

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

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

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

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

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

Η συνιστώμενη δόση οξαλιπλατίνης στην θεραπεία του μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου είναι 85 mg/m² που χορηγείται ενδοφλεβίως επαναλαμβανόμενη κάθε 2 εβδομάδες έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

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

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

Η οξαλιπλατίνη χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 2 έως 6 ωρών σε 250 έως 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5% (50 mg/ml) ώστε να αποδώσει συγκέντρωση μεταξύ 0,2 mg/ml και 0,7 mg/ml. Η συγκέντρωση των 0,7 mg/ml είναι η υψηλότερη συγκέντρωση στην κλινική πρακτική για δόσεις οξαλιπλατίνης των 85 mg/m².

Η οξαλιπλατίνη έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως σε συνδυασμό με συνεχόμενη έγχυση σχημάτων βασισμένων σε 5-φθοριοουρακίλη (5-FU). Για το πρόγραμμα θεραπείας των 2 εβδομάδων, χρησιμοποιήθηκε αγωγή που συνδύαζε 5-φθοριοουρακίλη (5-FU) σε ταχεία (bolus) και συνεχόμενη έγχυση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία:

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

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

Ηπατική ανεπάρκεια:

Σε μία μελέτη φάσης I που περιελάμβανε ασθενείς με διάφορα επίπεδα ηπατικής δυσλειτουργίας, η συχνότητα και σοβαρότητα διαταραχών του ήπατος και των χοληφόρων, έδειξε να σχετίζεται με την εξέλιξη της νόσου και τις μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας στην αρχή της μελέτης. Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης, δεν απαιτήθηκε ειδική προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας.

Ηλικιωμένοι ασθενείς:

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

Παιδιατρικοί ασθενείς:

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

Τρόπος χορήγησης

Η οξαλιπλατίνη χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση.

Η χορήγηση της οξαλιπλατίνης δεν απαιτεί υπερ-ενυδάτωση.

Η οξαλιπλατίνη που αραιώνεται σε 250 έως 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5% (50 mg/ml) ώστε να αποδώσει συγκέντρωση όχι μικρότερη των 0,2 mg/ml, πρέπει να εγχύεται είτε σε κεντρική φλεβική γραμμή ή σε περιφερική φλέβα κατά τη διάρκεια 2 έως 6 ωρών. Η έγχυση της οξαλιπλατίνης θα πρέπει πάντα να προηγείται της χορήγησης 5-φθοριουρακίλης (5-FU).

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

Οδηγίες χρήσης:

Πρέπει να γίνεται αραίωση της οξαλιπλατίνης πριν τη χρήση. Μόνο διάλυμα γλυκόζης 5% (50 mg/ml) θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως διαλύτης για την αραίωση του ρ πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (βλ. παρ. 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Η οξαλιπλατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς που:

- έχουν γνωστό ιστορικό υπερευαισθησίας στην οξαλιπλατίνη ή σε οποιαδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- θηλάζουν.
- πάσχουν από μυελοκαταστολή πριν την έναρξη της πρώτης θεραπείας, όπως υποδεικνύει ο αριθμός ουδετερόφιλων $<2 \times 10^9/l$ και/ή ο αριθμός αιμοπεταλίων $<100 \times 10^9/l$ κατά την έναρξη της αγωγής.
- πάσχουν από περιφερική αισθητική νευροπάθεια με λειτουργική βλάβη πριν την έναρξη της πρώτης θεραπείας.
- πάσχουν από σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες και η δοσολογία να προσαρμόζεται ανάλογα με την τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.2).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Πρέπει να διασφαλίζεται ιδιαίτερη επιτήρηση σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικών εκδηλώσεων σε άλλα προϊόντα που περιέχουν πλατίνα. Σε περιπτώσεις αναφυλακτικών εκδηλώσεων η έγχυση θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να αρχίζει κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία. Η επαναχορήγηση της οξαλιπλατίνης σε τέτοιους ασθενείς αντενδείκνυται. Διασταυρούμενες αντιδράσεις, ορισμένες φορές θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί για όλες τις ενώσεις πλατίνας.

Εξαγγείωση

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

Νευρολογικά συμπτώματα

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

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

Περιφερική νευροπάθεια

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

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

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

Σύνδρομο Αναστρέψιμης Οπίσθιας Λευκοεγκεφαλοπάθειας (RPLS)

Περιπτώσεις του Συνδρόμου Αναστρέψιμης Οπίσθιας Λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΣΑΟΛ, γνωστό επίσης ως ΣΑΟΕ, Σύνδρομο Αναστρέψιμης Οπίσθιας Εγκεφαλοπάθειας) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν οξαλιπλατίνη σε συνδυασμό χημειοθεραπείας. Η ΣΑΟΛ είναι μία σπάνια,

αναστρέψιμη, ραγδαία εξελισσόμενη νευρολογική πάθηση, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει σπασμούς, υπέρταση, κεφαλαλγία, σύγχυση, τύφλωση και άλλες οπτικές και νευρολογικές διαταραχές (βλέπε παράγραφο 4.8). Η διάγνωση του ΣΑΟΛ βασίζεται σε επιβεβαίωση με απεικόνιση του εγκεφάλου, κατά προτίμηση MRI (Μαγνητική Τομογραφία).

Ναυτία, έμετος, διάρροια, αφυδάτωση και αιματολογικές αλλαγές

Τοξικότητα από το γαστρεντερικό, η οποία εκδηλώνεται με συμπτώματα ναυτίας και εμέτου, δικαιολογεί προφυλακτική και / ή θεραπευτική αντιεμετική αγωγή (βλ. παρ. 4.8).

Αφυδάτωση, ειλέος παραλυτικός, εντερική απόφραξη, υποκαλιαμία, μεταβολική οξέωση και νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να προκληθούν από σοβαρή διάρροια / έμετο ιδιαίτερα κατά τον συνδυασμό οξαλιπλατίνης με 5-FU.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εντερικής ισχαιμίας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκβάσεων, σε θεραπεία με οξαλιπλατίνη. Σε περίπτωση εντερικής ισχαιμίας, η θεραπεία με οξαλιπλατίνη θα πρέπει να διακοπεί και να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα (βλέπε παράγραφο 4.8).

Εάν παρατηρηθεί αιματολογική τοξικότητα (ουδετερόφιλα $< 1,5 \times 10^9/l$ ή αιμοπετάλια $< 50 \times 10^9/l$), η χορήγηση του επόμενου κύκλου θεραπείας θα πρέπει να αναβληθεί έως ότου τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων επιστρέψουν σε φυσιολογικά επίπεδα. Πρέπει να διεξαχθεί γενική εξέταση αίματος με λευκοκυτταρική διαφοροποίηση πριν την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε επακόλουθο κύκλο.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται επαρκώς σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης διάρροιας / έμεσης, βλεννογονίτιδας / στοματίτιδας και ουδετεροπενίας ύστερα από την χορήγηση οξαλιπλατίνης/5-φθοριοουρακίλης (5-FU), ώστε να επικοινωνήσουν άμεσα με τον θεράποντα ιατρό τους για κατάλληλη αντιμετώπιση.

Εάν εμφανιστεί βλεννογονίτιδα / στοματίτιδα με ή χωρίς ουδετεροπενία, η επόμενη χορήγηση θεραπείας θα πρέπει να αναβληθεί έως ότου επέλθει ανάνηψη της βλεννογονίτιδας / στοματίτιδας στο βαθμό 1 ή μικρότερο και / ή έως ότου ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

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

Εάν παρουσιαστούν διάρροια βαθμού 4, ουδετεροπενία βαθμού 3-4 (ουδετερόφιλα $< 1,0 \times 10^9/l$), εμπύρετη ουδετεροπενία (πυρετός άγνωστης προέλευσης χωρίς κλινικά ή μικροβιολογικά τεκμηρίωση της λοίμωξης με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων $< 1,0 \times 10^9/l$, μία ενιαία θερμοκρασία $> 38,3^\circ C$ ή μία σταθερή θερμοκρασία $> 38^\circ C$ για παραπάνω από μία ώρα) ή θρομβοπενία βαθμού 3-4 (αιμοπετάλια $< 50 \times 10^9/l$), η δόση οξαλιπλατίνης θα πρέπει να μειωθεί από 85 σε 65 mg/m² (μεταστατικό σχήμα) ή 75 mg/m² (επικουρικό σχήμα) επιπρόσθετα των οποιωνδήποτε μειώσεων της δόσης της 5-FU που απαιτούνται.

Πνεύμονες

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

Αιματολογικές διαταραχές

Το αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο (ΑΟΣ) είναι μία απειλητική για τη ζωή ανεπιθύμητη ενέργεια (συχνότητα μη γνωστή).

Η οξαλιπλατίνη θα πρέπει να διακόπτεται με τα πρώτα σημάδια της οποιασδήποτε ένδειξης της μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας, όπως ταχεία πτώση της αιμοσφαιρίνης με ταυτόχρονη θρομβοπενία, αύξηση της χολερυθρίνης στον ορό, της κρεατινίνης ορού, του αζώτου ουρίας αίματος ή της LDH. Η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να μην είναι αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας και μπορεί να απαιτείται αιμοκάθαρση.

Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (DIC), συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκβάσεων, έχει αναφερθεί σε συσχέτιση με τη θεραπεία με οξαλιπλατίνη. Εάν εμφανισθεί DIC, η θεραπεία με οξαλιπλατίνη θα πρέπει να διακοπεί και να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8).

Παράταση του διαστήματος QT

Η παράταση του διαστήματος μπορεί να οδηγήσει σε ένα αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes), η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος (βλέπε παράγραφο 4.8). Το διάστημα QT θα πρέπει να παρακολουθείται στενά σε μία τακτική βάση πριν και μετά τη χορήγηση της οξαλιπλατίνης. Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ή προδιάθεση για παράταση του διαστήματος QT, σε αυτούς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, και σε αυτούς με ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως υποκαλιαιμία, υπασβεστιαιμία, ή υπερμαγνησιαιμία. Σε περίπτωση παράτασης του διαστήματος QT, η θεραπεία με οξαλιπλατίνη θα πρέπει να διακόπτεται (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

Ραβδομύλωση

Έχει αναφερθεί ραβδομύλωση σε ασθενείς υπό θεραπεία με οξαλιπλατίνη, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκβάσεων. Σε περίπτωση μυϊκού πόνου και πρηξίματος, σε συνδυασμό με αδυναμία, πυρετό ή σκουρόχρωμα ούρα, η θεραπεία με οξαλιπλατίνη θα πρέπει να διακοπεί. Εάν επιβεβαιωθεί η ραβδομύλωση, θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα. Συστήνεται προσοχή εάν φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με ραβδομύλωση χορηγούνται ταυτόχρονα με την οξαλιπλατίνη (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

Έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα/αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα και διάρρηξη

Η θεραπεία με οξαλιπλατίνη μπορεί να προκαλέσει έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα και δυνητικά επιπλοκές, όπως αιμορραγία και διάρρηξη από έλκος του δωδεκαδακτύλου, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα. Σε περίπτωση δωδεκαδακτυλικού έλκους, η θεραπεία με οξαλιπλατίνη θα πρέπει να διακοπεί και να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ήπαρ

Στις περιπτώσεις που σημειώνονται μη φυσιολογικά αποτελέσματα κατά τις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ή πυλαία υπέρταση, τα οποία προφανώς δεν έχουν προκύψει από μεταστάσεις στο ήπαρ θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πολύ σπάνιων περιστατικών ηπατικής αγγειακής διαταραχής λόγω του φαρμάκου.

Ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις/Αυξημένη ευαισθησία στις Λοιμώξεις

Η χορήγηση ζώντων ή εξασθενημένων ζώντων εμβολίων σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ή θανατηφόρες λοιμώξεις. Ο εμβολιασμός με ζωντανό εμβόλιο πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν οξαλιπλατίνη. Μπορούν να χορηγηθούν νεκρά ή αδρανοποιημένα εμβόλια· ωστόσο, η απόκριση σε τέτοια εμβόλια μπορεί να είναι μειωμένη.

Κύηση

Για χρήση σε εγκύους γυναίκες, βλέπε παράγραφο 4.6.

Γονιμότητα

Γονοτοξικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν με την οξαλιπλατίνη στις προκλινικές μελέτες. Συνιστάται, συνεπώς, στους άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οξαλιπλατίνη να μην κάνουν παιδιά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 6 μήνες μετά τη θεραπεία, και να ζητήσουν συμβουλές σχετικά με τη συντήρηση του σπέρματος πριν ξεκινήσουν τη θεραπεία, λόγω του ότι η οξαλιπλατίνη μπορεί να έχει μία επίδραση κατά της γονιμότητας, η οποία θα μπορούσε να είναι μη-αναστρέψιμη.

Οι γυναίκες δε θα πρέπει να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξαλιπλατίνη και θα πρέπει να χρησιμοποιούν μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (βλέπε παράγραφο 4.6).

Μπορεί να συμβεί περιτοναϊκή αιμορραγία, όταν η οξαλιπλατίνη χορηγείται μέσω της ενδοπεριτοναϊκής οδού (εκτός ένδειξης οδός χορήγησης).

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο. Οι ασθενείς σε διατροφή με χαμηλή περιεκτικότητα νατρίου, μπορούν να ενημερώνονται ότι αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

In vitro, δεν έχει παρατηρηθεί σημαντική εκτόπιση της σύνδεσης της οξαλιπλατίνης από πρωτεΐνες του πλάσματος με τους παρακάτω παράγοντες: ερυθρομυκίνη, σαλικυλικά, γρανισεντρόνη, πακλιταξέλη και βαλπροϊκό νάτριο.

Συνιστάται προσοχή όταν η θεραπεία με οξαλιπλατίνη συγχρησιμοποιείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του διαστήματος QT. Σε περίπτωση συνδυασμού με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα, το διάστημα QT θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλέπε παράγραφο 4.4). Συνιστάται προσοχή όταν η θεραπεία με οξαλιπλατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με ραβδομυόλυση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ο εμβολιασμός με ζωντανό ή ζωντανό-εξασθενημένο εμβόλιο πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν οξαλιπλατίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια της χρήσης σε έγκυες γυναίκες. Σε μελέτες σε ζώα, έχει παρατηρηθεί αναπαραγωγική τοξικότητα. Συνεπακόλουθα, η οξαλιπλατίνη δεν συστήνεται κατά την διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που ενδεχομένως δεν χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά μέτρα.

Η χρήση της οξαλιπλατίνης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από κατάλληλη αξιολόγηση του ασθενούς από τον κίνδυνο για το έμβρυο και με τη συγκατάθεση του ασθενούς.

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

Θηλασμός

Η απέκκριση στο μητρικό γάλα δεν έχει μελετηθεί. Ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά την διάρκεια της θεραπείας με οξαλιπλατίνη.

Γονιμότητα

Η οξαλιπλατίνη μπορεί να έχει μία επίδραση κατά της γονιμότητας (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

Διαταραχές όρασης, ιδιαιτέρως παροδική απώλεια της όρασης (αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας), μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών των ασθενών. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για τη δυνητική επίδραση αυτών των συμβαμάτων στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται κατά την χορήγηση οξαλιπλατίνης σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη (5-FU) / φυλλινικό οξύ (FA), ήταν γαστρεντερικές (διάρροια, ναυτία, έμετος και βλεννογονίτιδα), αιματολογικές (ουδετεροπενία, θρομβοπενία) και νευρολογικές διαταραχές (οξεία και δοσο-αθροιστική περιφερική αισθητική νευροπάθεια). Γενικά, αυτά τα συμβάματα ήταν πιο συχνά και σοβαρά με τη χορήγηση του συνδυασμού οξαλιπλατίνης και 5-φθοριοουρακίλης (5-FU)/φυλλινικού οξέος (FA), σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο του συνδυασμού 5-φθοριοουρακίλης (5-FU)/φυλλινικού οξέος (FA).

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

Οι συχνότητες στον παρακάτω πίνακα καθορίζονται σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Περαιτέρω πληροφορίες κατατίθενται μετά τον πίνακα.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις*		
	Πολύ συχνές	Λοίμωξη
	Συχνές	Ρινίτιδα, Λοίμωξη ανώτερης αναπνευστικής οδού, Ουδετεροπενική σήψη
	Όχι συχνές	Σηψαιμία ²
	Μη γνωστές ¹	Σηπτική καταπληξία (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκβάσεων)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος*		
	Πολύ συχνές	Αναιμία, Ουδετεροπενία, Θρομβοπενία, Λευκοπενία, Λεμφοπενία
	Συχνές	Εμπύρετη ουδετεροπενία
	Σπάνιες	Ανοσοαλλεργική θρομβοκυτταροπενία, Αιμολυτική αναιμία, Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (DIC), συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκβάσεων ³
	Μη γνωστές ¹	Δευτεροπαθής λευχαιμία, Αιμολυτικό συναιμικό σύνδρομο, Αυτοάνοση πανκυτταροπενία, Πανκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*		
	Πολύ συχνές	Αλλεργία/αλλεργική αντίδραση ²
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		
	Πολύ συχνές	Ανορεξία, Υπεργλυκαιμία, Υποκαλιαιμία, Υπερνατρία
	Συχνές	Αφυδάτωση, Υπασβεσταιμία
	Όχι συχνές	Μεταβολική οξέωση
Ψυχιατρικές διαταραχές		
	Συχνές	Κατάθλιψη, Αϋπνία
	Όχι συχνές	Νευρική
Διαταραχές του νευρικού συστήματος*		
	Πολύ συχνές	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, Αισθητικές διαταραχές, Δυσγευσία, Κεφαλαλγία
	Συχνές	Ζάλη, Κινητική νευρίτιδα, Μηνιγγισμός
	Σπάνιες	Δυσαρθρία, Σύνδρομο Αναστρέψιμης Οπίσθιας Λευκοεγκεφαλοπάθειας (RPLS ή PRES) ³
	Μη γνωστές ¹	Ισχαιμική ή αιμορραγική διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, Σπασμός
Οφθαλμικές διαταραχές		
	Συχνές	Επιπεφυκίτιδα, Οπτική διαταραχή
	Σπάνιες	Παροδικά μειωμένη οπτική οξύτητα, Διαταραχές οπτικών πεδίων, Οπτική νευρίτιδα, Παροδική απώλεια της όρασης, αναστρέψιμη μετά από διακοπή της θεραπείας
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		
	Όχι συχνές	Ωτοτοξικότητα
	Σπάνιες	Κώφωση
Καρδιακές διαταραχές		
	Μη γνωστές ¹	Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ⁴ , Παράταση του διαστήματος QT ⁵
Αγγειακές διαταραχές		
	Συχνές	Αιμορραγία, Ερυθρότητα, Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, Υπέρταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		
	Πολύ συχνές	Δύσπνοια, Βήχας, Επίσταξη
	Συχνές	Λόξυγκας, Πνευμονική εμβολή
	Σπάνιες	Διάμεση πνευμονοπάθεια (ορισμένες φορές θανατηφόρα), Πνευμονική ίνωση ³
	Μη γνωστές ¹	Λαρυγγόσπασμος, Πνευμονία και βρογχοπνευμονία (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκβάσεων)
Γαστρεντερικές διαταραχές*		
	Πολύ συχνές	Ναυτία, Διάρροια, Έμετος, Στοματίτιδα/Βλεννογονίτιδα, Κοιλιακός πόνος, Δυσκοιλιότητα
	Συχνές	Δυσπεψία, Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, Γαστρεντερική αιμορραγία, Αιμορραγία του ορθού
	Όχι συχνές	Ειλεός, Εντερική απόφραξη
	Σπάνιες	Κολίτιδα συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας από <i>Clostridium difficile</i> , Παγκρεατίτιδα
	Μη γνωστές ¹	Εντερική ισχαιμία (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκβάσεων) ³ , Γαστρεντερικό έλκος και διάτρηση (η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα) ³ , Οισοφαγίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		
	Πολύ σπάνιες	Σύνδρομο ημιτονοειδούς απόφραξης του ήπατος (επίσης γνωστή ως φλεβοαποφρακτική νόσος του ήπατος) ⁶
	Μη γνωστές ¹	Εστιακή οξώδης υπερπλασία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
	Πολύ συχνές	Δερματικές διαταραχές, Αλωπεκία
	Συχνές	Απολέπιση του δέρματος (δηλ. σύνδρομο Χειρός-Ποδός), Ερυθματώδες εξάνθημα, Εξάνθημα, Υπερίδρωση, Διαταραχές των ονύχων
	Μη γνωστές ¹	Αγγειίτιδα υπερευαισθησίας
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
	Πολύ συχνές	Οσφυαλγία
	Συχνές	Αρθραλγία, Οστικός πόνος
	Μη γνωστές ¹	Ραβδομυόλυση (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκβάσεων) ³
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		
	Συχνές	Αιματουρία, Δυσουρία, Μη φυσιολογική συχνότητα ούρησης
	Πολύ σπάνιες	Οξεία σωληναριακή νέκρωση, Οξεία διάμεση νεφρίτιδα, Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
	Πολύ συχνές	Κόπωση, Πυρετός ⁷ , Εξασθένηση, Πόνος, Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ⁸ , Ρίγη
Παρακλινικές εξετάσεις		
	Πολύ συχνές	Αύξηση ηπατικών ενζύμων, Αύξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, Αύξημένη χολερυθρίνη αίματος, Αύξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος, Αύξηση σωματικού βάρους (στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας)
	Συχνές	Αύξημένη κρεατινίνη αίματος, Μείωση σωματικού βάρους (στο πλαίσιο μεταστατικής νόσου)
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		
	Συχνές	Πτώση

* Βλέπε αναλυτικά παρακάτω.

¹ Εμπειρία μετά την κυκλοφορία με όχι γνωστή συχνότητα.

² Πολύ συχνές αλλεργίες/αλλεργικές αντιδράσεις που εμφανίζονται κυρίως κατά τη διάρκεια

	έγχυσης, ορισμένες φορές θανατηφόρες. Συχνές αλλεργικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν δερματικό εξάνθημα (ιδιαίτερα κνίδωση), επιπεφυκίτιδα και ρινίτιδα. Συχνές αναφυλακτικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν βρογχόσπασμο, αγγειοοίδημα, υπόταση, αίσθημα θωρακικού άλγους και αναφυλακτική καταπληξία. Όψιμου τύπου υπερευαισθησία έχει επίσης αναφερθεί με την οξαλιπλατίνη μερικές ώρες ή ακόμα και ημέρες μετά την έγχυση.
³	Βλέπε παράγραφο 4.4.
⁴	Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, συμπεριλαμβανόμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου και στεφανιαίου αρτηριόσπασμου και στηθάγχης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξαλιπλατίνη σε συνδυασμό με 5-FU και bevacizumab.
⁵	Παράταση του διαστήματος QT, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε κοιλιακές αρρυθμίες που περιλαμβάνει το Torsade de Pointes, το οποίο μπορεί να είναι θανατηφόρο (βλέπε παράγραφο 4.4).
⁶	Η παθολογικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με ηπατική διαταραχή, που περιλαμβάνει ηπατική πελίωση, οξώδη αναγεννητική υπερπλασία, περικολποειδική (perisinusoidal) ίνωση. Κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να είναι πυλαία υπέρταση και/ή αυξημένες τρανσαμινάσες.
⁷	Πολύ συχνές: πυρετός, ρίγη (τρόμος) είτε από λοίμωξη (με ή χωρίς εμπύρετη ουδετεροπενία) ή πιθανόν από ανοσολογικό μηχανισμό.
⁸	Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης όπως τοπικό άλγος, ερυθρότητα, οίδημα και θρόμβωση. Η εξαγγείωση μπορεί επίσης να οδηγήσει σε τοπικό άλγος και φλεγμονή που μπορεί να είναι σοβαρή και να οδηγήσει σε επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της νέκρωσης, ιδιαίτερα όταν η οξαλιπλατίνη εγχύεται μέσω περιφερικής φλέβας (βλ. παράγραφο. 4.4).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνότητα εμφάνισης ανά ασθενή (%), ανά βαθμό

Οξαλιπλατίνη/5-FU/FA 85 mg/m ² κάθε 2 εβδομάδες	Μεταστατικό σχήμα			Επικουρικό σχήμα		
	Όλοι οι βαθμοί	βαθμός 3	βαθμός 4	Όλοι οι βαθμοί	βαθμός 3	βαθμός 4
Αναιμία	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Ουδετεροπενία	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Θρομβοπενία	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Εμπύρετη ουδετεροπενία	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Ουδετεροπενική σηψαιμία	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Συχνότητα εμφάνισης ανά ασθενή (%)

Οξαλιπλατίνη και 5-FU/FA 85 mg/m ² κάθε 2 εβδομάδες	Μεταστατικό σχήμα	Επικουρικό σχήμα
	Όλοι οι βαθμοί	Όλοι οι βαθμοί
Σηψαιμία (συμπεριλαμβάνονται σηψαιμία και ουδετεροπενική σηψαιμία)	1,5	1,7

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνότητα εμφάνισης των αλλεργικών αντιδράσεων ανά ασθενή (%), ανά βαθμό

Οξαλιπλατίνη/5-FU/FA85 mg/m ² κάθε 2 εβδομάδες	Μεταστατικό σχήμα			Επικουρικό σχήμα		
	Όλοι οι βαθμοί	βαθμός 3	βαθμός 4	Όλοι οι βαθμοί	βαθμός 3	βαθμός 4
Αλλεργικές αντιδράσεις/ Αλλεργία	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

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

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

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

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, οι νευρολογικές ενδείξεις και τα συμπτώματα βελτιώνονται ή υποχωρούν ολοκληρωτικά μετά τη διακοπή της θεραπείας. Στην επικουρική θεραπεία για τον καρκίνο παχέος εντέρου, 6 μήνες ύστερα από τη διακοπή της θεραπείας, 87% των ασθενών δεν είχαν ή είχαν ελαφρά συμπτώματα. Ύστερα από παρακολούθηση 3 χρόνων, περίπου το 3% των ασθενών παρουσίασε επίμονη τοπική παραισθησία μέτριας συχνότητας (2,3%) ή παραισθησία που επηρεάζει τις λειτουργικές δραστηριότητες (0,5%).

Έχουν αναφερθεί οξείες νευροαισθητικές εκδηλώσεις (βλ. παρ. 5.3). Εμφανίζονται μέσα σε λίγες ώρες ύστερα από τη χορήγηση και συνήθως εκδηλώνονται κατά την έκθεση στο κρύο. Συνήθως εμφανίζονται ως παροδική παραισθησία, δυσαισθησία και υποαισθησία. Το οξύ αυτό σύνδρομο φαρυγγολαρυγγικής δυσαισθησίας, συμβαίνει στο 1%-2% των ασθενών και χαρακτηρίζεται από προσωπικό αίσθημα δυσφαγίας ή δύσπνοιας/ αίσθημα πνιγμονής, χωρίς καμία αντικειμενική ένδειξη αναπνευστικής δυσχέρειας (χωρίς κυάνωση ή υποξία) ή λαρυγγόσπασμο ή βρογχόσπασμο (χωρίς

συριγμό). Αν και στις περιπτώσεις αυτές χορηγούνται αντισταμινικά και βρογχοδιασταλτικά φάρμακα, τα συμπτώματα είναι άμεσα αναστρέψιμα ακόμα και χωρίς τη χορήγηση θεραπείας. Παράταση της έγχυσης βοηθά στη μείωση της επίπτωσης του συνδρόμου αυτού (βλ. παρ. 4.4). Περιστασιακά, άλλα συμπτώματα που έχουν εμφανιστεί περιλαμβάνουν σπασμούς της γνάθου/ μυϊκούς σπασμούς/ μυϊκές συσπάσεις – ακούσιες/ μυϊκές δεσμιδώσεις/ μυόκλωνο, μη φυσιολογικό συντονισμό/ μη φυσιολογικό βηματισμό/ αταξία/ διαταραχές της ισορροπίας, σφίξιμο/πίεση/δυσφορία/άλγος του λαιμού ή του θώρακα. Επιπλέον, οι δυσλειτουργίες του κρανιακού νεύρου ενδέχεται να συνδέεται με τα παραπάνω αναφερθέντα γεγονότα, ή να εμφανίζεται και ως μεμονωμένο γεγονός όπως πτώση, διπλωπία, αφωνία/ δυσφωνία/ τραχύτητα φωνής, συχνά περιγραφόμενη ως παράλυση των φωνητικών χορδών, μη φυσιολογική αίσθηση της γλώσσας ή δυσαρθρία, συχνά περιγραφόμενη ως αφασία/ νευραλγία τριδύμου/ άλγος προσώπου/ άλγος οφθαλμού, ελάττωση της οπτικής οξύτητας, διαταραχές του οπτικού πεδίου.

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

Διαταραχές του γαστρεντερολογικού

Συχνότητα εμφάνισης ανά ασθενή (%), ανά βαθμό

Οξαλιπλατίνη/5FU/ FA85 mg/m ² κάθε 2 εβδομάδες	Μεταστατικό σχήμα			Επικουρικό σχήμα		
	Όλοι οι βαθμοί	βαθμός 3	βαθμός 4	Όλοι οι βαθμοί	βαθμός 3	βαθμός 4
Ναυτία	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Διάρροια	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Έμετος	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Βλεννογονίτιδα/Στο ματίτιδα	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Ενδείκνυται η πρόληψη και/ή θεραπεία με ισχυρούς αντι-εμετικούς παράγοντες.

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: +30 210 32040380/337
Φαξ: +30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, ενώσεις λευκόχρυσου

Κωδικός ATC: L01XA 03

Η οξαλιπλατίνη είναι μία αντινεοπλασματική δραστική ουσία που ανήκει σε μια νέα κατηγορία προϊόντων που περιέχουν λευκόχρυσο στα οποία το άτομο του λευκοχρύσου ενώνεται με 1,2-διαμινοκυκλοεξάνιο (DACH) και μια οξαλική ομάδα.

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

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

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

Μηχανισμός δράσης

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

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

- Σε θεραπεία πρώτης γραμμής, στη συγκριτική μελέτη διπλού βραχίονα φάσης III EFC2962, 420 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε 5-FU/FA μόνο (LV5FU2, N=210) ή οξαλιπλατίνη σε συνδυασμό με 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210).
- Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, στη συγκριτική μελέτη τριπλού βραχίονα φάσης III EFC4584, 821 ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί σε θεραπεία με ιρινοτεκάνη (CPT-11) +

5-FU/FA τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε 5-FU/FA μόνο (LV5FU2, N=275), ή οξαλιπλατίνη ως μονοθεραπεία (N=275), ή οξαλιπλατίνη σε συνδυασμό με 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271).

- Τέλος, στη μη-ελεγχόμενη μελέτη φάσης II EFC2964, περιελήφθησαν ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί σε θεραπεία μόνο με 5-FU/FA και οι οποίοι έλαβαν οξαλιπλατίνη σε συνδυασμό με 5-FU/FA (FOLFOX4, N=57).

Οι δυο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η EFC2962 θεραπεία πρώτης γραμμής και η EFC4584 σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, έδειξαν ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ανταπόκρισης καθώς και παρατεταμένο χρόνο επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS)/ χρόνος έως την εξέλιξη (TTP) σε σύγκριση με τη θεραπεία με 5-FU/FA μόνο. Στη μελέτη EFC4584 που διεξήχθη σε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία, η διαφορά στη συνολική διάμεσο επιβίωση (OS) μεταξύ του συνδυασμού οξαλιπλατίνης και 5-FU/FA δεν είχε στατιστική σημασία.

Ποσοστό ανταπόκρισης κατά την FOLFOX4 σε σύγκριση με την LV5FU2

Ποσοστό ανταπόκρισης, % (95% CI) ανάλυση ITT με ανεξάρτητη ακτινολογική ανασκόπηση	LV5FU2	FOLFOX4	Οξαλιπλατίνη Μονοθεραπεία
Θεραπεία πρώτης γραμμής EFC2962 Αξιολόγηση ανταπόκρισης κάθε 8 εβδομάδες	22 (16-27) Τιμή P = 0,0001	49 (42-56)	Δ/Ε*
Ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία EFC4584 (ανθεκτικοί σε CPT-11 + 5-FU/FA) Αξιολόγηση ανταπόκρισης κάθε 6 εβδομάδες	0,7 (0,0-2,7) Τιμή P < 0,0001	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία EFC2964 (ανθεκτικοί σε 5-FU/FA) Αξιολόγηση ανταπόκρισης κάθε 12 εβδομάδες	Δ/Ε*	23 (13-36)	Δ/Ε*

* Δ/Ε: Δεν εφαρμόζεται

Διάμεσος χρόνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) / Διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη (TTP) FOLFOX4 έναντι LV5FU2

Διάμεσος PFS/TTP, μήνες (95% CI) Ανάλυση ITT, ανεξάρτητη ακτινολογικής ανασκόπησης	LV5FU2	FOLFOX4	Οξαλιπλατίνη Μονοθεραπεία
Θεραπεία πρώτης γραμμής EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5) Τιμή Log-rank P = 0,0003	8,2 (7,2-8,8)	Δ/Ε*

Ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία EFC4584 (TTP) (ανθεκτικοί σε CPT-11 + 5FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Τιμή Log-rank P < 0,0001		
Ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία EFC2964 (ανθεκτικοί σε 5-FU/FA)	Δ/Ε*	5,1 (3,1-5,7)	Δ/Ε*

* Δ/Ε: Δεν εφαρμόζεται

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

Διάμεσος OS, μήνες (95% CI)	LV5FU2	FOLFOX4	Οξαλιπλατίνη Μονοθεραπεία
ITT ανάλυση			
Θεραπεία πρώτης γραμμής EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	Δ/Ε*
	Τιμή Log-rank P = 0,12		
Ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία EFC4584* (ανθεκτικοί σε CPT-11 + 5FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Τιμή Log-rank P = 0,09		
Ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία EFC2964 (ανθεκτικοί σε 5-FU/FA)	Δ/Ε*	10,8 (9,3-12,8)	Δ/Ε*

* Δ/Ε: Δεν εφαρμόζεται

Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία (EFC4584) και που παρουσίαζαν συμπτώματα πριν τη θεραπεία, ένα μεγαλύτερο ποσοστό αυτών που τους χορηγήθηκε οξαλιπλατίνη και 5-FU/FA παρουσίασε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων τους που σχετίζονταν με τη νόσο, σε σύγκριση με αυτούς που τους χορηγήθηκε μόνο 5-FU/FA (27,7% έναντι 14,6% p= 0,0033). Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία (EFC2962), δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων αγωγής για οποιαδήποτε από τις παραμέτρους ποιότητας ζωής. Ωστόσο, η ποιότητα των βαθμολογιών ποιότητας ζωής ήταν γενικά καλύτερη στην ομάδα ελέγχου για τη μέτρηση της σφαιρικής κατάστασης υγείας και άλγους και χειρότερη στην ομάδα της οξαλιπλατίνης για ναυτία και έμετο.

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

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

Βραχίονας αγωγής	LV5FU2	FOLFOX4
Ποσοστό επιβίωσης χωρίς ασθένεια για διάστημα 3 χρόνων (95% CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Πηλίκο κινδύνου (95% CI)	0,76 (0,64-0,89)	
Διαστρωματοποιημένη δοκιμασία log rank	P = 0,0008	

* Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 44,2 μήνες (όλοι οι ασθενείς ήταν υπό παρακολούθηση για τουλάχιστον 3 χρόνια)

Η μελέτη υπέδειξε ότι υπήρχε συνολικά σημαντικότερο πλεονέκτημα επιβίωσης χωρίς ασθένεια για διάστημα 3 χρόνων για το συνδυασμό οξαλιπλατίνης με 5-FU/FA (FOLFOX4) σε σύγκριση με το 5-FU/FA μόνο (LV5FU2).

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

Στάδιο ασθενούς	Στάδιο II (Duke's B2)		Στάδιο III (Duke's C)	
Βραχίονας αγωγής	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Ποσοστό επιβίωσης χωρίς ασθένεια για διάστημα 3 χρόνων (95% CI)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Πηλίκο κινδύνου (95% CI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Log-rank test	P = 0,151		P = 0,002	

* Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 44,2 μήνες (όλοι οι ασθενείς ήταν υπό παρακολούθηση για τουλάχιστον 3 χρόνια)

Συνολική επιβίωση (ανάλυση ITT):

Κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων επιβίωσης χωρίς ασθένεια για διάστημα 3 χρόνων, που ήταν και το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης MOSAIC, είχαν επιβιώσει 85,1% των ασθενών που συμμετείχαν στο βραχίονα FOLFOX4 έναντι 83,8% των ασθενών που συμμετείχαν στο βραχίονα LV5FU2. Αυτό σημαίνει ότι υπήρξε συνολική μείωση του κινδύνου θνησιμότητας κατά 10% εις όφελος της μελέτης FOLFOX4 χωρίς να φτάνει τη στατιστική σημασία (πηλίκο κινδύνου = 0,90). Οι τιμές ήταν 92,2% έναντι 92,4% για τον υπο-πληθυσμό σε στάδιο II (Duke's B2) (πηλίκο κινδύνου = 1,01) και 80,4% έναντι 78,1% για τον υπο-πληθυσμό σε στάδιο III (Duke's C) (πηλίκο κινδύνου = 0,87) για τις FOLFOX4 και LV5FU2 αντίστοιχα.

Η οξαλιπλατίνη ως μονοθεραπεία έχει αξιολογηθεί σε παιδιατρικό πληθυσμό σε μελέτες 2 Φάσης I (69 ασθενείς) και 2 Φάσης II (166 ασθενείς). Συνολικά 235 παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 7 μηνών-22 χρονών) με συμπαγείς όγκους έλαβαν αγωγή. Η αποτελεσματικότητα της οξαλιπλατίνης ως μονοθεραπεία στους παιδιατρικούς πληθυσμούς που έλαβαν θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί. Η μελέτη σε δεδουλευμένη βάση και στις δύο μελέτες Φάσης II σταμάτησε λόγω έλλειψης ανταπόκρισης του όγκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των ξεχωριστών ουσιών δεν έχουν καθοριστεί. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του υπερδιηθήσιμου λευκοχρύσου, που αντιπροσωπεύει ένα μείγμα όλων των αδέσμευτων, ενεργών και ανενεργών παραγώγων λευκοχρύσου ύστερα από μια δόση έγχυσης οξαλιπλατίνης με ρυθμό 130 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες για 1 έως 5 κύκλους και οξαλιπλατίνης με ρυθμό 85 mg/m² κάθε δυο εβδομάδες για 1 έως 3 κύκλους, εμφανίζονται παρακάτω:

Περίληψη εκτιμήσεων φαρμακοκινητικών παραμέτρων λευκοχρύσου στο υπερδιήθημα ύστερα από πολλαπλές δόσεις οξαλιπλατίνης με ρυθμό 85 mg/m² κάθε δυο εβδομάδες ή 130 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες

Δόση	C _{max}	AUC ₀₋₄₈	AUC	t _{1/2α}	t _{1/2β}	t _{1/2γ}	V _{ss}	CL
	μg/ml	μg.h/ml	μg.h/ml	h	h	h	L	L/h
85 mg/m²								
Μέση τιμή	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
SD	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m²								
Μέση τιμή	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
SD	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

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

Οι μέσες τιμές AUC, V_{ss} και CL καθορίστηκαν στον πρώτο κύκλο.

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

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

Κατανομή

Στο τέλος της δόσης έγχυσης, 15% του χορηγηθέντος λευκοχρύσου παραμένει στη συστηματική κυκλοφορία ενώ το υπόλοιπο 85% μεταφέρεται γρήγορα στους ιστούς ή απεκκρίνεται στα ούρα. Μη-αναστρέψιμη σύνδεση με ερυθρά αιμοσφαίρια και πλάσμα έχει ως αποτέλεσμα χρόνους ημιζωής στις μετρήσεις αυτές που είναι κοντά στους φυσιολογικούς ρυθμούς αναγέννησης ερυθροκυττάρων και αλβουμίνης του ορού. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση στο υπερδιήθημα πλάσματος ύστερα από χορήγηση 85 mg/m² κάθε δυο εβδομάδες ή 130 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες. Σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε κατά τον πρώτο κύκλο στο σχήμα αυτό. Η μεταβλητότητα που παρατηρήθηκε μεταξύ των ασθενών ήταν γενικά μικρή.

Βιομετασχηματισμός

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

Η οξαλιπλατίνη υποβάλλεται σε εκτενή βιομετατροπή στους ασθενείς και δεν παρατηρήθηκε αμετάβλητη δραστική ουσία στο υπερδιηθητικό πλάσμα στο τέλος της δόσης έγχυσης. Έχουν παρατηρηθεί διάφορα κυτταροστατικά προϊόντα βιομετατροπής που περιλαμβάνουν μονόχλωρο-, δίχλωρο- και διυδρικές- DACH ενώσεις λευκοχρύσου στη συστηματική κυκλοφορία μαζί με διάφορες ανενεργές σύμπλοκες ενώσεις σε αργότερα χρονικά σημεία.

Αποβολή

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

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

Η επίδραση της νεφρικής ανεπάρκειας στην απομάκρυνση της οξαλιπλατίνης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς νεφρικής λειτουργίας.

Η οξαλιπλατίνη χορηγήθηκε σε δόση των 85 mg/m² σε ομάδα ελέγχου με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CLcr > 80 ml/min, n=12) και σε ασθενείς με ήπια (CLcr = 50 έως 80 ml/min, n=13) και μέτρια (CLcr = 30 έως 49 ml/min, n=11) νεφρική ανεπάρκεια, και σε δόση των 65 mg/m² σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CLcr < 30 ml/min, n=5). Η διάμεση έκθεση ήταν 9, 4, 6 και 3 κύκλοι, αντίστοιχα, και τα φαρμακοκινητικά δεδομένα στον κύκλο 1 ελήφθησαν από 11, 13, 10 και 4 ασθενείς αντίστοιχα.

Υπήρξε μία αύξηση στο υπερδιηθητικό πλάσμα (PUF) πλατίνης AUC, AUC/δόση και μείωση στην συνολική και νεφρική κάθαρση (CL) και μέσο όγκο κατανομής (V_{ss}) με αυξανόμενη νεφρική ανεπάρκεια ιδίως στην (μικρή) ομάδα των ασθενών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια: σημείο εκτίμησης (90% CI) των εκτιμώμενων μέσων αναλογιών της νεφρικής κατάστασης έναντι της φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας για AUC/δόση ήταν 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) και 4,81 (3,49, 6,64) για ασθενείς με ήπια και μέτρια και με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια αντίστοιχα.

Η αποβολή της οξαλιπλατίνης σχετίζεται σημαντικά με την κάθαρση της κρεατινίνης. Η συνολική κάθαρση (CL) του υπερδιηθητικού πλάσματος (PUF) πλατίνης ήταν αντίστοιχα 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) και 0,21 (0,15, 0,29) και για τον μέσο όγκο κατανομής (V_{ss}) αντίστοιχα 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) και 0,27 (0,20, 0,36) για ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια αντίστοιχα. Η ολική κάθαρση σώματος για το PUF πλατίνης ως εκ τούτου μειώθηκε αντίστοιχα κατά 26% σε ήπια, 57% σε μέτρια και 79% σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια συγκρινόμενη με ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία.

Η νεφρική κάθαρση του PUF πλατίνης μειώθηκε σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία κατά 30% σε ήπια, 65% σε μέτρια και 84% σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια συγκρινόμενη με ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία.

Υπήρξε μία αύξηση στην β ημίσεια ζωή του PUF πλατίνης με την αύξηση του βαθμού νεφρικής ανεπάρκειας κυρίως στην σοβαρή ομάδα.

Παρά τον μικρό αριθμό ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αυτά τα δεδομένα είναι ανησυχητικά σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν συνταγογραφείται οξαλιπλατίνη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα όργανα-στόχοι που αναγνωρίστηκαν σε προκλινικά είδη (ποντίκια, αρουραίοι, σκύλοι και / ή πίθηκοι) σε μονής και επαναλαμβανόμενης δόσης μελέτες περιελάμβαναν το νωτιαίο μυελό, το γαστρεντερικό σύστημα, τους νεφρούς, τους όρχεις, το νευρικό σύστημα και την καρδιά. Οι τοξικότητες των οργάνων-στόχων που παρατηρήθηκαν σε ζώα συμφωνούν με εκείνες που προκλήθηκαν από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιείχαν λευκόχρυσο και κυτταροτοξικά και καταστροφικά για το DNA φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπεία καρκίνων σε ανθρώπους με εξαίρεση των επιδράσεων στην καρδιά. Επιδράσεις στην καρδιά παρατηρήθηκαν μόνο σε σκύλους και περιελάμβαναν ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές με θανατηφόρο κοιλιακή μαρμαρυγή. Η καρδιοτοξικότητα θεωρείται ειδική για τους σκύλους, όχι μόνο επειδή παρατηρείται

αποκλειστικά σε σκύλους αλλά κι επειδή οι δοσολογίες που θεωρούνται ότι προκαλούν θανατηφόρο καρδιοτοξικότητα σε σκύλους (150 mg/m²) ήταν καλά ανεκτές σε ανθρώπους. Προκλινικές μελέτες με αισθητήριους νευρώνες αρουραίων υποδεικνύουν ότι τα οξεία νευροαισθητήρια συμπτώματα που σχετίζονται με την οξαλιπλατίνη μπορεί να συνεπάγονται μια αλληλεπίδραση με τα σεοελεγχόμενους διαύλους νατρίου.

Η οξαλιπλατίνη είχε μεταλλαξιογόνο και κλαστογόνο δράση σε δοκιμασίες συστημάτων θηλαστικών ενώ παράλληλα παρουσίασε εμβρυοτοξικότητα σε αρουραίους. Η οξαλιπλατίνη θεωρείται ότι έχει ενδεχομένως καρκινογόνο δράση αν και δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογόνου δράσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Water for Injections

Tartaric acid

Sodium Hydroxide (για τη ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

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

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

6.3 Διάρκεια ζωής

Φαρμακευτικό προϊόν στη συσκευασία προς πώληση: 18 μήνες.

Επιθεωρήστε οπτικά πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο τα διαυγή διαλύματα που δεν περιέχουν σωματίδια.

Μετά από αραίωση με 5% διάλυμα γλυκόζης, έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα του προϊόντος σε μορφή έτοιμη για χρήση για 24 ώρες στους +2°C - +8°C και για 6 ώρες στους +25°C. Από μικροβιολογικής άποψης, το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης σε μορφή έτοιμη για χρήση και οι συνθήκες

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

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Φαρμακευτικό προϊόν στη συσκευασία προς πώληση: Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό χάρτινο κουτί για να προστατεύεται από το φως. Μην καταψύχετε.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

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

1 φιαλίδιο με 40 ml πυκνού διαλύματος (διαφανές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I με ή χωρίς επικάλυψη τύπου Onco-Tain) με ελαστικό πώμα και επίπωμα τύπου flip-off.

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

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

Οδηγίες χειρισμού

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

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

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

Εκκρίματα και έμετος θα πρέπει να απορρίπτονται με προσοχή.

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

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

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

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

Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη χορήγηση

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

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

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

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

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

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

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

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

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

Αραίωση για ενδοφλέβια έγχυση

Αφαιρέστε την απαιτούμενη ποσότητα πυκνού διαλύματος από το ή τα φιαλίδια και αραιώστε με 250 ως 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5% ώστε η συγκέντρωση οξαλιπλατίνης να είναι μεταξύ 0,2 mg/ml και 0,7 mg/ml. Η περιοχή της συγκέντρωσης οξαλιπλατίνης όπου η φυσικοχημική σταθερότητά της έχει αποδειχθεί είναι μεταξύ 0,2 mg/ml και 1,3 mg/ml.

Χορηγήστε με ενδοφλέβια έγχυση.

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

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

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

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

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

Διάλυμα χλωριούχου νατρίου δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται **POTE** για αραίωση.

Η συμβατότητα του OXALIPLATIN/HOSPIRA 5 mg/ml Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, στο υλικό PVC έχει ελεγχθεί με ειδικά αντιπροσωπευτικά σετ χορήγησης.

Έγχυση

Η χορήγηση οξαλιπλατίνης δεν απαιτεί προ-ενυδάτωση.

Η οξαλιπλατίνη που αραιώνεται σε 250 έως 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5% ώστε να αποδώσει συγκέντρωση όχι μικρότερη των 0,2 mg/ml, **πρέπει** να εγχύεται είτε σε περιφερική ή σε κεντρική φλέβα κατά τη διάρκεια 2 έως 6 ωρών. Όταν η οξαλιπλατίνη χορηγείται μαζί με 5-φθοριοουρακίλη (5-FU), η έγχυση οξαλιπλατίνης θα πρέπει να προηγείται της χορήγησης της 5-φθοριοουρακίλης (5-FU).

Απόρριψη

Υπολείμματα του φαρμακευτικού προϊόντος καθώς και όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την αραίωση και χορήγηση θα πρέπει να καταστρέφονται σύμφωνα με τις συνήθεις νοσοκομειακές διαδικασίες που προβλέπονται για την απόρριψη κυτταροτοξικών παραγόντων και σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για την απόρριψη επικίνδυνων απορριμμάτων.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Λ. Μεσογείων 243
154 51, Νέο Ψυχικό
Τηλ.: 210 6785800
Fax: 210 6785971

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

24611/12/26-07-2018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

12/01/2009
26/07/2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

05/2021