

### 1.3.1.1 Кратка характеристика на продукта

ОДС БР 2101

ДАТА 11-5635/03.09.09

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оксалиплатин Акорд 5 mg/ml, прах за инфузионен разтвор  
Oxaliplatin Accord 5 mg/ml, Powder for Solution for Infusion

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml от приготвения разтвор съдържа 5 mg оксалиплатин.  
Всеки флакон съдържа 50 mg оксалиплатин за приготвяне в 10 ml разтвор.

За пълния списък с помощните вещества, вижте 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

От бял до сив на цвят прах

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Оксалиплатин в комбинация с 5-флуороурацил (5-FU) и фолинова киселина (FA) се използва при:

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

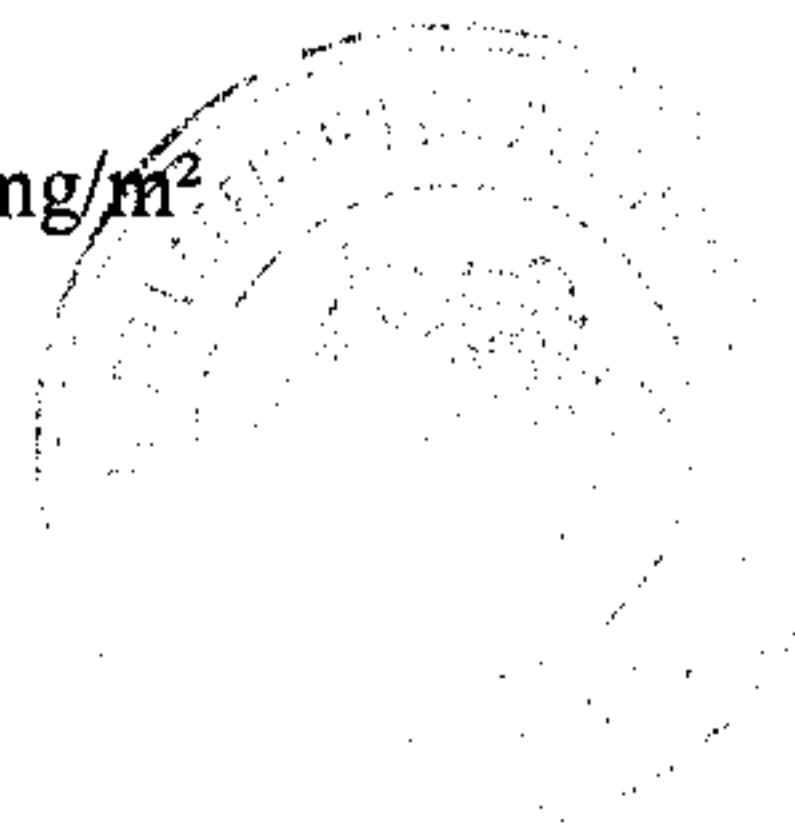
### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Изготвянето на инжекционните разтвори на цитотоксичните агенти трябва да се извършва от подготвен, специализиран персонал с познания за употребата на лекарствения продукт, при условия, гарантиращи целостта на лекарствения продукт, защитата на околната среда и особено защитата на персонала, работещ с тези лекарствени продукти, в съответствие с политиката на болницата. Наложително е за тези цели да е осигурено специално помещение. Забранено е да се пуши, яде или пие в това помещение.

#### Дозировка

#### **САМО ЗА ВЪЗРАСТНИ**

Препоръчителната доза на оксалиплатин при адювантно лечение е 85 mg/m<sup>2</sup> интравенозно на всеки две седмици за 12 цикъла (6 месеца).



Препоръчителната доза оксалиплатин при лечение на метастатичен колоректален карцином е  $85 \text{ mg/m}^2$  интравенозно на всеки две седмици.

Дозировката трябва да бъде определена в зависимост от поносимостта. (вижте 4.4).

**Оксалиплатин трябва да се прилага винаги преди флуоропиримидините - т.е. 5-флуороурацил (5 FU).**

Оксалиплатин на прах за инфузионен разтвор се прилага в продължение на 2 до 6 часа в интравенозна инфузия с 250 до 500 ml 5% разтвор на глюкоза ( $50 \text{ mg/ml}$ ), така че да се достигне концентрация между  $0.2 \text{ mg/ml}$  и  $0.70 \text{ mg/ml}$ ;  $0.70 \text{ mg/ml}$  е най-високата концентрация в клиничната практика за доза оксалиплатин от  $85 \text{ mg/m}^2$ .

Оксалиплатин на прах за инфузионен разтвор се е прилагал в комбинация със схеми на лечение с 5-флуороурацил като продължителна инфузия. При схемата на лечение през две седмици 5-флуороурацил е прилаган като болус и продължителна инфузия.

#### **- Специални групи**

- Бъбречно увреждане:

Оксалиплатин не е бил проучен при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вижте 4.3). При пациенти с умерено нарушена бъбречна функция, лечението започва с нормалната препоръчана доза (вижте 4.4). Не е необходима промяна в дозировката при пациенти с леко изразена бъбречна дисфункция.

- Чернодробно увреждане:

Във фаза I проучване, включващо пациенти с няколко нова на чернодробно увреждане, честота и сериозността на хепато-билиарни нарушения, явно е свързано с прогресивна болест и тестове за нарушена чернодробна функция. 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 оксалиплатин при използването му като монотерапия или в комбинация с 5-флуороурацил при пациенти на възраст над 65г. Следователно не е необходимо специално адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Педиатрични пациенти: Няма подходящо показание за използването на оксалиплатин при деца. Ефективността на монотерапия с оксалиплатин при педиатрични групи с солидни тумори не е била установена (вижте 5.1).

#### **Начин на приложение**

Оксалиплатин на прах за инфузионен разтвор се въвежда чрез интравенозна инфузия.

Приложението на оксалиплатин на прах за инфузионен разтвор не изисква хиперхидратация.

Оксалиплатин прах за инфузионен разтвор се разтваря в 250 до 500 ml 5% разтвор на глюкоза (50 mg/ml) за достигане на концентрация не по-ниска от 0.2 mg/ml и трябва да се въвежда инфузионно в периферен или централен венозен път в продължение на 2 до 6 часа. Инфузията на оксалиплатин трябва да предхожда прилагането на 5-флуороурацил.

При екстравазално попадане, прилагането се прекъсва веднага.

#### **Инструкции за употреба:**

Оксалиплатин на прах за инфузионен разтвор трябва да се приготви и разреди допълнително преди употреба. За разтворител трябва да се използва само 5% глюкоза (50 mg/ml), за да се разтвори и след това да се разреди прахът. (Вижте 6.6).

### **4.3 Противопоказания**

Оксалиплатин е противопоказан при пациенти, които

- имат свръхчувствителност към оксалиплатин или към някое от помощните вещества.
- кърмят.
- имат супресия на костния мозък преди започване на първия курс, при брой на неутрофилите  $<2 \times 10^9/l$  и/или на тромбоцитите  $<100 \times 10^9/l$ .
- имат периферна сензитивна невропатия с функционално увреждане преди първия курс на лечение.
- имат тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс по-малък от 30 ml /min).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба**

Оксалиплатин трябва да се прилага само в специализирани отделения по онкология и трябва да се прилага под наблюдението на опитен онколог.

Поради ограничената информация за безопасността му при пациенти с умерено нарушена бъбречна функция, би следвало да се прилага след внимателно оценяване на съотношението полза/риск за пациента.

В тези случаи стриктно се следи бъбречната функция и дозата се регулира спрямо токсичността.

Пациентите с данни за алергични реакции към други съединения на платината трябва да бъдат наблюдавани за алергични симптоми. В случай на анафилактични реакции към оксалиплатин, инфузията трябва веднага да се преустанови и да се започне подходящо симптоматично лечение. Възобновяване на въвеждането на оксалиплатин е противопоказано.

В случай на екстравазално попадане на лекарствения продукт, инфузията трябва незабавно да се преустанови и да се предприеме обичайно локално симптоматично лечение.

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

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

Ако възникнат неврологични симптоми (парестезии, дизестезии), последващото коригиране на дозите на оксалиплатин зависят от продължителността и тежестта на неврологичните симптоми:

- В случай че симптомите продължават повече от седем дни и са придружени от болка, следващата доза оксалиплатин се понижава от  $85$  на  $65 \text{ mg/m}^2$  (метастатично лечение) или  $75 \text{ mg/m}^2$  (адювантно лечение).
- В случай че парестезиите, които не са съпроводени от функционални нарушения, продължат до следващия цикъл, следващата доза оксалиплатин трябва да се намали от  $85$  на  $65 \text{ mg/m}^2$  (метастатично лечение) или  $75 \text{ mg/m}^2$  (адювантно лечение).
- В случай че парестезиите са съпроводени от функционални нарушения и продължат до следващия цикъл, приложението на оксалиплатин трябва да бъде преустановено.
- При отзвучаване на тези симптоми след спиране на лечението с оксалиплатин, може отново да се пристъпи към възобновяване на терапията.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че след прекъсване на лечението е възможно персистирането на симптоми на периферни сензорни невропатии. Локализирана, умерена парестезия или парестезия, придружена от функционални нарушения могат да персistirат за повече от 3 години след прекъсване на адювантното лечение.

Гастроинтестиналната токсичност, която се проявява с гадене и повръщане, се овладява профилактично и/или терапевтично с анти-еметична терапия (вижте 4.8).

Дехидратация, паралитичен илеус, интестинална оклузия, хипокалиемия; метаболитна ацидоза и бъбречно нарушение могат да бъдат провокирани от тежка диария и/или повръщане, особено при комбинацията на оксалиплатин с 5-флуороурацил.

В случай на отчитане на хематологична токсичност (неутрофили  $< 1.5 \times 10^9/l$  или тромбоцити  $< 50 \times 10^9/l$ ), провеждането на следващия курс на терапия трябва да се отложи до възстановяване на приемливи хематологични стойности. Трябва да се проведат пълни хематологични изследвания с диференциално броене преди да започне лечението и съответно преди всеки следващ курс.

Пациентите трябва своевременно да бъдат информирани за риска от появата диария, повръщане, стоматит и неутропения след прилагането на оксалиплатин и 5-флуороурацил, за да може незабавно да се свържат със своя лекуващия лекар за подходящо лечение.

При появата на стоматит с или без неутропения, последващото лечение с оксалиплатин се отлага до възстановяване до степен 1 или по-малко и/или докато броят на неутрофилите достигне  $1.5 \times 10^9/l$ .

Когато оксалиплатин се комбинира с 5-флуороурацил (с или без фолинова киселина), се прилага обичайното коригиране на дозата поради токсичността на 5-флуороурацил.

В случай че е налице диария 4 степен, 3-4 степен неутропения (неутрофили  $< 1.0 \times 10^9/l$ ) или се появи 3-4 степен тромбоцитопения (тромбоцити  $< 50 \times 10^9/l$ ), дозата на оксалиплатин трябва да се намали от 85 на 65 mg/m<sup>2</sup> (метастатично лечение) или на 75 mg/m<sup>2</sup> (адювантно лечение) като допълнително се коригира и дозата на 5-флуороурацил.

В случай на неясни респираторни симптоми, като непродуктивна кашлица, диспнея, крепитиращи хрипове, или забележими на рентген пулмонални инфилтрации, прилагането на оксалиплатин трябва да се прекъсне, докато се изключи интерстициален пневмонит (вижте 4.8).

В случаи на аномална бъбречна функция или портална хипертензия, която очевидно не е резултат от бъбречни метастази, трябва да се вземат под внимание много редки случаи на чернодробни съдови нарушения, причинени от лекарството.

За използване от бременни жени, вижте 4.6.

В предклиничните проучвания с оксалиплатин са били наблюдавани генотоксични ефекти. Така че мъжете пациенти, лекувани с оксалиплатин се съветват да не създават дете по време на и до 6 месеца след лечението и да потърсят съвет за съхраняване на сперма преди лечението, тъй като оксалиплатин може да увреди плодовитостта необратимо.

Жените не трябва да забременяват по време на лечение с оксалиплатин и трябва да използват ефективен предпазен метод (вижте 4.6).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

При пациенти, които са получили еднократна доза 85 mg/m<sup>2</sup> оксалиплатин, непосредствено преди прилагането на 5-флуороурацил не се установява промяна в концентрацията на 5-флуороурацил.

При проучвания *in vitro* не е установено съществено изместване на оксалиплатин от местата на свързване с плазмените протеини от страна на следните лекарствени продукти: еритромицин, салицилати, гранисетрон, паклитаксел и натриев валпроат.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

До момента няма данни относно безопасната употреба на оксалиплатин при бременни жени. При проучвания на животни е наблюдавана репродуктивна токсичност. Следователно оксалиплатин не се препоръчва по време на бременност и при жени в детеродна възраст, които не използват контрацептивни мерки. Използването на оксалиплатин може да се осъществи само след правилно оценяване от страна на пациента на риска за ембриона и след неговото съгласие.

По време на и след преустановяване на лечението, за период минимум 4 месеца при жени и 6 месеца при мъже, се препоръчва да вземат сигурни контрацептивни мерки.

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

Оксалиплатин може да увреди плодовитостта необратимо (вижте 4.4).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това по време на лечение с оксалиплатин се наблюдават повишен риск от замайване, гадене и повръщане, и други неврологични симптоми, които засягат походката и равновесието и могат да доведат до слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани последици

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции по време на комбинираното лечение на оксалиплатин с 5-флуороурацил/фолинова киселина (5-FU/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 се срещат по-често и по-силно при прилагането на оксалиплатин в комбинация с 5-FU/FA, отколкото самостоятелно с 5-FU/FA.

Честотите от таблицата по-долу са извлечени от клинични опити в метастатични и адювантни лечения (като са включени 416 и 1108 пациенти съответно с оксалиплатин + 5-FU/FA лекувани рамена) и от постмаркетингов опит.

Честотите в тази таблица се определят като се използват следните критерии: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), не чести ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ), не са известни (не може да се оцени от наличните данни).

Повече подробности са дадени след таблицата.

MedDRA Система от органи	Много чести	Чести	Не чести	Редки
Инфекции и инфестации*	- инфекция	- ринит  - инфекция на горния респираторен тракт  - неутропеничен сепсис		
Нарушения на кръвта и лимфната	- анемия	- фебрилна неутропения		- имуноалергична тромбоцитопения

<b>система*</b>	- неутропения - тромбоцитопения - левкопения - лимфопения			- хемолитична анемия
<b>Нарушения на имунната система*</b>	- алергия/алергична реакция+			
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	- анорексия - гликемични нарушения - хипокалиемия - натриемия	- дехидратация	- метаболитна ацидоза	
<b>Психиатрични нарушения</b>		- депресия - безсъние	- нервност	
<b>Нарушения на нервната система*</b>	- периферни сензорни невропатии - сетивни нарушения - дисгезия - главоболие	- замайване - моторен неврит - менингизъм		- дизартрия
<b>Нарушения на очите</b>		- конюнктивит - нарушения в зрението		- временно отслабване на зрението - нарушения на зрителното поле - неврит на очния нерв
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>			- ототоксичност	- глухота
<b>Съдови нарушения</b>	- епистаксис	- кръвоизлив - изчервяване		

		- тромбоза на дълбоката вена - белодробен емболизъм		
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални смущения</b>	- задух - кашлица	- хълцане		- интерстициален пневмонит - белодробна фиброза**
<b>Стомашно-чревни нарушения*</b>	- повдигане - диария - повръщане - стоматит - болка в корема - запек	- ректален кръвоизлив - диспепсия - гастроезофагеален рефлукс	- илеус - интестинална обструкция	- колит, вкл. дължаща се на <i>Clostridium difficile</i> диария
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	- кожни нарушения - алопеция	- белене на кожата (т.е. ръка-крак синдром) - еритематозен обрив - обрив - хиперхидроза - нарушения на ноктите		
<b>Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан</b>	- болка в гърба	- артралгия - болка в костите		
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>		- дизурия - честа и абнормна микция - хематурия		
<b>Общи нарушения и</b>	- умора			



<b>ефекти на мястото на приложение</b>	- треска++ - астения - болка - реакция на мястото на инжектиране+++			
<b>Изследвания</b>	- повишение на чернодробните ензими - повишение на алкалната фосфатаза в кръвта - повишение на серумния билирубин - повишение на кръвната лактат дехидрогеназа - напълняване (адювантно лечение)	- повишение на серумния креатинин - отслабване (метастатично лечение)		

\* Вижте изчерпателния раздел по-долу

\*\* Вижте 4.4

+ Общи алергични реакции като кожен обрив (особено уртикария), конюнктивит, ринит. Общи анафилактични реакции, включително бронхоспазъм, усещане за болка в гърдите, ангиоедема, хипотензия и анафилактичен шок.

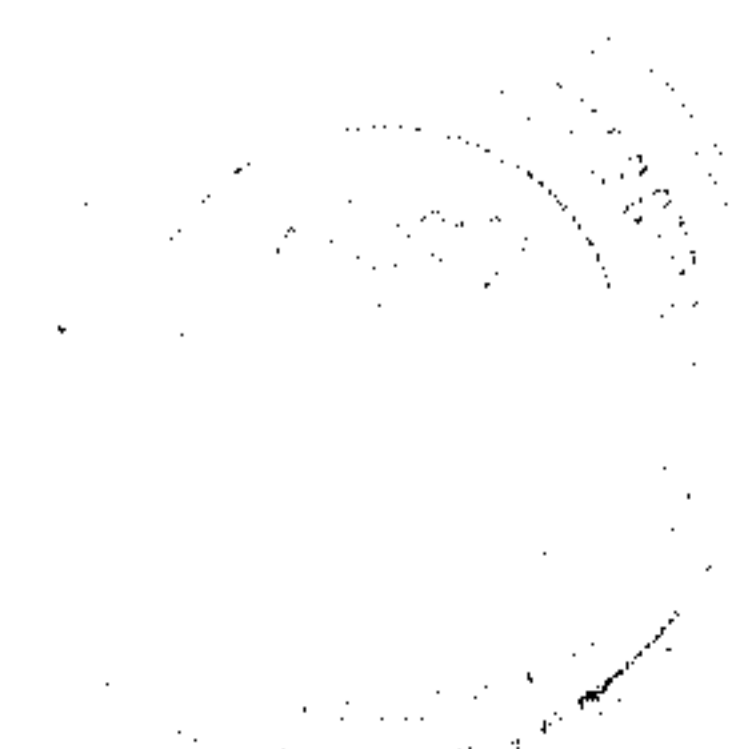
++ Много често треска, тръпки, в резултат на инфекции (с или без фебрилна неутропения), или изолирана от имунологичен произход.

+++ Реакция на мястото на инжектиране, включваща болка, зачервяване, оток и тромбоза. Екстравазално попадане може също да приключи с болка и възпаление, които могат да бъдат сериозни и да доведат до усложнения, включително гангрена, особено когато оксалиплатин се въвежда в периферна вена (вижте 4.4).

### Хепато-билиарни нарушения

*Много често ( $\geq 1/10$ ):* Повишаване на чернодробните ензими

*Много редки ( $< 1/10,000$ ):*



Чернодробен синусоидален обструктивен синдром, известен още като вено-оклузивно чернодробно заболяване или патологични прояви, свързани с чернодробни нарушения, включително peliosis hepatic, нодуларна регенеративна хиперплазия, перисинусоидална фиброза. Клиничните прояви могат да бъдат портална хипертензия и/или повишени трансаминази.

### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки (<1/10,000):

Остра интерстициална невропатия, която води до остра бъбречна недостатъчност.

### Хематологична токсичност:

Честота при пациенти (%), по степен

оксалиплатин / 5 FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> всеки 2 седмици	метастатично лечение			адювантно лечение		
	Всички степени	ст. 3	ст. 4	Всички степени	ст. 3	ст. 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

### Храносмилателна токсичност:

Честота при пациенти (%), по степен

Оксалиплатин/ 5 FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> всеки 2 седмици	метастатично лечение			адювантно лечение		
	Всички степени	ст. 3	ст. 4	Всички степени	ст. 3	ст. 4
Повдигане	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
стоматит	39.9	4	<1	42.1	2.8	0.1

Посочен е prophylaxis и/или лечение с потенциални антиеметик агенти.

Дехидратация, паралитичен илеус, интестинална оклузия, хипокалиемия; метаболитна ацидоза и бъбречно нарушение могат да бъдат провокирани от тежка диария/повръщане, особено при комбинацията на оксалиплатин с 5-флуороурацил (вижте 4.4).

#### Нервна система:

Лимитиращата токсичност на оксалиплатин е неврологична. Обикновено се състои от сензорна периферна невропатия, характеризираща се с дизестезия и/или парестезия на крайниците, свързана или не с крампи, често провокирани от студа. Тези симптоми се наблюдават в до 95% от лекуваните пациенти. Продължителността на тези симптоми, които обикновено регресират между курсовете на лечение, се увеличава с броя на терапевтичните цикли.

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

Функционалното нарушение включва затруднения в извършването на фини движения и е възможно следствие от сензорно увреждане. Рискът от поява на постоянни симптоми при кумулативна доза от 850 mg/m<sup>2</sup> (10 цикъла) е около 10%, докато рискът при кумулативна доза от 1020 mg/m<sup>2</sup> (12 цикъла) е 20%.

В повечето случаи неврологичните симптоми се подобряват или изцяло изчезват след прекъсване на лечението. В случай на адювантно лечение при рак на дебелото черво, 6 месеца след прекъсване на лечението при 87% от пациентите симптоми не се наблюдават или те са умерено изразени. След повече от три години на проследяване около 3% от пациентите имат персистираща локализирана парестезия с умерена интензивност (2.3%) или парестезия, която се проявява при функционална активност (0.5%).

Докладвани са случаи за поява на остри невросензорни симптоми (вижте 5.3). Обикновено възникват няколко часа след прилагането на лекарствения продукт и често се наблюдават при излагане на студено. Те се характеризират с транзиторна парестезия, дизестезия и хипоестезия. Остър синдром на фаринголарингеална дизестезия се появява в 1% - 2% от пациентите и се характеризира със субективно усещане на дисфагия и диспнея, без обективни данни за респираторно нарушение (без цианоза или хипоксия), ларингоспазъм или бронхоспазъм (без шум при дишане или хрипове). Независимо от прилагането на антихистаминови лекарствени продукти и бронходилататори в тези случаи симптомите са бързо обратими, дори при липса на лечение. Удължаването на инфузията помага да се редуцира честотата на този синдром (вижте 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 и други неврологични симптоми, възникващи при лечение с оксалиплатин като дизартрия, загуба на дълбоки сухожилни рефлексии и симптом на Lhermitte. Докладвани се и отделни случаи на очни неврити.

Алергични реакции:

**Честота при пациенти (%), по степен**

Оксалиплатин/ 5 FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> всеки 2 седмици	метастатично лечение			адювантно лечение		
	Всички степени	ст. 3	ст. 4	Всички степени	ст. 3	ст. 4
Алергични реакции/ Алергия	9.1	1	<1	10.3	2.3	0.6

**4.9 Предозиране**

Няма специфичен антидот за оксалиплатин. При предозиране може да се очаква влошаване на нежеланите реакции. Необходимо е проследяване на хематологичните показатели и прилагане на симптоматично лечение.

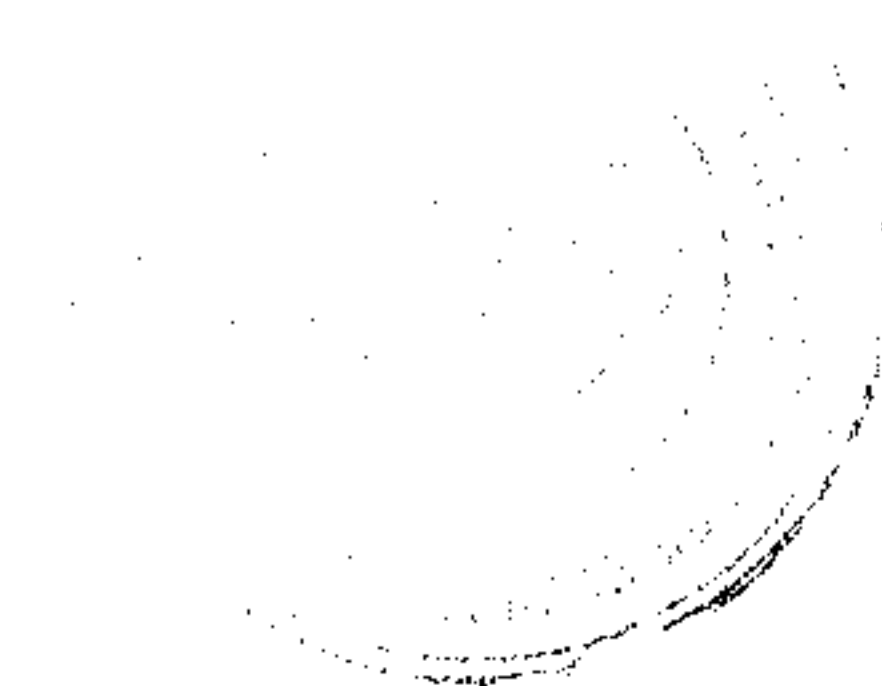
**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични вещества, съединения на платина.

АТС код: L01XA 03

Оксалиплатин е антинеопластично средство отнасящо се към новия клас съединения на основата на платина, в които платиновият атом образува комплекс с 1,2-диаминоциклохексан ("DACH") и оксалатна група.



Оксалиплатин е единичен енантиомер, Cis-[oxalato (trans-1,2-DACH)platinum].

Лекарственият продукт притежава широк спектър, както на *in vitro* цитотоксичност, така и на *in vivo* противотуморна активност при различни модели на туморни системи, включително модели на човешки колоректален карцином. Оксалиплатин притежава също така *in vitro* и *in vivo* активност при различни клетъчни линии — резистентни на цисплатина.

Синергично цитотоксично действие е било наблюдавано при комбинация с 5-флуороурацил *in vitro* и *in vivo*.

Изучаването на механизма на действие на оксалиплатин, дори не напълно изяснен, потвърждава концепцията, че хидратираните деривати, получени при биотрансформацията на оксалиплатин, взаимодействат с ДНК и образуват вътре- и междуверижни пресечни звена, 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/m<sup>2</sup> на всеки две седмици) в комбинация с 5-флуороурацил (5-Ри)/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-флуороурацил /фолинова киселина (FA) (LV5 FU2, 210 пациенти) или в комбинация на оксалиплатин и 5-флуороурацил/фолинова киселина (FOLFOX4, 210 пациенти);

- при предварително лекувани пациенти: три рамена, фаза III на рандомизирано сравнително проучване (EFC4584), с 821 пациенти, които са рефракторни към irinotecan (CPT-11) в комбинация с 5-флуороурацил/фолинова киселина са лекувани с 5-флуороурацил/фолинова киселина самостоятелно (LV5FU2, 275 пациента), оксалиплатин като самостоятелна терапия или в комбинация на оксалиплатин и 5-флуороурацил/фолинова киселина (FOLFOX4, 271 пациента);

- при неконтролирано фаза II проучване (EFC2964), включващо пациенти рефракторни към 5-флуороурацил/фолинова киселина самостоятелно, и лекувани в комбинация оксалиплатин и 5-флуороурацил/фолинова киселина (FOLFOX4, 57 пациента);

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

**Степен на отговор при FOLFOX4 спрямо LV5FU2**

<b>Степен на отговор % (95% CI)</b> <b>независимо радиобиологично изследване ITT анализ</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>Оксалиплатин Монотерапия</b>
Първи ред EFC2962	22 (16-27)	49 (42-46)	Няма*
проследяване на отговор на всеки 8 седмици	P стойност = 0.0001		
Предварително лекувани пациенти EFC4584 (рефракторни към СРТ-11 + 5FU/FA)	0.7 (0.0-2.7)	11.1 (7.6-15.5)	1.1 (0.2-3.2)
проследяване на отговор на всеки 6 седмици	P стойност = 0.0001		
Предварително лекувани пациенти EFC2964 (рефракторни към 5-FU/FA)	Няма*	23 (13-36)	Няма*
проследяване на отговор на всеки 12 седмици			

*Няма: Не са приложими*

**Среден период без прогресия (PFS)/ Средно време до прогресия (TTP) FOLFOX4 спрямо LV5-FU2**

<b>Средно PFS/TTP, месеци (95% CI)</b> <b>независимо радиобиологично изследване ITT анализ</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>Оксалиплатин Монотерапия</b>
Първи ред EFC2962 (PFS)	6.0 (5.5-6.5)	8.2 (7.2-8.8)	Няма*

	Log-rank P value = 0.0003		
Предварително лекувани пациенти EFC4584 (TTP) (рефракторни към СРТ-11 + 5FU/FA)	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 (рефракторни към 5-FU/FA)	Няма*	5.1 (3.1-5.7)	Няма*

Няма: Не са приложими

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

Средна преживяемост (OS), месеци (95% CI) ITT анализ	LV5FU2	FOLFOX4	Оксалиплатин Монотерапия
Първи ред EFC2962	14.7 (13.0-18.2)	16.2 (14.7-18.2)	Няма*
	Log-rank P value = 0,12		
Предварително лекувани пациенти EFC4584 (рефракторни към СРТ-11 + 5FU/FA)	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	Няма*	10.8	Няма*

EFC2964		(9.3-12.8)	
(рефракторни към 5-FU/FA)			

Няма: Не са приложими

При предварително лекуваните пациенти (EFC4584), значително подобрене на симптомите, свързани със заболяването, е наблюдавано в по-голяма степен при пациенти лекувани с оксалиплатин/5-флуороурацил/фолинова киселина в сравнение с тези, лекувани с 5-флуороурацил/фолинова киселина самостоятелно (27.7 % спрямо 14.6 %,  $p=0.0033$ ).

Липсва статистически достоверна разлика в групата и нелекуваните пациенти по отношение на някой от показателите за качество на живот. Въпреки това показателите за качество на живот обикновено са по-добри в контролната група по отношение на общия статус и болката и по-лоши в групата с оксалиплатин по отношение на гадене и повръщане.

При адювантно лечение сравнително проучване фаза III MOSAIC (EFC3313), 2246 пациенти са рандомизирани (899 фаза II/Duke B2 и 1347 фаза III/Duke C) с последващо изцяло отстраняване на първоначалния тумор на дебелото черво, между 5-Ри/фолинова киселина самостоятелно (LV5FU2, N 1123 (фаза B2/C = 448/675) и комбинирането на оксалиплатин с 5-ГО/фолинова киселина (FOLFOX4, N1123 (фаза B2/C=451/672).

**EFC 3313: Заболяване със средна преживяемост до 3 години (ITT анализ)\* на общото население.**

Лекувано рамо	LV5FU2	FOLFOX4
Процент заболяване - 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)	
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 предимство в средната преживяемост до 3 години при лечение с оксалиплатин в комбинация с 5 FU/FA (FOLFOX4) спрямо 5 FU/FA самостоятелно (LV5FU2).

EFC 3313: Заболяване със средна преживяемост до 3 години (ITT анализ)\* като функция от фазата на заболяването.

Фаза на пациента	Фаза II	Фаза III
------------------	---------	----------



Лекувано рамо	(Duke B2)		(Duke C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	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)	
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 на 3 години, първичните показатели на проучването MOSAIC, 85.1% от пациентите са останали живи при FOLFOX4 спрямо 83.3 % в LV5FU2. 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% във фаза II (Duke B2) подгрупа (съотношение на риска = 1.01) и 80.4 % спрямо 78.1% във фаза III (Duke C) подгрупа (съотношение на риска = 0.87), съответно за FOLFOX4 и LV5FU2.

#### Педиатрични пациенти:

Монотерапия с оксалиплатин е била оценена в изследвания на педиатрични групи във Фаза I (69 пациенти) и Фаза II (90 пациенти). Лекувани са общо 159 педиатрични пациенти (от 7-месечни до 22 годишни) със солидни тумори. Ефективността на монотерапия с оксалиплатин в лекувани педиатрични групи не е била установена. Увеличение в проучванията на Фаза II е било прекратено поради липса на отговор от страна на тумора.

#### 5.2 Фармакокинетични качества

Фармакокинетичните параметри на отделните активни метаболити не са определени. Фармакокинетичните параметри на ултрафилтрираната платина, представляваща смес от несвързаната активна и неактивна платина, след двучасова инфузия на оксалиплатин в доза 130 mg/m<sup>2</sup> на всеки три седмици за 1 до 5 цикъла и оксалиплатин 85 mg/m<sup>2</sup> на всеки две седмици за 1 до 3 цикъла са следните:

#### Обобщени фармакокинетични параметри на ултрафилтрираната платина

След многократна доза оксалиплатин 85 mg/m<sup>2</sup> на всеки две седмици или доза от 130 mg/m<sup>2</sup> на всеки три седмици

Доза	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-48</sub>	AUC	t <sub>1/2α</sub>	t <sub>1/2β</sub>	t <sub>1/2γ</sub>	V <sub>ss</sub>	CL
------	------------------	---------------------	-----	-------------------	-------------------	-------------------	-----------------	----

	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g.h/ml}$	$\mu\text{g.h/ml}$	h	h	h	L	L/h
85 $\text{mg/m}^2$								
Средно	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 $\text{mg/m}^2$								
Средно	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

Средни  $\text{AUC}_{0-48}$ , и максимални  $C_{\text{max}}$  стойности са били изчислени за цикъл 3 (85  $\text{mg/m}^2$ ) или цикъл 5 (130  $\text{mg/m}^2$ ).

Средни AUC,  $V_{\text{ss}}$ , CL и  $\text{CL}_{\text{R0-48}}$  стойности са били изчислени за цикъл 1.  $C_{\text{end}}$ ,  $C_{\text{max}}$ , AUC,  $\text{AUC}_{0-48}$ ,  $V_{\text{ss}}$  и CL стойности са изчислени без използване на компартментен анализ.  $t_{1/2\alpha}$ ,  $t_{1/2\beta}$ , и  $t_{1/2\gamma}$ , са изчислени чрез компартментен анализ (цикъл 1-3 комбиниран).

В края на двучасовата инфузия 15% от въведената доза на платина се отчита в системното кръвообращение, останалите 85% бързо се разпределят в тъканите или се екскретират с урината. Необратимото свързване с червените кръвни клетки и плазмата оказва влияние върху времената на полуелиминиране от тези среди, които са близки до естественото време за регенерация на червените кръвни клетки и серумния албумин. Не е наблюдавано значимо акумулиране в ултрафилтрираната платина след доза от 85  $\text{mg/m}^2$  на всеки две седмици или 130  $\text{mg/m}^2$  на всеки три седмици и равновесно състояние в този матрикс се постига по време на първия цикъл. Интер- и интра-субектната вариабилност обикновено е ниска.

Биотрансформацията *in vitro* се разглежда като резултат от неензимно разграждане и няма данни за метаболизирането на диаминоциклохексановия (DACH) пръстен, чрез цитохром P450 ензимна система.

Оксалиплатин претърпява интензивна биотрансформация в организма и не се открива като непроменено лекарство в плазмения ултрафилтрат в края на двучасовата инфузия. Няколко цитотоксични биотрансформационни продукта включително монохлор-, дихлор- и диакво-DACH платиновы продукти са идентифицирани в системната циркулация едновременно с редица неактивни конюгати в по-късни етапи на биотрансформация.

Платината се екскретира главно с урината, с клирънс предимно 48 часа след приложението му.

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

Било е отчетено значително понижение на клирънса от  $17.6 \pm 2.18$  L/h до  $9.95 \pm 1.91$  L/h при бъбречни нарушения заедно със статистически значимо понижение в обема на

разпределение от 330+40.9 до 241+36.11. Ефектът на тежкото бъбречно увреждане върху клирънса на платината не е бил проучван.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Идентифицираните таргетни органи в предклинично проучваните видове (мишки, плъхове, кучета и/или маймуни) в проучвания с единична и многократна доза са костен мозък, храносмилателна система, бъбреци, тестиси, нервна система, и сърце. Токсичността по отношение на таргетните органи при животни е сходна с тази, предизвикана от другите съдържащи платина лекарства и ДНК-увреждащите, цитотоксични медикаменти ползвани в лечението на злокачествени заболявания при хора. Изключение 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 кучета ( $150 \text{ mg/m}^2$ ) се понасят добре от хора. Предклиничните проучвания, извършени върху сетивните неврони на плъхове предполагат, че острите невросензорни симптоми, причинени от оксалиплатина, могат да бъдат свързани с взаимодействие с волтаж-зависимите Na-канални.

Оксалиплатин е мутагенен и кластогенен при тестове, проведени с бозайници и проявява ембрио-фетална токсичност при плъхове. Вероятно оксалиплатин е канцерогенен, въпреки че изпитвания за канцерогенност не са били извършени.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат

### 6.2 Несъвместимости

- Лекарственият продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в една съща инфузионна банка или линия. Според инструкциите за употреба описани в 6.6 оксалиплатин може да се прилага едновременно с фолинова киселина (FA) чрез Y-line.
- НИКОГА да не се използва в комбинация с алкални лекарствени продукти или разтвори (и по-специално разтвор на 5-флуороурацил, съдържащи фолинова киселина лекарствени продукти, в чийто състав има трометамол като помощно вещество и трометамолни соли на други активни вещества). Алкалните лекарствени продукти или разтвори ще повлияят неблагоприятно върху стабилността на оксалиплатин (вижте 6.6).
  - НИКОГА да не се разрежда с физиологичен серум или други разтвори, които съдържат хлоридни йони (включително калций, калий или натриев хлорид).
  - НИКОГА да не се смесва с други лекарствени продукти в една съща инфузионна банка или линия (вижте 6.6 за инструкции относно едновременното прилагане с фолинова киселина).
  - НИКОГА да не се използват инжекционни материали, съдържащи алуминий.

### 6.3 Срок на годност



Лекарствен продукт както е пакетирен за продажба: 2 години.

Приготвен разтвор в оригиналния флакон: Пригответният разтвор трябва да се разрежда непосредствено преди приложение.

За инфузионния разтвор: Химична и физична стабилност е била демонстрирана в продължение на 24 часа при температура от 2°C до 8°C.

От микробиологична гледна точка, инфузионният препарат трябва да се използва незабавно.

Ако не се приложи незабавно, времето и условията на съхранение до употребата са отговорност на прилагащия лекарството. Съхраняването на разтвора не трябва да е за по-дълго от 24 часа при температура от 2 до 8°C, освен в случаите, когато разреждането става в контролирани и валидирани асептични условия.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Лекарствен продукт както е пакетирен за продажба: Лекарственият продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

За условията на съхранение на пригответния и разрежения лекарствен продукт вижте 6.3.

#### **6.5 Данни за опаковката**

30 ml стъклен флакон затворен с хлоробутил гумена запушалка и запечатано с 20 mm еднократно отстранима капачка (алуминий), съдържащ 50 mg оксалиплатин.

Размер на опаковката: 1 флакон в кутия

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

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

#### ***Препоръки при приложение***

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

Изготвянето 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, защитата на околната среда и особено защитата на персонала, работещ с тези лекарствени продукти, в съответствие с политиката на болницата. Наложително е за тези цели да се осигурено специално помещение. Забранено е да се пуши, яде или пие в това помещение.

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 отпадъците.

Екскрети и повърнати материи се отстраняват с внимание.

Бременни жени трябва да избягват боравенето с цитотоксични агенти.

Всеки счупен контейнер трябва да бъде третиран със същото внимание и оценяван като контаминиран отпадък. Контаминираният отпадък се съхранява в подходящо означени твърди контейнери. Вижте по-долу глава "Отстраняване".

При контакт на концентрата на оксалиплатин, на първоначално приготвения разтвор или на крайния инфузионен разтвор с кожата, незабавно мястото се измива обилно с вода.

При контакт на концентрата на оксалиплатин, на първоначално приготвения разтвор или на крайния инфузионен разтвор с лигавиците, незабавно мястото се измива обилно с вода.

#### ***- Специални препоръки за приложение***

- НИКОГА да не се използват инжекционни материали, съдържащи алуминий.

- НИКОГА да не се прилага неразреден.

- Само 5 % (50 mg/ml) физиологичен разтвор с глюкоза трябва да се използва като разредител. НИКОГА да не се разтваря или разрежда с натриев хлорид или разтвори, съдържащи хлорид.

- НИКОГА да не се смесва с други лекарствени продукти в същата инфузионна банка или да се прилага едновременно в същата инфузионна линия.

- НИКОГА да не се използва в комбинация с алкални лекарствени продукти или разтвори (и по-специално разтвор на 5-флуороурацил, съдържащи фолинова киселина лекарствени продукти, в чийто състав има трометамол като помощно вещество и трометамолни соли на други активни вещества). Алкалните лекарствени продукти или разтвори ще засегнат неблагоприятно стабилността на оксалиплатин.

#### **Инструкции за използване с фолинова киселина (FA) (като калциев фолинат или динатриев фолинат)**

Оксалиплатин 85 mg/m<sup>2</sup> интравенозна инфузия в 250 до 500ml 5 % разтвор на глюкоза (50 mg/ml) се дава по същото време като фолинова киселина (FA) интравенозна инфузия в 5 % (50 mg/ml) разтвор на глюкоза, от 2 до 6 часа, като се използва Y-line поставена веднага до мястото на инфузия. Тези два лекарствени продукта не трябва да се комбинират в една и съща банка. Фолинова киселина (FA) не трябва да съдържа трометамол като помощно вещество и трябва да се разрежда като се използва 5 % (50 mg/ml) изотоничен разтвор на глюкоза, никога в алкалните разтвори или разтвори, които съдържат натриев хлорид или хлорид.

#### **Инструкции за употреба с 5 флуороурацил (5 FU)**

Оксалиплатин трябва да се въвежда винаги преди флуоропиримидините - т.е. 5 флуороурацил (5 FU).

След прилагането на оксалиплатин, почистете линията и след това приложете 5 флуороурацил (5 FU).

За допълнителна информация относно лекарствени продукти, комбинирани с оксалиплатин, вижте обобщението на характеристиките на продукта от съответния производител.

- ДА СЕ ИЗПОЛЗВАТ САМО препоръчаните разредители (вижте по-долу).

- Всеки приготвен разтвор, който има утайка не трябва да се използва и трябва да бъде унищожен незабавно според законните изисквания за изхвърляне на опасни отпадъци (вижте по-долу).

### ***Изготвяне на разтвора***

За да се приготви разтвора трябва да се използва вода за инжекции или 5% разтвор на глюкоза.

- За флакон от 50 mg: добавете 10 ml разтвор, за да получите концентрация от 5 mg оксалиплатин/ml.

От микробиологична и химична гледна точка приготвеният разтвор трябва незабавно да се разрежда с 5% разтвор на глюкоза. Използва се само с препоръчаните разредители. Приготвеният разтвор трябва незабавно да се разрежда с 5% разтвор на глюкоза. Проверете визуално, преди да използвате. Трябва да се използват само чисти разтвори, без примеси.

Лекарственият продукт е само за еднократна употреба. Всеки неизползван инфузионен разтвор трябва да се изхвърли.

### ***Разреждане за интравенозна инфузия***

Изтеглете необходимото количество от приготвения разтвор от флакона и след това разредете с 250 ml до 500 ml 5% разтвор на глюкоза до достигане на концентрация не по-ниска 0.2 mg/ml и 0.7 mg/ml. Обхватът на концентрация, при който оксалиплатин е показал физична и химична стабилност е от 0.2 mg/ml до 2 mg/ml

Прилаган чрез интравенозна инфузия.

След разтваряне в 5 % (50 mg/ml) разтвор на глюкоза, химичната и физичната стабилност е била демонстрирана в продължение на 24 часа от 2°C до 8°C. От микробиологична гледна точка, този инфузионен препарат трябва незабавно да се използва. Ако не се приложи незабавно, времето и условията на съхранение до употребата са отговорност на прилагания лекарството.

Съвместимостта на оксалиплатин инфузионен разтвор е била тествана с PVC-базирани системи за приложение.

Проверете визуално, преди да използвате. Трябва да се използват само чисти разтвори, без примеси.

Лекарственият продукт е само за еднократна употреба. Всеки неизползван инфузионен разтвор трябва да се изхвърли.

НИКОГА не използвайте разтвор на натриев хлорид или разтвори, които съдържат натрий за приготвяне или разреждане.

### **Инфузия**

Въвеждането на оксалиплатин не изисква предварителна хидратация.

Оксалиплатин се разрежда с 250 до 500 ml 5% разтвор на глюкоза за 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 оксалиплатин се прилага с 5-флуороурацил, инфузията с оксалиплатин трябва да предхожда тази на 5-флуороурацил.

### **Отстраняване на отпадъците**

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319, Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Обединено кралство

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШАВАНЕТО ЗА УПОТРЕБА**

--

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

--

