

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ELOXATIN
ЕЛОКСАТИН

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа:

Oxaliplatin- концентрат за инфузионен разтвор 5 mg/ml

10 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 50mg oxaliplatin

20 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 100mg oxaliplatin

За помощните вещества виж т.б.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистра, безцветна течност

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

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

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

САМО ЗА ВЪЗРАСТНИ

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

Препоръчителната доза на оксалиплатин 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. "Предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

Оксалиплатин трябва да се въвежда винаги преди флуоропиримидините.

Оксалиплатин се въвежда в продължение на 2 до 6 часа чрез интравенозна инфузия в 250 до 500 ml 5% разтвор на глюкоза, така че да се достигне концентрация не по-ниска от 0.2 mg/ml.

В повечето случаи, оксалиплатин се прилага в комбинация със схеми на лечение с 5-флуороурацил като продължителна инфузия. При схемата на лечение през две седмици 5-флуороурацил е прилаган като комбинация болус и продължителна инфузия.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-14113/15-08.06	
7026/	08.08.06 <i>Менд.</i>



Рискови групи

- Пациенти с нарушена бъбречна функция:

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

При пациенти с умерено изразено бъбречно увреждане, лечението започва с нормалната препоръчвана доза (виж 4.4. "Предупреждения и специални предпазни мерки при употреба"). Не е необходима промяна в дозировката при пациенти с леко изразена бъбречна дисфункция.

- Пациенти с нарушена чернодробна функция:

Не са провеждани проучвания при пациенти с висока степен на чернодробно увреждане. Не е наблюдавана повишена остра токсичност при пациенти с абнормни изходни чернодробни функционални тестове. Не е необходимо коригиране на дозовия режим при пациенти с абнормни чернодробни функционални тестове установени при клиничното проследяване.

- Пациенти в напреднала възраст:

Не е наблюдавана повишена остра токсичност на оксалиплатина 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.

Начин на приложение

Оксалиплатин се въвежда чрез интравенозна инфузия.

Приложението на оксалиплатина не изисква хиперхидратация.

Лекарственият продукт се разрежда с 250 до 500 ml 5% разтвор на глюкоза за достигане на концентрация не по-ниска от 0.2 mg/ml и трябва да се въвежда чрез инфузия в централната венозна система или в периферна вена в продължение на 2 до 6 часа. Инфузията на оксалиплатин трябва винаги да предхожда тази на 5-флуороурацила.

При попадане извън венозния съд, инфузията трябва да се прекъсне веднага.

Инструкции за употреба

Оксалиплатин трябва да се разреди преди употреба. Трябва да се използват само препоръчаните разтворители за разреждане на концентрата за инфузионен разтвор (виж 6.6. Инструкции за употреба/приложение)

4.3 Противопоказания

Оксалиплатин е противопоказан при пациенти, които:

- са с данни за свръхчувствителност към оксалиплатин,
- кърмят,
- имат супресия на костния мозък преди започване на първия курс, при брой на неутрофилите $< 2 \cdot 10^9/l$ и / или тромбоцитите $< 100 \cdot 10^9/l$,
- имат периферна сензорна невропатия с функционално увреждане преди първия курс на лечение,
- имат тежко влошена бъбречна функция (креатининов клирънс $< 30 ml/min$)

4.4. Предупреждения и специални 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.

За употреба при бременни жени виж т.4.6.

Поради ограничената информация за безопасността му при пациенти с умерено влошена 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.

Пациентите с данни за алергични реакции към други съединения на платината, трябва да бъдат наблюдавани за поява на алергични симптоми. В случай на подобни анафилактоидни реакции към оксалиплатин, инфузията трябва веднага да се преустанови и да се започне подходящо симптоматично лечение.

Възобновяване на въвеждането на оксалиплатина е противопоказано.

В случай на екстравазално попадане на лекарствения продукт, инфузията трябва незабавно да се преустанови и да се предприеме обичайното 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 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 повече от 6 часа.

Ако възникнат неврологични симптоми (парестезии, дизестезии), последващото коригиране на дозите на оксалиплатин 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/m² (метастатично лечение) или на 75 mg/m² (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/m² (метастатично лечение) или на 75 mg/m² (адювантно лечение),
- в случай, че парестезиите са съпроводени от функционални нарушения и персистират 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 за периферни сензорни невропатии.



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 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 оксалиплатин с 5-FU.

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 стойности на показателите. Трябва да се проведат пълни хематологични изследвания с диференциално броење преди началото на лечението и съответно преди всеки следващ курс.

Пациентите трябва своевременно да бъдат информирани за риска от появата диария, повръщане, мукозит/стоматит и неутропения след прилагането на оксалиплатин/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 е $\geq 1.5 \times 10^9/l$.

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

В случай, че е налице диария 4 степен по СЗО, 3-4 степен неутропения (неутрофили $<1 \times 10^9/l$) или 3-4 степен тромбоцитопения (тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$), дозата на оксалиплатин трябва да се намали от 85 на 65 mg/m² (метастатично лечение) или на 75 mg/m² (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 оксалиплатин трябва да се прекъсне докато се изключи итерстициален пневмонит в направените след това пулмонарни изследвания (виж .4.8)

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие.

При пациенти, които са получили еднократна доза 85 mg/m² оксалиплатин, 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 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. Въз основа на предклинични проучвания се счита, че оксалиплатин вероятно има летален и/или тератогенен ефект при хора 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.

Няма проучвания относно екскрецията на лекарствения продукт в кърмата.

Кърменето е противопоказано по време на лечение с оксалиплатин.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Липсват данни.

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 (остри, дозо-кумулятивни и периферни сензорни невропатии). Най-общо тези странични реакции се срещат по-често и са по-тежки при прилагането на оксалиплатин в комбинация с 5-FU/FA, отколкото самостоятелно с 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 оксалиплатин и 5-FU/FA) и от пост-маркетингов опит.

Честотата на нежеланите реакции показани в таблиците по-долу се измерват със следните критерии: много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), нечести (>1/1000, <1/100), редки (>1/10, 000, < 1/1,000) и много редки (< 10,000), включително и отделните случаи.

Допълнителна информация има след таблицата.

Нежелани лекарствени реакции по отделните системи			
Много чести	Чести	Нечести	Редки
Общи нарушения и състояния в резултат от начина на прилагане			
Реакции на мястото на инжектирането +			
<i>* Екстравазацията може да причини локална болка и възпаление, които да са тежки и да протекат с усложнения, особено при периферна венозна инфузия на оксалиплатин (виж т.4.4)</i>			
Автономни нарушения на нервната система			
	Зачервяване		
Общи нарушения*			
Треска +++, умора, алергия/алергични реакции ++, астения, болка, покачване на телното (адювантно лечение)	Болка в гърдите, загуба на телно (местатично лечение)		Имуноалергична тромбоцитопения, хемолитична анемия



<p>++ Често алергични реакции като обрив (особено уртикария), конюнктивити, ринити. Често анафилактични реакции, включително бронхоспазъм, ангиоедем, хипотония и анафилактичен шок. +++ Много често треска, в резултат на инфекции (с или без фебрилна неутропения), или изолирана от имунологичен произход.</p>			
Нарушения на централна и периферна нервна система			
Периферна сензорна невропатия, главоболие, сензорни нарушения	Слабост, моторен невритен менингит		Дизартрия
Стомашни оплаквания			
Метаболизъм и хранителни нарушения			
Диария, гадене, повръщане, стоматит/мукозит, коремна болка, констипация, анорексия	Диспепсия, гастроезофагеален рефлукс, хълцане, дехидратация	Илеус, интестинална обструкция, метаболитна ацидоза	Колит, включително разстройство, дължащо се на Clostridium difficile
Мускулно-скелетни нарушения			
Болка в гърба	Ставни и костни болки		
Кръв и лимфна система			
Епистаксис	Хеморагична хематурия, дълбок тромбоза, белодробен емболизъм, ректално кървене		
Психиатрични нарушения			
	Депресия, инсомния	Нервност	
Нарушения на имунната система			
Инфекции			
Респираторни нарушения			
Диспнеа, кашлица	Ринит, инфекции на горните дихателни пътища		Интестинално белодробно заболяване, пулмонарна фиброза **
Кожни и подкожни тъканни нарушения			
Кожни нарушения, алопеция	Екسفолация на кожата, еритематозен обрив, обилно потене, нарушение на ноктите		
Нарушения, засягащи други сензорни функции			
Нарушено вкусово възприятие		Ототоксичност	Глухота
Бъбречни нарушения и отделяне			
	Дизурия, често и завишена миктурия		
Зрителни нарушения			
	Конюнктивити и нарушения в зрението		Временна редуция на зрението, нарушения на зрителното поле, неврит на окото
Завишени лабораторни показатели			



Хематологични* Анемия, неутропения, тромбоцитопения, левкопения, лимфопения. Биохимични Повишаване на алкалната фосфатаза, билирубин, отклонение в кръвната захар, LDH холестерол, хипокалиемия, повишаване на чернодробните ензими (SGPT/ALAT, SGOT/ASAT), отклонение в количеството серумен натрий.	Хематологични* Фебрилна неутропения/септична неутропения (степен $\frac{3}{4}$ неутропения и установени инфекции) Биохимични Измерване на креатинин в кръвта		
--	---	--	--

* Виж сектора по-долу

** виж т.4.4

Хематологична токсичност

Според честотата при пациенти (%) и според степента на заболяемост

Оxaliplatin в комбинация с 5FU/фолиева киселина 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
Септична неутропения	1.1	0.7	0.4	1.1	0.6	0.4

Стомашно-чревна токсичност

Според честотата при пациенти (%) и според степента на заболяемост

Оxaliplatin в комбинация с 5FU/фолиева киселина 85 mg/m ² на всеки 2 седмици	Метастатично лечение			Адювантно лечение		
	Всички степени	Степен 3	Степен 4	Всички степени	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
Мукозити/стоматит	39.9	4	<1	42.1	2.8	0.1

Препоръчва се профилактично и/или терапевтично приложение на мощни анти-еметични лекарствени продукти.

Дехидратация, паралитичен илеус, интестинална оклузия, хипокалиемия, метаболитна ацидоза и нарушения във функцията на бъбреците (виж 4.4) могат да



бъдат причинени от тежка диария и/или повръщане, особено при комбинация на оксалиплатина с 5-FU (виж 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 студено. Тези симптоми се 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 4.4. “Предупреждения и специални предпазни мерки при употреба”).

Функционалното нарушение включва затруднения в извършването на финни жестове и е възможно следствие от сензорно увреждане. Рискът от поява на постоянни симптоми при кумулативна доза от 850 mg/m² (10 цикъла) е около 10%, докато рискът при кумулативна доза от 1020 mg/m² (12 цикъла) е 20%. Неврологичната симптоматика обикновено се подобрява след прекъсване на лечението.

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 умерени.

След повече от три години на проследяване, около 3 % от пациентите имат постоянно локализирана парестезия с умерена интензивност (2,3%) или парестезия, която може да е свързана с функционални изменения (0.5%).

Докладвани са случаи за поява на остри невросензорни симптоми (виж 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 или хипоестезия, или дори остър синдром на фаринголарингеална дизестезия. Честотата на този синдром е между 1 и 2%, и се характеризира със субективно усещане на дисфагия и диспнея, без обективни данни за респираторно нарушение (без цианоза или хипоксия) или ларингоспазъм или бронхоспазъм (без шум при дишане или хрипове); спазъм на челюстите, дизестезия на езика, дизартрия, и чувство на тежест в гърдите също са описани.

Независимо от прилагането на антихистаминови лекарствени продукти и бронходилататори в тези случаи, симптоматологията е бързо обратима, дори при липса на лечение. Удължаването на инфузионното време в последващите цикли помага да се редуцира честотата на този синдром (виж 4.4. “Предупреждения и специални предпазни мерки при употреба”).



Описани са други неврологични симптоми възникващи при лечение с оксалиплатин като дизартрия, загуба на дълбоки сухожилни рефлексии и симптом на Lhermitte. Отделни случаи на очни неврити са били докладвани.

АЛЕРГИЧНИ РЕАКЦИИ

Според честотата при пациенти (%) и според степента на заболяемост

Oxaliplatin в комбинация с 5FU/фолиева киселина 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

Няма специфичен антидот за оксалиплатина. 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 ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Цитостатик

L: Други антинеопластични агенти

ATC L01XA03

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-1-1.2-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 модели — 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 биотрансформирани хидратирани продукти на оксалиплатина взаимодействат с ДНК, за да образуват вътре- и междуверижни пресечни звена и в резултат от нарушената синтеза на ДНК се осъществява цитотоксичност и противотуморен ефект.

При пациенти с метастатичен колоректален карцином, терапевтичната ефективност на оксалиплатин (85 mg/m² на всеки две седмици) в комбинация с флуороурацил/фолиева киселина е показана в три клинични проучвания.



- При лечение от първи ред, фаза III на двураменно сравнително проучване EFC2962, изследва рандомизирани пациенти лекувани самостоятелно с 5-флуороурацил/фолиева киселина (LV5FU2, N=210) или в комбинация с оксалиплатин/5-флуороурацил/фолиева киселина (FOLFOX 4, N =210).

- При предварително лекувани пациенти, сравнително три-раменна фаза III EFC4584 проучване, 821 пациенти, които са рефракторни към иринотекан (СРТ-11) в комбинация с 5-флуороурацил/фолиева киселина, са рандомизирани към 5-флуороурацил/фолиева киселина самостоятелно (LV5FU2, N=275), оксалиплатин като самостоятелен агент (N=275), или в комбинация с 5-флуороурацил/фолиева киселина (FOLFOX4, N=271).

- При неконтролирано фаза II проучване EFC2964, включващо пациенти рефракторни към 5-флуороурацил/фолиева киселина самостоятелно, и лекувани в комбинация с оксалиплатин и 5-флуороурацил/фолиева киселина (FOLFOX4, N=57).

Двете рандомизирани клинични проучвания, EFC2962 от първи ред и EFC4584 при 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/фолиева киселина.

По време на EFC4584 рефракторно проучване, при предварително лекувани пациенти, разликата в общата средна преживяемост (GS) не е статистически значима между оксалиплатин комбинация и 5-FU/фолиева киселина.

Степен на отговор при FOLFOX4 спрямо LV5FU2

Степен на отговор, % (95% CI) независимо радиобиологично изследване ИТТ анализ	LV5FU2	FOLFOX4	Оксалиплатин самостоятелно
Първи ред EFC2962 (проследяване на отговор на всеки 8 седмици)	22 (16-27)	49 (42-46)	NA
	P value = 0.0001		
Предварително лекувани пациенти EFC 4584 (рефракторни към СРТ-11 + 5-FU/фолиева киселина (проследяване на отговор на всеки 6 седмици)	0.7 (0.0-2.7)	11.1 (7.6-15.5)	1.1 (0.2-3.6)
	P value < 0.0001		
Предварително лекувани пациенти EFC 2964 (рефракторни към 5-FU/фолиева киселина) (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)
FOLFOX4 спрямо LV5-FU2**

Средно PFS/TTP, месеци (95% CI) независимо радиобиологично изследване ITT анализ	LV5FU2	FOLFOX4	Оксалиплатин самостоятелно
Терапия от първи ред EFC2962 (PFS)	6.0 (5.5-6.5)	8.2 (7.2-8.8)	NA
Log-rank P value = 0.0003			
Предварително лекувани пациенти EFC 4584 (TTP) (рефракторни към СРТ-11+ 5-FU/фолиева киселина)	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 EFC 2964 (рефракторни към 5-FU/фолиева киселина)	NA	5.1 (3.1-5.7)	NA

NA – не е приложимо

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

Средна преживяемост (GS), месеци (95% CI) ITT анализ	LV5FU2	FOLFOX4	Оксалиплатин самостоятелно
Първи ред EFC2962	14.7 (13.0 – 18.2)	16.2 (14.7-18.2)	NA
Log – rank P value = 0.12			
Предварително лекувани пациенти EFC 4584* (рефракторни към СРТ-11 +5-FU/фолиева киселина)	8.8 (7.3-9.3)	9.9 (9.1-10.5)	8.1 (7.2-8.7)
P value = 0.09			
Предварително лекувани пациенти EFC 4584 (рефракторни към 5-FU/LV)	NA	10.8 (9.3 -12.3)	NA

NA – не е приложимо

* данни за общата преживяемост, включително и случаите на смърт (90%) са докладвани

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/фолиева киселина в сравнение с тези, лекувани с 5-флуороурацил/фолиева киселина самостоятелно (27.7 % спрямо 14.6 %, p=0.0033).

Липсва статистически достоверна разлика в групата на предварително нелекуваните пациенти (EFC2962) по отношение на някой от показателите за качество на живот.



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-FU/фолиева киселина самостоятелно (LV5FU2, N^o 1123 (фаза B2/C = 448/675) и комбинирането на оксалиплатин с 5-FU/фолиева киселина (FOLFOX4, N 1123 (фаза B2/C=451/672).

EFC 3313: Заболяване – средна преживяемост до 3 години (ITT анализ)* на общата популация

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/фолиева киселина (FOLFOX4) спрямо 5-FU/ фолиева киселина самостоятелно (LV5FU2).

EFC 3313: Средна преживяемост до 3 години (ITT анализ)* като функция от фазата на заболяването.

Фаза на болестта	Фаза II (Duke B2)		Фаза III (Duke C)	
	LV5FU2	FOLFOX 4	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)	
Натрупване 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 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% в подгрупа фаза II (Dukes B2) (съотношение на риска = 1.01) и 80.4 % спрямо 78.1% в подгрупа фаза III (Dukes C) (съотношение на риска = 0.87), съответно за FOLFOX4 и LV5FU2.





5.2. Фармакокинетични свойства

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 оксалиплатина в доза 130 mg/m² на всеки три седмици за 1 до 5 цикъла и оксалиплатин 85 mg/m² на всеки две седмици за 1 до 3 цикъла са следните:

Обобщени фармакокинетични параметри на ултрафилтрираната платина, след многократна доза оксалиплатин 85 mg/m² на всеки две седмици или доза от 130 mg/m² на всеки три седмици

Доза	C _{max} (µg/ml)	AUC 0-48 (µ g.h/mL)	AUC (µ g.h/mL)	T _{1/2α} (h)	T _{1/2β} (h)	T _{1/2γ} (h)	V _{ss} (L)	CL (L/h)
85 mg/m²								
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/m²								
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/m² или цикъл 5 (130 mg/m²)

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 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 85mg/m² на всеки две седмици или 130 mg/m² 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.

Оксалиплатина 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 платинови продукти са идентифицирани в системната циркулация едновременно с редица неактивни конюгати в по-късни етапи на биотрансформация.

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 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 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.

Оксалиплатина е мутагенна и кластогенна при тестове, проведени с бозайници и проявява ембрио-фетална токсичност при плъхове. Вероятно оксалиплатина е канцерогенна, въпреки че изпитвания за канцерогенност не са били извършени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Вода за инжекции

6.2. Физико-химични несъвместимости

Този продукт не трябва да се смесва с други продукти с изключение на тези, описани в т.б.6

- ДА НЕ СЕ се използва в комбинация с алкални лекарства или разтвори (и по-специално разтвор на 5-флуороурацил, основи, трометамол и съдържащи фолиева киселина лекарствени продукти, в чийто състав има трометамол като помощно вещество).

- ДА НЕ СЕ разрежда за инфузия с разтвори на хлориди.

- ДА НЕ СЕ смесва с други лекарствени продукти в една съща инфузионна линия (виж т.б.6 Инструкции при употреба и по-специално при едновременната употреба с фолиева киселина)

- ДА НЕ СЕ използват инжекционни материали, съдържащи алуминий



6.3. Срок на годност

3 години

След разреждането с 5% глюкоза, физико-химичната стабилност на получения разтвор е 24 часа при +2°C до +8°C и до 6 часа при +25°C.

От микробиологична гледна точка разтворът за инфузия трябва да се приложи незабавно.

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

6.4. Специални условия на съхранение:

Флаконът трябва да се съхранява във вторичната опаковка, за да се предпази от светлината.

Да не се замразява.

6.5. Данни за опаковката:

10ml или 20ml флакони (Тип I безцветно стъкло) с бромбутилова пластмасова капачка.

6.6. Препоръки при употреба / приложение:

Както при всички потенциално токсични съединения, 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.

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. Наложително 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, 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 оксалиплатина или на крайния инфузионен разтвор с кожата, незабавно мястото се измива обилно с вода.



При контакт на концентрата на оксалиплатина или на крайния инфузионен разтвор с лигавицата, незабавно мястото се измива обилно с вода.

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

Специални препоръки за приложение

- ДА НЕ СЕ ползват инжекционни пособия, съдържащи алуминий.
- ДА НЕ СЕ прилага неразреден.
- ДА НЕ СЕ разрежда за инфузия с разтвор на натриев хлорид.
- ДА НЕ СЕ смесва с други лекарствени продукти или да се прилага едновременно през една и съща инфузионна система (специално с 5-флуороурацил, разтвори на основа, трометамол и съединения на фолиевата киселина, трометамол като помощно вещество). Оксалиплатин може да се прилага едновременно с фолиева киселина, като преди мястото на инжектиране се поставя Y конектор, така че двата лекарствени продукта да не се смесват в една инфузионна линия. Фолиевата киселина се разтваря с изотонични разтвори за инфузия като 5% глюкоза, но НИКОГА с разтвори на натриев хлорид или други алкални разтвори.
- ДА СЕ промие системата преди прилагането на оксалиплатин.
- ДА СЕ използват само препоръчаните разтворители (виж по-долу)

Концентрат за инфузионен разтвор

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

Този продукт се прилага винаги самостоятелно. Всеки неизползван концентрат трябва да се изхвърли.

Разреждане преди инфузия:

Концентрата от флакона(ните) се разрежда с 250 до 500 ml 5% разтвор на глюкоза до достигане на концентрация не по-ниска от 0.2 mg/ml на оксалиплатин.

Въвеждане чрез IV инфузия

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

Този продукт се прилага винаги самостоятелно. Всеки неизползван разтвор за инфузия трябва да се изхвърли.

Никога да не се използва разтвор на натриев хлорид за разреждане.

Инфузия

Въвеждането на оксалиплатин не изисква предварителна хидратация.

Оксалиплатин 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 в периферна вена или централен венозен път в продължение на 2 до 6 часа. Когато оксалиплатина се прилага с 5-флуороурацил, инфузията с оксалиплатина трябва да предхожда тази на 5-флуороурацил.

Отстраняване на отпадъците:

Остатъчни количества от лекарствения продукт, както и всички материали, които са били използвани при 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

SANOFI — AVENTIS FRANCE
1-13, boulevard Romain Rolland
75014 Paris, France

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА — май 2005

