

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

OXAVIATIN® 5mg/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 oxaliplatin.

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

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

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

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-φθοριουρακίλη (5-FU) και φυλλινικό οξύ (FA) ενδείκνυται ως:

- Επικουρική θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου σταδίου III (Duke's C) μετά την ολική εκτομή πρωτοπαθούς όγκου
- Θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου

#### 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

#### ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Η συνιστώμενη δόση οξαλιπλατίνης στην επικουρική θεραπεία είναι 85 mg/m<sup>2</sup> 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 τυ ορθού είναι 85 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως, επαναλαμβανόμενη κάθε δύο εβδομάδες.

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 ως 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/m<sup>2</sup>.

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 ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση και συνεχή έγχυση.

Ειδικές κατηγορίες ασθενών

*- Νεφρική δυσλειτουργία*

Η οξαλιπλατίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η θεραπεία μπορεί να αρχίσει στην κανονική συνιστώμενη δόση. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

*- Ηπατική ανεπάρκεια*

Σε μία κλινική μελέτη φάσης I που συμπεριέλαβε ασθενείς με διάφορα στάδια ηπατικής δυσλειτουργίας, η συχνότητα και η σοβαρότητα των ηπατοχολικών διαταραχών φαίνεται να σχετίζεται με την εξέλιξη της νόσου και με τις μη φυσιολογικές 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 αραιώσης γλυκόζης 5% (50 mg/ml) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αραιώση του πυκνού διαλύματος προς έγχυση (βλ. παράγραφο 6.6).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Η οξαλιπλατίνη αντενδείκνυται σε:

- ασθενείς με υπερευαισθησία στην οξαλιπλατίνη.
  - γυναίκες σε γαλουχία.
- ασθενείς που έχουν μυελοκαταστολή πριν τον πρώτο κύκλο θεραπείας, όπως δείχνουν μετρήσεις ουδετερόφιλων  $<2 \times 10^9/l$  και/ή αριθμού αιμοπεταλίων  $<100 \times 10^9/l$  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).

### **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 δυσλειτουργία, η χορήγηση πρέπει να αποφασίζεται μόνο μετά από κατάλληλη εκτίμηση του δείκτη όφελους/κινδύνου για τον ασθενή.

Στην περίπτωση αυτή, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται συστηματικά και να ρυθμίζεται η δοσολογία ανάλογα με την τοξικότητα.

Ασθενείς με ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης σε παράγωγα λευκοχρύσου πρέπει να παρακολουθούνται για αλλεργικά συμπτώματα. Σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων τύπου αναφυλακτικής αντίδρασης, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αρχίσει κατάλληλη συμπτωματική αγωγή. Η επαναχορήγηση της οξαλιπλατίνης αντενδείκνυται.

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

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

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

Εάν εμφανιστούν νευρολογικά συμπτώματα (παραίσθησία, 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/m<sup>2</sup> (θεραπεία μεταστατικού καρκίνου) ή 75 mg/m<sup>2</sup> (επικουρική θεραπεία).
- Εάν η παραίσθησία χωρίς λειτουργικές βλάβες διαρκεί μέχρι τον επόμενο κύκλο, η επόμενη δόση της οξαλιπλατίνης πρέπει να μειωθεί από 85 σε 65 mg/m<sup>2</sup> (θεραπεία μεταστατικού καρκίνου) ή 75 mg/m<sup>2</sup> (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.

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, υποκαλιαμία, 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  $<1,5 \times 10^9/l$  ή αριθμός αιμοπεταλίων  $<50 \times 10^9/l$ ), η χορήγηση του επόμενου κύκλου θεραπείας πρέπει να αναβληθεί μέχρι οι τιμές των αιματολογικών εξετάσεων 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 επείγοντως 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  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ .

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 την 5-φθοριοουρακίλη (5-FU).

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

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).

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

Για χρήση σε εγκύους βλ. παράγραφο 4.6.

Γονοτοξικότητα παρατηρήθηκε σε προκλινικές μελέτες με οξαλιπλατίνη. Επομένως, συστήνεται σε άνδρες ασθενείς υπό αγωγή με οξαλιπλατίνη να μην αποκτήσουν παιδιά 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 μια εφάπαξ δόση των 85 mg/m<sup>2</sup> οξαλιπλατίνης, αμέσως πριν από τη χορήγηση της 5-φθοριοουρακίλης (5-FU), δεν παρατηρήθηκε κάποια αλλαγή στο επίπεδο έκθεσης στην 5φθοριοουρακίλη (5-FU).

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

#### **4.6 Κύηση 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 λαμβάνεται υπόψη 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 ακόμα 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 Επίδρασεις 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 ισορροπία 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 δοσο-αθροιστική 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-φθοριουρακίλη (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 ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10000$ ,  $\leq 1/1000$ ), πολύ σπάνιες ( $\leq 1/10000$ ), όχι γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα στοιχεία).

Επιπλέον πληροφορίες δίνονται μετά τον πίνακα.

| Κατηγορίες οργανικών συστημάτων κατά MedDRA               | Πολύ συχνές   | Συχνές   | Όχι συχνές          | Σπάνιες   |
|---|---|--|---------------------|---|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις*                               | - Λοίμωξη   | - Ρινίτιδα<br>- Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού<br>- Εμπύρετη ουδετεροπενία / Ουδετεροπενική σήψη |                     |   |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος* | - Αναιμία,<br>- Ουδετεροπενία,<br>- Θρομβοπενία,<br>- Λευκοπενία,<br>- Λεμφοπενία                                       |  |                     | - Ανοσοαλλεργική θρομβοπενία,<br>- Αιμολυτική αναιμία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*                 | - Αλλεργία/<br>αλλεργικές αντιδράσεις+  |  |                     |   |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης                | - Ανορεξία<br>- Διαταραχές συγκέντρωσης σακχάρου αίματος<br>- Υποκαλιαιμία<br>- Διαταραχές συγκέντρωσης νατρίου αίματος | - Αφυδάτωση  | - Μεταβολική οξέωση |   |
| Ψυχιατρικές διαταραχές                                    |   | - Κατάθλιψη<br>- Αϋπνία  | - Νευρική           |   |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος*                       | - Περιφερική αισθητική νευροπάθεια<br>- Διαταραχή αισθητικότητας  | - Ζάλη<br>- Κινητική νευρίτιδα<br>- Μηνιγγισμός  |                     | - Δυσασθρία   |

| Κατηγορίες οργανικών συστημάτων κατά MedDRA                                     | Πολύ συχνές   | Συχνές  | Όχι συχνές                      | Σπάνιες  |
|---|---|---|---------------------------------|--|
|   | - Δυσγευσία<br>- Κεφαλαλγία   |   |                                 |  |
| <b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>  |   | - Επιπεφυκίτιδα<br>- Οπτική διαταραχή   |                                 | - Παροδική ελάττωση της οπτικής οξύτητας,<br>- Διαταραχές των οπτικών πεδίων<br>- Οπτική νευρίτιδα<br>- Παροδική απώλεια όρασης, αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας |
| <b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>                                   |   |   | - Ωτοτοξικότητα                 | - Κώφωση   |
| <b>Αγγειακές διαταραχές</b>   | - Επίσταξη  | - Αιμορραγία<br>- Έξαψη<br>- Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση<br>- Πνευμονική εμβολή                        |                                 |  |
| <b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b> | - Δύσπνοια<br>- Βήχας   | - Λόξυγκας  |                                 | - Διάμεση πνευμονοπάθεια μερικές φορές θανατηφόρος<br>- Πνευμονική ίνωση**   |
| <b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος*</b>                                | - Ναυτία<br>- Διάρροια<br>- Έμετος<br>- Στοματίτιδα/<br>Βλεννογονίτιδα<br>- Κοιλιακό άλγος<br>- Δυσκοιλιότητα | - Δυσπεψία<br>- Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση<br>- Γαστρεντερική αιμορραγία<br>- Αιμορραγία από το ορθό | - Ειλεός<br>- Εντερική απόφραξη | - Κολίτιδα συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας από <i>Clostridium difficile</i>  |
| <b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>                          | - Δερματική διαταραχή<br>- Αλωπεκία   | - Δερματική αποφολίδωση (σύνδρομο χειρός-ποδός)<br>- Ερυθρηματώδες εξάνθημα<br>- Εξάνθημα               |                                 |  |

| Κατηγορίες οργανικών συστημάτων κατά MedDRA                               | Πολύ συχνές   | Συχνές   | Όχι συχνές | Σπάνιες |
|---|---|--|------------|---------|
|   |   | - Αυξημένη εφίδρωση<br>- Διαταραχές των ονύχων                                     |            |         |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και οστικές | - Οσφυαλγία   | - Αρθραλγία<br>- Σκελετικό άλγος   |            |         |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών                              |   | - Αιματουρία<br>- Δυσουρία<br>- Διαταραχή της συχνότητας ούρησης                   |            |         |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης                     | - Κόπωση<br>- Πυρετός++<br>- Εξασθένηση<br>- Άλγος<br>- Αντίδραση στην θέση ένεσης+++   |  |            |         |
| Παρακλινικές εξετάσεις  | - Αύξηση ηπατικών ενζύμων<br>- Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος,<br>- Αύξηση χολερυθρίνης αίματος<br>- Αύξηση γαλακτικής αφυδρογονάσης αίματος,<br>- Αύξηση σωματικού βάρους (επικουρική θεραπεία) | - Αύξηση κρεατινίνης<br>- Μείωση σωματικού βάρους (θεραπεία μεταστατικού καρκίνου) |            |         |

\* Βλέπε λεπτομερή περιγραφή στην παρακάτω ενότητα

\*\* Βλέπε ενότητα 4.4.

+ Συχνές αλλεργικές αντιδράσεις, όπως δερματικό εξάνθημα (ιδιαίτερα κνίδωση), επιπεφυκίτιδα, ρινίτιδα.

Συχνές αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων βρογχόσπασμου, αίσθημα θωρακικού άλγους, αγγειοοιδήματος, υπότασης και αναφυλακτικού σοκ.

++ 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 συμπεριλαμβανομένων του τοπικού άλγους, ερυθρότητας, οιδήματος και 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 συστήματος

#### Συχνότητα εμφάνισης ανά ασθενή (%) και ανά βαθμό

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

### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η δόσοπεριοριστική 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 την 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 επίμονων συμπτωμάτων για μία αθροιστική δόση των 850 mg/m<sup>2</sup> (10 κύκλοι) είναι περίπου 10% και 20% είναι για μία αθροιστική δόση των 1020 mg/m<sup>2</sup> (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 παρουσίασε καθόλου ή 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 νευραιοθητικές 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 πιγμονής, χωρίς καμία αντικειμενική ένδειξη αναπνευστικής δυσφορίας (ούτε κύάνωση ούτε υποξία) ή λαρυγγόσπασμου ή βρογχόσπασμου (ούτε εισπνευστικός ούτε 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 συμπεριλαμβάνουν σπασμό της γνάθου/μυϊκούς σπασμούς/ακούσιες μυϊκές συσπάσεις/μυϊκές δεσμιδώσεις/μυόκλονος, μη-φυσιολογικός συντονισμός/μη-φυσιολογικό βάδισμα/αταξία/διαταραχές ισορροπίας, αίσθημα σύσφιξης του λαιμού ή του θώρακα/πίεση/δυσφορία/άλγος. Επιπλέον, οι δυσλειτουργίες κρανιακού νεύρου μπορεί να συσχετίζονται 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 σημείου Lhermitte'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<br>/ 5 FU/FA<br>85 mg/m <sup>2</sup> κάθε<br>2 εβδομάδες | Θεραπεία μεταστατικού<br>καρκίνου |             |             | Επικουρική θεραπεία |             |             |
|---|-----------------------------------|-------------|-------------|---------------------|-------------|-------------|
|   | Όλοι οι<br>βαθμοί                 | Βαθμού<br>3 | Βαθμού<br>4 | Όλοι οι<br>βαθμοί   | Βαθμού<br>3 | Βαθμού<br>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<br>/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 κολλοειδούς απόφραξης του ήπατος, επίσης γνωστό ως φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια, ή παθολογικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τέτοιου είδους ηπατικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής πελίωσης, της οξώδους αναγεννητικής υπερπλασίας, της περικολλοειδούς 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, παράγωγα λευκοχρύσου  
Κωδικός ATC: L01XA03

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

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

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

Έχει παρατηρηθεί συνεργική κυτταροτοξική δράση σε συνδυασμό με την 5-φθοριουρακίλη (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/m<sup>2</sup> επαναλαμβανόμενη κάθε δύο εβδομάδες) σε συνδυασμό με 5-φθοριουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA) αναφέρεται σε τρεις κλινικές μελέτες:

- Σε θεραπεία πρώτης γραμμής, η συγκριτική μελέτη EFC2962, δύο σκελών, φάσης ΙΙΙ, τυχαιοποίησε 420 ασθενείς είτε σε μονοθεραπεία 5-φθοριουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA) (LV5FU2, N=210) είτε στο συνδυασμό οξαλιπλατίνης με 5-φθοριουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA) (FOLFOX4, N=210).
- Σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, η συγκριτική μελέτη EFC4584, τριών σκελών, φάσης ΙΙΙ τυχαιοποίησε 821 ασθενείς ανθεκτικούς στο συνδυασμό ιρινοτεκάνης (CPT-11) + 5-φθοριουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA) είτε στη μονοθεραπεία 5-φθοριουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA) (LV5FU2, N=275), είτε στη μονοθεραπεία οξαλιπλατίνης (N=275) ή στο συνδυασμό οξαλιπλατίνης με 5-φθοριουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA) (FOLFOX4, N=271)
- Τελικά, η μη ελεγχόμενη μελέτη EFC2964 φάσης ΙΙ συμπεριέλαβε ασθενείς ανθεκτικούς στη μονοθεραπεία 5-φθοριουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA), οι οποίοι λάμβαναν το συνδυασμό οξαλιπλατίνης και 5-φθοριουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA) (FOLFOX4, N=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-φθοριουρακίλη (5-FU)/φυλλινικό οξύ (FA) δεν είχε στατιστική σημαντικότητα.

#### **Βαθμός ανταπόκρισης στη FOLFOX4 έναντι της LV5FU2**

| <b>% βαθμός ανταπόκρισης (95% CI)<br/>Ανάλυση ITT, ανεξάρτητη Ακτινολογικής επιθεώρησης</b>   | <b><u>LV5FU2</u></b> | <b><u>FOLFOX4</u></b> | <b>Μονοθεραπεία οξαλιπλατίνης</b> |
|---|----------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| <b>Θεραπεία πρώτης γραμμής EFC2962</b><br>Αξιολόγηση ανταπόκρισης κάθε 8 εβδομάδες  | 22<br>(16-27)        | 49<br>(42-46)         | ΔΕ*                               |
|   | Τιμή P = 0,0001      |                       |                                   |
| <b>Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία EFC4584</b><br>(ανθεκτικοί στο συνδυασμό CPT-11+5-FU/FA)<br>Αξιολόγηση ανταπόκρισης κάθε 6 εβδομάδες | 0,7<br>(00-2,7)      | 11,1<br>(7,6-15,5)    | 1,1<br>(0,2-3,2)                  |
|   | Τιμή P < 0,0001      |                       |                                   |
| <b>Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία</b>  | ΔΕ*                  | 23<br>(13-36)         | ΔΕ*                               |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| EFC2964<br>(ανθεκτικοί στο συνδυασμό 5-FU/FA)<br>Αξιολόγηση ανταπόκρισης κάθε 12 εβδομάδες |  |  |  |
|--|--|--|--|

\*ΔΕ: Δεν εφαρμόζεται

**Διάμεση ελεύθερη εξέλιξης επιβίωση (PFS) / Διάμεσος χρόνος έως την επιδείνωση (TTP)  
FOLFOX4 έναντι LV5FU2**

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

\*ΔΕ: Δεν εφαρμόζεται

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

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

\*ΔΕ: Δεν εφαρμόζεται

Σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία (EFC4584), οι οποίοι ήταν συμπτωματικοί κατά την έναρξη, μια 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 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.

Στην επικουρική θεραπεία, η συγκριτική μελέτη φάσης III MOSAIC (EFC3313) τυχαιοποίησε 2246 ασθενείς (899 σταδίου II/Duke's B2 και 1347 σταδίου III/Duke's 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=1123, 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<br>(70,6-75,9) | 78,7<br>(76,2-81,1) |
| Λόγος επικινδυνότητας (95% CI)                            | 0,76<br>(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<br>(Duke's B2) |                     | Στάδιο III<br>(Duke's C) |                     |
|---|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
|   | LV5FU2                   | FOLFOX4             | LV5FU2                   | FOLFOX4             |
| Εκατοστιαία ελεύθερη νόσου επιβίωση για 3 χρόνια (95% CI) | 84,3<br>(80,9-87,7)      | 87,4<br>(84,3-90,5) | 65,8<br>(62,2-69,5)      | 72,8<br>(69,4-76,2) |
| Λόγος επικινδυνότητας (95% CI)                            | 0,79<br>(0,57-1,09)      |                     | 0,75<br>(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 πρωταρχικό τελικό 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 II (Duke's B2) (λόγος επικινδυνότητας = 1,01) και 80,4% έναντι 78,1% στην υποομάδα σταδίου III (Duke's 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 I (69 ασθενείς) και 2 μελέτες φάσης II (90 ασθενείς). Συνολικά, υποβλήθηκαν σε θεραπεία 159

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 II, διακόπηκε λόγω μη ανταπόκρισης του όγκου.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική των διαφόρων δραστικών μεταβολιτών δεν έχει προσδιορισθεί. Η φαρμακοκινητική του υπερ-διηθήσιμου λευκοχρύσου, που είναι το μίγμα όλων των μη δεσμευμένων, δραστικών και αδρανών μορφών λευκοχρύσου, μετά από δίωρη έγχυση οξαλιπλατίνης 130 mg/m<sup>2</sup> κάθε τρεις εβδομάδες για 1 έως 5 κύκλους και οξαλιπλατίνη 85 mg/m<sup>2</sup> κάθε δύο εβδομάδες για 1 έως 3 θεραπευτικούς κύκλους, είναι η ακόλουθη:

### Σύνοψη των εκτιμήσεων των φαρμακοκινητικών παραμέτρων του υπερ-διηθήσιμου λευκοχρύσου μετά από πολλαπλές δόσεις οξαλιπλατίνης των 85 mg/m<sup>2</sup> κάθε δύο εβδομάδες ή των 130 mg/m<sup>2</sup> κάθε τρεις εβδομάδες

| Δόση                        | C <sub>max</sub><br>μg/mL | AUC <sub>0-48</sub><br>μg.h/mL | AUC<br>μg.h/mL | t <sub>1/2α</sub><br>h | t <sub>1/2β</sub><br>h | t <sub>1/2γ</sub><br>h | V <sub>ss</sub><br>L | CL<br>L/h |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|-----------|
| <b>85 mg/m<sup>2</sup></b>  |                           |                                |                |                        |                        |                        |                      |           |
| 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      |
| <b>130 mg/m<sup>2</sup></b> |                           |                                |                |                        |                        |                        |                      |           |
| 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 AUC<sub>0-48</sub> και C<sub>max</sub> υπολογίσθηκαν κατά τον 3<sup>ο</sup> κύκλο (85 mg/m<sup>2</sup>) ή κατά τον 5<sup>ο</sup> κύκλο (130 mg/m<sup>2</sup>).

Ο μέσος όρος των AUC, V<sub>ss</sub>, CL και CL<sub>R0-48</sub> υπολογίσθηκαν κατά τον 1<sup>ο</sup> κύκλο.

Οι τιμές C<sub>end</sub>, C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0-48</sub>, V<sub>ss</sub> και CL καθορίστηκαν από μη διαμερισματική ανάλυση.

Οι τιμές t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub> και t<sub>1/2γ</sub> 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 ταχύτατα 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/m<sup>2</sup> κάθε δύο εβδομάδες ή μετά από 130 mg/m<sup>2</sup> 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 διαμινουκυκλοεξανίου (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 διϋδρο DACH ομάδων 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.

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

Σημαντική μείωση στην κάθαρση από  $17,6 \pm 2,18$  l/h στο  $9,95 \pm 1,91$  l/h παρουσιάστηκε σε ασθενείς με νεφρική διαταραχή μαζί με μια στατιστικά σημαντική μείωση του όγκου κατανομής από  $330 \pm 40,9$  στο  $241 \pm 36,1$  l. Η επίπτωση της σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας στην κάθαρση της πλατίνης δεν έχει ακόμα αξιολογηθεί.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα όργανα στόχος που αναγνωρίστηκαν 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 Ο λευκόχρυσο καθώς και με κυτταροτοξικά φάρμακα, που καταστρέφουν το DNA, και που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διάφορων μορφών καρκίνου στον άνθρωπο. Επιπτώσεις στην καρδιά εμφανίστηκαν 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 ( $150 \text{ mg/m}^2$ ) ήταν καλά ανεκτές από τους ανθρώπους. Προκλινικές μελέτες που χρησιμοποίησαν αισθητηριακούς νευρώνες επίμυων υποδηλώνουν ότι τα οξέα νευραιοθητικά συμπτώματα που σχετίζονται με τη χορήγηση οξαλιπλατίνης ενδέχεται να ενέχονται σε μία αλληλεπίδραση με εξαρτώμενους από τη διαφορά δυναμικού διαύλους  $\text{Na}^+$ .

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

Υδωρ για ενέσιμα

### 6.2 Ασυμβατότητες

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

- 1 - NA MHN 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. Αλκαλικά φαρμακευτικά προϊόντα ή διαλύματα μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά τη σταθερότητα της οξαλιπλατίνης (βλ. παράγραφο 6.6).
- 1 - NA MHN αραιώνεται η οξαλιπλατίνη με διάλυμα φυσιολογικού ορού ή άλλα διαλύματα που περιέχουν ιόντα χλωρίου (συμπεριλαμβανομένων των χλωριδίων του ασβεστίου, καλίου ή νατρίου).
- 1 - NA MHN αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στην ίδια φιάλη έγχυσης ή γραμμή έγχυσης (βλ. παράγραφο 6.6 για τις οδηγίες που αφορούν την ταυτόχρονη χορήγηση με φυλλινικό οξύ (FA)).
- 1 - NA MH χρησιμοποιείται εξοπλισμός έγχυσης που περιέχει αλουμίνιο.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.



Μετά την αραιώση σε διάλυμα γλυκόζης 5% (50 mg/ml), η χημική και φυσική σταθερότητα για 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, είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να παραμείνει περισσότερο από 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός αν η αραιώση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και αξιολογημένες άσηπτες συνθήκες.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μην καταψύχετε.

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

Για τις συνθήκες φύλαξης του αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος βλ. Παράγραφο 6.3

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

10 ml πυκνό διάλυμα σε φιαλίδιο (Τύπου I διαφανές γυάλινο) με πώμα από ελαστομερές βρωμοβουτύλιο και κάλυμμα από αλουμίνιο τύπου flip-off.

20 ml πυκνό διάλυμα σε φιαλίδιο (Τύπου I διαφανές γυάλινο) με πώμα από ελαστομερές βρωμοβουτύλιο και κάλυμμα από αλουμίνιο τύπου flip-off.

40 ml πυκνό διάλυμα σε φιαλίδιο (Τύπου I διαφανές γυάλινο) με πώμα από ελαστομερές βρωμοβουτύλιο και κάλυμμα από αλουμίνιο τύπου flip-off.

Συσκευασία: Κουτί του 1 φιαλιδίου.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Όπως και με τα άλλα πιθανώς τοξικά παράγωγα, ο χειρισμός και η παρασκευή των διαλυμάτων οξαλιπλατίνης χρειάζεται προσοχή.

##### Οδηγίες χειρισμού

Ο χειρισμός αυτού του κυτταροστατικού παράγοντα από το υγειονομικό 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 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 γι' αυτόν το σκοπό. Απαγορεύεται το κάπνισμα, το φαγητό ή το ποτό σε αυτό το χώρο.

Το προσωπικό πρέπει να έχει στη διάθεσή του ειδικά υλικά χειρισμού, κυρίως, ένδυμα με μακριά μανίκια, προστατευτικές μάσκες, καπέλο, προστατευτικά γυαλιά, αποστειρωμένα γάντια μίας χρήσης, προστατευτικά καλύμματα για το χώρο εργασίας, δοχεία και σακούλες απορριμμάτων.

Τα απεκκρίματα και οι εμετοί των ασθενών πρέπει να χειρίζονται προσεκτικά.

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

Κάθε σπασμένος περιέκτης πρέπει να μεταχειρίζεται με την ίδια προσοχή και να θεωρείται ως επιμολυσμένος. Τα επιμολυσμένα απορρίμματα πρέπει να αποτεφρώνονται σε κατάλληλα επισημασμένα στερεά δοχεία. Βλ. παρακάτω κεφάλαιο «Καταστροφή υπολειμμάτων».

Εάν τυχόν πυκνό διάλυμα ή διάλυμα έγχυσης οξαλιπλατίνης έρθει σε επαφή με το δέρμα, ξεπλύνετε αμέσως και προσεκτικά με άφθονο νερό.

Εάν τυχόν πυκνό διάλυμα ή διάλυμα έγχυσης οξαλιπλατίνης έρθει σε επαφή με βλεννογόνους, ξεπλύνετε αμέσως και προσεκτικά με άφθονο νερό.

#### Ειδικές προφυλάξεις κατά τη χορήγηση.

- 1 - ΝΑ ΜΗ χρησιμοποιείται εξοπλισμός έγχυσης που περιέχει αλουμίνιο.
- 2 - ΝΑ ΜΗ χορηγείται αδιάλυτη.
- 3 - Μόνο διάλυμα προς έγχυση γλυκόζης 5% (50 mg/ml) να χρησιμοποιείται ως διάλυμα αραιώσης. ΝΑ ΜΗΝ αραιώνεται για έγχυση με διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή διαλύματα που περιέχουν χλωριούχα.
- 4 - ΝΑ ΜΗΝ αναμιγνύεται με κάποιο άλλο φάρμακο στην ίδια φιάλη έγχυσης ή να χορηγείται ταυτόχρονα μέσω της ίδιας οδού έγχυσης.
- 5 - 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. Αλκαλικά φαρμακευτικά προϊόντα ή διαλύματα μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά τη σταθερότητα της οξαλιπλατίνης.

6

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

Η ενδοφλέβια έγχυση οξαλιπλατίνης 85 mg/m<sup>2</sup> σε 250 έως 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5% (50 mg/ml) μπορεί να συγχωρηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση φυλλινικού οξέος (FA) σε διάλυμα γλυκόζης 5% (50 mg/ml) για διάστημα 2 έως 6 ωρών, χρησιμοποιώντας μία γραμμή Y, τοποθετημένη αμέσως πριν από τη θέση έγχυσης. Τα δύο αυτά φαρμακευτικά προϊόντα δε θα πρέπει να συνδυάζονται στην ίδια φιάλη έγχυσης. Το φυλλινικό οξύ δεν 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 πρέπει πάντα να χορηγείται πριν από τις φθοριοπυριμιδίνες, π.χ. 5-φθοριοουρακίλη (5-FU).

Μετά από τη χορήγηση της οξαλιπλατίνης, να πλένετε την οδό έγχυσης και μετά να χορηγείτε την 5-φθοριοουρακίλη (5-FU).

Επιπλέον πληροφορίες σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που συνδυάζονται με την οξαλιπλατίνη, βλ. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του αντίστοιχου παρασκευαστή.

#### Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

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

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν είναι μόνο για μία χρήση. Κάθε ποσότητα πυκνού διαλύματος που δεν χρησιμοποιείται θα πρέπει να καταστρέφεται (βλ. παρακάτω «Καταστροφή υπολειμμάτων»).

#### Αραίωση πριν την ενδοφλέβια έγχυση

Αφαιρέστε την απαιτούμενη ποσότητα πυκνού διαλύματος από το φιαλίδιο(-ια) 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 των συγκεντρώσεων στο οποίο έχει αποδειχθεί η φυσικοχημική σταθερότητα της οξαλιπλατίνης είναι από 0,2 mg/ml έως 2,0 mg/ml.

Χορηγείστε με ενδοφλέβια έγχυση.

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

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

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες διατήρησης του διαλύματος πριν από τη χρήση, είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να παραμείνει περισσότερο από 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός αν η αραιώση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και αξιολογημένες ασηπτικές συνθήκες.

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

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

**ΠΟΤΕ** να μη χρησιμοποιείται για την αραιώση διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή διαλύματα που περιέχουν χλωριούχα.

Η συμβατότητα του διαλύματος προς έγχυση της οξαλιπλατίνης έχει δοκιμαστεί με αντιπροσωπευτικά kit 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% (50 mg/ml) για την επίτευξη συγκέντρωσης τουλάχιστον 0,2 mg/ml πρέπει να γίνεται ή μέσω κεντρικής φλέβας ή μέσω περιφερικής φλέβας σε διάστημα 2 έως 6 ωρών. Όταν η οξαλιπλατίνη χορηγείται με την 5-φθοριοουρακίλη (5-FU), η έγχυση της οξαλιπλατίνης πρέπει να προηγείται αυτής της 5-φθοριοουρακίλης (5-FU).

#### Καταστροφή υπολειμμάτων

Υπόλοιπα του φαρμάκου καθώς και όλα τα υλικά που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αραιώση και τη χορήγηση πρέπει να καταστρέφονται σύμφωνα με τις συνήθεις διαδικασίες του Νοσοκομείου που ισχύουν για όλες τις κυτταροστατικές ουσίες, που εμπίπτουν στις ισχύουσες διατάξεις περί καταστροφής επικίνδυνων ουσιών.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BIANEΞ A.E.

Οδός Τατοΐου

146 71 Νέα Ερυθραία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**