

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### Oxaliplatin Pliva 5 mg/ml

koncentrat za otopinu za infuziju

*oksaliplatin*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

10 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 50 mg oksaliplatina.

20 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 100 mg oksaliplatina.

Pomoćna tvar: laktoza monohidrat.

10 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 450 mg laktoze monohidrata.

20 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 900 mg laktoze monohidrata.

Za potpuni popis pomoćnih tvari vidi odlomak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra, bezbojna ili gotovo bezbojna otopina.

pH: 4.0 -6.0

Osmolarnost: 0.200 osmol/kg

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Oksaliplatin u kombinaciji s 5 - fluorouracilom (5 - FU) i folinatnom kiselinom (FA) indiciran je za:

- adjuvantnu terapiju karcinoma kolona stadija III (Dukes C) nakon potpune resekcije primarnog tumora
- terapiju metastatskog kolorektalnog karcinoma.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Pripremu otopine za injekciju citotoksičnoga lijeka mora provoditi osposobljeno, specijalizirano osoblje koje poznaje lijek koji priprema, u uvjetima koji jamče ispravnost lijeka, zaštitu okoliša i, osobito, zaštitu osoblja koje rukuje lijekom u skladu s bolničkom praksom. Priprema zahtijeva posebni prostor u kojemu je zabranjeno pušiti, jesti ili piti.

#### Doziranje

OKSALIPLATIN SE PRIMJENJUJE SAMO KOD ODRASLIH OSOBA.

Preporučena doza u adjuvantnom liječenju je 85 mg/m<sup>2</sup> intravenski svake 2 nedjelje u 12 ciklusa (6 mjeseci).

Preporučena doza u terapiji metastatskog kolorektalnog karcinoma je 85 mg/m<sup>2</sup> intravenski svake 2 nedjelje, dok bolest napreduje ili do neprihvatljive toksičnosti.

Doziranje treba prilagoditi ovisno o podnošljivosti (vidjeti dio 4.4).

**Oksaliplatin treba davati uvijek prije primjene fluoropirimidina, tj. 5-fluorouracila (5-FU).**

Oksaliplatin se primjenjuje kao 2- do 6-satna intravenska infuzija u 250 do 500 ml 5% otopine glukoze (50 mg/ml), u koncentraciji između 0,20 mg/ml i 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml je najviša koncentracija u kliničkoj praksi za oksaliplatin u dozi od 85 mg/m<sup>2</sup>.

Oksaliplatin se uglavnom koristi u režimu baziranom na kombinaciji s kontinuiranom infuzijom 5-fluorouracila (5-FU). U dvonedjeljnoj terapijskoj shemi 5-fluorouracil (5-FU) se primjenjuje kao kombinacija bolusa i kontinuirane infuzije.

#### **Posebne skupine bolesnika**

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Oksaliplatin se ne smije primjenjivati kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.3 i 5.2). Kod bolesnika s blagim do umjerenim bubrežnim oštećenjem, preporučena doza oksaliplatina je 85 mg/m<sup>2</sup> (vidjeti dio 4.4. i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Tokom kliničkih ispitivanja faze I u kojima su bili uključeni i bolesnici s različitim stupnjevima jetrenog oštećenja, uočeno je da su frekvencija i težina hepatobilijarnih poremećaja najvjerovatnije povezani s progresijom bolesti i stupnjem oštećenja jetrene funkcije na početku liječenja. Tokom kliničkog razvoja nisu provedene posebne prilagodbe doze kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom.

#### Stariji bolesnici

Nije primijećena učestalija teža toksičnost kod bolesnika iznad 65 godina kada je oksaliplatin primijenjen kao monoterapija ili u kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU). Zbog toga kod starijih bolesnika dozu nije potrebno posebno prilagođavati.

#### Pedijatrijska populacija

Ne postoji relevantna indikacija za primjenu oksaliplatina kod djece. Učinkovitost oksaliplatina kao monoterapije u pedijatrijskoj populaciji sa solidnim tumorima nije ustanovljena (vidjeti dio 5.1).

#### Način primjene

Oksaliplatin se primjenjuje intravenskom infuzijom.

Davanje oksaliplatina ne zahtjeva prethodnu hiperhidraciju bolesnika.

Oxaliplatin Pliva se razrijedi u 250 do 500 ml 5% otopine glukoze da daje koncentraciju ne manju od 0,2 mg/ml; mora se primijeniti putem centralnog venskog katetera ili u perifernu venu tokom 2 do 6 sati. Infuzija oksaliplatina treba uvijek prethoditi onoj 5-fluorouracila (5-FU).

U slučaju ekstravazacije, davanje se mora odmah prekinuti.

#### Uputa za upotrebu

Oxaliplatin Pliva mora biti razrijeđen prije primjene. Za razrjeđenje koncentrata za otopinu za infuziju se smije koristiti samo 5% otopina glukoze (vidjeti dio 6.6).

### **4.3 Kontraindikacije**

Oksaliplatin je kontraindiciran kod bolesnika koji:

- su preosjetljivi na oksaliplatin ili bilo koju od navedenih pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- doje
- imaju mijelosupresiju prije početka prvog ciklusa, koja se očituje početnim nalazom neutrofila od  $<2 \times 10^9/l$  i/ili brojem trombocita  $<100 \times 10^9/l$
- imaju perifernu senzitivnu neuropatiju s funkcionalnim oštećenjem već prije prvog ciklusa
- imaju teško oštećenu bubrežnu funkciju (klirens kreatinina manji od 30 ml/min)(vidjeti dio 5.2).

### **4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi**

**Oksaliplatin se smije primjenjivati samo u specijaliziranim onkološkim odjelima i davati samo pod nadzorom iskusnog onkologa.**

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega je zbog neželjenih reakcija potrebno pažljivo nadzirati, a dozu prilagoditi toksičnim učincima (vidjeti dio 5.2).

#### *Reakcije preosjetljivosti*

Za bolesnike s alergijskim reakcijama na druge lijekove koji su sadržavali platinu u anamnezi treba osigurati poseban nadzor. U slučaju anafilaktičkih reakcija na oksaliplatin, infuziju treba odmah prekinuti i započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje. Ponovna primjena oksaliplatina je kontraindicirana. Ukrižene reakcije, ponekad smrtonosne, prijavljene su uz sve spojeve platine.

U slučaju ekstravazacije oksaliplatina, mora se odmah prekinuti s infuzijom i započeti uobičajeno lokalno simptomatsko liječenje.

#### *Neurološki simptomi*

Neurološku toksičnost treba pažljivo nadzirati, posebno ako se daje s drugim potencijalno neurotoksičnim lijekovima. Neurološki pregled je potrebno učiniti prije svakog davanja te periodički nakon toga.

Kod bolesnika koji razviju akutnu laringofaringealnu disesteziju (vidjeti dio 4.8) tokom ili nekoliko sati nakon 2-satne infuzije, sljedeću infuziju oksaliplatina treba davati tokom 6 sati.

### *Periferna neuropatija*

U slučaju pojave neuroloških simptoma (parestezija, dizestezija), sljedeće preporučene doze oksaliplatina trebaju biti bazirane na trajanju i težini ovih simptoma:

- ukoliko simptomi traju duže od 7 dana i ako bolesniku prave probleme, sljedeću dozu oksaliplatina treba smanjiti s 85 na 65 mg/m<sup>2</sup> (u liječenje metastatske bolesti) ili 75 mg/m<sup>2</sup> (u adjuvantnoj terapiji)
- ukoliko parestezija bez funkcionalnih ispada traju sve do početka sljedećeg ciklusa, sljedeću dozu je potrebno reducirati s 85 na 65 mg/m<sup>2</sup> (u liječenju metastatske bolesti) ili 75 mg/m<sup>2</sup> (u adjuvantnoj terapiji)
- ukoliko parestezija s funkcionalnim oštećenjem potraju sve do početka sljedećeg ciklusa, oksaliplatin treba prekinuti.
- ukoliko se navedeni simptomi povuku nakon prekida terapije s oksaliplatinom, potrebno je razmotriti ponovni nastavak liječenja.

Bolesnike treba upozoriti na mogućnost trajnih simptoma periferne senzorne neuropatije nakon završetka terapije. Lokalizirane umjereno teške parestezije ili parestezije koje imaju uticaj na funkcionalne aktivnosti mogu perzistirati do 3 godine nakon prekida liječenja u adjuvantnoj terapiji.

### *Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije*

Opisani su slučajevi sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (engl. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome, RPLS ili Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) kod bolesnika koji su liječeni oksaliplatinom u kombiniranoj kemoterapiji. Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije je rijedak, reverzibilan, brzo razvijajući neurološki poremećaj koji uključuje napade, hipertenziju, glavobolju, zbunjenost, slijepilo i druge neurološke i oftalmološke poremećaje (vidjeti dio 4.8). Dijagnoza sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije se temelji potvrdom na magnetskoj rezonanci - MRI (Magnetic Resonance Imaging).

### *Mučnina, povraćanja, proljev i dehidracija i hematološke promjene*

Gastrointestinalna toksičnost, koja se manifestira u vidu mučnine i povraćanja, zahtjeva profilaktičku i/ili terapijsku primjenu antiemetika (vidjeti dio 4.8).

Dehidracija, paralitički ileus, opstrukcija crijeva, hipokalemija, metabolička acidoza i oštećenje bubrega mogu nastati kao posljedica teških proljeva/povraćanja posebice kada se oksaliplatin kombinira s 5-fluorouracilom (5-FU).

Slučajevi intestinalne ishemije, uključujući i smrtne ishode zabilježeni su tokom liječenja s oksaliplatinom. U slučaju intestinalne ishemije liječenje oksaliplatinom potrebno je prekinuti i poduzeti odgovarajuće mjere (vidjeti dio 4.8).

U slučaju razvoja hematološke toksičnosti (neutrofili < 1.5x10<sup>9</sup>/l ili trombociti < 50 x 10<sup>9</sup>/l) primjenu sljedećeg ciklusa terapije treba odgoditi sve dok se hematološke vrijednosti ne vrate na prihvatljivi nivo. Stoga je svakako, potrebno prekontrolirati kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom bijelom krvnom slikom prije početka same terapije i prije početka svakog pojedinog ciklusa.

Bolesnike se mora upoznati s rizikom proljeva/povraćanja, zatim mukozitisa/stomatitisa i neutropenije koji se mogu javiti nakon primjene oksaliplatina i 5-fluorouracila (5-FU) kako bi se hitno obratili svom ljekaru za pomoć.

Ukoliko dođe do pojave mukozitisa/stomatitisa sa ili bez neutropenije, nastavak liječenja treba odgoditi dok ne dođe do njihovog oporavka na 1. stepen ili manji i/ili da broj neutrofila bude ≥ 1.5 x 10<sup>9</sup>/l.

Kada se oksaliplatin kombinira s 5-fluorouracilom (sa ili bez folinatne kiseline (FA)), potrebno je provesti uobičajeno prilagođavanje doze 5-fluorouracila (5-FU) zbog s njime povezane toksičnosti.

Ako se pojavi proljev stupnja 4, neutropenija stupnja 3-4 (neutrofili < 1x10<sup>9</sup>/l), febrilna neutropenija (vrućica nepoznatog uzroka bez klinički ili mikrobiološki dokazane infekcije s apsolutnim brojem neutrofila < 1x10<sup>9</sup>/l, uz jedno mjerenje tjelesne temperature > 38,3 °C ili uz kontinuiranu tjelesnu temperaturu > 38°C duže od jednog sata) ili trombocitopenija stupnja 3-4 (trombociti < 50x10<sup>9</sup>/l), doza oksaliplatina mora se smanjiti s 85 na 65 mg/m<sup>2</sup> (metastatsko liječenje) ili na 75 mg/m<sup>2</sup> (adjuvantno liječenje), uz smanjenje doze 5-FU.

### *Pluća*

U slučaju neobjašnjivih respiratornih simptoma kao što su neproduktivni kašalj, dispneja, krepitacije ili radiološke pulmonalne infiltracije, oksaliplatin treba prekinuti sve dok se detaljnijom pulmološkom obradom ne isključi intersticijsku bolest pluća ili pulmonalna fibroza (vidjeti dio 4.8).

### *Poremećaji krvi*

Hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) je po život opasna neželjena reakcija (učestalost je nepoznata). Treba prekinuti liječenje oksaliplatinom pri pojavi prvih znakova bilo kojeg dokaza mikroangiopatske hemolitičke anemije, kao što su brzo smanjivanje hemoglobina s pratećom trombocitopenijom, povišenje nivoa bilirubina u serumu, kreatinina u serumu, dušika iz ureje u krvi ili LDH-a. Može se dogoditi da zatajenje bubrega bude ireverzibilno čak i nakon prestanka terapije, te može biti potrebna dijaliza.

Zabilježena je diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), uključujući smrtne ishode, povezana s liječenjem oksaliplatinom. Ako se pojavi DIK potrebno je prekinuti liječenje oksaliplatinom i primijeniti odgovarajuće mjere liječenja (vidjeti dio 4.8).

### *Produženje QT intervala*

Produženje QT intervala može dovesti do povećanog rizika za ventrikularne aritmije, uključujući Torsade de Pointes, što može biti smrtonosno (vidjeti dio 4.8). Potreban je oprez kod bolesnika koji imaju produženje QT intervala u povijesti bolesti ili predispoziciju za produženje QT intervala, kod onih koji uzimaju lijekove za koje je poznato da mogu produžiti QT interval te kod bolesnika s poremećajima elektrolita kao što su hipokalijemija, hipokalcijemija, ili hipomagnezijemija. U slučaju produženja QT intervala potrebno je prekinuti liječenje s oksaliplatinom (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

### *Rabdomioliza*

Rabdomioliza, uključujući i smrtne ishode, zabilježena je kod bolesnika liječenih oksaliplatinom. U slučaju oticanja i bolova u mišićima u kombinaciji sa slabošću, vrućicom ili pojavom urina tamne boje, liječenje oksaliplatinom potrebno je prekinuti. Ako se potvrdi rabdomioliza potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere. Preporučuje se oprez ako se istovremeno s oksaliplatinom primjenjuju lijekovi povezani s nastankom rabdomiolize (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

### *Gastrointestinalni vrijed/gastrointestinalno krvarenje i perforacija*

Liječenje oksaliplatinom može uzrokovati gastrointestinalni ulkus i potencijalne komplikacije kao što je gastrointestinalno krvarenje i perforacija, što može biti smrtonosno. U slučaju gastrointestinalnog vrijeda potrebno je prekinuti liječenje oksaliplatinom i poduzeti odgovarajuće mjere (vidjeti dio 4.8).

### *Jetra*

U slučaju abnormalnih nalaza jetrenih funkcija, splenomegalije ili portalne hipertenzije za koju nismo sigurni da je posljedica jetrenih metastaza, treba u obzir uzeti i mogućnost vrlo rijetkih slučajeva lijekom izazvanih jetrenih vaskularnih poremećaja.

### *Trudnoća*

Za primjenu kod trudnica vidjeti dio 4.6.

### *Plodnost*

U nekliničkim studijama s oksaliplatinom primijećeni su genotoksični učinci. Stoga se muškarcima koji se liječe oksaliplatinom savjetuje da se suzdrže od očinstva za vrijeme liječenja i do 6 mjeseci nakon njega te da potraže savjet o mogućnostima pohrane sperme prije početka liječenja, jer oksaliplatin može imati negativan učinak na plodnost koji može biti ireverzibilan.

Žene ne smiju zatrudnjeti za vrijeme liječenja oksaliplatinom i moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.6).

Imunosupresivni učinci/povećana osjetljivost na infekcije

Primjena živih ili živih atenuiranih cjepiva kod bolesnika s imunitetom oslabljenim kemoterapijskim agensima može rezultirati ozbiljnim ili smrtonosnim infekcijama. Kod bolesnika koji primaju oksaliplatin potrebno je izbjegavati cijepljenje živim cjepivom. Mogu se primijeniti mrtva ili inaktivirana cjepiva; međutim, odgovor na takva cjepiva može biti smanjen.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kod bolesnika koji su primili jednu dozu od 85 mg/m<sup>2</sup> oksaliplatina, neposredno prije primjene 5-fluorouracila (5-FU) nisu uočeni znakovi koji bi ukazivali da je došlo do promjene stupnja izloženosti 5-fluorouracilu (5-FU).

*In vitro*, nije uočeno značajnije istiskivanje oksaliplatina sa proteina plazme u kombinaciji sa sljedećim lijekovima: eritromicinom, salicilatima, paklitakselom, granisetronom i natrijevim valproatom.

Potreban je oprez kad se oksaliplatin primjenjuje istovremeno s drugim lijekovima za koje je poznato da uzrokuju produženje QT intervala. U slučaju kombinacije s takvim lijekovima treba pažljivo pratiti QT interval (vidjeti dio 4.4). Potreban je oprez kad se oksaliplatin primjenjuje istovremeno s drugim lijekovima za koje je poznato da su povezani s nastankom rabdomiolize (vidjeti dio 4.4).

Cijepljenje živim ili živim atenuiranim cjepivima treba izbjegavati kod bolesnika koji primaju oksaliplatin (vidjeti dio 4.4)

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema dostupnih podataka o sigurnosti primjene lijeka kod trudnica za sada. Reproductivna toksičnost je primjećena u ispitivanjima na životinjama. Primjena oksaliplatina se stoga ne preporučuje za vrijeme trudnoće te kod žena reproductivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Primjena oksaliplatina u trudnoći može se uzeti u obzir samo uz pristanak bolesnice, nakon što joj je na odgovarajući način objašnjen rizik za fetus.

Učinkovita kontracepcija mora se koristiti za vrijeme liječenja te nastaviti nakon prestanka liječenja 4 mjeseca za žene i 6 mjeseci za muškarce.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se oksaliplatin u mlijeko. Dojenje je kontraindicirano tokom liječenja oksaliplatinom.

##### Plodnost

Oksaliplatin može imati negativan učinak na plodnost (vidjeti dio 4.4).

#### 4.7 Uticaj na sposobnost upravljanjima vozilima i rada na mašinama

Nisu provedena posebna ispitivanja o uticaju na sposobnost upravljanjima vozilima i mašinama. Liječenje oksaliplatinom može izazvati omaglicu, mučninu i povraćanje kao i druge neurološke simptome koji mogu utjecati na hod i ravnotežu. To može biti razlog manjeg ili umjerenog smanjenja sposobnosti upravljanja vozilima i mašinama.

Poremećaji vida, posebno prolazni gubitak vida (reverzibilan nakon prekida terapije) mogu utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Zato se bolesnici moraju upozoriti na moguće učinke tih neželjenih reakcija na upravljanje vozilima i rad na mašinama.

#### 4.8 Neželjene reakcije

##### *Sažetak sigurnosnog profila*

Najčešće neželjene reakcije oksaliplatina primjenjenog zajedno s kombinacijom 5-fluorouracila i folinatne kiseline (5-FU/FA) bile su gastrointestinalne (proljevanje, mučnina, povraćanje i mukozitis), hematološke (neutropenija, trombocitopenija) i neurološke (periferni senzorne neuropatije, akutne i one uslijed kumulacije doze).

Općenito uzevši, ove neželjene reakcije su bile češće i teže kod primjene oksaliplatina s kombinacijom 5-fluorouracila i folinatne kiseline nego kada su 5-fluorouracil/folinatna kiselina (5-FU/FA) primjenjivani kao monoterapija.

Učestalost pojedinih neželjenih reakcija u tablici ispod je prikazana na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja u metastatskim i adjuvantnim protokolima (u kojima je bilo 416 bolesnika u metastatskom, odnosno 1108 bolesnika u adjuvantnom protokolu primjene oksaliplatina i 5-fluorouracil/folinatna kiselina (5-FU/FA)) te iz post-marketinških podataka primjene oksaliplatina.

Učestalost neželjenih reakcija navedena je na sljedeći način:

Vrlo često (≥ 1/10)

Često (≥ 1/100 i < 1/10)

Manje često ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ )  
 Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ )  
 Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ),  
 Nepoznato (ne može se odrediti iz postojećih podataka).

Ostale pojedinosti prikazane su nakon tablice.

Klasifikacija organskih sistema prema MedDRA-i	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije*	Infekcija	Rinitis, Upala gornjih dišnih putova, Neutropenijska sepsa	Sepsa+	
Poremećaji krvi i limfnog sistema*	Anemija Neutropenija Trombocitopenija Leukopenija Limfopenija	Febrilna neutropenija		Imunoalergijska trombocitopenija Hemolitička anemija***
Poremećaji imunološkog sistema*	Alergija / alergijska reakcija++			
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija Hipeglikemija Hipokalijemija Hipernatrijemija	Dehidracija Hipokalcemija	Metabolička acidoza	
Psihijatrijski poremećaji		Depresija Nesanica	Nervoza	
Poremećaji nervnog sistema*	Periferna senzorna neuropatija Senzorni poremećaji Disgeuzija Glavobolja	Omaglica Motorni neuritis Meningizam		Dizartrija Sindrom reverzibilne posterorne leukoencefalopatije (RPLS ili PRES) (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji oka		Konjunktivitis Smetnje vida		Prolazno slabljenje vidne oštine Poremećaji vidnog polja Optički neuritis Prolazni gubitak vida, reverzibilan nakon prekida liječenja
Poremećaji uha i labirinta			Ototoksičnost	Gluhoća
Krvožilni poremećaji		Krvarenja Crvenilo uz osjećaj vrućine Duboka venska tromboza Hipertenzija		
Poremećaji dišnog sistema,	Dispneja Kašalj	Štucanje Plućna		Intersticijska bolest pluća,

<b>prsišta i sredoprsja</b>	Epistaksa	embolija		ponekad smrtonosna Fibroza pluća **
<b>Poremećaji probavnog sistema*</b>	Mučnina Proljevanje Povraćanje Mukozitis / stomatitis Abdominalni bol Konstipacija	Dispepsija Gastroezofagealni refluks Gastrointestinalno krvarenje Rektalno krvarenje	Ileus Opstrukcija crijeva	Kolitis, uključujući proljev uzrokovan clostridium difficile Pankreatitis
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Poremećaji kože Alopecija	Ljuštenje kože (sindrom šake stopala) Eritemski osip Osip Hiperhidroza Poremećaji na noktima		
<b>Poremećaji mišićnokoštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	Bol u leđima	Artralgijski bol Bol u kostima		
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</b>		Hematurija Dizurija Promjene učestalosti mokrenja		
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	Umor Vrućica+++ Astenija Bol Reakcije na mjestu primjene++++			
<b>Pretrage</b>	Porast vrijednosti jetrenih enzima Porast vrijednosti alkalne fosfataze u krvi Povišeni bilirubin u krvi Porast vrijednosti laktata dehidrogenaze Porast tjelesne težine (adjuvantno liječenje)	Porast vrijednosti kreatinina u krvi Gubitak tjelesne težine (liječenje metastatske bolesti)		
<b>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>		Pad		

\* Vidjeti detalje u donjoj tablici.

\*\* Vidjeti dio 4.4.

\*\*\*Mikroangiopatska hemolitička anemija povezana s hemolitičkim uremijskim sindromom (HUS) ili Coombs pozitivnom hemolitičkom anemijom, vidjeti dio 4.4)

+ Česta neutropenijska sepsa, uključujući smrtno ishode

++ Vrlo često se alergije/alergijske reakcije javljaju za vrijeme infuzije, ponekad mogu

biti smrtonosne. Često se javljaju alergijske reakcije koje uključuju kožni osip, osobito urtikariju, konjunktivitis i iritis.

Često, anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije koje uključuju bronhospazam, angioedem, hipotenziju, bol u prsima, i anafilaktički šok. Odgođena preosjetljivost na oksaliplatin također je prijavljena u roku od nekoliko sati ili čak dana nakon infuzije.

+++ Vrlo često, vrućica, tresavica (tremor) ili zbog infekcije (s febrilnom neutropenijom ili bez nje) ili zbog imunološkog mehanizma.

++++ Prijavljene su reakcije na mjestu primjene koje uključuju lokalni bol, crvenilo, oticanje i trombozu. Ekstravazacija može također rezultirati lokalnom boli i upalom koja može biti ozbiljna i dovesti do komplikacija, uključujući nekrozu, osobito kada se oksaliplatin infundira kroz perifernu venu (vidjeti dio 4.4).

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

#### Poremećaji krvi i limfnog sistema

Incidencija po bolesniku (%), po stupnjevima

Oksaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> i 5-FU/FA svake 2 nedjelje	Metastatski protokol			Adjuvantni protokol		
	Svi stupnjevi	Stepen 3	Stepen 4	Svi stupnjevi	Stepen 3	Stepen 4
Anemija	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropenija	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocitopenija	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Febrilna neutropenija	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Neutropenijska sepsa	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

*Rijetko (>1/10000, <1/1000):*

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), uključujući i smrtne ishode (vidjeti dio 4.4).

*Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalosti:*

Hemolitičko uremički sindrom

Autoimuna pancitopenija

Pancitopenija

Sekundarna leukemija

#### Infekcije i infestacije

Oksaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> i 5-FU/FA Svake 2 nedjelje	Metastatsko liječenje Svi stupnjevi	Adjuvantno liječenje Svi stupnjevi
Sepsa (uključujući sepsu i neutropenijsku sepsu)	1,5	1,7

*Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalosti:*

*Septički šok, uključujući smrtne ishode.*

#### Poremećaji imunološkog sistema

Incidencija po bolesniku (%), po stupnjevima

Oksaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> i 5-FU/FA svake 2 nedjelje	Metastatski protokol			Adjuvantni protokol		
	Svi stupnjevi	Stepen 3	Stepen 4	Svi stupnjevi	Stepen 3	Stepen 4
Alergijska reakcija/alergija	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

#### Poremećaji nervnog sistema

Neurološka toksičnost ograničavajuća je pri određivanju visine doze. Ona uključuje senzornu perifernu neuropatiju karakteriziranu dizestezijom i/ili parestezijom ekstremiteta sa ili bez grčeva često izazvanih hladnoćom. Ovi se simptomi pojavljuju u do 95% liječenih bolesnika. Trajanje navedenih simptoma, koji se najčešće povlače između pojedinih ciklusa terapije, produžuje se s brojem ciklusa liječenja.

Pojava boli i/ili funkcionalnih poremećaja indikacija je, ovisno o trajanju simptoma, za prilagodavanje doze ili čak za prekid terapije (vidjeti dio 4.4).

Funkcionalni poremećaji uključuju i poteškoće u izvođenju finih pokreta koji mogu biti posljedica senzornog oštećenja. Rizik nastanka trajnih simptoma za kumulativnu dozu od 850 mg/m<sup>2</sup> (10 ciklusa) je otprilike 10%, a za kumulativnu dozu od 1020 mg/m<sup>2</sup> (12 ciklusa) on iznosi 20%.

U većini slučajeva, neurološki znakovi i simptomi se popravljaju ili potpuno povlače nakon prekida terapije. U adjuvantnoj terapiji karcinoma kolona, 6 mjeseci nakon prekida, 87% bolesnika nema ili ima samo blage neurološke simptome. Praćenjem do 3 godine nakon završetka terapije, oko 3% bolesnika ima ili trajne lokalizirane parestezije umjerenog intenziteta (2,3%) ili parestezije koje interferiraju s funkcionalnim aktivnostima (0,5%).

Prijavljene su i akutne neurosenzorne manifestacije (vidjeti dio 5.3). One započinju unutar nekoliko sati od primjene i često nastaju nakon izlaganja hladnoći. Obično se prikazuju kao prolazne parestezije, disestezije i hipoestezije. Akutni sindrom faringolaringealne disestezije javlja se kod 1% - 2% bolesnika i karakteriziran je subjektivnim osjećajem disfagije ili dispneje/osjećaja gušenja, bez ijednog objektivnog znaka respiratornog distresa (bez cijanoze ili hipoksije), laringospazma ili bronhospazma (bez stridora ili piskanja). Iako su se u ovakvim slučajevima davali antihistaminici i bronhodilatatori, simptomi su se brzo povlačili i bez ove terapije. Produženje vremena infuzije doprinosi smanjenju pojavnosti ovih simptoma (vidjeti dio 4.4).

Povremeno su bili zabilježeni i drugi simptomi među koje se ubrajaju spazam čeljusti, spazam mišića, nehotične kontrakcije mišića, trzanje mišića, mioklonus, poremećaji koordinacije, abnormalni hod, ataksija, poremećaj ravnoteže te stezanje, pritisak, nelagoda ili bol u grlu ili prsima. Ovim simptomima dodatno mogu biti pridruženi simptomi disfunkcije moždanih živaca, a koji se isto tako mogu pojaviti i kao izolirani događaji u vidu ptoze, diplopije, afonije, promuklosti, ponekad opisivane kao paraliza glasnica, abnormalne osjetljivosti jezika, dizartrije, ponekad opisivane kao afazije, zatim trigeminalne neuralgije, boli lica i oka, smanjenja oštine vida, poremećaja vidnog polja.

Od ostalih neuroloških simptoma uočenih tokom liječenja oksaliplatinom prijavljeni su dizartrija, gubitak dubokih refleksa tetiva i Lhermittov znak, a prijavljeni su i izolirani slučajevi optičkog neuritisa.

*Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalosti:*

Konvulzije

Ishemijski ili hemoragični cerebrovaskularni poremećaji.

### **Srčani poremećaji**

*Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalosti*

Produženje QT intervala koje može dovesti do ventrikularnih aritmija, uključujući Torsade des Pointes što može biti smrtonosno (vidjeti dio 4.4)

Akutni koronarni sindrom, uključujući infarkt miokarda i koronarni arteriospazam i anginu pectoris u liječenih bolesnika s oksaliplatinom u kombinaciji s 5-FU i bevacizumabom.

### **Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja**

*Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalosti*

Laringospazam

Pneumonia i bronhopneumonia, uključujući smrtno ishode.

### **Poremećaji probavnog sistema**

Incidencija po bolesniku (%), po stupnjevima

Oksaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> i 5-FU/FA svake 2 nedjelje	Metastatski protokol			Adjuvantni protokol		
	Svi stupnjevi	Stepen 3	Stepen 4	Svi stupnjevi	Stepen 3	Stepen 4
Mučnina	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Proljev	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Povraćanje	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mukozitis/stomatitis	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Indicirana je profilaksa i/ili liječenje snažnim antiemeticima

Dehidracija, paralitički ileus, opstrukcija crijeva, hipokalemija, metabolička acidoza i oštećenje bubrega mogu biti uzrokovani teškim proljevima/povraćanjem posebice kada se oksaliplatin kombinira s 5-fluorouracilom (5-FU) (vidjeti dio 4.4.).

*Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalosti*

Intestinalna ishemija, uključujući smrtno ishode (vidjeti dio 4.4).

Gastrointestinalni vried i perforacija, što može biti smrtonosno (vidjeti dio 4.4).  
Ezofagitis

#### **Poremećaji jetre i žuči**

*Vrlo rijetko (<1/10.000):*

Sindrom opstrukcije jetrenih sinusoida, poznat i kao veno-okluzivna bolest jetre, odnosno patološke manifestacije povezane s takvim poremećajem jetre, a koje uključuju peliozni hepatitis, nodularnu regenerativnu hiperplaziju, perisinusoidalnu fibrozu. Klinički se ove promjene mogu manifestirati u vidu portalne hipertenzije i/ili povišenih transaminaza.

*Nepoznato:*

Fokalna nodularna hiperplazija

#### **Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva**

*Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalosti*

Rabdmioliza, uključujući i smrtne ishode (vidjeti dio 4.4).

#### **Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema**

*Vrlo rijetko (<1/10.000):*

Akutna tubularna nekroza, akutni intersticijski nefritis i akutno bubrežno zatajenje.

#### **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

*Postmarketinška ispitivanja sa nepoznatom učestalosti:*

Hipersenzitivni vaskulitis

*Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijeka*

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjenu reakciju lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

### **4.9 Predoziranje**

*Simptomi*

Nije poznat specifični antidot za oksaliplatin. U slučaju predoziranja, očekuju se jače izražene neželjene reakcije.

Mora se započeti praćenje hematoloških parametara zajedno sa simptomatskim liječenjem ostalih znakova toksičnosti.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterpijska skupina: Ostali antineoplastici, spojevi platine

ATK klasifikacija: L01XA 03

*Mehanizam djelovanja*

Oksaliplatin je antineoplastični lijek koji pripada novoj skupini lijekova baziranih na platini u kojoj je atom platine povezan s 1,2-diaminocikloheksanom („DACH“) i jednom oksalatnom skupinom.

Oksaliplatin je pojedinačni enantiomer, (SP-4-2)-[(1R,2R)-cikloheksan-1,2-diamin-kN, kN] [etanediato(2-)-kO', KO'] platina.

Oksaliplatin pokazuje široki spektar kako u *in vitro* citotoksičnosti tako i u *in vivo* antitumorskoj aktivnosti, u različitim tumorskim modelima uključujući model humanog kolorektalnog karcinoma. Oksaliplatin također pokazuje *in vitro* i *in vivo* aktivnost u različitim modelima rezistentnim na cisplatin. Opaženo je *in vitro* i *in vivo* sinergističko citotoksično djelovanje u kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU).

Ispitivanja u kojima je proučavan mehanizam djelovanja oksaliplatina, iako ne u potpunosti razjašnjen, pokazuju da vodeni-derivati koji nastaju biotransformacijom oksaliplatina, djeluju međusobno s DNK i na taj način stvaraju inter- i intra-lančane ukrižene veze onemogućavajući tako sintezu DNK što za posljedicu ima citotoksični i antitumorski učinak.

Djelotvornost oksaliplatina (85 mg/m<sup>2</sup> ponavljano svake 2 nedjelje), u kombinaciji s 5-fluorouracilom/folinatnom kiselinom (5-FU/FA) u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom, prikazana je u tri klinička ispitivanja:

- U prvoj liniji terapije, u komparativnoj studiji faze III, u kojoj je u 2 grane bilo randomizirano ukupno 420 bolesnika; u jednoj grani su bili bolesnici koji su primali samo 5-FU/FA (LV5FU2, n=210), a u drugoj bolesnici koji su dobivali oksaliplatin s 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210)
- Kod već ranije liječenih bolesnika, komparativno ispitivanje faze III podijeljeno u tri skupine, randomizirano je 821 bolesnika refraktornih na kombiniranu terapiju irinotekanom i 5-FU/FA. Jedna skupina je dobivala samo 5-FU/FA (LV5FU2, n=275), druga skupina je dobivala samo oksaliplatin (n=275), a treća skupina je dobivala kombinaciju oksaliplatina s 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271).
- Konačno, nekontrolirano ispitivanje faze II uključivalo je bolesnike refraktorne na monoterapiju s 5-FU/FA (LV5FU2) koji su sada liječeni kombinacijom oksaliplatina i 5-FU/FA (FOLFOX4, N=57).

U dvije randomizirane kliničke studije (EFC2962 s prvom linijom liječenja i EFC4584 s već liječenim bolesnicima) pokazana je značajno veća stopa odgovora kao i produženje preživljenja bez progresije bolesti (engl. progression free survival, PFS)/vrijeme do progresije bolesti (engl. time to progression, TTP) u usporedbi s liječenjem samo s 5-FU/FA.

U kliničkoj studiji EFC4584 s već ranije liječenim bolesnicima koji nisu reagirali na prethodnu terapiju, razlika u medijanu ukupnoga preživljenja (engl. overall survival, OS) između kombinacije oksaliplatina i 5-fluorouracila (5-FU)/folinske kiseline (FA) nije bila statistički značajna.

Udio odgovora oksaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4) naspram samo 5-FU/FA (LV5FU2)

Udio odgovora, % (95%CI) ITT analiza s neovisnom radiološkom procjenom	5-FU/FA (LV5FU2)	Oksaliplatin + 5FU/FA (FOLFOX4)	Oksaliplatin monoterapija
Prva linija terapije EFC2962 Procjena odgovora svakih 8 nedjelja	22 (16-27)	49 (42-56)	NP*
	P vrijednost = 0,0001		
Ranije liječeni bolesnici EFC4584 (refraktorni na irinotekan + 5-FU/FA) Procjena odgovora svakih 6 nedjelja	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2 -3,2)
	P vrijednost < 0,0001		
Ranije liječeni bolesnici EFC2964 (refraktorni na 5-FU/FA) Procjena odgovora svakih 12 nedjelja	NP*	23 (13-36)	NP*

\*NP nije primjenjivo

Medijan preživljavanja bez progresije (PFS)/medijan vremena do progresije (TTP) oksaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4) naspram samo 5-FU/FA (LV5FU2)

Udio odgovora, % (95%CI) ITT analiza s neovisnom radiološkom procjenom	5-FU/FA (LV5FU2)	Oksaliplatin + 5FU/FA (FOLFOX4)	Oksaliplatin monoterapija
Prva linija terapije EFC2962(PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NP*
	Log P vrijednost = 0,0003		

<b>Ranije liječeni bolesnici EFC4584(TTP)</b> (refraktorni na irinotekan + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7 -6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Log P vrijednost < 0,0001		
<b>Ranije liječeni bolesnici EFC2964</b> (refraktorni na 5-FU/FA)	NP*	5,1 (3,1-5,7)	NP*

\*NP nije primjenjivo

Medijan ukupnog preživljavanja (OS) oksaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4) vs. samo 5-FU/FA (LV5FU2)

<b>Udio odgovora, % (95%CI)</b> ITT analiza s neovisnom radiološkom procjenom	5-FU/FA (LV5FU2)	Oksaliplatin + 5FU/FA (FOLFOX4)	Oksaliplatin monoterapija
<b>Prva linija terapije EFC2962</b>	14,7 (13,0-18,2)	16,2 814,7-18,2)	NP*
	Log rank P vrijednost = 0,12		
<b>Ranije liječeni bolesnici EFC4584*</b> (refraktorni na irinotekan + 5-FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Log rank P vrijednost = 0,09		
<b>Ranije liječeni bolesnici EFC2964</b> (refraktorni na 5-FU/FA)	NP*	10,8 (9,3 -12,8)	NP*

\*NP nije primjenjivo

Kod ranije liječenih bolesnika (EFC4584), koji su imali simptome na početku terapije, značajno je veći omjer onih liječenih oksaliplatinom i 5-FU/FA (FOLFOX4) kod kojih je došlo do poboljšanje simptoma povezanih s osnovnom bolešću, u usporedbi s onima liječenih samo s 5-FU/FA (LV5FU2) (27,7% naspram 14,6%, p=0.0033). Kod bolesnika koji nisu ranije liječeni (EFC2962), nije nađena statistički značajnija razlika između dvije liječene skupine za bilo koju dimenziju kvalitete života. Ipak, broj bodova u procjenama kvalitete života (quality of life scores) vezanih za globalno zdravstveno stanje i bol bio je općenito bolji u kontrolnoj skupini, a lošiji zbog mučnine i povraćanja u oksaliplatinskoj skupini.

Primjena u adjuvantnoj terapiji prikazana je u MOSAIC komparativnom ispitivanju faze III(EFC3313), u kojem je randomizirano ukupno 2246 bolesnika (899 sa stupnjem II/Dukes B2 i 1347 sa stupnjem III/Dukes C) nakon kompletne resekcije primarnog tumora karcinoma kolona. Bolesnici su randomizirani ili u skupinu koja je primala samo 5-FU/FA (LV5FU2), N=1123 (B2/C=448/675) ili u skupinu koja je primala kombinaciju oksaliplatina i 5-FU/FA (FOLFOX4), N=1123 (B2/C=451/672).

#### EFC 3313 3-godišnje preživljenje bez bolesti (ITT analiza)\* za ukupnu populaciju

Terapijska skupina	5-FU/FA (LV5FU2)	Oksaliplatin + 5FU/FA (FOLFOX4)
Postotak 3-godišnjeg preživljavanja bez bolesti (95% CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Omjer rizika (hazard ratio) (95% CI)	0,76 (0,64-0,89)	
Stratificirani Log rank test	P=0,0008	

\* medijan praćenja 44,2 mjeseca (svi bolesnici su praćeni najmanje 3 godine)

Ispitivanje je pokazalo ukupno značajnu prednost kombinacije oksaliplatina i 5FU/FA (FOLFOX4) u 3-godišnjem preživljavanju bez bolesti u odnosu na monoterapiju s 5-FU/FA (LV5FU2).

#### EFC 3313 3-godišnje preživljenje bez bolesti (ITT analiza)\* prema stupnju bolesti

Bolesnikov stepen bolesti	Stepen II (Dukes B)		Stepen III (Dukes C)	
	5-FU/FA (LV5FU2)	Oksaliplatin + 5FU/FA	5-FU/FA (LV5FU2)	Oksaliplatin + 5FU/FA
Terapijska skupina				

		(FOLFOX4)		(FOLFOX4)
Postotak 3-godišnjeg preživljavanja bez bolesti (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)
Stepen rizika (95% CI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Log rank test	P=0,151		P=0,002	

\* medijan praćenja 44,2 mjeseca (svi bolesnici su praćeni najmanje 3 godine)

#### Ukupno preživljenje (ITT analiza):

U vrijeme analize 3-godišnjeg preživljenja bez bolesti, što je bio primarni ishod MOSAIC ispitivanja, 85,1% bolesnika bilo je živo u skupini koja je dobivala oksaliplatin +5-FU/FA (FOLFOX4) u odnosu na 83,8% u skupini koja je dobivala samo 5-FU/FA (LV5FU2). Preračunato u ukupno smanjenje rizika mortaliteta, dobivena je razlika od 10% u korist oksaliplatin +5-FU/FA (FOLFOX4) ali bez statističke značajnosti razlike (hazard ratio = 0,90).

Rezultati prema pojedinim stadijima bolesti bili su 92,2% naspram 92,4% u stadiju II (Dukes B2) (hazard ratio = 1,01) i 80,4% naspram 78,1% u stadiju III (Dukes C) (hazard ratio = 0,87), za oksaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4) u odnosu na 5-FU/FA (LV5FU2).

Oksaliplatin kao monoterapija je bio evaluiran kod pedijatrijske populacije u 2 studije faze I (69 bolesnika) i 2 studije faze II (166 bolesnika). Ukupno je bilo liječeno 235 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 7 mjeseci - 22 godine) sa solidnim tumorima. Učinkovitost oksaliplatina kao monoterapije u pedijatrijskoj populaciji nije ustanovljena. Obje studije su prekinute zbog manjka tumorskog odgovora.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija i distribucija

Farmakokinetička svojstva same aktivne supstancije nisu utvrđena. Farmakokinetika ultrafilterabilne platine, koja predstavlja mješavinu svih nevezanih, aktivnih i inaktivnih oblika platine nakon 2-satne infuzije oksaliplatine u dozi od 130 mg/m<sup>2</sup> svake tri nedjelje kroz period od 1 do 5 ciklusa i 85mg/m<sup>2</sup> svake dvije nedjelje kroz period od 1 do 3 ciklusa prikazana je u sljedećoj tablici:

### Sažetak farmakokinetičkih parametara platine određenih u ultrafiltratu nakon višestrukih doza oksaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup> svake dvije nedjelje ili 130 mg/m<sup>2</sup> svake tri nedjelje

Doza	C <sub>max</sub> μg/ml	AUC(0-48) μg.h/ml	AUC μg.h/ml	T <sub>1/2α</sub> h	T <sub>1/2β</sub> h	T <sub>1/2γ</sub> h	V <sub>ss</sub> L	CL L/h
85 mg/m <sup>2</sup> srednja	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
SD	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m <sup>2</sup> Srednja	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

Srednje vrijednosti AUC<sub>0-48</sub> i C<sub>max</sub> određene su u ciklusu 3 (85 mg/m<sup>2</sup>) odnosno u ciklusu 5 (130 mg/m<sup>2</sup>).

Srednje vrijednosti AUC, V<sub>ss</sub>, CL i CL<sub>RO-48</sub> određene su u ciklusu 1 za obadviije doze.

C<sub>end</sub>, C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0-48</sub>, V<sub>ss</sub> i CL vrijednosti određene su analizom neovisnom o odjeljku (*non-compartment analysis*).

T<sub>1/2α</sub>, T<sub>1/2β</sub> i T<sub>1/2γ</sub> određene su analizom ovisnom o odjeljku (*compartment analysis*) (povezani ciklusi 1-3).

Na kraju dvosatne infuzije, svega 15% ukupno date platine prisutno je u sistemskoj cirkulaciji, ostatak od 85% brzo se raspodijelio u tkiva ili eliminirao u mokraći. Ireverzibilno vezivanje u crvenim krvnim stanicama i plazmi, rezultiralo je time da je poluvrijeme života platine u tim matriksima vrlo slično prirodnom ciklusu života crvenih krvnih stanica odnosno serumskog albumina. U ultrafiltratu plazme nije utvrđena akumulacija platine nakon opetovane primjene 85 mg/m<sup>2</sup> svake dvije nedjelje niti nakon 130 mg/m<sup>2</sup> svake tri nedjelje, a dinamička ravnoteža u samom matriksu se uspostavljena je s prvim ciklusom. Inter- i intra-individualna varijabilnost općenito je niska.

Smatra se da je biotransformacija *in vitro* rezultat ne-enzimatske razgradnje i nema dokaza o tome da citokroma P450 ima neku ulogu u metabolizmu diaminocikloheksanskog (DACH) prstena.

Oksaliplatin podliježe ekstenzivnoj biotransformaciji u organizmu bolesnika, i na kraju 2-satne infuzije ne može se utvrditi prisustvo intaktnog lijeka u ultrafiltratu plazme. Identificirano je nekoliko

citotoksičnih produkata biotransformacije u koje se ubrajaju monokloro-, dikloro- i dihidro-DACH oblici platine zajedno s brojnim inaktivnim konjugatima prisutnim u kasnijim vremenskim točkama.

Platina se prvenstveno eliminira mokraćom, s klirensom uglavnom unutar 48 sati nakon davanja. Tokom pet dana eliminira se oko 54% ukupne doze putem urina i <3% u stolici.

Učinak oštećenja funkcije bubrega na raspodjelu oksaliplatina ispitivan je kod bolesnika s različitim stupnjevima funkcije bubrega. Oksaliplatin je primjenjivan u dozi od 85 mg/m<sup>2</sup> u kontrolnoj skupini s normalnom funkcijom bubrega (CLcr > 80 ml/min, n=12) i u bolesnika s blagim (CLcr = 50 do 80 ml/min, n = 13) i umjerenim (CLcr = 30 do 49 ml/min, n = 11) oštećenjem funkcije bubrega, te u dozi od 65 mg/m<sup>2</sup> kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr < 30 ml/min, n=5). Medijan izloženosti bio je 9, 4, 6, i 3 ciklusa, a PK podaci u ciklusu 1 dobiveni su na 11, 13, 10, odnosno 4 bolesnika.

S povećanjem oštećenja funkcije bubrega došlo je do povećanja u plazmatskom ultrafiltratu (engl. plasma ultrafiltrate, PUF) AUC, AUC/doza platine i smanjenja ukupnog i bubrežnog CL i Vss, osobito u (malim) skupinama bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega: točka procjene (90% CI) od procijenjenih srednjih omjera bubrežnog statusa naspram normalne funkcije bubrega za AUC/doza bila je 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) i 4,81 (3,49, 6,64) za bolesnike s blagim i umjerenim, odnosno teškim zatajenjem bubrega.

Eliminacija oksaliplatina je značajno povezana s klirensom kreatinina. Ukupni CL platine u plazmatskom ultrafiltratu bio je 0,74 (0,59; 0,92); 0,43 (0,33; 0,55); odnosno 0,21 (0,15; 0,29), a za Vss 0,52 (0,41; 0,65); 0,73 (0,59; 0,91); odnosno 0,27 (0,20; 0,36) kod bolesnika s blagim, umjerenim, odnosno teškim zatajenjem bubrega. Ukupni tjelesni klirens plazmatskog ultrafiltrata platine stoga je bio smanjen za 26% kod blagog, 57% kod umjerenog i 79% kod teškog oštećenja funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom.

Bubrežni klirens PUF-a platine bio je smanjen za 30% kod bolesnika s blagim, 65% kod bolesnika s umjerenim i 84% kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom.

Zabilježeno je povećanje beta poluvijeka PUF-a platine s povećanjem stupnja oštećenja funkcije bubrega uglavnom kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Unatoč malom broju bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, ovi podaci su od važnosti kod bolesnika s teškim zatajenjem bubrega i moraju se uzeti u obzir pri propisivanju oksaliplatina u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

### 5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

Ciljni organi identificirani u vrstama korištenim u nekliničkim ispitivanjima (miševi, štakori, psi i/ili majmuni), nakon jednokratne i višekratne doze, bili su koštana srž, gastrointestinalni sistem, bubreg, testisi, živčani sistem i srce. Toksičnost na ciljnim organima koja je zamijećena u životinja u skladu je s toksičnosti opaženoj s drugim lijekovima koji sadržavaju platinu i drugim citotoksičnim lijekovima koji oštećuju DNK, a koriste se u liječenju zloćudnih bolesti u ljudi, s izuzetkom učinaka na srce. Učinci na srcu primijećeni su samo kod pasa i uključivali su elektrofiziološke poremećaje s letalnom ventrikularnom fibrilacijom. Kardiotoksičnost se smatra specifičnom za pse, ne samo zato što je primijećena samo na toj vrsti, nego i zato što su doze slične letalnim kardiotoksičnim dozama kod psa (150 mg/m<sup>2</sup>) ljudi dobro podnosili. Nekliničke studije na senzornim neuronima štakora ukazuju da se akutni neurosenzorni simptomi uzrokovani oksaliplatinom mogu dovesti u vezu s interakcijom s otvaranjem Na<sup>+</sup> kanala ovisnih o naponu.

Oksaliplatin je mutagen I klastogen u stanicama sisavaca I uzrokovao je embryo-fetalno toksičnost kod štakora. Oksaliplatin se smatra vjerovatno kancerogenim, iako se ispitivanja kancerogenosti nisu provodila.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Laktoza monohidrat

Voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Razrijeđen lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima u istoj infuzijskoj boci ili u istom infuzijskom putu. U dijelu 6.6 nalaze se upute za istovremeno davanje oksaliplatina i folinatne kiseline (FA) upotrebljavajući Y-put.

- NEMOJTE ga miješati s alkalnim lijekovima ili otopinama, posebice ne s pripravcima 5-fluorouracila (5-FU), i folinatne kiseline (FA) koji sadrže trometamol kao pomoćnu tvar i

trometamolske soli drugih aktivnih supstanci. Alkalni lijekovi ili alkalne otopine nepovoljno utječu na stabilnost oksaliplatina.

- NEMOJTE pripremati otopinu za infuziju s otopinama koje sadrže natrijev klorid ili druge otopine koje sadrže klorid (uključujući kalcijev, kalijev ili natrijev klorid)
- NEMOJTE miješati oksaliplatin s drugim lijekovima u istoj infuzijskoj boci ili infuzijskom putu (vidjeti dio 6.6. za upute koje se odnose na istovremeno davanje s folinatnom kiselinom).
- NEMOJTE upotrebljavati injekcijski pribor koji sadrži aluminij.

### **6.3 Rok trajanja**

Bočica prije otvaranja

2 godine

Nakon pripreme otopine za infuziju

Nakon razrjeđivanja u 5% otopini glukoze, utvrđena je kemijska i fizička stabilnost otopine tokom 24 sata na 2-8°C i tokom 6 sati pri temperaturi do 25°C.

S mikrobiološkog gledišta, pripremljena otopina se treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti pohrane nakon pripreme otopine za infuziju su odgovornost onog tko lijek priprema. Taj preiod ne smije biti duži od 24 sata ukoliko se otopina čuva pri temperaturi 2-8°C, osim ako se priprema u kontroliranim i aseptičkim uvjetima.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Bočicu čuvati u originalnom pakovanju, zaštićeno od svjetla.

Za mjere čuvanja razrijeđene otopine lijeka, vidjeti dio 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)**

1 staklena bočica (Tip I) s 10 ml koncentrata, s gumenim (brombutilnim) čepom, aluminijskim prstenom i zaštitnim poklopcem

1 staklena bočica (Tip I) s 20 ml koncentrata, s gumenim (brombutilnim) čepom, aluminijskim prstenom i zaštitnim poklopcem

### **6.6 Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za ukidanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka**

Kao što je to slučaj i s ostalim potencijalno toksičnim tvarima, potreban je oprez kada se rukuje i priprema otopina oksaliplatina.

Upute za rukovanje

Rukovanje ovim citotoksičnim agensom od strane medicinskih sestara i medicinskog osoblja zahtjeva pridržavanje svih mjera opreza kako bi se osigurala zaštita rukovatelja i njegove okoline.

Priprema otopine za infuziju citotoksičnog lijeka mora biti provedena od strane educiranog osoblja koje je dobro upoznato s načinom primjene lijeka, uvjetima koji jamče zaštitu okoline i posebno zaštitu osoblja koje rukuje lijekom. Isto tako, priprema ovakvih otopina, zahtjeva pripremanje u prostoru posebno namijenjenom za tu svrhu. Zabranjeno je pušiti, jesti ili piti u tom prostoru.

Osoblje mora biti opremljeno odgovarajućim materijalom za rad, što podrazumijeva halje s dugim rukavima, zaštitnu masku, kapu, zaštitne navlake, sterilne jednokratne rukavice, zaštitnu presvlaku za radni prostor, kontejnere i vreće za otpad.

S izlučevinama i povraćanim sadržajem treba se postupati s oprezom.

Trudnice se mora upozoriti da izbjegavaju rukovanje s citotoksičnim agensima.

Sa svakim oštećenim spremnikom treba postupati s istim oprezom i potrebno ga je smatrati kontaminiranim otpadom. Takav kontaminirani otpad je potrebno uništiti spaljivanjem u posebno označenom krutom kontejneru (vidjeti dio 6.6.).

Ukoliko bi koncentrat oksaliplatina za pripremu otopine za infuziju ili sama infuzijska otopina došli u kontakt s kožom, potrebno je kožu odmah dobro isprati vodom.

Ukoliko bi koncentrat oksaliplatina za pripremu otopine za infuziju ili sama infuzijska otopina došli u kontakt sa sluznicom, potrebno je sluznicu odmah dobro isprati vodom.

#### Posebna upozorenja prilikom primjene

- NE upotrebljavati injekcijski materijal koji sadrži aluminij
- Lijek se NE smije davati nerazrijeđen
- Razrjeđivati SAMO s 5% otopinom glukoze. NE razrjeđivati s otopinama koje sadrže soli ili kloride
- NE miješati s lijekovima u istoj infuzijskoj vrećici ili primjenjivati istovremeno po istoj infuzijskoj liniji.
- NE miješati s alkalnim lijekovima ili otopinama, posebice ne s pripravcima 5-fluorouracila (5-FU), i folinatne kiseline (FA) koji sadrže trometamol kao pomoćnu tvar i trometamolske soli. Alkalni lijekovi ili alkalne otopine nepovoljno utječu na stabilnost oksaliplatina.

#### Upute za primjenu s folinatnom kiselinom (FA) (kalcijev folinat ili natrijev folinat)

Oksaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. u 250 do 500 ml otopine 5%-tne glukoze može se davati zajedno s infuzijom folinatne kiseline (FA) tokom 2 do 6 sati, upotrebom Y-nastavka koji se postavlja neposredno prije samog mjesta primjene. Ova dva lijeka ne smiju se miješati u istoj infuzijskoj vrećici. Folinatna kiselina (FA) ne smije sadržavati trometamol kao pomoćnu tvar i smije biti razrijeđena samo s izotoničnom otopinom kao što je 5% glukoza, ali NIKAKO s otopinom natrijevog klorida, otopinama koje sadrže kloride ili alkalnim otopinama.

#### Upute za primjenu s 5-fluorouracilom (5-FU)

Oksaliplatin uvijek treba davati prije fluoropirimidina (npr. 5-fluorouracila (5-FU)).

Obavezno treba isprati infuzijsku liniju nakon davanja oksaliplatina i tek onda se može započeti s davanjem 5-fluorouracila (5-FU).

Za dodatne informacije o kombinacijama lijekova sa oksaliplatinom, pročitati odgovarajući Sažetak karakteristika lijeka proizvođača.

#### Koncentrat za otopinu za infuziju

Prije upotrebe potrebno je vizualno pregledati pripravak. Samo se prozirna otopina bez vidljivih čestica smije upotrebiti.

Lijek je za jednokratnu upotrebu; neupotrijebljena otopina se mora zbrinuti.

#### Otopina za intravensku infuziju

Navucite potrebnu količinu koncentrata iz bočice (bočica) i potom ga razrijedite s 250 ml do 500 ml 5% otopine glukoze da se dobije koncentracija oksaliplatina između 0.2 mg/ml i 0.7 mg/ml. Raspon koncentracije u kojem je potvrđena fizikalno-kemijska stabilnost oksaliplatina je od 0.2 mg/ml do 2.0 mg/ml.

Davati putem intravenske infuzije.

Nakon razrjeđenja u 5% otopini glukoze, kemijska i fizička stabilnost otopine ostat će očuvana 24 sata ako se čuva pri temperaturi 2-8°C, odnosno 6 sati pri temperaturi do 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, pripremljena otopina se treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti pohrane nakon pripreme otopine za infuziju su odgovornost onog tko lijek priprema. Taj period ne smije biti duži od 24 sata ukoliko se otopina čuva pri temperaturi 2-8°C, osim ako se priprema u kontroliranim i aseptičkim uvjetima.

Prije upotrebe potrebno je vizualno pregledati pripravak. Samo se prozirna otopina bez vidljivih čestica smije upotrebiti.

NIKADA nemojte upotrijebiti natrijev klorid ili druge otopine koje sadrže klorid za pripremu razrijeđene otopine.

#### Infuzija

Davanje oksaliplatina ne zahtijeva prethodnu hidraciju bolesnika.

Oksaliplatin razrijeđen s 250 do 500 ml 5%-tne otopine glukoze tako da koncentracija ne bude manja od 0.2 mg/ml mora se primijeniti perifernim ili centralnim venskim putem tokom vremenskog perioda od 2 do 6 sati. Kada se oksaliplatin primjenjuje u kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU), infuzija oksaliplatina uvijek treba prethoditi onoj 5-fluorouracila (5-FU).

Zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada

Ostaci lijeka kao i materijali koji su bili upotrijebljeni prilikom pripreme i davanja moraju biti uništeni temeljem bolničkih standardnih postupaka za citotoksične agense i u skladu s propisima za zbrinjavanje opasnog otpada.

#### **6.7. Režim izdavanja lijeka**

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

#### **7. Proizvođač gotovog lijeka (administrativno sjedište) :**

PLIVA Hrvatska d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb, Hrvatska

#### **Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):**

PLIVA Hrvatska d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25, 10 000 Zagreb, Hrvatska  
i  
Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5, 2031 GA, Haarlem, Holandija

#### **Naziv i adresa nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet**

PLIVA d.o.o. Sarajevo  
Trg heroja 10, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

#### **Broj i datum dozvole za stavljanje lijeka u promet:**

Oxaliplatin Pliva 5 mg/ml, 1 bočica 10 ml: 04-07.3-2-9085/23 od 09.07.2024.  
Oxaliplatin Pliva 5 mg/ml, 1 bočica 20 ml: 04-07.3-2-9086/23 od 09.07.2024.

**Datum revizije: 08.07.2025.**