γραμμής	22	49	Δ/Ε*
EFC2962	(16-27)	(42-46)	
Αξιολόγηση ανταπόκρισης κάθε 8 εβδομάδες			
	Τιμή P = 0.0001		
Ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία			
EFC4584	0.7	11.1	1.1
(ανθεκτικοί σε CPT-11 + 5FU/FA)	(0.0-2.7)	(7.6-15.5)	(0.2-3.2)
Αξιολόγηση ανταπόκρισης κάθε 6 εβδομάδες			
	Τιμή P = 0.0001		

Ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία			
EFC2964 (ανθεκτικοί σε 5-FU/FA)	Δ/Ε*	23 (13-36)	Δ/Ε*
Αξιολόγηση ανταπόκρισης κάθε 12 εβδομάδες			

*Δ/Ε: Δεν εφαρμόζεται

Διάμεσος χρόνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) / Διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη (TTP)

FOLFOX4 έναντι LV5FU2

Διάμεσος PFS/TTP, Μήνες (95% CI)	LV5FU2	FOLFOX4	Οξαλιπλατίνη Μονοθεραπεία
Ανεξάρτητη ακτινολογική ανασκόπηση, ανάλυση ITT			
Θεραπεία πρώτης γραμμής	6.0	8.2	Δ/Ε*
EFC2962 (PFS)	(5.5-6.5)	(7.2-8.8)	
	Τιμή Log-rank P = 0.0003		
Ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία			
EFC4584 (TTP)	2.6	5.3	2.1
(ανθεκτικοί σε CPT-11 + 5FU/FA)	(1.8-2.9)	(4.7-6.1)	(1.6-2.7)
	Τιμή Log-rank P < 0.0001		
Ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία			
EFC2964	Δ/Ε*	5.1	Δ/Ε*
(ανθεκτικοί σε 5-FU/FA)		(3.1-5.7)	

*Δ/Ε: Δεν εφαρμόζεται

Διάμεσος επιβίωση (OS) κατά την FOLFOX4 σε σύγκριση με την LV5FU2

Διάμεσος OS, Μήνες (95% CI)	LV5FU2	FOLFOX4	Οξαλιπλατίνη Μονοθεραπεία
ITT ανάλυση			

Θεραπεία πρώτης γραμμής	14.7	16.2	Δ/Ε*
EFC2962	(13.0-18.2)	(14.7-18.2)	
	Τιμή Log-rank P = 0.12		
Ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία			
EFC4584	8.8	9.9	8.1
(ανθεκτικοί σε CPT-11 + 5FU/FA)	(7.3-9.3)	(9.1-10.5)	(7.2-8.7)
	Τιμή Log-rank P < 0.09		
Ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία			
EFC2964	Δ/Ε*	10.8	Δ/Ε*
(ανθεκτικοί σε 5-FU/FA)		(9.3-12.8)	

*Δ/Ε: Δεν εφαρμόζεται

Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία (EFC4584) και που παρουσίαζαν συμπτώματα πριν τη θεραπεία, ένα μεγαλύτερο ποσοστό αυτών που τους χορηγήθηκε οξαλιπλατίνη / 5-φθοριοουρακίλη / φυλλινικό οξύ παρουσίασε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων τους, σε σύγκριση με αυτούς που τους χορηγήθηκε μόνο 5-φθοριοουρακίλη / φυλλινικό οξύ (27.7% έναντι 14.6% p=0.0033).

Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, δεν παρατηρήθηκε στατιστική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων αγωγής για οποιαδήποτε από τις παραμέτρους ποιότητας ζωής. Ωστόσο, η ποιότητα των βαθμολογιών ποιότητας ζωής ήταν γενικά καλύτερη στην ομάδα ελέγχου για τη μέτρηση της σφαιρικής κατάστασης υγείας και άλγους και χειρότερη στην ομάδα της οξαλιπλατίνης για ναυτία και έμετο.

Στο επικουρικό σχήμα, στη συγκριτική μελέτη MOSAIC φάσης III (EFC3313) έλαβαν μέρος 2246 ασθενείς (899 σταδίου II/Duke's B2 και 1347 σταδίου III/Duke's C) ύστερα από ολική αφαίρεση του αρχικού όγκου του καρκίνου του παχέος εντέρου και τους χορηγήθηκε είτε 5-FU/FA μόνο (LV5FU2 N=1123, B2/C=448/675) ή συνδυασμός οξαλιπλατίνης και 5-FU/FA (FOLFOX4 N=1123, B2/C=451/672).

EFC 3313 επιβίωση χωρίς ασθένεια για διάστημα 3 χρόνων (ανάλυση ITT)* για τον γενικό πληθυσμό

Βραχίονας αγωγής	LV5FU2	FOLFOX4
Ποσοστό επιβίωσης χωρίς ασθένεια για διάστημα 3 χρόνων (95% CI)	73.3 (70.6-75.9)	78.7 (76.2-81.1)
Πηλίκιο κινδύνου (95% CI)	0.76 (0.64-0.89)	
Stratified log rank test	P = 0.0008	

*διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 44.2 μήνες (όλοι οι ασθενείς ήταν υπό παρακολούθηση για τουλάχιστον 3 χρόνια)

Η μελέτη υπέδειξε ότι υπήρχε σημαντικότερο πλεονέκτημα επιβίωσης χωρίς ασθένεια για διάστημα 3

χρόνων για το συνδυασμό οξαλιπλατίνης με 5-FU/FA (FOLFOX4) σε σύγκριση με το 5-FU/FA μόνο (LV5FU2).

EFC 3313 επιβίωση χωρίς ασθένεια για διάστημα 3 χρόνων (ανάλυση ITT)* σύμφωνα με το στάδιο της ασθένειας

Στάδιο ασθενούς	Στάδιο II (Duke's B2)		Στάδιο III Duke's C	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Βραχίονας αγωγής	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Ποσοστό επιβίωσης χωρίς ασθένεια για διάστημα 3 χρόνων (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)
Πηλίκιο κινδύνου (95% CI)	0.79 (0.57-1.09)		0.75 (0.62-0.90)	
Log-rank test	P = 0.151		P = 0.002	

*διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 44.2 μήνες (όλοι οι ασθενείς ήταν υπό παρακολούθηση για τουλάχιστον 3 χρόνια)

Επιβίωση (ανάλυση ITT):

Κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων επιβίωσης χωρίς ασθένεια για διάστημα 3 χρόνων, που ήταν και το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης MOSAIC, είχαν επιβιώσει 85.1% των ασθενών που συμμετείχαν στο βραχίονα FOLFOX4 έναντι 83.8% των ασθενών που συμμετείχαν στο βραχίονα LV5FU2. Αυτό σημαίνει ότι υπήρξε μείωση του κινδύνου θνησιμότητας κατά 10% εις όφελος του βραχίονα FOLFOX4 χωρίς να φτάνει τη στατική σημαντικότητα (πηλίκιο κινδύνου = 0.90). Οι τιμές ήταν 92.2% έναντι 92.4% για τον υπο-πληθυσμό σε στάδιο II (Duke's B2) (πηλίκιο κινδύνου = 1.01) και 80.4% έναντι 78.1% για τον υπο-πληθυσμό σε στάδιο III (Duke's C) (πηλίκιο κινδύνου = 0.87) για τις FOLFOX4 και LV5FU2 αντίστοιχα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των ξεχωριστών ουσιών δεν έχουν καθοριστεί. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της υπερδιηθητικής πλατίνας, που αντιπροσωπεύει ένα μείγμα όλων των αδέσμευτων, ενεργών και ανενεργών ειδών ύστερα από μια δίωρη έγχυση οξαλιπλατίνης με ρυθμό 130 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες για 1 έως 5 κύκλους και οξαλιπλατίνης με ρυθμό 85 mg/m² κάθε δυο εβδομάδες για 1 έως 3 κύκλους, εμφανίζονται παρακάτω:

Περίληψη φαρμακοκινητικών παραμέτρων υπερδιηθητικής πλατίνας ύστερα από πολλαπλές χορηγήσεις οξαλιπλατίνης με ρυθμό 85 mg/m² κάθε δυο εβδομάδες ή 130 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες

Δόση	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/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

Οι μέσες τιμές AUC₀₋₄₈ και C_{max} καθορίστηκαν στον τρίτο κύκλο (85 mg/m²) ή στον πέμπτο κύκλο (130 mg/m²).

Οι μέσες τιμές AUC, Vss, CL CL_{R0-48} καθορίστηκαν στον πρώτο κύκλο.

Οι τιμές C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, Vss και CL καθορίστηκαν μέσω μη-διαμερισματικής ανάλυσης.

Οι τιμές t_{1/2α}, t_{1/2β} και t_{1/2γ} καθορίστηκαν μέσω διαμερισματικής ανάλυσης (συνδυασμός κύκλων 1 και 3).

Στο τέλος της δέωρης έγχυσης, 15% της χορηγηθείσας πλατίνας παραμένει στην κυκλοφορία ενώ το υπόλοιπο 85% μεταφέρεται γρήγορα στους ιστούς ή απεκκρίνεται στα ούρα. Μη-αναστρέψιμη σύνδεση με ερυθρά αιμοσφαίρια και πλάσμα έχει ως αποτέλεσμα χρόνους ημιζωής στις μετρήσεις αυτές που είναι κοντά στην φυσική αναγέννηση ερυθροκυττάρων και αλβουμίνης. Δεν παρατηρήθηκε συγκέντρωση υπερδιηθητικού πλάσματος ύστερα από χορήγηση 85 mg/m² κάθε δυο εβδομάδες ή 130 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες. Σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε κατά τον πρώτο κύκλο στο σχήμα αυτό. Η μεταβλητότητα που παρατηρήθηκε μεταξύ των ασθενών ήταν γενικά μικρή.

Η *in vitro* βιομετατροπή θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα μη-ενζυματικής αποικοδόμησης και δεν υπάρχει ένδειξη μεταβολισμού μέσω του κυτοχρώματος P450 του δακτυλίου διαμινοκυκλοεξανίου (DACH).

Η οξαλιπλατίνη υποβάλλεται σε εκτενή βιομετατροπή στους ασθενείς και δεν παρατηρήθηκε αμετάβλητο φάρμακο στο υπερδιηθητικό πλάσμα στο τέλος της δέωρης έγχυσης. Έχουν παρατηρηθεί διάφορα κυτταροστατικά προϊόντα βιομετατροπής που περιλαμβάνουν μονόχλωρο-, δίχλωρο και διϋδρικές-DACH ενώσεις πλατίνας στην κυκλοφορία μαζί με διάφορες ανενεργές ενώσεις σε αργότερα χρονικά σημεία.

Η πλατίνα απεκκρίνεται κυρίως μέσω των ούρων, με χρόνο κάθαρσης στις 48 ώρες ύστερα από τη χορήγηση.

Την ημέρα 5, περίπου 54% της συνολικής δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και <3% στα κόπρανα.

Μια σημαντική μείωση της κάθαρσης από 17.6 ± 2.18 l/h σε 9.95 ± 1.91 l/h σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας παρατηρήθηκε μαζί με μια στατιστικά σημαντική μείωση του καταμετρηθέντος όγκου από 330 ± 40.9 σε 241 ± 36.11. Η επίδραση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας στην κάθαρση της πλατίνας δεν έχει αξιολογηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα όργανα-στόχοι που αναγνωρίστηκαν σε προκλινικά είδη (ποντίκια, επίμυες, σκύλοι και / ή πίθηκοι) σε μονής και επαναλαμβανόμενης δόσης μελέτες περιελάμβαναν το νωτιαίο μυελό, το γαστρεντερικό σύστημα, τους νεφρούς, τους όρχεις, το νευρικό σύστημα και την καρδιά. Οι τοξικότητες των οργάνων-στόχων που παρατηρήθηκαν σε ζώα συμφωνούν με εκείνες που προκλήθηκαν από άλλα προϊόντα που περιείχαν πλατίνα και κυτταροτοξικά και καταστρεπτικά για το DNA φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπεία καρκίνων σε ανθρώπους με εξαίρεση των επιδράσεων στην καρδιά. Επιδράσεις στην καρδιά παρατηρήθηκαν μόνο σε σκύλους και περιλάμβαναν ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές με θανατηφόρο κοιλιακή μαρμαρυγή. Η καρδιοτοξικότητα θεωρείται συγκεκριμένη για τους σκύλους, όχι μόνο επειδή παρατηρήθηκε σε σκύλους αλλά κι επειδή οι δοσολογίες που θεωρούνται ότι προκαλούν θανατηφόρο καρδιοτοξικότητα σε σκύλους (150 mg/m²) ήταν καλά ανεκτές σε ανθρώπους. Προκλινικές μελέτες με αισθητήριους νευρώνες επίμυων υποδεικνύουν ότι τα οξεία νευροαισθητήρια συμπτώματα που σχετίζονται με την οξαλιπλατίνη μπορεί να συνεπάγονται μια αλληλεπίδραση με τασεοελεγχόμενους διαύλους νατρίου.

Η οξαλιπλατίνη είχε μεταλλαξιογόνο και κλαστογενή δράση σε συστήματα θηλαστικών ενώ παράλληλα παρουσίασε εμβρυοτοξικότητα σε επίμυες Η οξαλιπλατίνη θεωρείται ότι έχει ενδεχομένως καρκινογόνο δράση αν και δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογόνου δράσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Water for Injections

Tartaric acid

Sodium Hydroxide (για τη ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παρ. 6.6. Η οξαλιπλατίνη μπορεί να συγχωρηγηθεί μαζί με φυλλινικό οξύ (FA) μέσω μιας γραμμής Y.

- NA MHN χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αλκαλικά φάρμακα ή διαλύματα (συγκεκριμένα 5-φθοριουρακίλη και προϊόντα φυλλινικού οξέος που περιέχουν τρομεταμόλη ως έκδοχο και άλατα τρομεταμόλης άλλων φαρμακευτικών ουσιών). Τα αλκαλικά φαρμακευτικά προϊόντα ή διαλύματα επηρεάζουν αρνητικά τη σταθερότητα της οξαλιπλατίνης (βλ. παρ. 6.6).
- NA MHN γίνεται αραιώση του πυκνού διαλύματος οξαλιπλατίνης με διάλυμα φυσιολογικού ορού ή άλλα διαλύματα τα οποία περιέχουν ιόντα χλωρίου (συμπεριλαμβανομένου του χλωριούχου ασβεστίου, καλίου ή νατρίου)
- NA MHN χρησιμοποιούνται εξαρτήματα ένεσης που περιέχουν αλουμίνιο.
- NA MHN αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στο ίδιο ασκό έγχυσης ή γραμμή έγχυσης (βλ. παρ. 6.6 για οδηγίες σχετικά με συγχωρήγηση με φυλλινικό οξύ).

6.3 Διάρκεια ζωής

Φαρμακευτικό προϊόν στη συσκευασία προς πώληση: 2 χρόνια

Μετά από αραιώση με 5% διάλυμα γλυκόζης, έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα του προϊόντος σε μορφή έτοιμη για χρήση για 24 ώρες στους +2°C έως +8°C και για 6 ώρες στους +25°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης σε μορφή έτοιμη για χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία +2°C έως +8°C, εκτός εάν η αραιώση πραγματοποιήθηκε υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες συνθήκες ασηψίας.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φαρμακευτικό προϊόν στη συσκευασία προς πώληση: Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία ώστε να προστατεύεται από το φως. Μην το καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης του αραιωμένου προϊόντος, βλέπε παρ. 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1 φιαλίδιο με 10 ml πυκνού διαλύματος (διαφανές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I με ή χωρίς επικάλυψη τύπου Onco-Tain) με ελαστικό καπάκι βρωμοβουτυλίου και πόμα τύπου flip-off.

1 φιαλίδιο με 20 ml πυκνού διαλύματος (διαφανές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I με ή χωρίς επικάλυψη τύπου Onco-Tain) με ελαστικό καπάκι βρωμοβουτυλίου και πόμα τύπου flip-off.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο ανά κουτί. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού και απόρριψης

Όπως και με άλλες ενδεχομένως τοξικές ουσίες, πρέπει να ασκείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χρήση και προετοιμασία διαλυμάτων που περιέχουν οξαλιπλατίνη.

Οδηγίες χειρισμού

Ο χειρισμός του κυτταροτοξικού αυτού παράγοντα από νοσηλευτικό ή ιατρικό προσωπικό απαιτεί προσοχή ώστε να εξασφαλιστεί η προστασία του χειριστή και του περιβάλλοντός του.

Η προετοιμασία ενέσιμων διαλυμάτων κυτταροτοξικών παραγόντων πρέπει να διεξάγεται από ειδικευμένο και εκπαιδευμένο προσωπικό με εμπειρία στη χρήση του προϊόντος, σε συνθήκες που εξασφαλίζουν την ακεραιότητα του προϊόντος, την προστασία του περιβάλλοντος και ιδιαίτερα την προστασία του προσωπικού που χειρίζεται τα φαρμακευτικά προϊόντα, σύμφωνα με την πολιτική του νοσοκομείου. Απαιτεί μια περιοχή προετοιμασίας ειδικά για τον σκοπό αυτό. Απαγορεύεται να καπνίζετε, να τρώτε ή να πίνετε στην περιοχή αυτή.

Το προσωπικό πρέπει να είναι κατάλληλα εξοπλισμένο με υλικά χειρισμού και συγκεκριμένα με ιατρική ρόμπα, προστατευτική μάσκα, προστατευτικό κάλυμμα κεφαλής, προστατευτικά γυαλιά, αποστειρωμένα γάντια μιας χρήσης, προστατευτικά καλύμματα για την περιοχή εργασίας, περιέκτες και σακούλες για τα κατάλοιπα.

Εκκρίματα και έμετος θα πρέπει να απορρίπτονται με προσοχή.

Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να προειδοποιούνται ώστε να αποφεύγουν το χειρισμό κυτταροτοξικών παραγόντων.

Κάθε σπασμένος περιέκτης θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με τις ίδιες προφυλάξεις και να θεωρείται ως κατάλοιπο. Τα κατάλοιπα θα πρέπει να καταστρέφονται σε κλίβανο, μέσα σε κατάλληλα προσδιορισμένους ανθεκτικούς περιέκτες. Βλέπε παρακάτω εδάφιο “Απόρριψη”.

Εάν το πυκνό διάλυμα οξαλιπλατίνης ή το διάλυμα προς έγχυση έρθουν σε επαφή με το δέρμα, το σημείο επαφής θα πρέπει να ξεπλυθεί αμέσως και σχολαστικά με νερό.

Εάν το πυκνό διάλυμα οξαλιπλατίνης ή το διάλυμα προς έγχυση έρθουν σε επαφή με βλεννογόνο υμένα, το σημείο επαφής θα πρέπει να ξεπλυθεί αμέσως με νερό.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη χορήγηση

- ΝΑ ΜΗΝ χρησιμοποιούνται εξαρτήματα ένεσης που περιέχουν αλουμίνιο.
- ΝΑ ΜΗΝ χορηγείται εάν δεν έχει γίνει αραίωση.
- Μόνο διάλυμα για έγχυση γλυκόζης 5% (50 mg/ml) θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως διαλύτης. ΝΑ ΜΗΝ γίνεται αραίωση για έγχυση με διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή διαλυμάτων που περιέχουν χλωριούχα.
- ΝΑ ΜΗΝ γίνεται ανάμειξη με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στον ίδιο ασκό έγχυσης ή να μην γίνεται ταυτόχρονη χορήγηση μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.
- ΝΑ ΜΗΝ γίνεται ανάμιξη με αλκαλικά φάρμακα ή διαλύματα (συγκεκριμένα 5-φθοριουρακίλη και προϊόντα φυλλινικού οξέος που περιέχουν τρομεταμόλη ως έκδοχο και άλατα τρομεταμόλης άλλων φαρμακευτικών ουσιών). Τα αλκαλικά διαλύματα επηρεάζουν αρνητικά τη σταθερότητα της οξαλιπλατίνης.

Οδηγίες για τη χρήση με φυλλινικό οξύ (FA) (ως φυλλινικό ασβέστιο ή δινάτριο)

Οξαλιπλατίνη 85 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση σε 250 έως 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5% (50 mg/ml) μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με φυλλινικό οξύ (FA) σε διάλυμα γλυκόζης 5% (50 mg/ml), σε διάρκεια 2 έως 6 ωρών, χρησιμοποιώντας μια γραμμή Υ που τοποθετείται πριν το σημείο της έγχυσης.

Τα δύο αυτά φάρμακα δεν πρέπει να τοποθετούνται στον ίδιο ασκό έγχυσης. Το φυλλινικό οξύ δεν θα πρέπει να περιέχει τρομεταμόλη ως έκδοχο και θα πρέπει να αραιώνεται χρησιμοποιώντας ισότονο διάλυμα έγχυσης όπως 5% διάλυμα γλυκόζης και ποτέ σε αλκαλικά διαλύματα ή διαλύματα χλωριούχου νατρίου ή διαλύματα χλωριούχων.

Οδηγίες για τη χρήση με 5-φθοριοουρακίλη (5 FU)

Η οξαλιπλατίνη θα πρέπει πάντα να χορηγείται πριν από τις φθοριοπυριμιδίνες – π.χ. 5 φθοριοουρακίλη. Μετά τη χορήγηση οξαλιπλατίνης, καθαρίστε τη γραμμή έγχυσης και κατόπιν χορηγήστε 5-φθοριοουρακίλη.

Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που συνδυάζονται με την οξαλιπλατίνη, δείτε την σχετική Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του παρασκευαστή.

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Επιθεωρήστε οπτικά το φιαλίδιο πριν τη χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς σωματίδια. Το φαρμακευτικό αυτό σκεύασμα είναι για μία μόνο χρήση. Κάθε μη χρησιμοποιηθείσα ποσότητα συμπυκνώματος θα πρέπει να απορρίπτεται.

Αραίωση για ενδοφλέβια έγχυση

Αφαιρέστε την απαιτούμενη ποσότητα συμπυκνώματος από το ή τα φιαλίδια και αραιώστε με 250 ως 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5% ώστε η συγκέντρωση οξαλιπλατίνης να είναι μεταξύ 0.2 mg/ml και 0.7 mg/ml. Η περιοχή της συγκέντρωσης οξαλιπλατίνης όπου η φυσικοχημική σταθερότητά της έχει αποδειχθεί είναι μεταξύ 0.2 mg/ml και 1.3 mg/ml.

Χορηγήστε με ενδοφλέβια έγχυση.

Μετά από αραιώση με 5% διαλύματος γλυκόζης, η χημική και φυσική κατά τη χρήση σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 2 – 8 °C και για 6 ώρες στους 25 °C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης σε μορφή έτοιμη για χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 – 8 °C, εκτός εάν η αραιώση πραγματοποιήθηκε υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες συνθήκες ασηψίας.

Εξετάστε προσεκτικά πριν από τη χρήση. Μόνο καθαρά διαλύματα χωρίς σωματίδια θα πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μια μόνο χρήση. Κάθε μη χρησιμοποιηθείσα ποσότητα διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να απορρίπτεται.

Διάλυμα χλωριούχου νατρίου δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ΠΟΤΕ για αραιώση.

Η συμβατότητα της οξαλιπλατίνης, συμπύκνωμα για διάλυμα προς έγχυση, στο υλικό PVC έχει ελεγχθεί με ειδικά αντιπροσωπευτικά σετ.

Έγχυση

Η χορήγηση οξαλιπλατίνης δεν απαιτεί προ-ενυδάτωση.

Η οξαλιπλατίνη που αραιώνεται σε 250 έως 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5% ώστε να αποδώσει συγκέντρωση όχι μικρότερη των 0.2 mg/ml, **πρέπει** να εγχέεται είτε σε περιφερική ή σε κεντρική φλέβα κατά τη διάρκεια 2 έως 6 ωρών. Η έγχυση οξαλιπλατίνης θα πρέπει να προηγείται της έγχυσης με 5-φθοριοουρακίλη.

Απόρριψη

Υπολείμματα του φαρμακευτικού προϊόντος καθώς και όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την ανασύσταση, αραιώση και χορήγηση θα πρέπει να καταστρέφονται σύμφωνα με τις διαδικασίες που προβλέπονται για την απόρριψη κυτταροτοξικών παραγόντων και σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

**Hospira UK Ltd
Warwickshire, United Kingdom**

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

79689/08/12-1-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

12-1-2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

12-1-2009