

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Oxalicip 50 mg powder for solution for infusion
Оксалисип 50 mg прах за инфузионен разтвор

Oxalicip 100 mg powder for solution for infusion
Оксалисип 100 mg прах за инфузионен разтвор

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20100221

Разрешение № П 9219 / 31 03. 2010

Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа оксалиплатин (*oxaliplatin*) 50 mg или 100 mg
За 1 ml от приготвения разтвор – 5 mg/ml

За помощните вещества виж т. 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор. Бял или почти бял лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Оксалисип в комбинация с 5-флуорурацил (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

САМО ЗА ВЪЗРАСТНИ

Препоръчителна доза

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

Препоръчителната доза на Оксалисип при лечение на метастатичен колоректален карцином е 85 mg/m^2 интравенозно на всеки две седмици.

Дозировката трябва да бъде определена в зависимост от поносимостта (виж 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Оксалисип трябва да се въвежда винаги преди флуоропиримидините (5-FU).

Оксалиплатин се въвежда в продължение на 2 до 6 часа в интравенозна инфузия с 250 до 500 ml 5 % разтвор на глюкоза (декстроза), така че да се достигне концентрация между 0,2 mg/ml и 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml е най-високата концентрация на оксалиплатин в клиничната практика за оксалиплатин в доза от 85 mg/m^2 .

Оксалиплатин се прилага основно в комбинация със схеми на лечение като продължителна инфузия с 5-флуорурацил. При схемата на лечение през две седмици 5-флуорурацил е прилаган като болус и продължителна инфузия.

Специални популации

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Оксалисип не е бил проучен при пациенти с тежко бъбречно увреждане (виж 4.3 Противопоказания).

При пациенти с умерено нарушена бъбречна функция лечението започва с препоръчаната доза (виж 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)). Не е необходима промяна в дозировката при пациенти с леко изразена бъбречна дисфункция.

Пациенти с чернодробно нарушение

При фаза I проучване, включваща пациенти с различна степен на чернодробно нарушение, честотата и тежестта на чернодробните нарушения вероятно са свързани с развитието на заболяването и нарушени чернодробни функции като основни параметри.

Не е необходимо коригиране на дозовия режим при пациенти с абнормни чернодробни функционални тестове, установени при клиничното проследяване.

Пациенти в напреднала възраст

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

Начин на приложение

Оксалисип се въвежда чрез интравенозна инфузия.

Приложението на Оксалисип не изисква хиперхидратация.

Оксалисип се разрежда с 250 до 500 ml 5-процентен разтвор на глюкоза, така че да се достигне концентрация не по-ниска от 0,2 mg/ml и трябва да се въвежда инфузионно в периферен или централен венозен път в продължение на 2-6 часа. Оксалисип инфузията винаги трябва да се въвежда преди тази на 5-FU.

При попадане извън съда прилагането се прекъсва веднага!

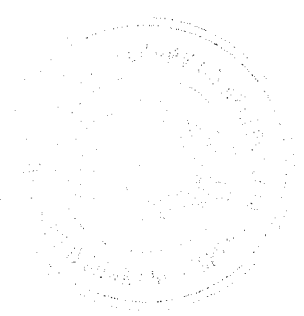
Инструкции за употреба

Оксалисип трябва да се разтвори и разреди преди употреба. Трябва да се използва само 5% глюкоза (50 mg/ml) за разтваряне и последващо разреждане на лиофилизирания прах (виж 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа).

4.3 Противопоказания

Оксалисип е противопоказан при пациенти, които:

- са с данни за свръхчувствителност към оксалиплатин и към помощните вещества;
- кърмят;



- имат супресия на костния мозък преди започване на първия курс, при брой на неутрофилите $< 2.10^9/l$ и/или тромбоцитите $< 100.10^9/l$;
- имат периферна сензорна невропатия с функционално увреждане преди първия курс на лечение;
- имат тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $< 30 ml/min$).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Оксалиплатин трябва да се използва само в специализирани отделения по онкология и трябва да се прилага под наблюдението 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 токсичността.

Пациентите с анамнестични данни за алергични реакции към други съединения на платината, трябва да бъдат поставени под непрекъснат клиничен контрол. В случай на анафилактични реакции към Оксалисип, инфузията трябва веднага да се преустанови и да се започне подходящо симптоматично лечение. Възобновяване на въвеждането на Оксалисип 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 Оксалисип, особено при едновременно приложение с други лекарствени продукти със специфична невротоксичност. Неврологичен преглед трябва да се проведе преди започването на всяко въвеждане, а след това да се прави периодично.

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

Ако възникнат неврологични симптоми (парестезии, дизестезии) последващото коригиране на дозите на Оксалисип зависят от двата фактора: продължителност и тежест 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 $65 mg/m^2$ (метастатично лечение) или на $75 mg/m^2$ (адювантно лечение);
- в случай, че парестезиите, които не са съпроводени от функционални нарушения персистират до следващия цикъл, следващата доза оксалиплатин трябва да се намали от 85 на $65 mg/m^2$ (метастатично лечение) или на $75 mg/m^2$ (адювантно лечение);
- в случай, че парестезиите са съпроводени от функционални нарушения и персистират до следващия цикъл, приложението на Оксалисип трябва да бъде преустановено;
- при отзвучаване на тези симптоми след спиране на лечението с Оксалисип, 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 периферна сензорна невропатия. Локализирана, умерена парестезия или парестезия, придружена от функционални нарушения, могат да персистират за повече от 3 години след прекъсване на адювантното лечение. Стомашно-чревната токсичност, която се проявява с гадене и повръщане, се овладява

профилактично и/или терапевтично с анти-еметична терапия (виж 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

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 Оксалисип с 5-FU.

В случай на отчитане на хематологична токсичност (неутрофили $< 1,5 \cdot 10^9/l$ или тромбоцити $< 50 \cdot 10^9/l$), провеждането на следващия курс на терапия трябва да се отложи до възстановяване на приемливи стойности на показателите. Трябва да се проведат пълни хематологични изследвания с диференциално броене преди началото на лечението и съответно преди всеки следващ курс.

Пациентите трябва своевременно да бъдат информирани за риска от появата на диария, повръщане, мукозит/стоматит и неутропения след прилагането на Оксалисип/5-FU, за да може лекуващия лекар веднага да започне подходящо лечение за отстраняването на тези състояния.

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

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

В случай на диария 4 степен, неутропения 3-4 степен (неутрофили $< 1 \times 10^9/l$) или 3-4 степен тромбоцитопения (тромбоцити $< 50 \cdot 10^9/l$), дозата на лечение трябва да се намали от 85 на 65 mg/m^2 (метастатично лечение) или на 75 mg/m^2 (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 пулмонарни инфилтрации, прилагането на Оксалисип трябва да се прекъсне, докато проведените изследвания отхвърлят наличие на интерстициално белодробно заболяване или белодробна фиброза (виж 4.8).

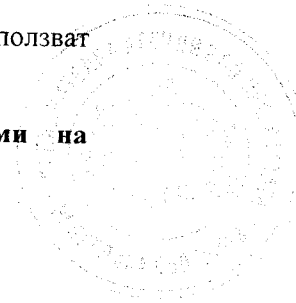
В случай на отклонения от нормата на резултатите от чернодробните тестове или портална хипертония, което не е в резултат на чернодробните метастази, трябва да се имат предвид много редки случаи на лекарствено-индуцирано чернодробно съдово нарушение (виж 4.8).

За употреба от бременни жени, виж точка 4.6.

Генотоксични ефекти са наблюдавани при оксалиплатин по време на предклинични проучвания. Следователно пациентите от мъжки род трябва да бъдат информирани, че в рамките на 6 месеца след лечението не трябва да стават родители и да потърсят съвет за консервиране на сперма преди започване на лечението, поради това че Oxaliplatin може да предизвика необратим стерилитет.

По време на лечението жените не трябва да забременяват и затова трябва да използват ефективни контрацептивни мерки (виж т. 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



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

При проучвания ин витро не е установено съществено изместване на Оксалисип 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.

Въз основа на предклинични проучвания се счита, че Оксалисип вероятно има летален и/или тератогенен ефект върху плода в препоръчаните терапевтични дози и следователно е противопоказан по време на бременност. Приложението на лекарствения продукт е възможно, само ако пациентът е напълно информиран за съществуващите рискове относно бременността и предварително е дал своето съгласие.

Подходящи контрацептивни мерки трябва да се вземат по време на и след спиране на терапията в период от 4 месеца при жените и 6 месеца при мъжете.

Няма проучвания относно екскрецията на лекарствения продукт в кърмата.

Кърменето е противопоказано по време на лечение с Оксалисип.

Оксалиплатин може да има антифертилен ефект (виж 4.4).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания относно ефекта върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това лечението с оксалиплатин може да доведе до увеличен риск от замаяност, гадене и повръщане, и други неврологични симптоми, които въздействат върху походката и равновесието и могат да повлияят леко или в умерена степен върху способността за шофиране и работа с машини.

Нарушения в зрението, в частност временна загуба на зрението (обратимо след приключване на терапията), може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини. Следователно пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалния ефект на тези събития върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции по време на комбинираното лечение на оксалиплатин с 5-FU/FA са: стомашно-чревни (диария, гадене, повръщане и мукозит), хематологични (неутропения, тромбоцитопения) и неврологични (остра и дозозакумулативна периферна сензорна невропатия). Най-общо тези нежелани реакции се срещат по-често и са по-тежки при прилагането на оксалиплатин в комбинация с 5-FU/FA, отколкото самостоятелно при 5-FU/FA.

Честотата на нежеланите реакции показани в таблиците по-долу се измерват със следните критерии: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($> 1/10,000$, $< 1/1,000$), много редки ($< 10,000$), с неизвестна честота (не могат да бъдат установени от наличните данни).

<u>Системно-органна класификация MedDRA база данни</u>	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>
Изследвания	- Увеличение на чернодробните ензими - Увеличение на алкалната фосфатаза в кръвта - Увеличение на билирубин в кръвта - Увеличение на лактат дехидрогеназата в кръвта - Увеличение на теглото (при адювантно лечение)	- Увеличение на креатинин в кръвта - Намаляване на теглото (при лечебна хипотермия)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	- Анемия - Неутропения - Тромбоцитопения - Левкопения - Лимфопения			- Автоимунна тромбоцитопения - Хемолитична Анемия
Нарушения на нервната система*	Периферна сензорна невропатия, сензорни нарушения - Дисгеузия - Главоболие	- Замаяност - Моторен неврит - Менингизъм (менингиално дразнене)		Дизартрия
Нарушения на очите		- Конюнктивит - Зрителни нарушения		- Преходна редуция на остротата на зрението, нарушения на зрителното поле, - неврит на очния нерв
Нарушения на ухото и лабиринта			Ототоксичност	Глухота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея, кашлица	- Хълцане - Болка в гръдния кош		- Интерстициално белодробно заболяване - пулмонална фиброза *
Стомашно-чревни нарушения*	- Гадене - Диария - Повръщане - Стоматит/мукозит - Коремна болка - Констипация.	- Диспепсия - Гастроезофагеален рефлукс - Гастроинтестинална хеморагия - Ректална хеморагия	- Илеус - Интестинална обструкция	Колит, включително диария, дължаща се на Clostridium Difficile
Нарушения на бъбреците и пикочните		- Хематурия - Дизурия - Нарушения на		Много редки: Остра тубуло-интерстициална нефропатия,

пътища		честотата на уриниране		водеща до ОБН
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кожни нарушения, алопеция	Ексфолиация на кожата (синдром ръка-крак), еритематозен обрив, сърбеж, хиперхидроза нарушения на ноктите		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	- Болка в гърба	- Артралгия - Костна болка		
Нарушения на метаболизма и храненето	- Анорексия - Нарушения в нивото на кръвната захар - Хипокалиемия - Нарушения в нивото на натрия в кръвта	- Дехидратация	- Метаболитна ацидоза	
Инфекции и инфестации	- Инфекция	- ринит - инфекции на горните дихателни пътища - Фебрилна неутропения (септична неутропения)		
Съдови нарушения	Епистаксис	- Хеморагия - Зачервяване - Дълбока венозна тромбоза - Белодробен емболизъм		
Общи нарушения и ефекти на мястото на инжектиране	- Умора - Треска++ - Астения - Болка - Реакция на мястото на инжектиране +++			
Нарушения на имунната система	Алергия/Алергична реакция+			
Психични нарушения		- Депресия - Безсъние	- Нервност	
Хепатобилиарни нарушения				Много редки: - Синдром на чернодробна синусоидна обструкция (вено-оклузивна болест).

				Патологични прояви, свързани с това чернодробно нарушение, включват пелиозен хепатит, нодуларна регенеративна хиперплазия, перисинусоидна фиброза. Клиничните прояви могат да бъдат портална хипертония и/или повишени трансаминази
--	--	--	--	---

* виж т. 4.4

+ Чести алергични реакции като обрив (особено уртикария), конюнктивит, ринит. Чести анафилактични реакции, включително бронхоспазъм, болка в гърдите, ангиоедем, хипотония и анафилактичен шок.

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

+++ Реакции на мястото на инжектирането, включително локална болка, зачервяване, подуване и тромбоза са били докладвани.

Екстравазацията може да причини локална болка и възпаление, които могат да са тежки и да протекат с усложнения, включително некроза, особено при периферна венозна инфузия на оксалиплатин (виж т.4.4).

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот за Оксалисип. При предозиране може да се очаква влошаване на нежеланите реакции. Необходимо е проследяване на хематологичните показатели и симптоматично лечение на другите видове токсичност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Цитостатик: Други антинеопластични агенти. АТС код: L01XA 03.

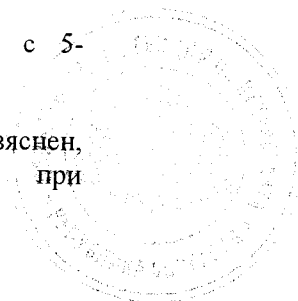
Оксалиплатин е антинеопластично средство, отнасящо се към новия клас съединения на основата на платина, в които платиновият атом образува комплекс с 1,2-диаминоциклохексан ("DACH") и оксалатна група. Оксалиплатин е единичен енантиомер, *cis*-(oxalato (trans 1-1-1.2-DACH) platinum).

Лекарственият продукт 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.

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 оксалиплатина, взаимодействат с ДНК и образуват вътре- и междуверижни кръстосани връзки, в резултат на което се нарушава синтеза на ДНК и това води до цитотоксичен и противотуморен ефект.

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Обобщени фармакокинетични параметри на платина в ултрафилтрирана плазма, след многократна доза оксалиплатин 85 mg/m^2 на всеки две седмици или доза от 130 mg/m^2 на всеки три седмици

Доза	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC 0-48 ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	T _{1/2a} (h)	T _{1/2p} (h)	T _{1/2γ} (h)	V _{ss} (L)	CL (L/h)
85 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 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 AUC 0-48, C_{max} стойности са били изчислени за цикъл 3 (85 mg/m^2 или цикъл 5 (130 mg/m^2))

Средни AUC, V_{ss} CL CL_{RO-48} стойности са били изчислени за цикъл 1

C_{end}; C_{max}; AUC; AUC 0-48; V_{ss} и CL стойности са изчислени без използване на компартментен анализ

t_{1/2α}; t_{1/2β}; t_{1/2γ} 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 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 ултрафилтрирана плазма след доза от 85 mg/m^2 на всеки две седмици или 130 mg/m^2 на всеки три седмици и равновесие в тази среда се постига по време на първия цикъл. Интер- и интра- индивидуалната вариабилност обикновено е ниска.

Биотрасформацията *in vitro* се разглежда като резултат от неензимно разграждане и то не е доказателство за междинен метаболитизъм на цитохром P 450 от диаминоциклохексановия (DACH) пръстен.

Оксалиплатин претърпява интензивна биотрансформация в организма и не се открива като непроменено лекарство в плазмения ултрафилтрат в края на двучасовата инфузия. Няколко цитотоксични метаболита, включително монохлор-, дихлор- и диакво-DACH платиновни 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 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 ± 2.18 L/h до 9.95 ± 1.91 L/h при бъбречна недостатъчност заедно със статистически значимо понижение в обема на разпределение от 330 ± 40.9 до 241 ± 36.11 . Ефектът на тежката бъбречна недостатъчност 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 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 мутаген и кластоген при тестове, проведени с клетки от бозайници, и проявява ембрио-фетална токсичност при плъхове. Вероятно оксалиплатин е канцероген, въпреки че изпитвания за канцерогенност не са били извършени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на помощните вещества

За флакон от 50 mg: Лактоза монохидрат 450 mg

За флакон от 100 mg: Лактоза монохидрат 900 mg

6.2 Несъвместимости

- НИКОГА да не се използва в комбинация с алкални лекарства или разтвори (и по-специално разтвор на 5-флуороурацил, алкални разтвори, трометамол и съдържащи фолинова киселина лекарствени продукти, в чийто състав има трометамол като помощно вещество).

- НИКОГА да не се разтваря или разрежда с разтвори на хлориди (вкл. калциев, калиев и натриев хлорид).

- НИКОГА да не се смесва с други лекарствени продукти в една съща инфузионна линия (виж т. 6.6 Инструкции за употреба и по-специално при едновременната употреба с фолинова киселина).

Оксалиплатин може да се разруши при контакт с алуминий. Приспособления от алуминий не трябва да се използват при въвеждането на оксалиплатин.

6.3 Срок на годност

За лекарствения продукт в оригинална опаковка: 2 години.

За приготвения разтвор в оригиналния флакон: от микробиологична и химична гледна точка така полученият разтвор трябва да се разреди непосредствено преди приложение.

За инфузионния разтвор: след разреждане физико-химичната стабилност на разтвора е показана за 24 часа при температура между 2°C и 8°C.

От микробиологична гледна точка разтворът за инфузия трябва да се приложи веднага. Ако не се приложи незабавно, времето и условията на съхранение до употребата са отговорност на прилагания лекарствения продукт. Съхраняването на разтвора не трябва да е за по-дълго от 24 часа при температура 2 до 8°C, освен в случаите когато разтварянето и разреждането стават в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

За лекарствения продукт в оригиналния флакон – не се изискват специални условия на съхранение.

За приготвения разтвор в оригиналния флакон – полученият разтвор трябва да се разреди непосредствено преди приложение.

За инфузионния разтвор – след разтваряне с 5% разтвор на глюкоза е доказана химичната и физична стабилност за 24 часа при температура между 2 и 8°C.

От микробиологична гледна точка инфузионният разтвор трябва да бъде използван веднага.

6.4 Вид и съдържание на опаковката

Oxaliсip 50 mg прах за инфузионен разтвор – един флакон от 20 ml

Oxaliсip 100 mg прах за инфузионен разтвор – един флакон от 50 ml

6.6 Инструкции за употреба

Изготвянето на инжекционните разтвори на цитотоксичните 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, според политиката на здравното заведение. Наложително е за тези цели да е осигурено специално помещение. В него е забранено да се пуши, яде и пие.

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

Препоръки при употреба

Употребата на този цитотоксичен продукт от медицинските сестри или друг медицински персонал изисква особено внимание, гарантиращо защитата на ползващия или заобикалящите го.

Персоналът трябва да е подсигурен с необходимите материали, специално 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 означен твърд контейнер. Виж по-долу "Отстраняване".

При контакт на концентрата на оксалиплатин, 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.

Тези мерки трябва да се спазват в съответствие с местните разпоредби за работа с цитотоксични продукти.

Специални препоръки за приложение

- НИКОГА да не се ползват инжекционни материали, съдържащи алуминий.
- НИКОГА да не се прилага неразреден.
- НИКОГА да не се разтваря или разрежда с физиологичен разтвор.
- НИКОГА да не се смесва с други лекарствени продукти или да се прилага едновременно през една и съща инфузионна система (специално с 5-ФУ, разтвори на основа, трометамол и фолинови препарати, съдържащи трометамол като помощно вещество). Оксалиплатин може да се прилага едновременно с фолинова киселина, като преди мястото на инжектиране се поставя Y-конектор, така че двата лекарствени продукта да не се смесват в една инфузионна линия.
- Фолиновата киселина се разтваря с изотонични разтвори за инфузия като 5% глюкоза, но НИКОГА с физиологичен разтвор или алкални разтвори.
- ДА СЕ промие системата преди прилагането на оксалиплатин.
- ДА СЕ използват само препоръчваните разтворители (виж по-долу).
- При установяване на утайка в разтвора, последният не се прилага и се унищожава по всички правила за вредните отпадъци (виж по-долу).

Инструкции за приложение с 5-ФУ

Оксалиплатин трябва винаги да се прилага преди 5-ФУ. След приложение на оксалиплатин системата трябва да се промие и тогава да се приложи 5-ФУ. За справка вижте и Кратката характеристика на продукта за 5-ФУ.

Приготвяне на разтвора

- Продуктите, които могат да се използват за приготвяне на разтвора, са вода за инжекции или 5% разтвор на глюкоза.
- Оксалисип 50 mg: добавя се 10 ml от разтворителя до достигане на концентрация от 5 mg/ml оксалиплатин.
- Оксалисип 100 mg: добавя се 20 ml от разтворителя до достигане на концентрация от 5 mg/ml оксалиплатина.

От микробиологична гледна точка полученият разтвор трябва да се разрежда непосредствено преди употреба с 5% разтвор на глюкоза.

Преди употреба се проверява визуално. Прилагат се само бистри разтвори без утайка.

Разтворът се прилага еднократно, непосредствено след приготвянето му. Неизползваният разтвор се изхвърля.

Разреждане преди инфузия

Разтвореният продукт във флакон се разрежда с 250 до 500 ml 5% разтвор на глюкоза до достигане на концентрация не по-ниска от 0,2 mg/ml и се въвежда чрез интравенозна инфузия.

Физико-химична стабилност е била доказана за 24 часа при температура между 2°C и 8°C. От микробиологична и химична гледна точка този разтвор за инфузия трябва да се приложи незабавно.

Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на прилагащия продукт. Съхраняването на разтвора не трябва да превишава 24 часа при температура между 2°C и 8°C, освен ако разреждането не се извършва при контролирани и валидирани асептични условия.

Оценете визуално разтвора преди употреба. Прилагат се само бистри разтвори, без данни за утаяване.

Разтворът се прилага еднократно, непосредствено след приготвянето му. Неизползваният разтвор се изхвърля.

НИКОГА да не се използва физиологичен разтвор за разтваряне или разреждане.

Инфузия

Въвеждането на оксалиплатина 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

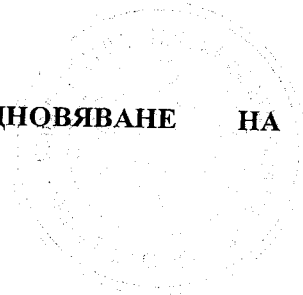
Остатъчни количества от лекарствения продукт, както и всички материали, които са били използвани при приготвянето, разреждането и въвеждането, трябва да се унищожават посредством стандартните болнични процедури за цитотоксични агенти, в съответствие с наредбите за отстраняване на вредни отпадъци.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

NEOPHARMA LIMITED
57, High Street, Odiham,
Hants, RG291LF
Обединено Кралство

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2010 г.

