

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Oxaliplatin/Teva 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.

4 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχουν 20 mg οξαλιπλατίνης.

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

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

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

Έκδοχο: λακτόζη μονοϋδρική.

1 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 45 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

4 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχουν 180 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

10 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχουν 450 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

20 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχουν 900 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

40 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχουν 1800 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο ή σχεδόν άχρωμο διάλυμα.

pH: 4,0 – 6,0

Οσμωτικότητα: 0,200 osmol/kg

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η οξαλιπλατίνη σε συνδυασμό με τη 5-φθοριοουρακίλη (5-FU) και το φυλινικό οξύ (FA) ενδείκνυται για τη:

- Συμπληρωματική θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου σταδίου III (C κατά Duke) μετά από πλήρη εκτομή του πρωτογενούς όγκου.
- Θεραπεία του μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η παρασκευή ενέσιμων διαλυμάτων κυτταροτοξικών παραγόντων πρέπει να γίνεται από εκπαιδευμένο ειδικευμένο προσωπικό με γνώση των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται, σε συνθήκες που διασφαλίζουν την ακεραιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος, την προστασία του περιβάλλοντος και ιδιαίτερα την προστασία του προσωπικού που χειρίζεται τα φαρμακευτικά προϊόντα, σε συμφωνία με τους κανονισμούς του νοσοκομείου. Απαιτείται ένας χώρος παρασκευής αποκλειστικά για αυτό τον σκοπό. Απαγορεύεται το κάπνισμα, το φαγητό ή το ποτό σε αυτό το χώρο.

Δοσολογία

Η οξαλιπλατίνη χρησιμοποιείται μόνο στους ενήλικες.

Η συνιστώμενη δοσολογία στα πλαίσια της συμπληρωματικής θεραπείας είναι 85 mg/m² ενδοφλεβίως, επαναλαμβανόμενη κάθε 2 εβδομάδες για 12 κύκλους (6 μήνες).

Η συνιστώμενη δοσολογία στη θεραπεία του μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου είναι 85 mg/m² ενδοφλεβίως, επαναλαμβανόμενη κάθε 2 εβδομάδες.

Η χορηγούμενη δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ανοχή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η οξαλιπλατίνη πρέπει πάντα να χορηγείται πριν από τις φθοριοπυριμιδίνες.

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

Η οξαλιπλατίνη χρησιμοποιείται κυρίως σε συνδυασμό με σχήματα βασισμένα σε συνεχή έγχυση 5-φθοριουρακίλης (5-FU). Για το θεραπευτικό πρόγραμμα των δύο εβδομάδων χρησιμοποιούνται σχήματα 5-φθοριουρακίλης (5-FU) που συνδυάζουν ταχεία και συνεχή έγχυση.

Ειδικές πληθυσμιακές ομάδες

Νεφρική ανεπάρκεια

Η οξαλιπλατίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει με την κανονική συνιστώμενη δόση (βλέπε παράγραφο 4.4). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική ανεπάρκεια

Σε μία μελέτη φάσης I που συμπεριελάμβανε ασθενείς με διάφορα επίπεδα ηπατικής ανεπάρκειας, φάνηκε πως η συχνότητα και η σοβαρότητα των διαταραχών ήπατος-χοληφόρων σχετιζόταν με προϊούσα νόσο και διαταραγμένες δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών δεν έγιναν ειδικές ρυθμίσεις στη δοσολογία για τους ασθενείς με μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Τρόπος χορήγησης

Το Oxaliplatin/Teva χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση.

Η χορήγηση δεν απαιτεί υπερευδάτωση.

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

Σε περίπτωση εξαγγείωσης, η χορήγηση πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Οδηγίες χρήσης

Το Oxaliplatin/Teva πρέπει να αραιώνεται πριν τη χρήση. Για την αραιώση του πυκνού διαλύματος πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διάλυμα γλυκόζης 5% για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (βλέπε παράγραφο 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Η οξαλιπλατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς:

- με υπερευαισθησία στην οξαλιπλατίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- που θηλάζουν
- που έχουν περιφερική αισθητική νευροπάθεια με λειτουργικές διαταραχές πριν από τον πρώτο κύκλο θεραπείας
- που έχουν μυελοκαταστολή πριν από την έναρξη του πρώτου κύκλου θεραπείας, όπως δείχνουν μετρήσεις ουδετερόφιλων $< 2 \times 10^9/l$ και/ή αριθμού αιμοπεταλίων $< 100 \times 10^9/l$
- με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Λόγω των περιορισμένων στοιχείων ασφαλείας σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, η χορήγηση πρέπει να αποφασίζεται μόνο μετά από κατάλληλη εκτίμηση του δείκτη οφέλους / κινδύνου για τον ασθενή. Στην περίπτωση αυτή, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται συστηματικά και η δοσολογία να ρυθμίζεται βάσει της τοξικότητας.

Οι ασθενείς με ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης σε παράγωγα πλατίνης πρέπει να παρακολουθούνται για αλλεργικά συμπτώματα. Σε περίπτωση αντίδρασης ομοιάζουσας με αναφυλακτική στην οξαλιπλατίνη, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αρχίσει κατάλληλη συμπτωματική αγωγή. Σε αυτή την περίπτωση, η επαναχορήγηση της οξαλιπλατίνης αντενδείκνυται.

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

Η νευρολογική τοξικότητα της οξαλιπλατίνης πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά, ιδιαίτερα εάν συγχωρηγείται με άλλα φάρμακα, με συγκεκριμένη νευρολογική τοξικότητα. Πριν από κάθε χορήγηση και στη συνέχεια περιοδικά, πρέπει να πραγματοποιείται νευρολογική εξέταση.

Για ασθενείς που αναπτύσσουν οξεία λαρυγγο-φαρυγγική δυσαισθησία (βλέπε παράγραφο 4.8), κατά τη διάρκεια ή εντός των ωρών μετά από τη 2-ωρη έγχυση, η επόμενη έγχυση οξαλιπλατίνης πρέπει να ολοκληρώνεται σε χρονικό διάστημα 6 ωρών.

Εάν εμφανισθούν νευρολογικά συμπτώματα (παραίσθησία, δυσαισθησία), η επόμενη συνιστώμενη δοσολογία της οξαλιπλατίνης πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τη διάρκεια και 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 (στα πλαίσια της θεραπείας μεταστατικού καρκίνου) ή 75 mg/m² (στα πλαίσια της συμπληρωματικής θεραπείας).
- Εάν η παραίσθησία χωρίς λειτουργικές βλάβες διαρκεί μέχρι τον επόμενο κύκλο, η επόμενη δόση πρέπει να μειωθεί από 85 σε 65 mg/m² (στα πλαίσια της θεραπείας μεταστατικού καρκίνου) ή 75 mg/m² (στα πλαίσια της συμπληρωματικής θεραπείας).
- Εάν η παραίσθησία με λειτουργικές βλάβες διαρκεί μέχρι τον επόμενο κύκλο, η χορήγηση οξαλιπλατίνης πρέπει να διακόπτεται.
- Εάν τα συμπτώματα αυτά βελτιώνονται μετά τη διακοπή της θεραπείας με οξαλιπλατίνη, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο συνέχισης της θεραπείας.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν για την πιθανότητα επίμονων συμπτωμάτων περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας μετά το τέλος της θεραπείας. Στα πλαίσια της συμπληρωματικής θεραπείας, εντοπισμένες μέτριες παραισθησίες ή παραισθησίες που μπορεί να παρεμβαίνουν σε λειτουργικές δραστηριότητες μπορεί να επιμείνουν έως 3 έτη μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

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

Αφυδάτωση, παραλυτικός ειλός, εντερική απόφραξη, υποκαλιαμία, μεταβολική οξέωση και νεφρική δυσλειτουργία ενδέχεται να προκληθούν από σοβαρή διάρροια / έμετο, ιδιαίτερα όταν χορηγείται ο συνδυασμός οξαλιπλατίνης και 5-φθοριοουρακίλης (5-FU).

Εάν εμφανιστεί αιματολογική τοξικότητα (αριθμός ουδετερόφιλων $< 1,5 \times 10^9/l$ ή αριθμός αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/l$), η χορήγηση του επόμενου κύκλου θεραπείας πρέπει να αναβληθεί μέχρι οι τιμές των αιματολογικών εξετάσεων να επανέλθουν σε αποδεκτά επίπεδα. Πρέπει να πραγματοποιείται πλήρες αιμοδιάγραμμα πριν την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε επόμενο κύκλο θεραπείας.

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

Εάν εμφανιστεί βλεννογονίτιδα / στοματίτιδα με ή χωρίς ουδετεροπενία, η επόμενη θεραπεία πρέπει να αναβληθεί ωσότου οι καταστάσεις αυτές καταστούν βαθμού 1 ή λιγότερο και / ή ο αριθμός των ουδετερόφιλων ανέλθει σε $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Εάν η οξαλιπλατίνη συνδυάζεται με 5-φθοριοουρακίλη (με ή χωρίς φυλινικό οξύ (FA)), απαιτούνται οι συνήθεις ρυθμίσεις της δοσολογίας για την τοξικότητα που σχετίζεται με τη 5-φθοριοουρακίλη (5-FU).

Εάν εμφανιστεί διάρροια βαθμού 4, ουδετεροπενία βαθμού 3 - 4 (αριθμός ουδετερόφιλων $< 1,0 \times 10^9/l$) ή θρομβοπενία βαθμού 3 - 4 (αριθμός αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/l$) κατά την ΠΟΥ, η δόση της οξαλιπλατίνης πρέπει να μειώνεται από 85 mg/m^2 σε 65 mg/m^2 (στα πλαίσια της θεραπείας μεταστατικού καρκίνου) ή σε 75 mg/m^2 (στα πλαίσια της συμπληρωματικής θεραπείας), επιπροσθέτως με οποιαδήποτε απαιτούμενη ελάττωση της δόσης της 5-φθοριοουρακίλης (5-FU).

Σε περίπτωση αναπνευστικών συμπτωμάτων άγνωστης αιτιολογίας, όπως μη παραγωγικός βήχας, δύσπνοια, υποτρίζοντες ρόγχοι ή πνευμονικές διηθήσεις ορατές σε ακτινογραφία, η χορήγηση οξαλιπλατίνης πρέπει να διακόπτεται έως ότου οι περαιτέρω λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων αποκλείσουν την πιθανότητα διάμεσης πνευμονοπάθειας ή πνευμονικής ίνωσης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Στην περίπτωση μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας ή πυλαίας υπέρτασης που δεν προκύπτει προφανώς από μετάσταση στο ήπαρ, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πολύ σπάνιων περιπτώσεων ηπατικών αγγειακών διαταραχών επαγόμενων από το φάρμακο.

Για χρήση σε εγκύους βλέπε παράγραφο 4.6.

Σε προκλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν γονοτοξικές επιδράσεις. Επομένως, συνιστάται σε άνδρες ασθενείς υπό αγωγή με οξαλιπλατίνη να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια και έως 6 μήνες μετά το πέρας της αγωγής. Ο ασθενής πρέπει να καθοδηγηθεί σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος, διότι η οξαλιπλατίνη μπορεί να επιφέρει στειρότητα, η οποία μπορεί να είναι μόνιμη.

Οι γυναίκες δεν πρέπει να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια και μέχρι 4 μήνες μετά τη θεραπεία με οξαλιπλατίνη· για το λόγο αυτό, πρέπει να ληφθούν αντισυλληπτικά μέτρα (βλέπε 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 καμία αλλαγή στο επίπεδο έκθεσης στην 5-φθοριοουρακίλη (5-FU).

In vitro, δεν έχει παρατηρηθεί κάποια σημαντική εκτόπιση της δέσμευσης της οξαλιπλατίνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος με τους ακόλουθους παράγοντες: σαλικυλικά, πακλιταξέλη, ερυθρομυκίνη, γρανισετρόνη και βαλπροϊκό νάτριο.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη

Σε προκλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν γονοτοξικές επιδράσεις. Επομένως, συνιστάται σε άνδρες ασθενείς υπό αγωγή με οξαλιπλατίνη μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια και έως 6 μήνες μετά το πέρας της αγωγής.

Οι γυναίκες δεν πρέπει να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια και μέχρι 4 μήνες μετά τη θεραπεία με οξαλιπλατίνη· για το λόγο αυτό, πρέπει να ληφθούν αντισυλληπτικά μέτρα.

Κύηση

Έως σήμερα, δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια της χρήσης της οξαλιπλατίνης σε έγκυες γυναίκες (βλέπε παράγραφο 5.3). Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Με βάση τα αποτελέσματα μελετών σε ζώα και τη φαρμακολογική δράση της ουσίας, η χρήση της οξαλιπλατίνης κατά τη διάρκεια της κύησης δεν συνιστάται, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο. Το ενδεχόμενο της θεραπείας με οξαλιπλατίνη πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από κατάλληλη εκτίμηση του κινδύνου για το έμβρυο από την πλευρά της ασθενούς και με τη συγκατάθεση της ασθενούς.

Γαλουχία

Η απέκκριση στο μητρικό γάλα δεν έχει μελετηθεί. Η χορήγηση οξαλιπλατίνης αντενδείκνυται σε γυναίκες που θηλάζουν.

Γονιμότητα

Παρατηρήθηκε βλάβη στους όρχεις σκύλων, με δόσεις χαμηλότερες από την θεραπευτική δόση στον άνθρωπο και βάσει του εμβαδού επιφάνειας του σώματος.

Με βάση τη φαρμακολογική δράση της ουσίας, η οξαλιπλατίνη μπορεί να προκαλέσει στειρότητα. Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, η θεραπεία με οξαλιπλατίνη μπορεί να προκαλέσει ζάλη, ναυτία και έμετο και άλλα νευρολογικά συμπτώματα, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν το βάδισμα και την ισορροπία. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μικρή έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της οξαλιπλατίνης σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη / φυλινικό οξύ (5-FU/FA) ήταν γαστρεντερικές (διάρροια, ναυτία, έμετος και βλεννογονίτιδα), αιματολογικές (ουδετεροπενία, θρομβοπενία) και νευρολογικές (οξεία και δοσο – αθροιστική περιφερική αισθητική νευροπάθεια). Γενικά, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν περισσότερο συχνές και σοβαρές με τη χορήγηση οξαλιπλατίνης σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη / φυλινικό οξύ (5-FU/FA), σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο του συνδυασμού 5-φθοριοουρακίλη / φυλινικό οξύ (5-FU/FA).

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω προκύπτουν από κλινικές δοκιμές στα πλαίσια της θεραπείας μεταστατικού καρκίνου και της συμπληρωματικής θεραπείας

(έχοντας συμπεριλάβει 416 και 1108 ασθενείς αντίστοιχα στο θεραπευτικό σκέλος οξαλιπλατίνη + 5-φθοριουρακίλη / φυλινικό οξύ (5-FU / FA)) και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, ορίζεται με βάση την ακόλουθη αρχή:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Πολύ συχνές

Λοίμωξη.

Συχνές

Ρινίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενική σηψαιμία.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές

Αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λευκοπενία, λεμφοπενία.

Σπάνιες

Ανοσοαλλεργική θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία.

Συχνότητα εμφάνισης ανά ασθενή (%), ανά βαθμό

Οξαλιπλατίνη 85 mg/m ² και 5-FU/FA κάθε 2 εβδομάδες	Θεραπεία μεταστατικού καρκίνου			Συμπληρωματική θεραπεία		
	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

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ συχνές

Αλλεργία / αλλεργική αντίδραση.

Συχνές

Δερματικό εξάνθημα (ιδιαίτερα κνίδωση), επιπεφυκίτιδα, ρινίτιδα, αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων βρογχόσπασμου, αισθήματος πόνου στο θώρακα, αγγειοοιδήματος, υπότασης και αναφυλακτικής καταπληξίας.

Συχνότητα εμφάνισης ανά ασθενή (%), ανά βαθμό

Οξαλιπλατίνη 85 mg/m ² και 5-FU/FA κάθε 2 εβδομάδες	Θεραπεία μεταστατικού καρκίνου			Συμπληρωματική θεραπεία		
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3	Βαθμός 4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3	Βαθμός 4
Αλλεργική αντίδραση / αλλεργία	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ συχνές

Ανορεξία, γλυκαιμικές διαταραχές, υποκαλιαιμία, διαταραχές των επιπέδων νατρίου στον ορό.

Συχνές
Αφυδάτωση.
Όχι συχνές
Μεταβολική οξέωση.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές
Κατάθλιψη, αϋπνία.
Όχι συχνές
Νευρικότητα.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές
Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, διαταραχή αισθητικότητας, δυσγευσία, κεφαλαλγία.
Συχνές
Ζάλη, κινητική νευρίτιδα, μηνιγγισμός.
Σπάνιες
Δυσαρθρία.

Η δοδο-περιοριστική τοξικότητα 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 προκαλούνται από το κρύο. Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται έως και στο 95% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία. Η διάρκεια αυτών των συμπτωμάτων, τα οποία συνήθως υποχωρούν μεταξύ των κύκλων της θεραπείας, αυξάνεται με τον αριθμό των χορηγούμενων κύκλων.

Η έναρξη του πόνου και / ή λειτουργικής διαταραχής είναι ενδείξεις, ανάλογα με τη διάρκεια των συμπτωμάτων, για προσαρμογή της δοσολογίας ή ακόμα και για διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αυτή η λειτουργική διαταραχή συμπεριλαμβάνει δυσκολίες στην εκτέλεση λεπτών κινήσεων και είναι πιθανή συνέπεια διαταραχής της αισθητικότητας. Ο κίνδυνος εμφάνισης επίμονων συμπτωμάτων για μία αθροιστική δόση των 850 mg/m² (10 κύκλοι) είναι περίπου 10% και 20% για μία αθροιστική δόση των 1020 mg/m² (12 κύκλοι).

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, τα νευρολογικά σημεία και συμπτώματα βελτιώνονται ή υποχωρούν πλήρως όταν διακόπτεται η θεραπεία. Στα πλαίσια της συμπληρωματικής θεραπείας του καρκίνου του παχέος εντέρου, 6 μήνες μετά τον τερματισμό της θεραπείας, το 87% των ασθενών είτε δεν είχε καθόλου ή είχε ήπια συμπτώματα. Μετά και από 3 έτη παρακολούθησης, περίπου το 3% των ασθενών εμφάνισε είτε επίμονες εντοπισμένες παραισθησίες μέτριας έντασης (2,3%) είτε παραισθησίες που μπορεί να παρεμβαίνουν σε λειτουργικές δραστηριότητες (0,5%).

Έχουν αναφερθεί οξείες νευροαισθητήριες εκδηλώσεις (βλέπε παράγραφο 5.3). Εμφανίζονται εντός λίγων ωρών από τη χορήγηση και συχνά εκδηλώνονται με την έκθεση στο κρύο. Συνήθως εμφανίζονται ως παροδική παραισθησία, δυσαισθησία και υπαισθησία. Οξύ σύνδρομο φαρυγγολαρυγγικής δυσαισθησίας εμφανίζεται στο 1% - 2% των ασθενών και χαρακτηρίζεται από υποκειμενικό αίσθημα δυσφαγίας ή δύσπνοιας / αίσθημα πνιγμονής, χωρίς οποιαδήποτε αντικειμενική ένδειξη αναπνευστικής δυσχέρειας (όχι κυάνωση ή υποξία) ή λαρυγγόσπασμου ή βρογχόσπασμου (όχι εισπνευστικός ή εκπνευστικός συριγμός). Παρόλο που έχουν χορηγηθεί αντιισταμινικά ή βρογχοδιασταλτικά στις περιπτώσεις αυτές, τα συμπτώματα είναι γρήγορα αναστρέψιμα ακόμα και χωρίς φαρμακευτική αγωγή. Η παράταση της έγχυσης βοηθά στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης αυτού του συμπτώματος (βλέπε παράγραφο 4.4). Άλλα συμπτώματα που έχουν αναφερθεί περιστασιακά συμπεριλαμβάνουν σπασμούς της γνάθου / μυϊκούς σπασμούς / μυϊκές συσπάσεις ακούσιες / μυϊκές δεσμιδώσεις / μυοκλωνία, συντονισμό μη φυσιολογικό / βάδισμα μη φυσιολογικό / αταξία / διαταραχές ισορροπίας, συσφιγτικό αίσθημα λαιμού ή αίσθημα σύσφιξης του θώρακα / πίεση / δυσφορία / άλγος. Επιπλέον, δυσλειτουργίες του κρανιακού νεύρου μπορεί να σχετίζονται ή επίσης να εμφανίζονται ως ένα μεμονωμένο περιστατικό, όπως πτώση, διπλωπία, αφωνία / δυσφωνία / βράγχος φωνής, ορισμένες φορές περιγράφεται ως παράλυση φωνητικών χορδών, αίσθηση γλώσσας μη φυσιολογική ή δυσαρθρία, ορισμένες φορές περιγράφεται ως αφασία, νευραλγία τριδύμου / άλγος

προσώπου / πόνος του οφθαλμού, μείωση της οπτικής οξύτητας, διαταραχές του οπτικού πεδίου.

Άλλα νευρολογικά συμπτώματα, όπως η δυσαρθρία, η απώλεια των εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών και του σημείου Lhermitte, αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξαλιπλατίνη. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις οπτικής νευρίτιδας.

Οφθαλμικές διαταραχές

Συχνές

Επιπεφυκίτιδα, οπτική διαταραχή.

Σπάνια

Οπτική οξύτητα μειωμένη παροδικά, διαταραχές του οπτικού πεδίου, οπτική νευρίτιδα.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές

Ωτοτοξικότητα.

Σπάνιες

Κώφωση.

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ συχνές

Επίσταξη.

Συχνές

Αιμορραγία ΜΑΚ (Μη Άλλως Καθορισμένη), έξαψη, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ συχνές

Δύσπνοια, βήχας.

Συχνές

Λόξυγκας, θωρακικό άλγος.

Σπάνιες

Διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονική ίνωση (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Πολύ συχνές

Διάρροια, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα / βλεννογονίτιδα, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα.

Συχνές

Δυσπεψία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορραγία από το ορθό.

Όχι συχνές

Ειλεός, εντερική απόφραξη.

Σπάνιες

Κολίτιδα συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας από *Clostridium difficile*.

Συχνότητα εμφάνισης ανά ασθενή (%), ανά βαθμό

Οξαλιπλατίνη 85 mg/m ² και 5-FU/FA κάθε 2 εβδομάδες	Θεραπεία μεταστατικού καρκίνου			Συμπληρωματική θεραπεία		
	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

Η προφύλαξη και η θεραπεία με ισχυρά αντιεμετικά συνιστάται εντόνως.

Αφυδάτωση, παραλυτικός ειλεός, εντερική απόφραξη, υποκαλιαμία, μεταβολική οξέωση και νεφρική δυσλειτουργία ενδέχεται να προκληθούν από σοβαρή διάρροια / έμετο, ιδιαίτερα όταν χορηγείται ο συνδυασμός οξαλιπλατίνης και 5-φθοριοουρακίλης (5-FU) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ συχνές

Διαταραχή δέρματος, αλωπεκία.

Συχνές

Δερματική αποφολίδωση (π.χ. σύνδρομο χειρός - ποδός), εξάνθημα ερυθριματώδες, εξάνθημα, αυξημένη εφίδρωση, διαταραχή των ονύχων.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Πολύ συχνές

Οσφυαλγία.

Συχνές

Αρθραλγία, οστικός πόνος.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ σπάνιες

Σύνδρομο ηπατικής κολοειδούς απόφραξης, γνωστό επίσης ως φλεβοαποφρακτική νόσος του ήπατος ή παθολογικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τέτοιες ηπατικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων της ηπατικής πελίωσης, της οξώδους αναγεννητικής υπερπλασίας, της περικολλοειδούς ίνωσης. Κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να συνίστανται σε πυλαία υπέρταση και / ή αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Συχνές

Αιματουρία, δυσουρία, συχνότητα ούρησης μη φυσιολογική.

Πολύ σπάνιες

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

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές

Πυρετός⁺, κόπωση, εξασθένιση, άλγος, αντίδραση της θέσης ένεσης⁺⁺.

⁺ Πυρετός, ρίγος (τρόμος), είτε από λοίμωξη (με ή χωρίς εμπύρετη ουδετεροπενία) είτε από ανοσολογικό μηχανισμό.

⁺⁺ Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις της θέσης ένεσης συμπεριλαμβανομένων τοπικού άλγους, ερυθρότητας, οιδήματος και θρόμβωσης. Η εξαγγείωση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τοπικό άλγος και φλεγμονή που μπορεί να είναι σοβαρά και να οδηγήσουν σε επιπλοκές συμπεριλαμβανομένης της νέκρωσης, ιδιαίτερα όταν η οξαλιπλατίνη εγχέεται σε περιφερική φλέβα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παρακλινικές εξετάσεις

Πολύ συχνές

Αύξηση των ηπατικών ενζύμων, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, αύξηση της χολερυθρίνης, αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (lactate dehydrogenase, LDH), αύξηση του βάρους (στα πλαίσια της συμπληρωματικής θεραπείας).

Συχνές

Αυξημένο επίπεδο κρεατινίνης αίματος, μείωση βάρους (στα πλαίσια της θεραπείας μεταστατικού καρκίνου).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την οξαλιπλατίνη. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, μπορεί να αναμένεται επιδείνωση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Πρέπει να αρχίσει η παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων και χορηγηθεί συμπτωματική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, ενώσεις πλατίνης
Κωδικός ATC: L01XA 03

Η οξαλιπλατίνη είναι ένα αντινεοπλασματικό φάρμακο που ανήκει σε μία νέα κατηγορία παραγώγων πλατίνης, στα οποία το άτομο της πλατίνης δημιουργεί σύμπλοκα με το 1,2-διαμινο κυκλοεξάνιο (“DACH”) και με μία οξαλική ομάδα.

Η οξαλιπλατίνη είναι ένα μονό εναντιομερές, το Cis- [oxalate (trans-I-1,2- DACH) platinum].

Η οξαλιπλατίνη επιδεικνύει ένα ευρύ φάσμα τόσο *in vitro* κυτταροτοξικότητας όσο και *in vivo* αντικαρκινικής δράσης σε διάφορα συστήματα προτύπων όγκων, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων του ορθοκολικού καρκίνου στον άνθρωπο. Η οξαλιπλατίνη επίσης εμφάνισε *in vitro* και *in vivo* δράση σε διάφορα πρότυπα ανθεκτικά στη σισπλατίνη.

Έχει παρατηρηθεί συνεργική 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 αυτός δεν έχει ακόμα πλήρως διευκρινιστεί, δείχνουν ότι τα ενυδατωμένα παράγωγα που προέρχονται από τη βιομετατροπή της οξαλιπλατίνης, αλληλεπιδρούν με το DNA σχηματίζοντας ενδο- και διακλονικές διασταυρούμενες γέφυρες, αναστέλλοντας με αυτό τον τρόπο τη σύνθεση του DNA που έχει ως αποτέλεσμα την κυτταροτοξική και την αντικαρκινική δράση.

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

- Σε θεραπεία πρώτης γραμμής, σε μία συγκριτική μελέτη δύο σκελών, φάσης III τυχαιοποιήθηκαν 420 ασθενείς είτε σε μονοθεραπεία 5-FU / FA (LV5FU2, n = 210) είτε στο συνδυασμό οξαλιπλατίνης με 5-FU / FA (FOLFOX4, n = 210).
- Σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, σε μία συγκριτική μελέτη τριών σκελών, φάσης III τυχαιοποιήθηκαν 821 ασθενείς ανθεκτικοί στο συνδυασμό ιρινοτεκάνης + 5-FU / FA είτε στη μονοθεραπεία 5-FU / FA (LV5FU2, n = 275), είτε στη μονοθεραπεία οξαλιπλατίνης (n = 275) ή στο συνδυασμό οξαλιπλατίνης με 5-FU / FA (FOLFOX4, n = 271).
- Τέλος, σε μία μη ελεγχόμενη μελέτη φάσης II συμπεριελήφθησαν ασθενείς ανθεκτικοί στη μονοθεραπεία 5-FU / FA, (LV5FU2) οι οποίοι ελάμβαναν το συνδυασμό οξαλιπλατίνης και 5-FU / FA (FOLFOX4, n = 57).

Οι δύο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, για τη θεραπεία πρώτης γραμμής και για τους ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, κατέδειξαν ένα σημαντικά υψηλότερο ρυθμό απόκρισης και μία παρατεταμένη επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης (progression free survival, PFS) / χρόνο έως την εξέλιξη (time to progression, TTP) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία 5-FU/FA (LV5FU2). Στη δοκιμή που διεξήχθη σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και είναι ανθεκτικοί σε αυτή, η διαφορά στη διάμεση συνολική επιβίωση (overall survival, OS) ανάμεσα στο συνδυασμό οξαλιπλατίνης και 5-FU/FA (FOLFOX4) δεν είχε στατιστική σημαντικότητα.

Ποσοστό απόκρισης στο συνδυασμό οξαλιπλατίνης + 5-FU / FA (FOLFOX4) έναντι της μονοθεραπείας 5-FU / FA (LV5FU2)

% βαθμός απόκρισης (95% CI) ανάλυση ITT, ανεξάρτητη ακτινολογικής επιθεώρησης	5-FU / FA (LV5FU2)	οξαλιπλατίνη + 5-FU / FA (FOLFOX4)	Μονοθεραπεία οξαλιπλατίνης

Θεραπεία πρώτης γραμμής Αξιολόγηση απόκρισης κάθε 8 εβδομάδες	22 (16-27)	49 (42-46)	ΔΕ*
Τιμή P = 0,0001			
Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία (ανθεκτικοί στο συνδυασμό ιρινοτεκάνης + 5-FU / FA) Αξιολόγηση απόκρισης κάθε 6 εβδομάδες	0,7 (0,0-2,7)	11, (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Τιμή p < 0,0001			
Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία (ανθεκτικοί στο συνδυασμό 5-FU / FA) Αξιολόγηση απόκρισης κάθε 12 εβδομάδες	ΔΕ*	23 (13-36)	ΔΕ*

CI Διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence interval)

5FU 5-φθοριοουρακίλη

FA φυλινικό οξύ

ITT Πρόθεση θεραπείας

*NA Δεν εφαρμόζεται

Διάμεση επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης (PFS) / διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη (TTP) για το συνδυασμό οξαλιπλατίνης + 5-FU / FA (FOLFOX4) έναντι της μονοθεραπείας 5-FU/FA (LV5FU2)

Διάμεση τιμή PFS / TTP, μήνες (95% CI) ανάλυση ITT, ανεξάρτητη ακτινολογικής επιθεώρησης	5-FU / FA (LV5FU2)	οξαλιπλατίνη + 5-FU / FA (FOLFOX4)	Μονοθεραπεία οξαλιπλατίνης
Θεραπεία πρώτης γραμμής (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	ΔΕ*
Τιμή p λογαριθμικής τάξης = 0,0003			
Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία (TTP) (ανθεκτικοί στο συνδυασμό ιρινοτεκάνης + 5-FU / FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
Τιμή p λογαριθμικής τάξης < 0,0001			
Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία (ανθεκτικοί στο συνδυασμό 5-FU / FA)	ΔΕ*	5,1 (3,1-5,7)	ΔΕ*

CI Διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence interval)

5FU 5-φθοριοουρακίλη

FA φυλινικό οξύ

ITT Πρόθεση θεραπείας

*NA Δεν εφαρμόζεται

Διάμεση συνολική επιβίωση (OS) υπό το συνδυασμό οξαλιπλατίνης + 5-FU / FA (FOLFOX4) έναντι της μονοθεραπείας 5-FU / LFa (LV5FU2)

Διάμεση OS, μήνες (95% CI) ανάλυση ITT	5-FU / FA (LV5FU2)	οξαλιπλατίνη + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Μονοθεραπεία οξαλιπλατίνης
Θεραπεία πρώτης γραμμής	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	ΔΕ*
Τιμή p λογαριθμικής τάξης = 0,12			
Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία (ανθεκτικοί στο συνδυασμό ιρινοτεκάνης + 5-	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)

FU / FA)			
	Τιμή p λογαριθμικής τάξης = 0,09		
Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία (ανθεκτικοί στο συνδυασμό 5-FU / FA)	ΔΕ*	10,8 (9,3-12,8)	ΔΕ*

CI Διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence interval)

5FU 5-φθοριοουρακίλη

FA φυλινικό οξύ

ITT Πρόθεση θεραπείας

*NA Δεν εφαρμόζεται

Σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, οι οποίοι ήταν συμπτωματικοί κατά την έναρξη, μία μεγαλύτερη αναλογία αυτών που έλαβαν οξαλιπλατίνη και 5-FU/FA (FOLFOX4) εμφάνισε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη νόσο σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν μόνο 5-FU/FA (LV5FU2) (27,7% έναντι 14,6%, p = 0,0033).

Σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, δεν βρέθηκε καμία 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.

Στα πλαίσια της συμπληρωματικής θεραπείας, στη συγκριτική μελέτη MOSAIC φάσης III τυχαιοποιήθηκαν 2.246 ασθενείς (899 σε στάδιο II / B2 κατά Duke και 1.347 σε στάδιο III / C κατά Duke) μετά από πλήρη εκτομή του πρωτογενούς όγκου του καρκίνου του παχέος εντέρου είτε σε μονοθεραπεία 5-FU / FA (LV5FU2), n = 1.123 (B2/C = 448/675) είτε σε συνδυασμό οξαλιπλατίνης και 5-FU / FA (FOLFOX4, n = 1.123 (B2/C = 451/672).

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

Σκέλος θεραπείας	5-FU / FA (LV5FU2)	οξαλιπλατίνη + 5-FU/FA (FOLFOX4)
Ποσοστό 3-ετούς επιβίωσης ελεύθερης νόσου (95% CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Βαθμός επικινδυνότητας (95% CI)	0,76 (0,64-0,89)	
Διαστρωματική δοκιμασία λογαριθμικής τάξης	p = 0,0008	

* παρακολούθηση της διάμεσης τιμής επί 44,2 μήνες (όλοι οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 3 έτη τουλάχιστον)

Η μελέτη επέδειξε ένα συνολικό σημαντικό πλεονέκτημα στην 3-ετή επιβίωση ελεύθερη νόσου για το συνδυασμό οξαλιπλατίνης και 5FU / FA (FOLFOX4) σε σύγκριση με τη θεραπεία 5FU / FA μόνο (LV5FU2).

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

Στάδιο ασθενούς	Στάδιο II (B2 κατά Duke)		Στάδιο III (C κατά Duke)	
	5-FU / FA (LV5FU2)	οξαλιπλατίνη + 5-FU / FA (FOLFOX4)	5-FU / FA (LV5FU2)	οξαλιπλατίνη + 5-FU / FA (FOLFOX4)
Ποσοστό 3-ετούς επιβίωσης ελεύθερης νόσου (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)
Βαθμός επικινδυνότητας (95% CI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	

Δοκιμασία λογαριθμικής τάξης	p=0,151	p=0,002

* παρακολούθηση της διάμεσης τιμής επί 44,2 μήνες (όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 3 έτη τουλάχιστον)

Συνολική επιβίωση (ανάλυση ITT):

Κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης της 3-ετούς επιβίωσης ελεύθερης νόσου, η οποία ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο της δοκιμής MOSAIC, το 85,1% των ασθενών ήταν ακόμη εν ζωή στο σκέλος του συνδυασμού οξαλιπλατίνης + 5-FU / FA (FOLFOX4) έναντι 83,8% στο σκέλος του 5-FU / FA (LV5FU2). Αυτό μεταφράστηκε σε συνολική μείωση του κινδύνου θνησιμότητας κατά 10% υπέρ του συνδυασμού οξαλιπλατίνης + 5-FU / FA (FOLFOX4) χωρίς να έχει στατιστική σημαντικότητα (βαθμός επικινδυνότητας = 0,90). Οι τιμές ήταν 92,2% έναντι 92,4% στον υπο-πληθυσμό σταδίου II (B2 κατά Duke) (βαθμός επικινδυνότητας = 1,01) και 80,4% έναντι 78,1% στον υπο-πληθυσμό σταδίου III (C κατά Duke) (βαθμός επικινδυνότητας = 0,87), για το συνδυασμό οξαλιπλατίνης + 5-FU/FA (FOLFOX4) και 5-FU/FA (LV5FU2), αντίστοιχα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Σύνοψη των εκτιμήσεων των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της υπερ-διηθημένης πλατίνης μετά από πολλαπλές δόσεις οξαλιπλατίνης των 85 mg/m² κάθε δύο εβδομάδες ή των 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/m ² Μέση τιμή SD	0,814 0,193	4,19 0,647	4,68 1,40	0,43 0,35	16,8 5,74	391 406	440 199	17,4 6,35
130 mg/m ² Μέση τιμή SD	1,21 0,10	8,20 2,40	11,9 4,60	0,28 0,06	16,3 2,90	273 19,0	582 261	10,1 3,07

Οι μέσες τιμές των AUC₀₋₄₈ και C_{max} υπολογίστηκαν κατά τον 3^ο κύκλο (85 mg/m²) ή κατά τον 5^ο κύκλο (130 mg/m²). Οι μέσες τιμές των AUC, V_{ss}, CL και CL_{RO-48} υπολογίστηκαν κατά τον 1^ο κύκλο. Οι τιμές των C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} και CL καθορίστηκαν από μη διαμερισματική ανάλυση. Οι τιμές των T_{1/2α}, t_{1/2β} και t_{1/2γ} καθορίστηκαν από διαμερισματική ανάλυση (συνδυασμός κύκλων 1-3).

Στο τέλος της δίωρης έγχυσης, 15% της χορηγούμενης πλατίνης ευρίσκεται στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ το υπόλοιπο 85% κατανέμεται ταχύτατα στους ιστούς ή απεκκρίνεται στα ούρα. Η μη αναστρέψιμη σύνδεση με ερυθροκύτταρα και με το πλάσμα έχει σαν συνέπεια οι χρόνοι ημίσειας ζωής στις θέσεις σύνδεσης να είναι κοντά στο φυσιολογικό χρόνο ανανέωσης των ερυθροκυττάρων και της λευκωματίνης του ορού. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση σε υπερδιηθημένο πλάσμα μετά από χορήγηση 85 mg/m² κάθε δύο εβδομάδες ή 130 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες και η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε κατά τον πρώτο κύκλο στις θέσεις σύνδεσης. Η διακύμανση στον ίδιο ή σε διαφορετικούς ασθενείς είναι γενικά χαμηλή.

Η *in vitro* βιομετατροπή θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα μίας μη – ενζυμικής διάσπασης και δεν υπάρχει απόδειξη μεσολάβησης του κυτοχρώματος P450 στο μεταβολισμό του δακτυλίου του

διαμινοκυκλοεξανίου (DACH).

Η οξαλιπλατίνη υφίσταται εκτεταμένη βιομετατροπή στους ασθενείς και δεν ανιχνεύθηκε αδιάσπαστο φάρμακο στο υπερδιηθημένο πλάσμα στο τέλος της 2 – ωρης έγχυσης. Αρκετά κυτταροτοξικά προϊόντα της βιομετατροπής, συμπεριλαμβανομένων των μονοχλώρο-, δίχλωρο- και διϋδρο-DACH ομάδων πλατίνης, έχουν ανιχνευθεί στη συστηματική κυκλοφορία μαζί με ένα αριθμό αδρανών συμπλόκων σε επόμενα χρονικά σημεία.

Η πλατίνη, ως επί το πλείστον, αποβάλλεται στα ούρα, με κάθαρση συνήθως εντός 48 ωρών μετά από τη χορήγηση.

Κατά την 5^η ημέρα, περίπου 54% της συνολικής δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και <3% στα κόπρανα.

Επί νεφρικής δυσλειτουργίας παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην κάθαρση από $17,6 \pm 2,18$ l/h σε $9,95 \pm 1,91$ l/h, μαζί με μία στατιστικά σημαντική μείωση του όγκου κατανομής από $330 \pm 40,9$ σε $241 \pm 36,1$ l. Η επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας στην κάθαρση της πλατίνης δεν έχει αξιολογηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα όργανα στόχοι που αναγνωρίστηκαν στα είδη των προκλινικών μελετών (ποντίκια, αρουραίοι, σκύλοι και / ή πίθηκοι), σε μελέτες χορήγησης εφάπαξ και πολλαπλών δόσεων συμπεριελάμβαναν το μυελό των οστών, το γαστρεντερικό σύστημα, τους νεφρούς, τους όρχεις, το νευρικό σύστημα και την καρδιά. Οι τοξικότητες των οργάνων - στόχων που παρατηρήθηκαν στα ζώα ευρίσκονται σε συμφωνία με εκείνες που παρατηρήθηκαν με άλλα φάρμακα που περιέχουν πλατίνη καθώς και με κυτταροστατικά φάρμακα που καταστρέφουν το DNA και που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρκίνου στον άνθρωπο, με εξαίρεση των επιδράσεων στην καρδιά. Επιπτώσεις στην καρδιά εμφανίστηκαν μόνο στους σκύλους και περιελάμβαναν ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές με θανατηφόρα κοιλιακή μαρμαρυγή. Η καρδιοτοξικότητα θεωρείται ειδική στους σκύλους, όχι μόνο επειδή παρατηρήθηκε αποκλειστικά σε αυτούς, αλλά και επειδή δόσεις παρόμοιες με εκείνες που προκάλεσαν τη θανατηφόρα καρδιοτοξικότητα στους σκύλους (150 mg/m^2) ήταν καλά ανεκτές από τους ανθρώπους. Προκλινικές μελέτες που χρησιμοποίησαν αισθητήριους νευρώνες αρουραίων υποδηλώνουν ότι τα οξέα νευροαισθητήρια συμπτώματα που σχετίζονται με την οξαλιπλατίνη μπορεί να περιλαμβάνουν μία αλληλεπίδραση με εξαρτώμενους από τη διαφορά δυναμικού διαύλους Na^+ .

Η οξαλιπλατίνη ήταν μεταλλαξιόγonos και προκάλεσε τμηματικό διαχωρισμό των κυττάρων των θηλαστικών και επέφερε εμβρυοτοξικότητα σε αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκε τερατογόνος δράση σε αρουραίους και κουνέλια· ωστόσο, αυτό ίσχυε μόνο με μελέτες έως το 1/20 της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δοσολογίας, με βάση το εμβαδόν επιφάνειας του σώματος. Η οξαλιπλατίνη θεωρείται πιθανός παράγοντας καρκινογένεσης, αν και δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική (45 mg/ml)

Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Το αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στον ίδιο σάκκο έγχυσης ή στην ίδια γραμμή έγχυσης. Στην παράγραφο 6.6 περιγράφονται οι οδηγίες για τη συγχορήγηση οξαλιπλατίνης και φυλινικού οξέος (FA) χρησιμοποιώντας μία γραμμή Y.

- NA MHN αναμιγνύεται με αλκαλικά φαρμακευτικά προϊόντα ή διαλύματα, ιδιαίτερα με 5-φθοριουρακίλη (5-FU), παρασκευάσματα φυλινικού οξέος (FA) που περιέχουν τρομεταμόλη ως έκδοχο και άλατα τρομεταμόλης άλλων δραστικών ουσιών. Τα αλκαλικά φαρμακευτικά προϊόντα ή

διαλύματα θα επηρεάσουν αρνητικά τη σταθερότητα της οξαλιπλατίνης.

- ΝΑ ΜΗΝ αραιώνεται για έγχυση με διάλυμα φυσιολογικού ορού ή διαλύματα που περιέχουν ιόντα χλωρίου (συμπεριλαμβανομένων του χλωριούχου ασβεστίου, καλίου ή νατρίου).

- ΝΑ ΜΗΝ αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα στον ίδιο σάκκο έγχυσης ή στην ίδια γραμμή έγχυσης (βλέπε παράγραφο 6.6 για οδηγίες σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση με φυλινικό οξύ (FA))

- ΝΑ ΜΗΝ χρησιμοποιείται για την ένεση εξοπλισμός που περιέχει αργίλιο.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδιο πριν το άνοιγμα

3 χρόνια

Σταθερότητα κατά τη χρήση

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

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

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι διατήρησης κατά τη χρήση και οι συνθήκες διατήρησης πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2-8°C, εκτός εάν η αραιώση έλαβε χώρα σε ελεγχόμενες και αξιολογημένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατευτεί από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης του διαλυθέντος φαρμακευτικού προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1 άχρωμο, γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με 4 ml πυκνού διαλύματος με ελαστικό πώμα εισχώρησης από βρωμοβουτύλιο, σφράγισμα αλουμινίου και κουμπωτό πώμα από πολυπροπυλένιο.

1 άχρωμο, γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με 10 ml πυκνού διαλύματος με ελαστικό πώμα εισχώρησης από βρωμοβουτύλιο, σφράγισμα αλουμινίου και κουμπωτό πώμα από πολυπροπυλένιο.

1 άχρωμο, γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με 20 ml πυκνού διαλύματος με ελαστικό πώμα εισχώρησης από βρωμοβουτύλιο, σφράγισμα αλουμινίου και κουμπωτό πώμα από πολυπροπυλένιο.

1 άχρωμο, γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με 40 ml πυκνού διαλύματος με ελαστικό πώμα εισχώρησης από βρωμοβουτύλιο, σφράγισμα αλουμινίου και κουμπωτό πώμα από πολυπροπυλένιο.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Όπως και με τις άλλες πιθανώς τοξικές ουσίες, πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά το χειρισμό και την παρασκευή διαλυμάτων οξαλιπλατίνης.

Οδηγίες χειρισμού

Ο χειρισμός αυτού του κυτταροτοξικού παράγοντα από το νοσηλευτικό ή ιατρικό προσωπικό απαιτεί κάθε προφύλαξη για να διασφαλιστεί η προστασία του χρήστη και του περιβάλλοντός του.

Η παρασκευή ενέσιμων διαλυμάτων κυτταροτοξικών παραγόντων πρέπει να γίνεται από εκπαιδευμένο ειδικευμένο προσωπικό με γνώση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται, σε συνθήκες που διασφαλίζουν την προστασία του περιβάλλοντος και ιδιαίτερα την προστασία του προσωπικού που χειρίζεται τα φάρμακα. Απαιτείται ένας χώρος παρασκευής αποκλειστικά για 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 ιατρικές ποδιές με μακριά μανίκια, προστατευτικές μάσκες, καπέλα, προστατευτικά γυαλιά, αποστειρωμένα γάντια μίας χρήσης, προστατευτικά καλύμματα για το χώρο εργασίας, δοχεία και σακούλες απορριμμάτων.

Ο χειρισμός των απεκκριμάτων και των εμετών των ασθενών πρέπει να γίνεται με προσοχή.

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

Ο χειρισμός κάθε σπασμένου περιέκτη πρέπει να γίνεται με τις ίδιες προφυλάξεις και ο περιέκτης να θεωρείται επιμολυσμένο προϊόν απόρριψης. Τα επιμολυσμένα απορρίμματα πρέπει να αποτεφρώνονται σε κατάλληλα επισημασμένα στερεά δοχεία. Βλέπε παρακάτω παράγραφο «Απόρριψη».

Εάν τυχόν πυκνό διάλυμα οξαλιπλατίνης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ή διάλυμα προς έγχυση έρθει σε επαφή με το δέρμα, ξεπλύνετε αμέσως και σχολαστικά με άφθονο νερό.

Εάν τυχόν πυκνό διάλυμα οξαλιπλατίνης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ή διάλυμα προς έγχυση έρθει σε επαφή με βλεννογόνους, ξεπλύνετε αμέσως και σχολαστικά με άφθονο νερό.

Ειδικές προφυλάξεις κατά τη χορήγηση

- ΝΑ ΜΗ χρησιμοποιούνται για την ένεση υλικά που περιέχουν αργίλιο.
- ΝΑ ΜΗ χορηγείται αδιάλυτο.
- Να αραιώνεται ΜΟΝΟ με διάλυμα γλυκόζης 5%. ΝΑ ΜΗΝ αραιώνεται για έγχυση με διάλυμα φυσιολογικού ορού ή διαλύματα που περιέχουν ιόντα χλωρίου.
- ΝΑ ΜΗΝ αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στον ίδιο σάκκο έγχυσης ή να χορηγείται ταυτόχρονα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.
- ΝΑ ΜΗΝ αναμιγνύεται με αλκαλικά φαρμακευτικά προϊόντα ή διαλύματα, ιδιαίτερα με 5-φθοριουρακίλη (5-FU), παρασκευάσματα φυλινικού οξέος (FA) που περιέχουν τρομεταμόλη ως έκδοχο και άλατα τρομεταμόλης άλλων δραστικών ουσιών. Τα αλκαλικά φαρμακευτικά προϊόντα ή διαλύματα θα επηρεάσουν αρνητικά τη σταθερότητα της οξαλιπλατίνης.

Οδηγίες για χρήση με φυλινικό οξύ (FA) (φυλινικό ασβέστιο ή φυλινικό νάτριο)

Η ενδοφλέβια έγχυση οξαλιπλατίνης 85 mg/m² σε 250 έως 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5% μπορεί να συγχωρηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση φυλινικού οξέος (FA) σε διάλυμα γλυκόζης 5% για διάστημα 2 έως 6 ωρών, χρησιμοποιώντας μία γραμμή Υ, τοποθετημένη αμέσως πριν από τη θέση ένεσης. Αυτά τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να συνδυάζονται στον ίδιο σάκο έγχυσης. Το φυλινικό οξύ (FA) δεν πρέπει να περιέχει τρομεταμόλη ως έκδοχο και πρέπει να αραιώνεται χρησιμοποιώντας μόνο ισοτονικό διάλυμα έγχυσης όπως διάλυμα γλυκόζης 5% αλλά ΟΧΙ διαλύματα χλωριούχου νατρίου, διαλύματα που περιέχουν ιόντα χλωρίου ή αλκαλικά διαλύματα.

Οδηγίες για χρήση με 5-φθοριουρακίλη (5-FU)

Η οξαλιπλατίνη πρέπει πάντα να χορηγείται πριν από τις φθοριουριμιδίνες (π.χ. 5-φθοριουρακίλη (5-FU)).

Μετά από τη χορήγηση οξαλιπλατίνης, να πλένετε πάντα τη γραμμή έγχυσης και μόνο τότε μπορεί να χορηγηθεί η 5-φθοριουρακίλη (5-FU).

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ελέγξτε οπτικά το διάλυμα πριν από τη χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς σωματίδια.

Το φαρμακευτικό προϊόν είναι για μία χρήση μόνο. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν πρέπει να απορρίπτεται.

Αραιώση για ενδοφλέβια έγχυση

Αναρροφήστε την απαιτούμενη ποσότητα διαλύματος από το φιαλίδιο(-α) και στη συνέχεια αραιώστε με 250 ml έως 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5% ώστε να επιτευχθεί συγκέντρωση οξαλιπλατίνης μεταξύ 0,2 mg/ml και 0,7 mg/ml. Το εύρος των συγκεντρώσεων, στο οποίο έχει αποδειχθεί η φυσικοχημική σταθερότητα της οξαλιπλατίνης, είναι 0,2 mg/ml έως 2,0 mg/ml.

Χορηγείστε με ενδοφλέβια έγχυση.

Μετά την αραιώση σε διάλυμα γλυκόζης 5%, η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 2-8°C και για 6 ώρες στους 25°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το διάλυμα έγχυσης πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι διατήρησης κατά τη χρήση και οι συνθήκες διατήρησης πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2-8°C, εκτός εάν η αραιώση έλαβε χώρα σε ελεγχόμενες και αξιολογημένες άσηπτες συνθήκες.

Ελέγξτε οπτικά το διάλυμα πριν από τη χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς σωματίδια.

Το φαρμακευτικό προϊόν είναι για μία χρήση μόνο. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν πρέπει να απορρίπτεται.

ΠΟΤΕ να μη χρησιμοποιείτε για την αραιώση διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή διαλύματα που περιέχουν ιόντα χλωρίου.

Η συμβατότητα του διαλύματος οξαλιπλατίνης προς έγχυση έχει δοκιμασθεί με αντιπροσωπευτικά κιτ χορήγησης με βάση το PVC.

Έγχυση

Η χορήγηση της οξαλιπλατίνης δεν απαιτεί προηγούμενη ενυδάτωση.

Η έγχυση της οξαλιπλατίνης αραιωμένης σε 250 έως 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5% ώστε να επιτευχθεί συγκέντρωση όχι μικρότερη των 0,2 mg/ml πρέπει να γίνεται είτε μέσω περιφερικής φλέβας είτε μέσω κεντρικής φλέβας σε διάστημα 2 έως 6 ωρών. Όταν η οξαλιπλατίνη χορηγείται με 5-φθοριουρακίλη (5-FU), η έγχυση της οξαλιπλατίνης πρέπει να προηγείται αυτής της 5-φθοριουρακίλης (5-FU).

Απόρριψη

Κατάλοιπα των φαρμακευτικών προϊόντων καθώς επίσης και όλα τα υλικά που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αραιώση και τη χορήγηση πρέπει να καταστρέφονται σύμφωνα με τις καθιερωμένες διαδικασίες του νοσοκομείου που ισχύουν για τους κυτταροτοξικούς παράγοντες και σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις περί καταστροφής επικίνδυνων ουσιών.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

36240/05.06.2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

05.06.2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

05.06.2008