

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Oxaliplatin "Ebewe" 5 mg/ml powder for solution for infusion

Оксалиплатин "Ебеве" 5 mg/ml прах за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с лиофилизиран прах съдържа 50 mg, 100 mg или 150 mg Oxaliplatin.

Един флакон от 50 mg съдържа Oxaliplatin 50 mg (за разтваряне в 10 ml разтворител).

Един флакон от 100 mg съдържа Oxaliplatin 100 mg (за разтваряне в 20 ml разтворител).

Един флакон от 150 mg съдържа Oxaliplatin 150 mg (за разтваряне в 30 ml разтворител).

1 ml от приготвения разтвор съдържа Oxaliplatin 5 mg.

За пълен списък на помощни вещества виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бял до почти бял (лиофилизат).

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтични показания

Oxaliplatin в комбинация с 5-Fluorouracil (5-FU) и фолинова киселина (FA) е показан при:

- адювантно лечение на карцином на дебелото черво, стадий III (Duke стадий C), след пълно отстраняване на първичен тумор;
- лечение на метастатичен колоректален карцином.

4.2. Дозировка и начин на приложение

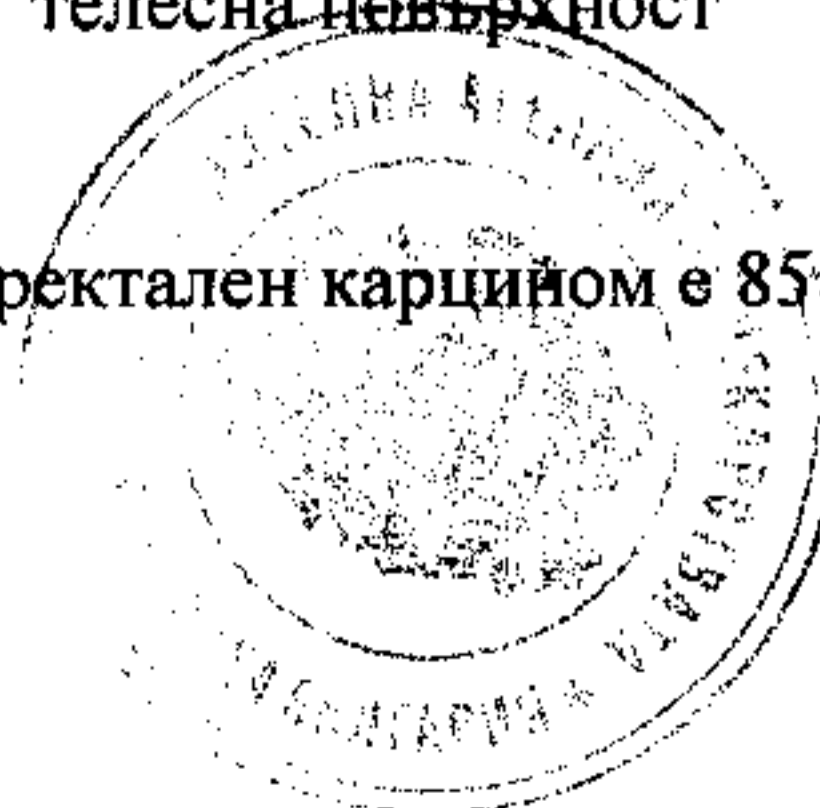
Изготвянето на инжекционните разтвори на цитотоксични агенти трябва да се извършва от подготвен, специализиран персонал с познания за употребата на лекарствата, при условия гарантиращи защита на околната среда и особено защита на персонала, работещ с тези лекарствени продукти. Наложително е да е осигурено специално помещение за тези цели. В него е забранено да се пуши, яде и пие.

Дозировка

САМО ЗА ВЪЗРАСТНИ

Препоръчителната доза Oxaliplatin при адювантно лечение е 85 mg/m² телесна повърхност интравенозно на всеки две седмици за 12 цикъла (6 месеца).

Препоръчителната доза Oxaliplatin при лечение на метастатичен колоректален карцином е 85 mg/m² телесна повърхност интравенозно на всеки две седмици.



Oxaliplatin "Ebewe" 5 mg/ml

Дозирането трябва да бъде определено в зависимост от поносимостта. (виж раздел 4.4.).

Oxaliplatin трябва да се въвежда винаги преди fluoropyrimidines (напр. 5-Fluorouracil (5-FU)).

Oxaliplatin се въвежда в продължение на 2 до 6 часа в интравенозна инфузия с 250 до 500 ml 5%-ен разтвор на глюкоза, така че да се достигне концентрация от 0,2 mg/ml до 0,7 mg/ml. 0,7 mg/ml е най-високата възможна концентрация при прилагане на Oxaliplatin в доза 85 mg/m².

В повечето случаи, Oxaliplatin се прилага в комбинация със схеми на лечение с 5-Fluorouracil (5-FU) като продължителна инфузия. При схема на лечение през две седмици 5-Fluorouracil се прилага като болус и продължителна инфузия.

Рискови групи

- Пациенти с нарушена бъбречна функция

Oxaliplatin не е бил проучен при пациенти с тежко бъбречно увреждане (виж раздел 4.3.). При пациенти с умерено нарушена бъбречна функция, лечението започва с препоръчаната доза (виж раздел 4.4.). Не е необходима промяна на дозировката при пациенти с леко изразена бъбречна дисфункция.

- Пациенти с нарушена чернодробна функция

В клинично проучване фаза I, включващо пациенти с различна степен на нарушена чернодробна функция, не е наблюдавано повишение на честотата и тежестта на хепато-билиарните нарушения. По време на клинично проследяване не е коригирана дозата при пациенти с нарушена чернодробна функция.

- Пациенти в напреднала възраст

Не е наблюдавано повишаване на острата токсичност на Oxaliplatin при използването му като монотерапия или в комбинация с 5-Fluorouracil (5-FU) при пациенти на възраст над 65 г. Следователно не е необходимо специално адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст.

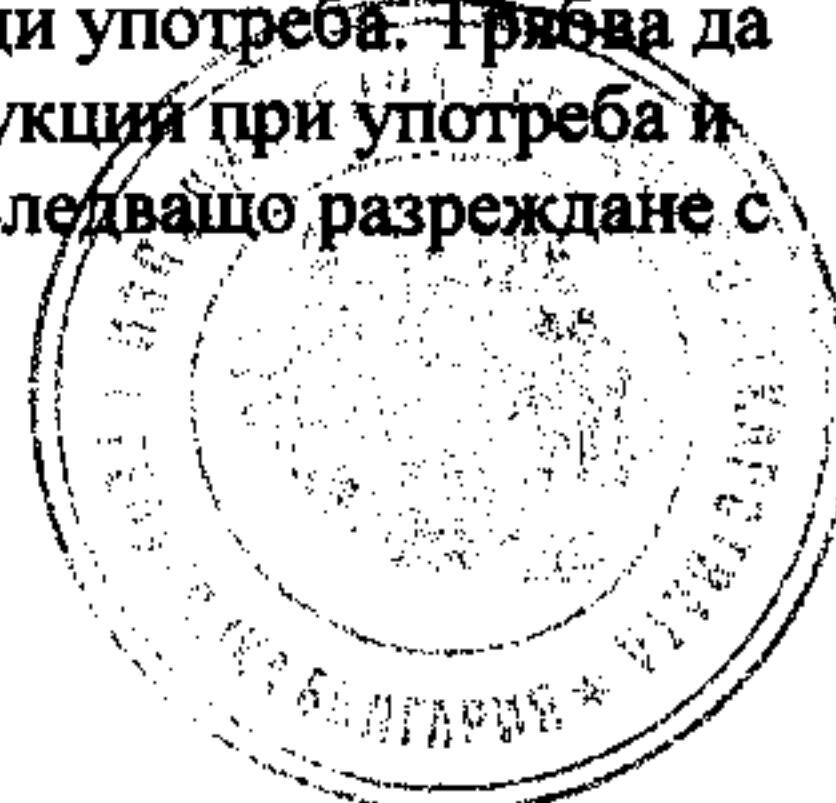
Начин на приложение

Oxaliplatin се прилага чрез интравенозна инфузия. Приложението на Oxaliplatin не изисква хиперхидратация.

Oxaliplatin се разтваря в 250 до 500 ml 5%-ен разтвор на глюкоза за достигане на концентрация от 0,2 mg/ml или по-висока, и трябва да се инфузира чрез периферен или централен венозен път в продължение на 2 до 6 часа. Когато Oxaliplatin се прилага едновременно с 5-Fluorouracil (5-FU), инфузията на Oxaliplatin трябва да е преди тази с 5-Fluorouracil (5-FU). При попадане на разтвора извън съда, инфузията трябва да се прекрати веднага.

Инструкции при употреба

Лиофилизираният Оксалиплатин трябва да се разтвори и разреди преди употреба. Трябва да се използват само препоръчаните разредители (виж раздел 6.6. Инструкции при употреба и разтворители: вода за инжекции или 5%-ен разтвор на глюкоза; за последващо разреждане с 5%-ен разтвор на глюкоза.



Oxaliplatin "Ebewe" 5 mg/ml

4.3. Противопоказания

Oxaliplatin е противопоказан при пациенти, които:

- са с анамнеза за свръхчувствителност към Oxaliplatin или някое от помощните вещества;
- кърмят;
- имат миелосупресия преди започване на първия курс при брой неутрофилите $< 2 \times 10^9/l$ и/или тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$;
- имат периферна сензорна невропатия с функционално увреждане преди първия курс на лечение;
- имат тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $< 30ml/min$).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Oxaliplatin трябва да се използва само в специализирани отделения по онкология и трябва да се прилага под наблюдение на опитен клиницист-онколог.

Поради ограничената информация за безопасността му при пациенти с умерено нарушена бъбречна функция, би следвало да се прилага след внимателна оценка на съотношението полза/риск за пациента. В тези случаи стриктно се следи бъбречната функция и дозата се адаптира според изявената токсичност.

Пациенти, с анамнеза за алергични реакции към други съединения на платина, трябва да бъдат под непрекъснат клиничен контрол. В случай на анафилактични реакции към Oxaliplatin, инфузията трябва незабавно да се прекрати и да започне съответно симптоматично лечение. Противопоказно е да се подлагат такива пациенти отново на лечение с Oxaliplatin.

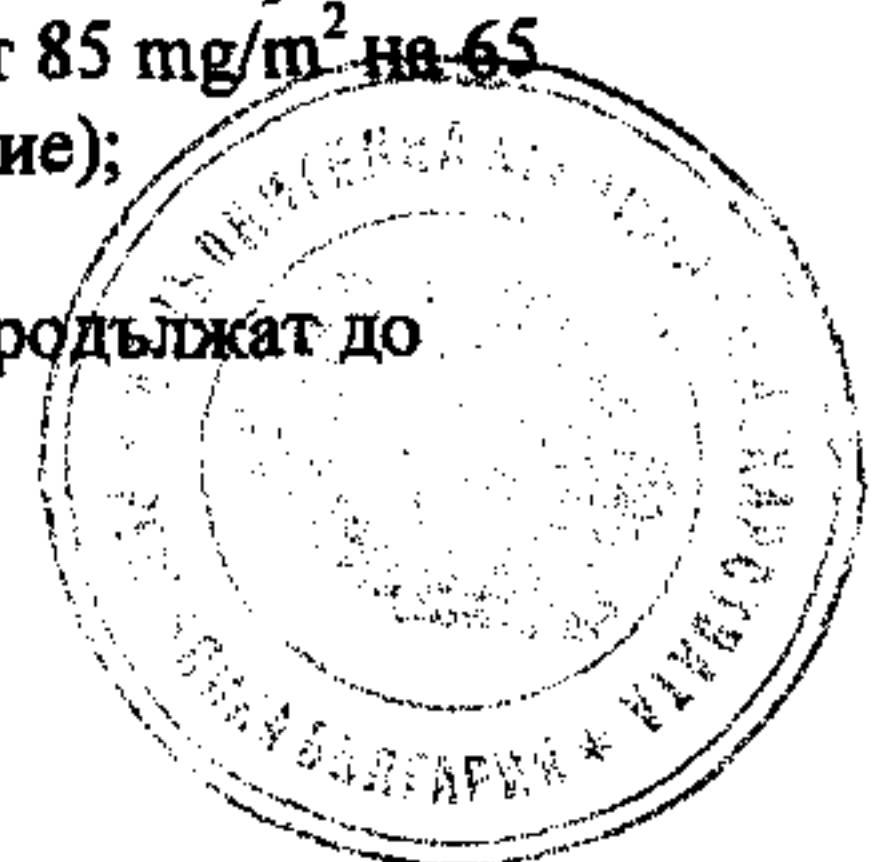
В случай на екстравазално излизане на разтвора, инфузията трябва веднага да се прекрати и да се предприеме локално симптоматично лечение.

Необходим е строг контрол относно появата на симптоми на неврологична токсичност на Oxaliplatin, особено, при едновременно приложение с други лекарствени продукти със специфична невротоксичност. Неврологичен преглед трябва да се проведе преди прилагане на Oxaliplatin, а след това да се прави периодично.

При пациенти, при които се наблюдава остра ларинго-фарингеална дизестезия (виж раздел 4.8.) по време на или няколко часа след 2-часова инфузия, следващата инфузия на Oxaliplatin трябва да се проведе с продължителност повече от 6 часа.

Ако възникнат неврологични симптоми (парестезии, дизестезии), последващото коригиране на дозите Oxaliplatin зависи от два фактора - продължителност и тежест на неврологичните симптоми:

- в случай, че симптомите продължат повече от седем дни и са придружени от болка, последващата доза Oxaliplatin трябва да се намали от $85 mg/m^2$ на $65 mg/m^2$ (при метастатично лечение) или на $75 mg/m^2$ (при адювантно лечение);
- в случай, че парестезиите, които не са съпроводени от функционални нарушения продължат до следващия цикъл, последващата доза Oxaliplatin трябва да се намали от $85 mg/m^2$ на $65 mg/m^2$ (при метастатично лечение) или на $75 mg/m^2$ (при адювантно лечение);
- в случай, че парестезиите са съпроводени от функционални нарушения и продължат до следващия цикъл, приложението на Oxaliplatin трябва да се преустанови;



Oxaliplatin "Ebewe" 5 mg/ml

- при отзвучаване на тези симптоми след спиране на лечението с Oxaliplatin, може да се обсъди възобновяване на терапията.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че след прекъсване на лечението, е възможно симптомите на периферна, сензорна невропатия да продължат. Локализирана, умерена парестезия или парестезия, придружена от функционални нарушения могат да се наблюдават за повече от 3 години след прекъсване на адювантното лечение.

Стомашно-чревна токсичност, която се проявява с гадене и повръщане, се овладява профилактично и/или терапевтично с антиеметична терапия (виж раздел 4.8.)

Дехидратация, паратитичен илеус, интестинална обструкция, хипокалемия, метаболитна ацидоза и бъбречно нарушение могат да бъдат резултат от тежка диария и/или повръщане, особено при комбинацията на Oxaliplatin с 5-Fluorouracil (5-FU).

При поява на хематологична токсичност (неутрофили $< 1,5 \times 10^9/l$ или тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$), провеждането на следващия терапевтичен курс трябва да се отложи до възстановяване на хематологичните показатели до приемливи стойности. Трябва да се проведат пълни хематологични изследвания с диференциално броене на белите кръвни клетки преди началото на терапията и съответно преди всеки следващ курс.

Пациентите трябва своевременно да бъдат информирани за риска от появата на диария/повръщане, мукозит/стоматит и неутропения след прилагане на Oxaliplatin/5-Fluorouracil (5-FU) и да се обърнат към лекуващия лекар за започване на подходящо лечение.

При появата на мукозит/стоматит с или без неутропения, последващото лечение с Oxaliplatin се отлага до възстановяване от мукозит/стоматит до степен I или по-малка и/или броят на неутрофилите $e \geq 1,5 \times 10^9/l$.

Когато Oxaliplatin се прилага в комбинация с 5-Fluorouracil (5-FU) (с или без фолинова киселина), се препоръчва дозата 5-Fluorouracil (5-FU) да се коригира поради токсичността на 5-Fluorouracil (5-FU).

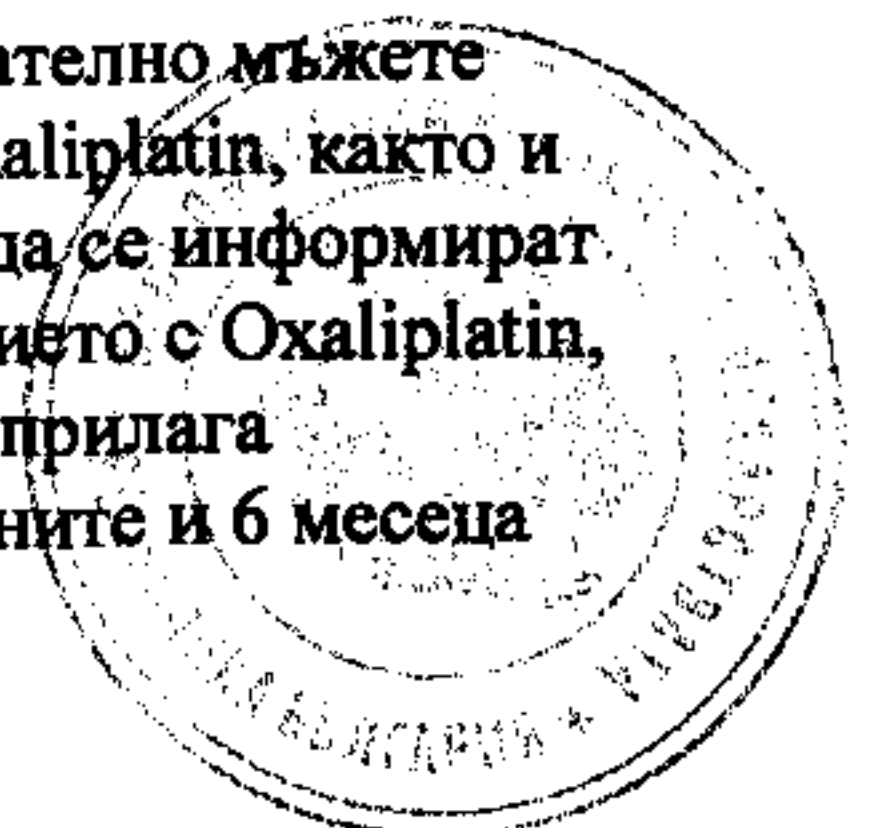
В случай на поява на диария 4 степен по СЗО, 3-4 степен неутропения (неутрофили $< < 1 \times 10^9/l$), или тромбоцитопения степен 3-4 (тромбоцити $< < 50 \times 10^9/l$), дозата Oxaliplatin трябва да се намали от 85 mg/m^2 на 65 mg/m^2 (при лечение на метастатичен колоректален карцином) или на 75 mg/m^2 (при адювантно лечение) като допълнително се коригира и дозата на 5-Fluorouracil (5-FU).

В случай на неясни респираторни симптоми, като непродуктивна кашлица, диспнея, хрипове или рентгенологично диагностицирани белодробни инфилтрати, прилагането на Oxaliplatin трябва да се прекъсне докато белодробните изследвания изключат интерстициално белодробно заболяване или белодробна фиброза (виж раздел 4.8.).

В случай на патологични чернодробни параметри или портална хипертония, която очевидно не е причинена от чернодробни метастази, трябва да се вземат предвид лекарствено-предизвикани васкуларни чернодробни нарушения, които се наблюдават в много редки случаи.

За приложение на лекарствения продукт по време на бременност виж раздел 4.6.

При предклинични проучвания са установени генотоксични ефекти. Следователно мъжете трябва да вземат сигурни контрацептивни мерки по време на лечението с Oxaliplatin, както и най-малко шест месеца след преустановяване на лечението. Мъжете трябва да се информират относно възможностите за консервиране на сперма преди началото на лечението с Oxaliplatin, тъй като Oxaliplatin може да увреди фертилността необратимо. Трябва да се прилага ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след това при жените и 6 месеца при мъжете. (виж раздел 4.6.).



4.5. Лекарствени и други взаимодействия

При пациенти, които са получили еднократно доза 85 mg/m^2 Oxaliplatin, непосредствено преди прилагане на 5-Fluorouracil (5-FU) не се установява промяна в плазмените нива на 5-Fluorouracil (5-FU).

При проучвания *in vitro*, не е установено съществено изместване на Oxaliplatin от местата на свързване с плазмените протеини от страна на следните лекарствени продукти: Erythromycin, Salicylates, Granisetron, Paclitaxel и Sodium valproate.

4.6. Бременност и кърмене

До момента няма данни относно безопасността на Oxaliplatin при употреба при бременни жени. При експериментални проучвания при животни е наблюдавана репродуктивна токсичност. Не се препоръчва прилагане на Oxaliplatin по време на бременност. Не се препоръчва прилагане на Oxaliplatin при жени в детеродна възраст, които не използват ефективни противозачатъчни средства. Приложението на лекарствения продукт по време на бременност е възможно само ако пациентът е напълно информиран за съществуващите рискове за плода и предварително е дал своето съгласие.

По време на лечение с Oxaliplatin се препоръчва на пациентите във фертилна възраст да вземат сигурни контрацептивни мерки, както и за период минимум 4 месеца при жени и 6 месеца при мъже след преустановяване на лечението.

Няма проучвания относно преминаване на лекарствения продукт в кърмата. Кърменето е противопоказно по време на лечение с Oxaliplatin.

Oxaliplatin може да увреди фертилността (виж раздел 4.4.).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

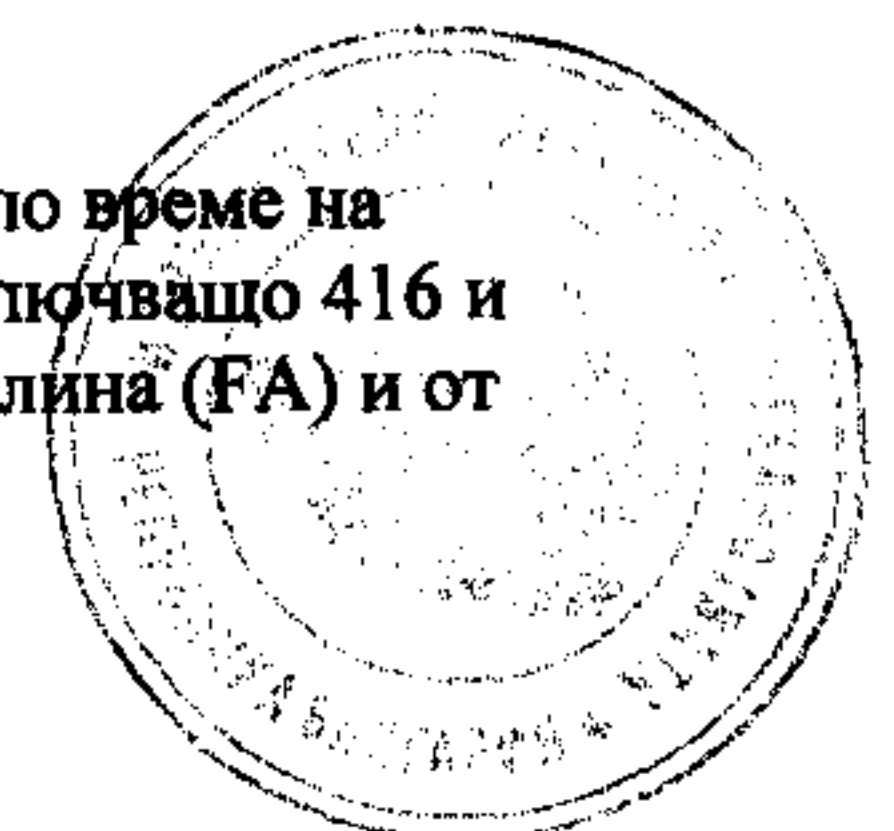
Не са проведени проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

По време на лечение с Oxaliplatin се наблюдават повишен риск от слабост, гадене и повръщане, и други неврологични симптоми, които засягат походката и баланса; по такъв начин способността за шофиране и работа с машини може да бъде от леко до умерено засегната.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции по време на комбинирано лечение на Oxaliplatin с 5-Fluorouracil (5-FU) и фолинова киселина (FA) са стомашно-чревни (диария, гадене, повръщане и мукозит), хематологични (неутропения, тромбоцитопения) и неврологични (остри, дозо-кумулятивни периферни сензорни невропатии). Най-общо тези странични реакции са били по-чести и са по-тежки при прилагане на Oxaliplatin в комбинация с 5-FU/FA, отколкото самостоятелното приложение на 5-FU/FA.

Честотата на описаните по-долу нежелани лекарствени реакции са получени по време на клинични проучвания, проведени при метастатично и адювантно лечение (включващо 416 и 1108 пациенти, лекувани с Oxaliplatin и 5-Fluorouracil (5-FU) и фолинова киселина (FA) и от пост-маркетингови наблюдения.



Oxaliplatin "Ebewe" 5 mg/ml

Честотата на нежеланите лекарствени реакции показани в таблиците по-долу се измерва със следните критерии: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$), включително и отделни случаи.

Допълнителна информация има в следната таблица.

MedDRA класификация	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Инфекции и инфестации*	инфекции	ринит, инфекции на горните дихателни пътища, фебрилна неутропения/ неутропеничен сепсис			
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи*	анемия, неутропения, тромбоцитопения, левкопения, лимфопения			хемолитична анемия, имуноалергична тромбоцитопения	
Нарушения на имунната система*	алергия, алергични реакции ⁺				
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия, абнормални нива на кръвната захар, хипокалемия, промени в нивата на серумния натрий	дехидратация	метаболитна ацидоза		
Психични нарушения		депресия, безсъние	нервност		
Нарушения на нервната система*	периферна сензорна невропатия, сензорни нарушения, нарушено вкусово възприятие, главоболие	слабост, моторен неврит, менингит		затруднения в говора	
Нарушения на очите		конюнктивит и нарушения в зрението		временна редукция на зрението, нарушения на	

				зрителното поле, неврит на очния нерв	
Нарушения на ухото и лабиринта			ототоксичност	глухота	
Съдови нарушения	кръвотечение от носа	хеморагия, зачервяване, дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм,			
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения	диспнея, кашлица	хълцане		интерстициално белодробно заболяване, белодробна фиброза**	
Стомашно- чревни нарушения*	гадене, диария, повръщане, стоматит/мукозит, коремна болка, запек	диспепсия, гастро- езофагиален рефлукс, ректално кървене	илеус, интестинална обструкция	колит, включително диария, причинена от Clostridium difficile	
Хепато-билиарни нарушения	повишени нива на чернодробните ензими				чернодробен синусоидален обструктивен синдром (виж по-долу)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	кожни нарушения, алопеция	ексфолиация на кожата (синдром ръка и крак), еритематозен обрив, обрив, обилно потене, заболяване на ноктите			
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	болка в гърба	ставни и костни болки			
Нарушения на бъбреците и пикочните		хематурия, дизурия, абнормална честота на			остра тубуло- интерстициална нефропатия, водеща до остра

пътища		уриниране			бъбречна недостатъчност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	треска ⁺⁺⁺ , умора, астения, болка, реакции на мястото на приложение ⁺⁺⁺				
Изследвания	повишени нива на чернодробните ензими, алкална фосфатаза, билирубин, лактат дехидрогеназа, покачване на теллото (адювантно лечение)	повишаване на креатинина, загуба на телло (в случаи на метастази)			

* Виж детайла информация по-долу.

** Виж раздел 4.4.

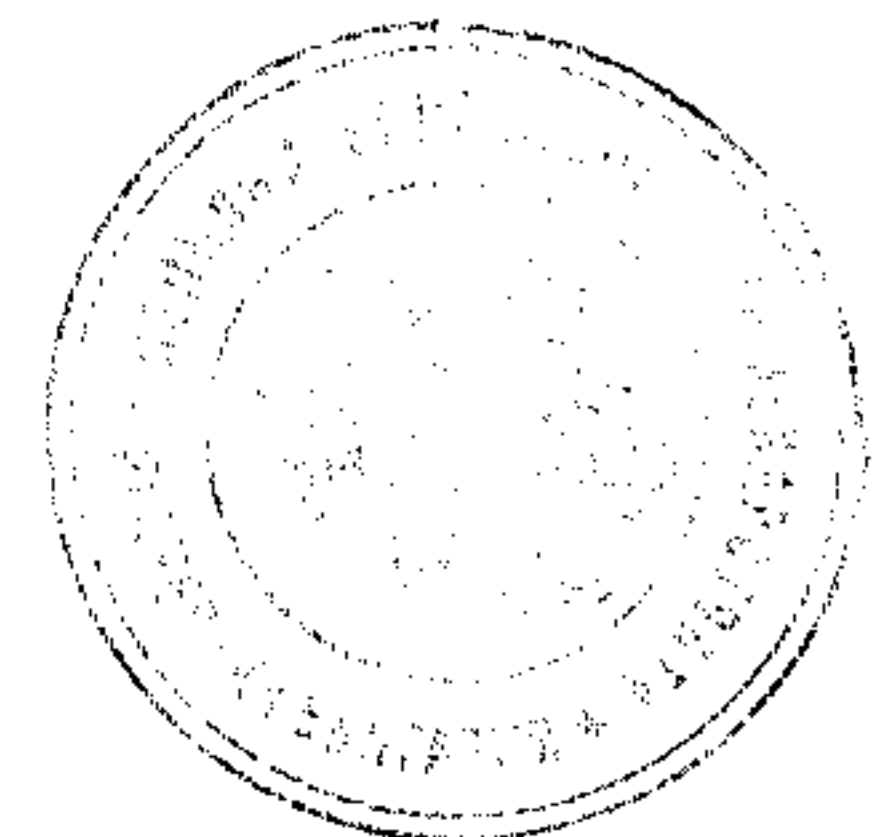
⁺ Често алергични реакции като обрив (особено утрикатия), конюнктивит, ринит. Често анафилактични реакции, включително бронхоспазм, болка в гърдите ангиоедем, хипотония и анафилактичен шок.

⁺⁺ Много често треска, ригор (тремор) в резултат на инфекции (с или без фебрилна неутропения) или изолирана от имунологичен произход.

⁺⁺⁺ Реакции на мястото на приложение: били са докладвани локална болка, зачервяване, оток и тромбоза. Екстравазацията може да причини локална болка и възпаление, които да са тежки и да протекат с усложнения, особено при периферна венозна инфузия на Oxaliplatin (виж раздел 4.4.).

Хепато-билиарни нарушения

Много рядко (< 1/10,000): чернодробен синусоидален обструктивен синдром, известен още като вено-оклузивно чернодробно заболяване или патологични прояви, свързани с чернодробно нарушения, включително peliosis hepatis, нодуларна регенеративна хиперплазия, перисинусоидална фиброза. Клиничните прояви могат да бъдат портална хипертензия и/или повишени трансаминази.



Хематологична токсичност

Според честотата при пациентите (%) и според степента на засягане

Oxaliplatin/5 FU/FS, 85 mg/m ² на всеки 2 седмици	Метастатично лечение			Адювантно лечение		
	Всички степени	Степен 3	Степен 4	Всички степени	Степен 3	Степен 4
Анемия	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Неутропения	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Тромбоцитопения	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Фебрилна неутропения	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Неутропеничен сепсис	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Стомашно-чревна токсичност

Според честотата при пациентите (%) и според степента на засягане

Oxaliplatin/5 FU/FA, 85 mg/m ² на всеки 2 седмици	Метастатично лечение			Адювантно лечение		
	Всички степени	Степен 3	Степен 4	All grades	Степен 3	Степен 4
Гадене	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Диария	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Повръщане	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Мукозит / стоматит	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Препоръчва се профилактично и/или терапевтично приложение на мощни антиеметични лекарствени продукти.

Дехидратация, паралитичен илеус, интестинална обструкция, хипокалемия, метаболитна ацидоза и нарушена бъбречна функция (виж раздел 4.4.) могат да бъдат причинени от тежка диария и/или повръщане, особено при комбинация на Oxaliplatin с 5-Fluorouracil (5-FU).

Нервна система

Дозолимитиращата токсичност на Oxaliplatin е неврологична. Обикновено включва сензорна периферна невропатия, характеризираща се с дизестезия и/или парестезия на крайниците, свързана или не с крампи, често провокирани от студено. Тези симптоми са наблюдават до 95% от лекуваните пациенти. Продължителността на тези симптоми, които обикновено регресират между курсовете на лечение, нараства с броя на терапевтичните курсове.

В зависимост от продължителността на симптомите, появата на болка и/или функционални нарушения са индикации за коригиране на дозата, или дори прекъсване на лечението (виж раздел 4.4.).

Тези функционални нарушения включват затруднения в извършване на финни движения и са възможно последствие на сензорно нарушение. Рискът от появата на повтарящи се симптоми при кумулативна доза от 850 mg/m² (10 цикъла) е около 10%, докато рискът при кумулативна доза от 1,020 mg/m² (12 цикъла) е 20%. В повечето случаи, неврологичните симптоми се подобряват или напълно изчезват след прекъсване на лечението. В случаи на адювантно лечение при карцином на дебелото черво, 6 месеца след прекъсване на лечението, при 87% от пациентите симптоми не се наблюдават или те са леки. След повече от 3 години проследяване, около 3% от пациентите имат персистираща локална парестезия с умерено

Oxaliplatin "Ebewe" 5 mg/ml

изразена интензивност (2,3%) или парестезия, която се проявява с функционално нарушение (0,5%).

Докладвани са случаи на остри невросензорни симптоми (виж раздел 5.3.), които обикновено възникват няколко часа след прилагане на лекарствения продукт и често се наблюдават при излагане на студено. Те се характеризират с преходна парестезия, дизестезия или хипоестезия, или остър синдром на фаринголарингеална дизестезия. Честотата на този синдром е между 1% и 2% и се характеризира със субективно усещане на дисфагия или диспнея, без обективни данни за респираторен дистрес (без цианоза или хипоксия) или ларингоспазъм, или бронхоспазъм (без стридор или хрипове). Независимо от прилагането на антихистаминови лекарствени продукти и бронходилататори в тези случаи, симптомите са бързо обратими, дори при липса на лечение. Удължаване на инфузионното време в последващите цикли помага да се редуцира честотата на тези нежелани ефекти (виж раздел 4.4.). Описани са също: спазъм на челюстите, мускулни спазми, неволни мускулни контракции, мускулни потрепвания, миоклонус, нарушена координация, неестествена походка, атаксия, нарушения в равновесието, стягане в гърлото или гърдите, чувство за напрежение, дискомфорт, болка. В допълнение, краниално нервни нарушения могат да бъдат свързани или възникнат в изолирани случаи като птоза, двойно виждане, дисфония, дрезгав глас, дрезгавост, понякога описана като парализа на гласните връзки, абнормална чувствителност на езика или затруднения в говора, понякога описано като загуба на способността за говорене, невралгия на тригеминуса, болка в лицето, болка в очите, намаление на зрителната острота, нарушения на зрителното поле.

Описани са други неврологични симптоми, възникващи при лечение с Oxaliplatin като дизартрия, загуба на дълбоки сухожилни рефлексии и симптом на Lhermitte.

Отделни случаи на неврит на очния нерв са били докладвани.

Алергични реакции

Според честотата при пациентите (%) и според степента на засягане

Oxaliplatin/5 FU/FS, 85 mg/m ² на всеки 2 седмици	Метастатично лечение			Адювантно лечение		
	Всички степени	Степен 3	Степен 4	Всички степени	Степен 3	Степен 4
Алергични реакции/алергии	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

4.9. Предозиране

Не е известен специфичен антидот при предозиране с Oxaliplatin. При предозиране може да се очаква влошаване на нежеланите реакции. Необходимо е проследяване на хематологичните показатели и симптоматично лечение на други видове токсичност.

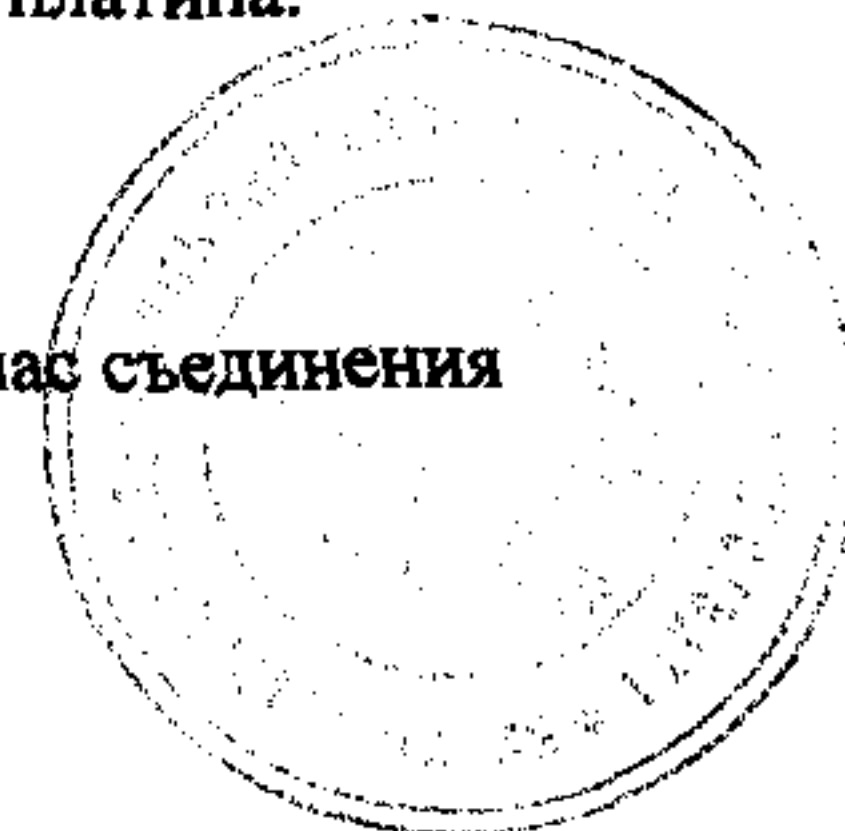
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антинеопластични агенти, съдържащи платина.

АТС код: L01XA03

Oxaliplatin е антинеопластичен лекарствен продукт, принадлежащ към нов клас съединения на основата на платина, в които платиновия атом образува комплекс с 1,2-диаминоциклохексан ("DACH") и оксалатна група.



Oxaliplatin "Ebewe" 5 mg/ml

Oxaliplatin е единичен енантиомер, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamine-kN,kN'] [ethanedioato(2-)-kO¹,kO²] platinum.

Oxaliplatin притежава широк спектър на цитотоксичност както in vitro, така и in vivo противотуморна активност при различни модели на туморни системи, включително модели на човешки колоректален карцином.

Oxaliplatin притежава също така in vitro и in vivo активност при различни модели, резистентни на Cisplatin.

Синергично цитотоксично действие е било наблюдавано при комбинация с 5-Fluorouracil (5-FU) in vitro и in vivo.

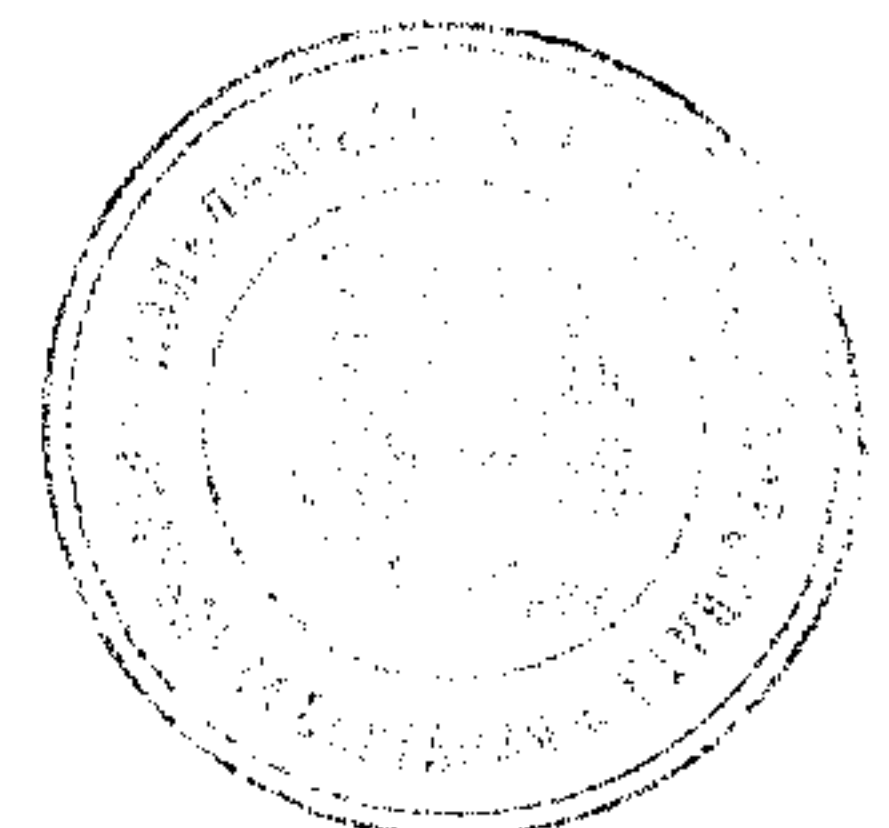
Изучаването на механизма на действие на Oxaliplatin, дори непълно изяснен, потвърждава концепцията, че хидратните деривати, получени при биотрансформацията на Oxaliplatin, взаимодействат с ДНК и образуват вътре- и междуверижни пресечени връзки, в резултат на което се нарушава синтезата на ДНК и това води до цитотоксичен и противотуморен ефект.

При пациенти с метастатичен колоректален карцином, терапевтичната ефективност на Oxaliplatin (85 mg/m² на всеки две седмици) в комбинация с 5-Fluorouracil (5-FU)/фолинова киселина (FA) е показана в три клинични проучвания:

- при първа линия терапия: две рамена, фаза III на рандомизирано сравнително проучване (EFC2962), изследва 420 пациенти, лекувани самостоятелно с 5-Fluorouracil (5-FU)/фолинова киселина (FA) (LV5FU2, 210 пациенти) или в комбинация на Oxaliplatin и 5-Fluorouracil (5-FU)/фолинова киселина (FA) (FOLFOX 4 210 пациенти);
- при предварително лекувани пациенти: три рамена, фаза III на рандомизирано сравнително проучване (EFC4584), с 821 пациенти, които са рефрактерни към Irinotecan (CPT-11) в комбинация с 5-Fluorouracil (5-FU)/фолинова киселина (FA) са лекувани с 5-Fluorouracil (5-FU)/фолинова киселина (FA) самостоятелно (LV5FU2, 275 пациента), Oxaliplatin като самостоятелна терапия (275 пациента), или в комбинация на Oxaliplatin и 5-Fluorouracil (5-FU)/фолинова киселина (FA) (FOLFOX 4, 57 пациента);
- при неконтролирано фаза II проучване (EFC2964), включващо пациенти рефрактерни към 5-Fluorouracil (5-FU)/фолинова киселина (FA) самостоятелно, и лекувани в комбинация Oxaliplatin/5-Fluorouracil (5-FU)/фолинова киселина (FA) (FOLFOX 4, 57 пациенти).

Двете рандомизирани клинични проучвания, EFC2962 (първа линия) и EFC4584 (предварително лекувани пациенти) показват значително по-висока степен на отговор и удължено време без прогресия (prolonged progression free survival (PFS)/време до прогресия (TTP), в сравнение с пациенти лекувани самостоятелно с 5-Fluorouracil (5-FU)/фолинова киселина (FA).

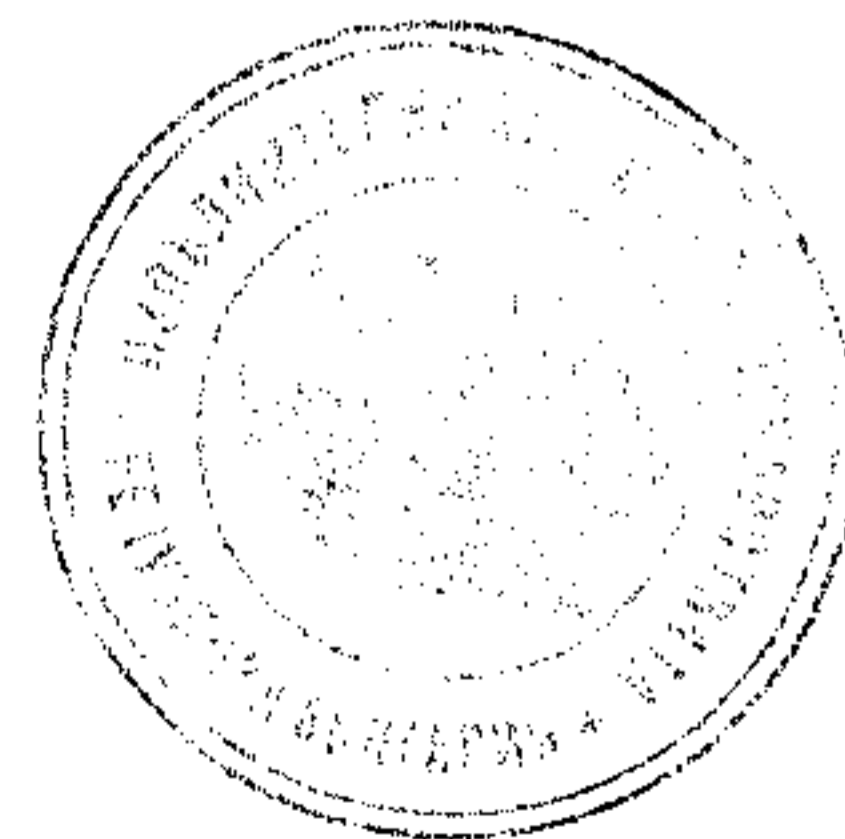
По време на EFC4584 проучване при рефрактерни, предварително лекувани пациенти, разликата в общата средна преживяемост (OS) не е статистически значима между Oxaliplatin комбинация и 5-Fluorouracil (5-FU)/фолинова киселина (FA).



Степен на отговор при FOLFOX4 спрямо LV5FU2

Степен на отговор (%) (95% CI) независимо радиобиологично изследване с ПТТ анализ	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin монотерапия
Първоначално лечение EFC2962 (проследяване на отговор на всеки 8 седмици)	22 (16-27) P value = 0,0001	49 (42-46)	NA
Предварително лекувани пациенти: EFC4584 (рефрактерни към СРТ-11 + 5- FU/folinic acid) (проследяване на отговор на всеки 6 седмици)	0,07 (0,00-2,7) P value = 0,0001	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Предварително лекувани пациенти: EFC2964 (рефрактерни към 5-FU/folinic acid) (проследяване на отговор на всеки 12 седмици)	NA	23 (13-36)	NA

NA = не е приложимо



Среден период без прогресия (PFS) / Средно време до прогресия (TTP) при FOLFOX4 спрямо LV5FU2

Средно PFS/TTP, месеци (95% CI) независимо радиобиологично изследване с ITT анализ	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin монотерапия
Първоначално лечение EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA
Log-rank P value = 0,0003			
Предварително лекувани пациенти: EFC4584 (TTP) (рефрактерни към CPT-11 + 5-FU/LV)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
Log-rank P value = 0,0001			
Предварително лекувани пациенти: EFC2964 (рефрактерни към 5-FU/folinic acid)	NA	5,1 (3,1-5,7)	NA

NA = не е приложимо

Средни стойности на общата преживяемост (OS) при FOLFOX4 спрямо LV5FU2

Преживяемост OS, месеци (95% CI) с ITT анализ	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin монотерапия
Първоначално лечение EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA
Log-rank P value = 0.12			
Предварително лекувани пациенти: EFC4584 (рефрактерни към CPT-11 + 5-FU/folinic acid)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
Log-rank P value = 0.09			
Предварително лекувани пациенти: EFC2964 (рефрактерни към 5-FU/folinic acid)	NA	10.8 (9,3-12,8)	NA

NA = не е приложимо

При предварително лекуваните пациенти (EFC4584), значително подобрение на симптомите, свързани със заболяването, е наблюдавано в по-голяма степен при пациенти лекувани с Oxaliplatin/5-Fluorouracil/folinic acid в сравнение с тези, лекувани с 5-Fluorouracil/folinic acid самостоятелно (27,7% спрямо 14,6 %; $p = 0,0033$). Липсва статистически достоверна разлика в двете групи на предварително нелекуваните пациенти (EFC 2962) по отношение на някой от показателите за качество на живот. Показателите за качество на живот обикновено са по-

Oxaliplatin "Ebewe" 5 mg/ml

добри в контролната група по отношение на общия статус и болката и по-лоши в групата с Oxaliplatin по отношение на гадене и повръщане.

При адювантно лечение, сравнително проучване фаза III MOSAIC (EFC3313), 2 246 пациенти са рандомизирани (899 фаза II/Duke B2 и 1347 фаза III/Duke C) след пълно отстраняване на първичния тумор при карцином на дебелото черво, между 5-FU/folinic acid самостоятелно (LV5-FU, 1 123 пациенти; B2/C = 448/675) или комбинирането на Oxaliplatin с 5-FU/folinic acid (FOLFOX4, 1 123 пациенти; B2/C = 451/672).

EFC 3313: преживяемост без симптоми на заболяване до 3 години (ITT анализ)* на общата популация

Лекувана група	LV5-FU2	FOLFOX4
Процент и преживяемост до 3 години (95% CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Съотношение на риск (95% CI)	0,76 (0,64-0,89)	
P value (натрупване на log rank test)	P = 0,0008	

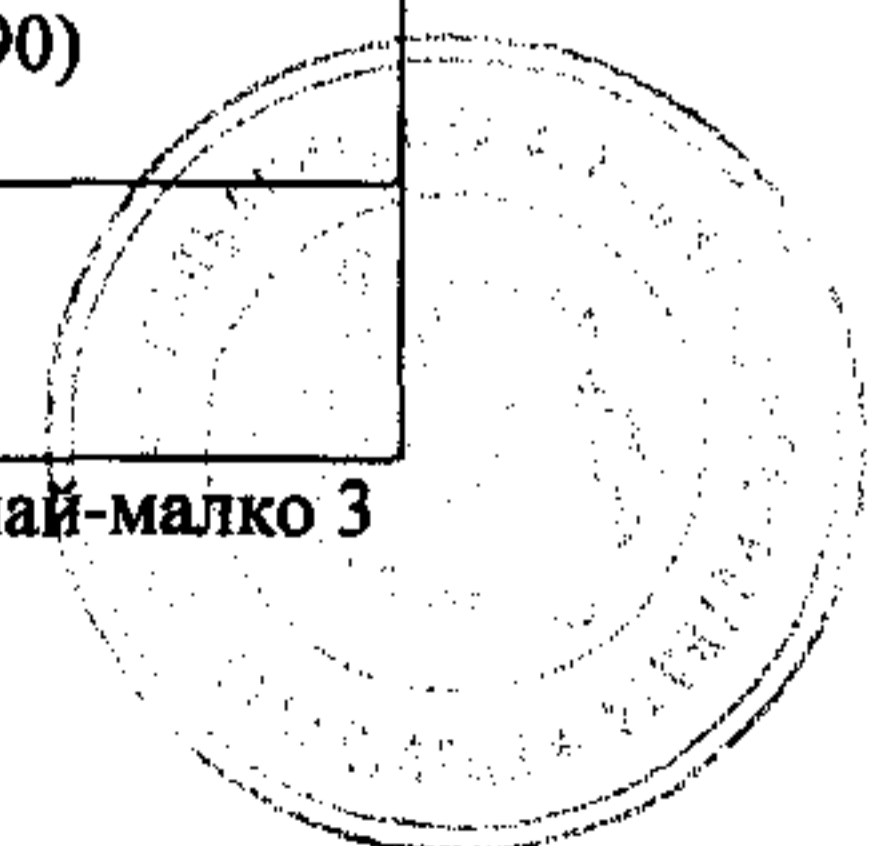
*Средно проследяване около 44,2 месеца (всички пациенти се проследяват най-малко 3 години).

Проучването показва значително общо преимущество в преживяемостта без симптоми на заболяване, преживяемост 3 години при лечение с Oxaliplatin в комбинация с 5-FU/folinic acid (FOLFOX4) спрямо 5-FU/folinic acid самостоятелно (LV5-FU2).

Проучване EFC 3313: средна преживяемост без симптоми на заболяване до 3 години (ITT анализ)* като функция от фазата на заболяването

Фаза на болестта	Фаза II (Duke's B2)		Фаза III (Duke's C)	
	LV5-FU2	FOLFOX4	LV5-FU2	FOLFOX4
Процент заболяване – преживяемост до 3 години (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)
Съотношение на риск (95% CI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
P value (на log rank test)	P = 0,151		P = 0,002	

* Средно проследяване около 44,2 месеца (всички пациенти се проследяват най-малко 3 години).



Обща преживяемост (ITT анализ)

При направения анализ на преживяемостта без симптоми на заболяване за 3 години, първоначалните показатели на проучването MOSAIC, 85,1% от пациентите са останали живи при FOLFOX4 рамо спрямо 83,3% LV5-FU2 рамо. Това се отразява на общото намаление на смъртността около 10% в полза на FOLFOX4, без да е статистическо значимо (съотношение на риска = 0,90). Стойностите са 92,2% спрямо 92,4% в подгрупа стадий II (Duke's B2) (съотношение на риска = 1,01) и 80,40% спрямо 78,1% в подгрупа стадий III (Duke's C) (съотношение на риска = 0,87), съответно за FOLFOX4 и LV5-FU2.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните параметри на отделните активни метаболити не са определяни. Фармакокинетичните параметри на ултрафилтрираната платина, предствляваща смес от несвързана активна и неактивна платина, след двучасова инфузия на Oxaliplatin в доза 130 mg/m² на всеки три седмици за 1 до 5 цикъла и Oxaliplatin в доза 85 mg/m² на всеки две седмици за 1 до 3 цикъла са следните:

Обобщени фармакокинетични параметри на платина в ултрафилтрирана плазма, след многократна доза Oxaliplatin 85 mg/m² на всеки две седмици или доза от 130 mg/m² на всеки 3 седмици

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

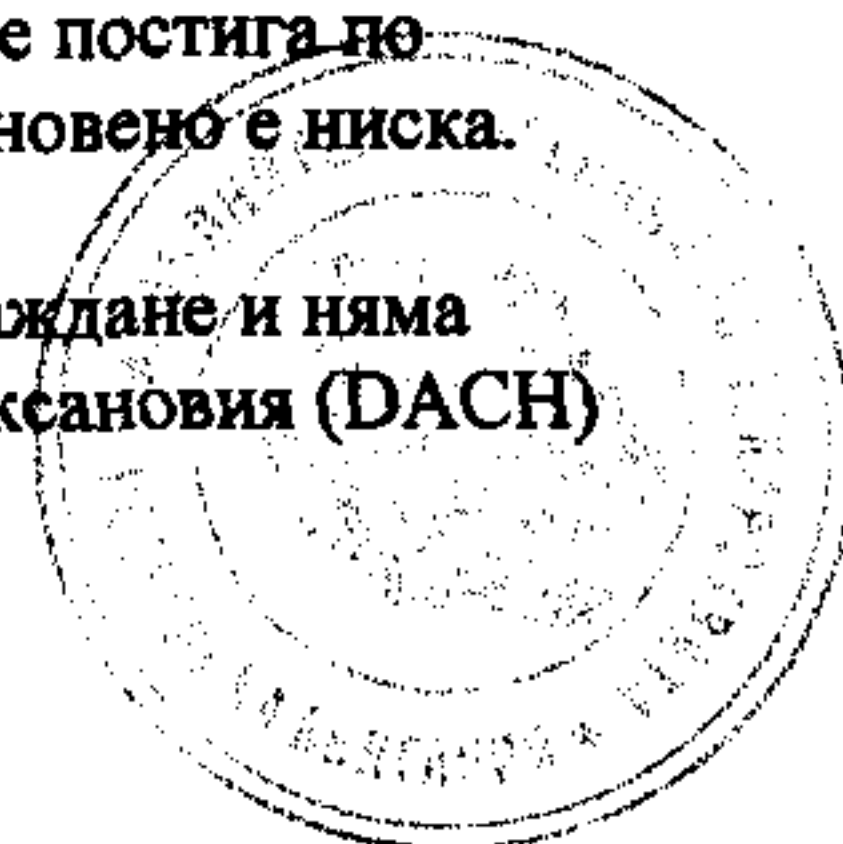
Средни AUC₀₋₄₈ и C_{max} стойности са изчислени за цикъл 3 (85 mg/m²) или цикъл 5 (130 mg/m²).

Средни AUC, V_{ss} и Cl_{R0-48} стойности са изчислени за цикъл 3

C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} и CL стойности са изчислени без ползване на компартиментен анализ. t_{1/2α}, t_{1/2β}, t_{1/2γ} са изчислени чрез компартиментен анализ (цикъл 1-3 комбиниран).

В края на двучасовата инфузия, 15% от въведената доза на платина се отчита в системното кръвообращение, а останалите 85% бързо се разпределят в тъканите или се екскретират с урината. Необратимото свързване с червените кръвни клетки и плазмата оказва влияние върху елиминационния полуживот от тези среди, които са близки до естественото време за регенерация на червените кръвни клетки и серумния албумин. Не е наблюдавано значимо акумулиране на платина в ултрафилтрираната плазма след доза от 85 mg/m² на всеки две седмици или 130 mg/m² на всеки три седмици и стационарна концентрация се постига по време на първия цикъл. Интер- и интра- индивидуалната вариабилност обикновено е ниска.

Биотрансформацията in vitro се разглежда като резултат от неензимно разграждане и няма доказателство за цитохром P450 медиран метаболизъм на диаминоциклохексановия (DACH) пръстен.



Oxaliplatin "Ebewe" 5 mg/ml

Oxaliplatin претърпява интензивна биотрансформация в организма и не се открива непроменено активно вещество в плазмения ултрафилтрат в края на двучасовата инфузия. Няколко цитотоксични метаболита, включително монохлор-, дихлор- и диакво-DACH платинови продукти са идентифицирани в системната циркулация в по-късни етапи, едновременно с редица неактивни конюгати.

Платината се екскретира предимно с урината, с клирънс предимно през първите 48 часа след приложението.

На петия ден приблизително 54% от общата доза е била наблюдавана в урината и по-малко от 3% във фекалиите.

Отчетено е значително понижение на клирънса от $17,6 \pm 2,18$ l/h до $9,95 \pm 1,91$ l/h при пациенти с бъбречна недостатъчност както и статистически значимо понижение в обема на разпределение от $330 \pm 40,9$ до $241 \pm 36,1$ l. Въздействието върху клирънса на платина при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност не е проучван.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Идентифицираните таргетни органи в предклинично проучваните модели (мишки, плъхове, кучета и/или маймуни) в проучвания с единична или многократна доза са костен мозък, храносмилателна система, бъбреци, тестиси, нервна система и сърце. Токсичността наблюдавана в таргетните органи при животни е сходна с тази, предизвикана от другите съдържащи платина лекарства и ДНК-увреждащите цитотоксични лекарствени продукти, ползвани в лечението на злокачествени заболявания при хора. Изключения правят ефектите върху сърцето. Те се наблюдават само при кучета и включват електрофизиологични нарушения с летално камерно мъждене. Кардиотоксичността се приема като специфична за кучета, тъй като се наблюдава само при тях и тъй като идентични дози на тези, които предизвикват летална кардиотоксичност при кучетата (150 mg/m^2) се понасят добре от хора. Предклиничните проучвания, извършени върху сетивните неврони на плъхове предполагат, че острите невросензорни симптоми, причинени от Oxaliplatin, могат да бъдат свързани с взаимодействие с волтаж зависимите Na-канални.

Oxaliplatin е мутагенен и кластогенен при тестове, проведени с тест системи от бозайници и проявява ембрио-фетална токсичност при плъхове. Приема се, че най-вероятно Oxaliplatin е карцерогенен, въпреки че проучвания за канцерогенност не са били извършени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

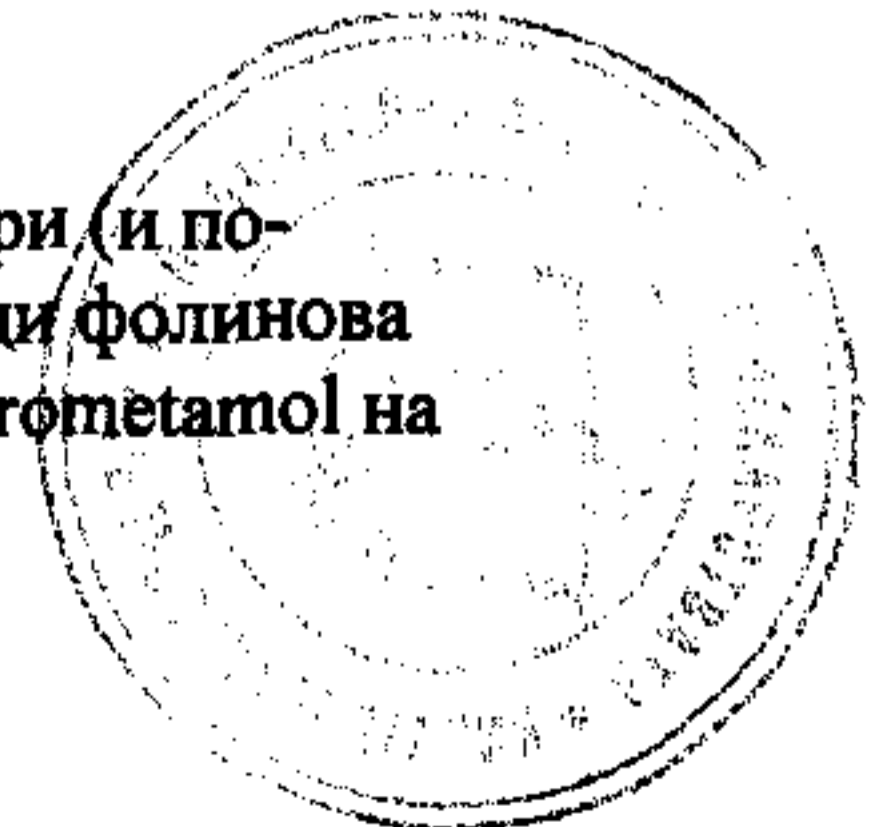
Лактоза монохидрат.

6.2. Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези отбелязани в раздел 6.6.

Разтвореният лекарствен продукт не трябва да се смесва с други продукти в една и съща инфузионна банка или инфузионна линия. Както е описано в раздел 6.6., Oxaliplatin може да се прилага едновременно с фолинова киселина (FA) чрез Y-конектор.

- **НИКОГА** да не се използва във комбинация с алкални лекарства или разтвори (и по-специално разтвор на 5-Fluorouracil (5-FU), лекарствени продукти, съдържащи фолинова киселина, в чийто състав има Trometamol като помощно вещество, соли на Trometamol на други активни вещества).



Oxaliplatin "Ebewe" 5 mg/ml

- **НИКОГА** да не се разтваря или разрежда с физиологичен разтвор или други разтвори, съдържащи хлорни йони (включително калциев, калиев и натриев хлорид).
- **НИКОГА** да не се смесва с други лекарствени продукти в една и съща инфузионна банка или инфузионна линия (виж раздел 6.6. Инструкции при едновременната употреба с фолинова киселина).
- **НИКОГА** не използвайте материали, съдържащи алуминий.

6.3. Срок на годност

За лекарствения продукт в оригинална опаковка: 3 години.

За приготвен разтвор в оригиналния флакон: полученият разтвор трябва да се разрежи непосредствено преди приложение.

За инфузионния разтвор: доказана е химична и физична стабилност за 24 часа при температура от 2°C до 8°C при използване на 5%-ен разтвор на глюкоза за разреждане.

Разтворът за инфузия трябва да се използва веднага. В случай, че разтворът не се използва незабавно, ползвателят е отговорен за времето и условията на съхранението му преди употребата.

6.4. Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение.

За условия на съхранение на разтвореният лекарствен продукт, виж раздел 6.3

6.5. Данни за опаковката

Безцветни флакони тип I (от 10 ml, 20ml или 30 ml) със сива запушалка от хлорбутил еластомер с или без пластмасов контейнер (ONCO-SAFE).

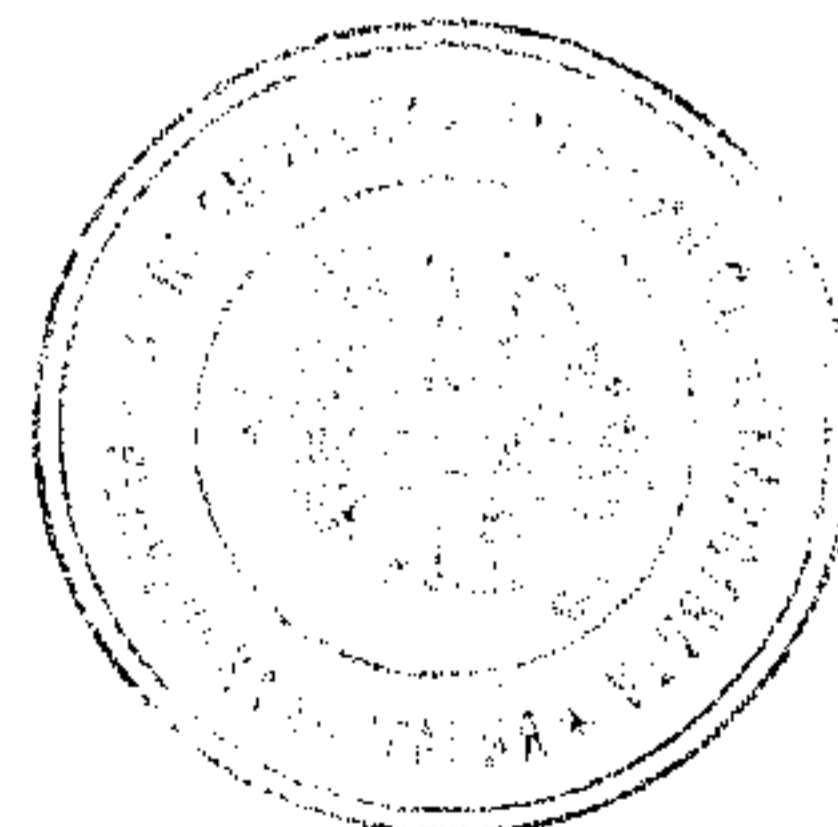
Размер на опаковката: 1 флакон в картонена кутия.

Не всички обеми са представени във всички държави членки на Европейския съюз.

6.6. Инструкции при употреба

Както при всички потенциално токсични разтвори, разтворът на Oxaliplatin трябва да се приготвя много внимателно.

Употребата на този цитотоксичен продукт от медицинския персонал изисква особено внимание, гарантиращо защитата на ползващия или заобикалящите го.



Приготвянето на инжекционните разтвори на цитотоксичните агенти трябва да се извършва от подготвен, специализиран персонал с познания за употребата на лекарствата, при условия, гарантиращи целостта на лекарствения продукт, защита на околната среда и особено защита на персонала, работещ с тези лекарствени продукти в съответствие с правилника на болницата. Задължително е за тези цели да е осигурено специално помещение. В него е забранено да се пуши, яде и пие.

Персоналът трябва да е подсигурен с необходимите материали, специални престилки с дълги ръкави, защитни маски, шапки, очила, стерилни ръкавици за еднократна употреба, защитни покривала за работното място, контейнери и торби за събиране на отпадъци.

Екскрети и повърнати материи се отстраняват с внимание.

Бременни жени трябва да бъдат предупредени да избягват боравенето със цитотоксични агенти.

Всеки счупен контейнер трябва да бъде третиран със същото внимание и оценяван като контаминиран отпадък. Контаминираният отпадък се съхранява в подходящо означен твърд контейнер. Виж по-долу "Отстраняване".

При контакт на концентрата на Oxaliplatin, на първоначално приготвения разтвор или крайния инфузионен разтвор с кожата, незабавно мястото се измива обилно с вода. По същия начин се постъпва при контакт с лигавиците.

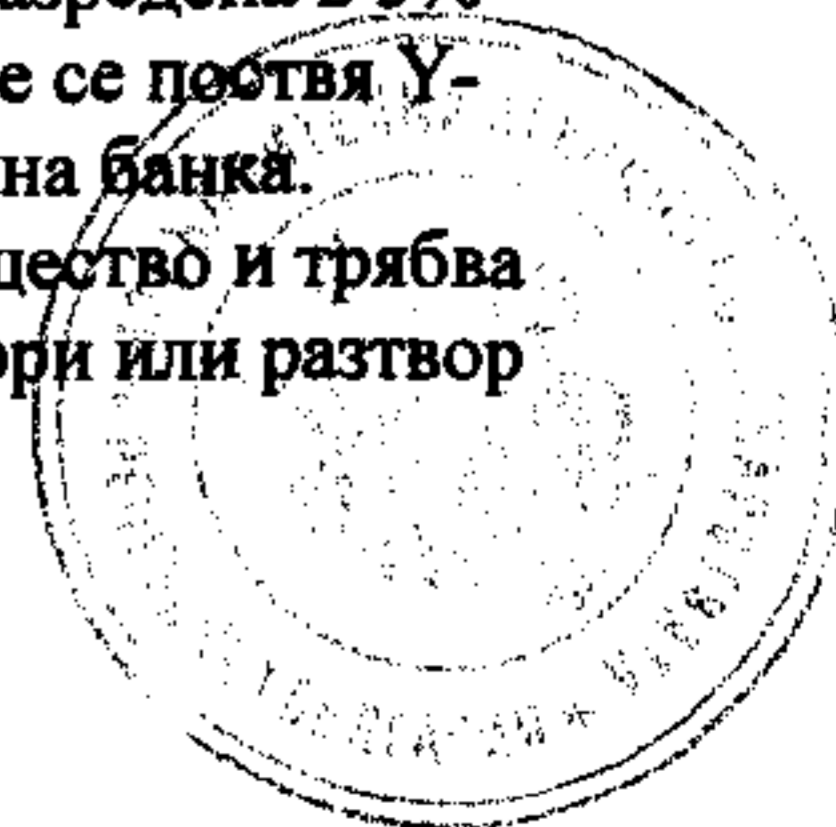
Специални препоръки за приложение

- **НИКОГА** не използвайте инжекционни материали, съдържащи алуминий.
- **НИКОГА** да не се прилага неразреден.
- **ДА СЕ** използва само 5% разтвор на глюкоза (50 mg/ml) за разреждане.
- **ДА НЕ** се прилага екстравазално.
- **НИКОГА** да не разрежда с натриев хлорид или други разтвори, съдържащи хлориди.
- **НИКОГА** да не се смесва с други лекарствени продукти в една и съща инфузионна банка или да се прилага едновременно в една и съща инфузионна линия.
- **НИКОГА** да не се използва във комбинация с алкални лекарствени продукти или разтвори (и по-специално 5-Fluorouracil (5-FU), лекарствени продукти, съдържащи фолинова киселина лекарствени продукти, в чийто състав има Trometamol като помощно вещество, соли на Trometamol на други активни вещества. Алкалните продукти или разтвори повлияват стабилността на Oxaliplatin.

Инструкции при употреба с фолинова киселина (calcium folinate или disodium folinate)

Oxaliplatin 85 mg/m² за интравенозна инфузия разреден в 250 ml до 500 ml 5%-на глюкоза се прилага едновременно с фолинова киселина (FA) за интравенозна инфузия, разредена в 5%-на глюкоза, в продължение на 2 до 6 часа, като преди мястото на инжектиране се поставя Y-конектор, така че двата лекарствени продукта не се смесват в една инфузионна банка.

Фолинова киселина (FA) не трябва да съдържа Trometamol като помощно вещество и трябва да бъде разредена само с 5%-ен разтвор на глюкоза – никога с алкални разтвори или разтвор на натриев хлорид, или разтвори, съдържащи хлориди.



Oxaliplatin "Ebewe" 5 mg/ml

Инструкции при употреба с 5-Fluorouracil

Oxaliplatin трябва да се въвежда винаги преди fluoropyrimidines (напр. 5-Fluorouracil (5-FU)).

След приложение на Oxaliplatin, да се промие системата и след това да се приложи 5-Fluorouracil (5-FU).

За допълнителна информация относно лекарствените продукти използвани в комбинация с Oxaliplatin, да се направи справка със съответните кратки характеристики на продукта на производителя.

При установяване на утайка в разтвора, последният не се прилага и се унищожава по всички правила за вредни отпадъци (виж по-долу).

Приготвяне на разтвора:

- продуктите, които могат да се използват за приготвяне на разтвора са вода за инжекции или 5%-ен разтвор на глюкоза (50 mg/ml);
- за флакон от 50 mg: добавя се 10 ml от разтворителя до достигане на концентрация от 5 mg/ml Oxaliplatin;
- за флакон от 100 mg: добавя се 20 ml от разтворителя до достигане на концентрация от 5 mg/ml Oxaliplatin;
- за флакон от 150 mg: добавя се 30 ml от разтворителя до достигане на концентрация от 5 mg/ml Oxaliplatin.

От микробиологична гледна точка, полученият разтвор трябва да се разрежда непосредствено преди употреба с 5%-ен разтвор на глюкоза. Преди употреба се проверява визуално. Прилагат се само бистри разтвори без утайка. За еднократна употреба. Неизползваният разтвор се изхвърля (виж по-долу).

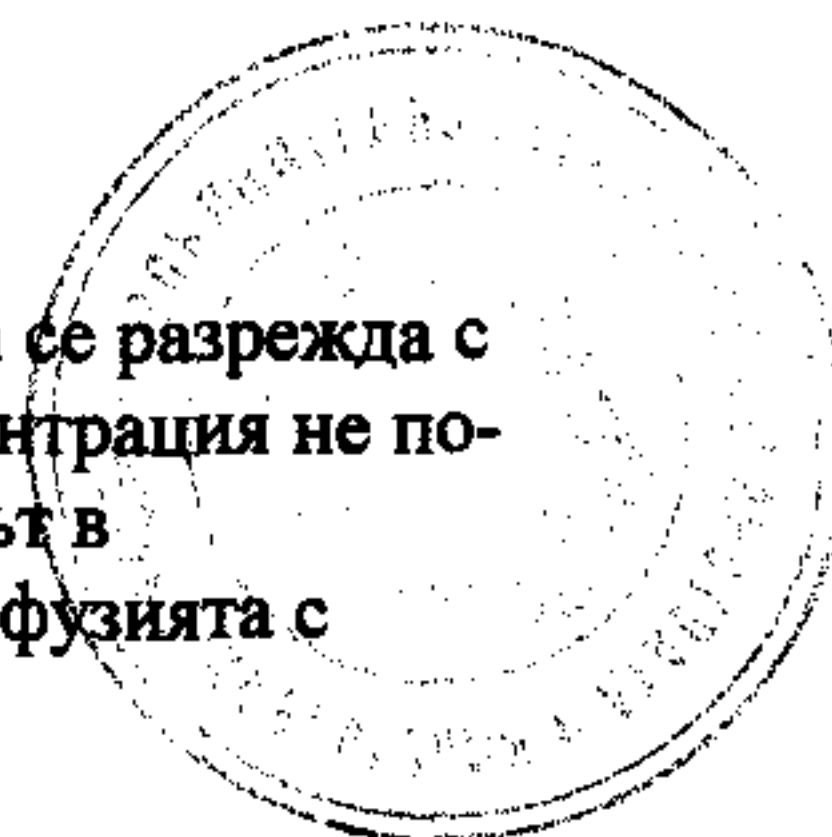
Разреждане преди инфузия

Изтеглете определеното количество от приготвения разтвор и разрежете с 250 ml до 500 ml 5%-ен разтвор на глюкоза до достигане на концентрация не по-ниска от 0,2 mg/ml и 0,7 mg/ml (за които е доказано физико-химична стабилност на Oxaliplatin) и се въвежда чрез интравенозна инфузия.

След разреждане с 5%-ен разтвор на глюкоза (50 mg/ml) е доказана е химична и физична стабилност за 24 часа при температура от 2°C до 8°C. От микробиологична гледна точка, разтворът за инфузия трябва да се използва веднага. В случай, че разтворът не се използва веднага, ползвателят е отговорен за времето и условията на съхранението му преди употребата. Не се допуска съхраняване на разтвора повече от 24 часа. Преди употреба се проверява визуално. Прилагат се само бистри разтвори без утайка. Лекарственият продукт е само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор се изхвърля (виж долу). **ДА НЕ** се използва разтвор на натриев хлорид за разтваряне или разреждане. Тествана е съвместимостта на разтвори на Oxaliplatin за инфузия с PVC-базирани системи за приложение.

Инфузия

Въвеждането на Oxaliplatin не изисква предварителна хидратация. Oxaliplatin се разрежда с 250 ml до 500 ml 5%-ен разтвор на глюкоза (50 mg/ml) до достигане на концентрация не по-ниска от 0,2 mg/ml, и се **въвежда** в периферна вена или централен венозен път в продължение на 2 до 6 часа. Когато Oxaliplatin се прилага с 5-Fluorouracil, инфузията с Oxaliplatin трябва да предхожда тази на 5-Fluorouracil.



Oxaliplatin "Ebewe" 5 mg/ml

Унищожаване на отпадъците

Остатъчни количества от лекарствения продукт, както и всички материали, използвани за приготвяне, разреждане трябва да бъдат унищожени посредством стандартните болнични процедури за цитотоксични агенти и в съответствие със съществуващите наредби за отстраняване на вредни отпадъци.

Да се съблюдават указанията за работа с цитотоксични продукти!

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Austria

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВОТО/ПОДНОВЕНОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНО) РЕВИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2007

