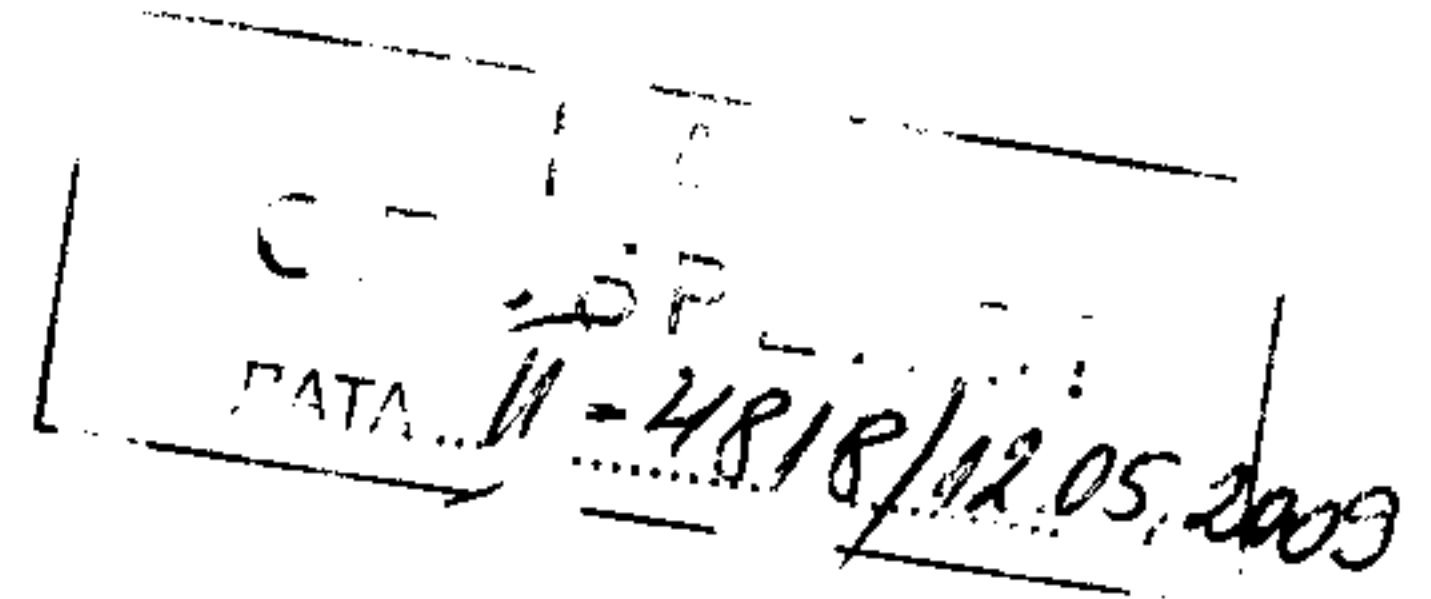


**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**



## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XATINEL 5 mg/ml concentrate for solution for infusion  
КСАТИНЕЛ 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор



## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 5 mg оксалиплатин (*oxaliplatin*).

4 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 20 mg оксалиплатин (*oxaliplatin*).

10 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 50 mg оксалиплатин (*oxaliplatin*).

20 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 100 mg оксалиплатин (*oxaliplatin*).

40 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 200 mg оксалиплатин (*oxaliplatin*).

Помощно вещество: лактоза монохидрат.

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 45 mg лактоза монохидрат.

4 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 180 mg лактоза монохидрат.

10 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 450 mg лактоза монохидрат.

20 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 900 mg лактоза монохидрат.

40 ml концентрата за инфузионен разтвор съдържат 1800 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистър, безцветен или почти безцветен разтвор.

pH: 4,0 – 6,0

Осмолалитет: 0,200 osmol/kg

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Оксалиплатин в комбинация с 5-флуороурацил (5-FU) и фолинова киселина (ФК) е показан за:

- Аджвантно лечение на карцином на дебелото черво в III (по Duke) клиничен стадий след пълна резекция на първичния тумор.
- Лечение на метастатичен колоректален карцином.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Приготвянето на инжекционния разтвор от цитостатици трябва да се провежда от специално обучен персонал с познания за използвания лекарствен продукт, при условия, които гарантират интегритета на лекарствения продукт, защита на околната среда и особено защита на персонала работещ с продукта, в съответствие с политиката на болницата. Това изисква специално предназначена за целта зона. В тази зона пушенето, храненето или пиенето са забранени.

### Дозировка

**Оксалиплатин се прилага само на възрастни пациенти.**



Препоръчителната доза като адювант е  $85 \text{ mg/m}^2$  интравенозно, на всеки 2 седмици в продължение на 12 цикъла (6 месеца).

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

Дадената доза трябва да бъде адаптирана в зависимост от индивидуалната поносимост (вж. точка 4.4).

**Оксалиплатин трябва да се прилага винаги преди флуоропиримидините.**

Оксалиплатин се прилага под формата на 2- до 6-часова интравенозна инфузия, в 250 или 500 ml 5% инфузионен разтвор на глюкоза, в 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  $85 \text{ mg/m}^2$ .

Оксалиплатин се използва основно в комбинация с режими, базиращи се на продължителна инфузия на 5-флуороурацил (5-FU). За 2-седмична терапевтична схема са използвани режими с 5-флуороурацил, съчетаващи болусна и продължителна инфузия.

#### Специални групи пациенти

##### *Бъбречно увреждане*

Оксалиплатин не е бил проучван при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.4). При пациенти с умерено бъбречно увреждане, лечението може да се започне с нормалната препоръчителна доза (вж. точка 4.4). Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с умерена бъбречна дисфункция.

##### *Чернодробно увреждане*

Във фаза I на клинично изпитване, включващо пациенти с различни нива на чернодробно увреждане честотата и тежестта на хепато-билиарните нарушения очевидно са били свързани с прогресиращо заболяване и променени чернодробни функционални тестове в началото. По време на клинично разработване не са били провеждани специфични корекции на дозата, за пациенти с променена чернодробна функция.

##### *Пациенти в старческа възраст*

Когато оксалиплатин е бил използван като монотерапия или в комбинация с 5-флуороурацил, при пациенти над 65 годишна възраст, не е било наблюдавано повишаване на тежките токсични прояви. Затова при пациенти в старческа възраст не се налага специфично адаптиране на дозата.

#### Начин на приложение

КСАТИНЕЛ се прилага под формата на интравенозна инфузия.

Приложението не изисква хиперхидратация.

КСАТИНЕЛ разреден в 250 до 500 ml 5% разтвор на глюкоза до получаване на концентрация не по-ниска от  $0,2 \text{ mg/ml}$ , трябва да се влива през централен венозен път или периферна вена в продължение на 2 до 6 часа. Инфузията с оксалиплатин трябва винаги да предшества тази с 5-флуороурацил (5-FU).

В случай на екстравазация, приложението трябва да бъде незабавно преустановено.

#### Указания за употреба



Ксатинел трябва да бъде разреден преди употреба. За разреждане на концентрата за инфузионен разтвор трябва да се използва само 5% инфузионен разтвор на глюкоза (вж. точка 6.6).

### 4.3 Противопоказания

Оксалиплатин е противопоказан при пациенти, които:

- са свръхчувствителни към оксалиплатин или към някои от помощните вещества
- кърмят
- преди първия курс са с периферна сетивна невропатия с функционално увреждане
- преди началото на първия курс са с миелосупресия, установена от изходен брой на неутрофилите  $< 2 \times 10^9/l$  и/или тромбоцитен брой  $< 100 \times 10^9/l$
- имат тежко нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс под 30 ml/min).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Оксалиплатин трябва да се използва само в специализирани онкологични клиники или отделения и да се прилага под контрола на опитен онколог.

Поради ограничената информация за безопасността на пациент с умерено нарушена бъбречна функция, приложението трябва да се обмисля само след внимателна преценка на съотношението полза/риск за пациента. В тази ситуация бъбречната функция трябва да бъде внимателно контролирана, а дозата да се адаптира в зависимост от токсичните прояви.

Пациенти с анамнеза за алергична реакция към платина-съдържащи съединения, трябва да бъдат наблюдавани за поява на симптоми на алергия. В случай на анафилактична реакция спрямо оксалиплатин, вливането трябва да бъде незабавно преустановено и да се започне подходяща терапия за овладяване на симптомите. Повторното започване на оксалиплатин е противопоказано в такава ситуация.

В случай на екстравазация, инфузията трябва да бъде спряна незабавно и да се приложи обичайно локално симптоматично лечение.

Трябва да се внимава за неврологични токсични прояви особено, ако се прилага едновременно с други лекарства със специфична неврологична токсичност. Преди всяко приложение и периодично след това, трябва да се извършва неврологичен преглед на пациента.

За пациенти, които развият остра ларингофарингеална дисестезия (вж. точка 4.8) по време на, или в рамките на няколко часа след 2-часова инфузия, следващата инфузия с оксалиплатин трябва да се приложи за 6 часа.

Ако се появят неврологични симптоми (парестезия, дисестезия), следващата препоръчана доза на оксалиплатин трябва да се определи в зависимост от тяхната продължителност и тежест:

- Ако симптомите продължат по-дълго от 7 дни и са обезпокоителни, следващата доза оксалиплатин трябва да се редуцира от 85 на 65 mg/m<sup>2</sup> (при метастази) или 75 mg/m<sup>2</sup> (като адювант).
- Ако парестезията без функционални нарушения персистира до следващия цикъл, следващата доза трябва да бъде редуцирана от 85 на 65 mg/m<sup>2</sup> (при метастази) или 75 mg/m<sup>2</sup> (като адювант).
- Ако парестезията с функционални нарушения персистира до следващия цикъл, приложението на оксалиплатин трябва да се спре.
- Ако тези симптоми се подобрят след спиране на терапията с оксалиплатин, трябва да се обмисли продължаване на лечението.

Пациентите трябва да бъдат информирани относно възможността за персистираща невропатична симптоматика след края на лечението. Локализацията на симптомите



тежки парестезии или парестезии, които могат да интерферират с функционални дейности, могат да продължат до 3 години след прекратяване на лечението в случай на адювантна терапия.

Стомашно-чревни токсични прояви като гадене и повръщане оправдават профилактичното или терапевтично анти-еметично лечение (вж. точка 4.8).

Тежка диария/повръщане, особено при съчетаване на оксалиплатин с 5-флуороурацил (5-FU) могат да доведат до дехидратация, паралитичен илеус, тънкочревна обструкция, хипокалиемия, метаболитна ацидоза и бъбречно увреждане.

При поява на хематологична токсичност (неутрафили  $< 1.5 \times 10^9/l$  или тромбоцити  $< 50 \times 10^9/l$ ), приложението на следващия курс на лечение трябва да се отложи, докато хематологичните показатели се възстановят до приемливи стойности. Преди началото на терапията и преди всеки следващ курс, трябва да се провежда изследване на пълна кръвна картина (ПМК) и диференциално броене на левкоцитите (ДКК).

Пациентът трябва да бъде своевременно информиран за риска от диария/повръщане, мукозит/стоматит и неутропения, след приложението на оксалиплатин и 5-флуороурацил, така, че да може спешно да се свърже с лекуващия го лекар за подходящо лечение.

Ако се развие мукозит/стоматит с или без неутропения, следващият терапевтичен курс трябва да бъде отложен до възстановяване от мукозита/стоматита до степен 1 ли по-ниска, и/или до достигане на броя на неутрофилите  $\geq 1.5 \times 10^9/l$ .

Ако оксалиплатин се комбинира с 5-флуороурацил (с или без фолинова киселина), трябва да се използва обичайното адаптиране на дозата на 5-флуороурацил, свързано с токсичността.

Ако се появят диария 4 степен по СЗО, неутропения 3-4 степен (брой на неутрафили  $< 1.0 \times 10^9/l$ ) или тромбоцитопения степен 3-4 (тромбоцити  $< 50 \times 10^9/l$ ), дозата на оксалиплатин трябва да се редуцира от  $85 \text{ mg/m}^2$  на  $65 \text{ mg/m}^2$  (при метастатични състояния) или  $75 \text{ mg/m}^2$  (като адювантно лечение), в допълнение към необходимото редуциране на дозата на 5-флуороурацил (5-FU).

В случай, че се появят необясними симптоми от страна на дихателната система като непродуктивна кашлица, диспнея, крепитации или рентгенологично доказани инфилтрати, оксалиплатин трябва да бъде преустановен, докато допълнителни белодробни изследвания не изключат интерстициално белодробно заболяване или белодробна фиброза (вж. точка 4.8).

В случай на патологично променени чернодробни функционални тестове или портална хипертония, която очевидно не е резултат от чернодробни метастази, трябва да се имат предвид много редките случаи на лекарствено-индуцирано чернодробно съдово заболяване.

За употребата при бременни жени вижте точка 4.6.

По време на предклинични проучвания са били наблюдавани генотоксични ефекти. Затова на пациентите мъже, които са лекувани с оксалиплатин, се препоръчва да не зачеват деца по време на и до 6 месеца след края на лечението с оксалиплатин. Пациентът трябва да се консултира относно възможността за консервация на сперма, тъй като оксалиплатин може да доведе до траен инфертилитет.

Жените не трябва да забременяват по време на терапията с оксалиплатин и до 4 месеца след това, поради което трябва да се използват контрацептивни мерки (вж. точка 4.6).

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

При пациенти получили единична доза от  $85 \text{ mg/m}^2$  оксалиплатин непосредствено преди приложението на 5-флуороурацил (5-FU), не е била наблюдавана промяна в стойността на експозиция на 5-флуороурацил.



*In vitro* със следните продукти не е било наблюдавано значимо изместване на оксалиплатин от свързването му с плазмените протеини: салицилати, паклитаксел, еритромицин, гранизетрон и натриев валпроат.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/Контрацепция

В предклинични проучвания е бил установен генотоксичен потенциал. Затова на пациентите мъже, които са лекувани с оксалиплатин, се препоръчва да не зачеват деца по време на и до 6 месеца след края на лечението с оксалиплатин.

Жените не трябва да забременяват по време на терапията с оксалиплатин и до 4 месеца след това, поради което трябва да се използват контрацептивни мерки.

##### Бременност

Няма данни за безопасната употребата на оксалиплатин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Въз основа на резултатите от проучванията при животни и фармакологичното действие на съединението, не се препоръчва употребата на оксалиплатин по време на бременност, и особено по време на третия триместър. Терапията с оксалиплатин трябва да се има в предвид само след подходяща преценка на пациента за риска за фетуса и със съгласието на пациентката.

##### Кърмене

Екскрецията в кърмата не е била проучвана. Оксалиплатин е противопоказан при кърмещи жени.

##### Фертилитет

При кучета в дози по-ниски от терапевтичните за хора, определени в зависимост от телесната повърхност, са били наблюдавани увреждания на тестисите.

Базирайки се на фармакологичното действие на съединението, оксалиплатин може да предизвика инфертилитет. Мъжете трябва да бъдат консултирани за криопрезервация на сперма.

#### **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. Лечението с оксалиплатин обаче може да предизвика световъртеж, гадене и повръщане и други неврологични симптоми, които могат да повлияят походката и равновесието. Това може да доведе до леко до умерено повлияване на способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Най-честите нежелани реакции при комбинирането на оксалиплатин с 5-флуороурацил/фолинова киселина са били гастро-интестинални (диария, гадене, повръщане и мукозит), хематологични (неутропения, тромбоцитопения) и неврологични (остра и дозозависима кумулативна сензорна невропатия). Принципно тези нежелани реакции са били по-чести и по-тежки при комбинацията на оксалиплатин с 5-флуороурацил/фолинова киселина, отколкото при самостоятелното приложение на 5-флуороурацил/фолинова киселина.

Честотите описани по-долу са получени от клинични изпитвания при терапия на метастатично заболяване и като адювантна терапия (включвайки 416 и 1108 пациенти съответно, брой на пациентите в терапевтичните рамена на оксалиплатин + 5-флуороурацил/фолинова киселина (5-FU/FA)) и от пост-маркетинговия опит.

Използваната в текста честота се базира на следната конвенция:

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )



Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

Много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

### **Инфекции и инфестации**

*Много чести*

Инфекция.

*Чести*

Ринит, инфекция на горните дихателни пътища, фебрилна неутропения, неутропеничен сепсис.

### **Нарушения на кръвта и лимфната система**

*Много чести*

Анемия, неутропения, тромбоцитопения, левкопения, лимфопения.

*Редки*

Имуноалергична тромбоцитопения, хемолитична анемия.

Честота на пациент (%) по степен на тежест

Оксалиплатин 85 mg/m <sup>2</sup> и 5-FU/FA всеки 2 седмици	При метастатично заболяване			Като адювант		
	Всички степени	Степен 3	Степен 4	Всички степени	Степен 3	Степен 4
Анемия	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1
Неутропения	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Тромбоцитопения	71,6	4	< 1	77,4	1,5	0,2
Фебрилна неутропения	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Неутропеничен сепсис	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

### **Нарушения на имунната система**

*Много чести*

Алергия/алергична реакция

*Чести*

Кожен обрив (главно уртикариален), конюнктивит, ринит, анафилактични реакции, включително бронхоспазъм, усещане за болка в гърдите, ангиоедем, хипотония и анафилактичен шок.

Честота на пациент (%), по степен на тежест

Оксалиплатин 85 mg/m <sup>2</sup> и 5-FU/FA всеки 2 седмици	При метастатично заболяване			Като адювант		
	Всички степени	Степен 3	Степен 4	Всички степени	Степен 3	Степен 4
Алергична реакция/ алергия	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

### **Нарушения на метаболизма и храненето**

*Много чести*

Анорексия, промени в кръвната захар, хипокалиемия, аномалии в натриемията.

*Чести*

Дехидратация.

*Нечести*

Метаболитна ацидоза.

### **Психични нарушения**

*Чести*

Депресия, безсъние.

*Нечести*

Нервност.



## **Нарушения на нервната система**

### **Много чести**

Периферна сензорна невропатия, сензорни нарушения, дисгезия, главоболие.

### **Чести**

Световъртеж, моторен неврит, менингизъм.

### **Редки**

Дизартрия.

Дозо-лимитиращата токсичност е неврологична. Тя включва сензорна периферна невропатия, характеризираща се с дизестезия и/или парестезия на крайниците с или без мускулни крампи, често провокирани от студ. Тези симптоми се появяват при около 95% от лекуваните пациенти. Продължителността на тези симптоми, които обичайно търпят обратно развитие между отделните терапевтични курсове се повишава с броя на терапевтичните цикли.

Появата на болка и/или функционални нарушения, в зависимост от продължителността на симптомите е индикация за адаптиране на дозата или дори спиране на лечението (вж. точка 4.4).

Функционалното нарушение включва затруднение в изпълнението на деликатни движения и е възможно вследствие на сензорно увреждане. Рискът от появата на персистиращи симптоми за кумулативна доза от 850 mg/m<sup>2</sup> (10 цикъла) е приблизително 10 % и 20 % при кумулативна доза от 1020 mg/m<sup>2</sup> (12 цикъла).

В по-голямата част от случаите, неврологичните белези и симптоми се подобряват или напълно изчезват при спиране на лечението. При адювантно лечение на карцином на дебелото черво, 6 месеца след спиране на терапията 87% от пациентите нямат или са с леки симптоми. В продължение на до 3 години от проследяването, около 3% от пациентите се представят или с персистираща локализирана парестезия с умерена интензивност (2,3%), или с парестезии, които могат да взаимодействат с функционалните активности (0,5%).

Били са докладвани остри невросензорни прояви (вж. точка 5.3). Те започват в рамките на часове след вливането и често се появяват при излагане на студ. Обикновено се проявяват като преходна парестезия, дизестезия и хипоестезия. В 1%-2% от пациентите възниква остър синдром на фаринголарингеална дизестезия, който се характеризира със субективно усещане за дисфагия или диспнея/чувство на задушаване, без каквито и да са обективни доказателства за респираторен дистрес (без цианоза или хипоксия) или ларингоспазъм или бронхоспазъм (без стридор или хрипове). Въпреки, че в такива случаи се прилагат антихистамини и бронходилататори, симптомите обикновено отзвучават бързо и без терапия. Удължаването на инфузията намалява честотата на този симптом (вж. точка 4.4). От време на време са били докладвани и други симптоми, включително спазъм на челюстта/мускулни спазми/ мускулни контракции-неволеви/ мускулно потрепване/ миоклонус, координационни аномалии/ промени в походката/ атаксия/ нарушения на равновесието, стягане в гърдите или гърлото/ притискане /дискомфорт/ болка. Допълнително, в изолирани случаи могат да се появи дисфункция на черепномозъчни нерви, с прояви като птоза, диплопия, афония/ дисфония/ пресипване на гласа, понякога описвани като парализа на гласните струни, променена сетивност на езика, намаляване на зрението, нарушения на зрителното поле.

Други неврологични симптоми като дизартрия, загуба на дълбоки сухожилни рефлексии и белег на Lhermitte са били докладвани по време на лечението с оксалиплатин. Били са докладвани и изолирани случаи на неврит на очния нерв.

## **Нарушения на окото**

### **Чести**

Конюнктивит, зрителни нарушения.

### **Редки**

Преходни нарушения на зрението, нарушения на зрителното поле, неврит на зрителния нерв.

## **Нарушения на ухото и лабиринта**





*Нечести*

Ототоксичност.

*Редки*

Глухота.

**Съдови нарушения**

*Много чести*

Епистаксис.

*Чести*

Неопределена хеморагия, зачервяване, дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия.

**Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения**

*Много чести*

Диспнея, кашлица.

*Чести*

Хълцане, болка в гръдите.

*Редки*

Интестинално белодробно заболяване, белодробна фиброза (вж. също точка 4.4).

**Стомашно-чревни нарушения**

*Много чести*

Диария, гадене, повръщане, стоматит/мукозит, коремна болка, констипация.

*Чести*

Диспепсия, гастро-езофагеален рефлукс, ректорагия.

*Нечести*

Илеус, интестинална обструкция.

*Редки*

Колит, включително диария, предизвикана от *Clostridium difficile*.

Честота на пациент (%) по степен на тежест

Оксалиплатин 85 mg/m <sup>2</sup> и 5-FU/FA всеки 2 седмици	Метастатично заболяване			Адюватно 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
Мукозит/стоматит	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Препоръчва се профилактика и лечение с мощни антиеметични лекарства.

Тежка диария/повръщане, особено при съчетаване на оксалиплатин с 5-флуороурацил (5-FU) могат да доведат до дехидратация, паралитичен илеус, тънкочревна обструкция, хипокалиемия, метаболитна ацидоза и бъбречно увреждане.

**Нарушения на кожата и подкожните тъкани**

*Много чести*

Кожни нарушения, алопеция.

*Чести*

Излющване на кожата (т.е. Ръка-Крак синдром), еритематозен обрив, обрив, хиперхидроза, нарушения на ноктите.

**Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите**

*Много чести*

Болка в гърба.

*Чести*



Артралгия, костни болки.

### **Хепато-билиарни нарушения**

*Много редки*

Синдром на чернодробна синусоидална обструкция, известен още като вено-оклузивна болест на черния дроб или патологични прояви, свързани с такова чернодробно заболяване, включително *peliosis hepatis*, нодуларна регенеративна хиперплазия, перисинусоидална фиброза. Клиничните прояви могат да са с портална хипертония и/или повишаване на трансaminaзите.

### **Нарушения на бъбреците и отделителната система**

*Чести*

Хематурия, дизурия, полакиурия.

*Много редки*

Остра тубулно-интерстициална нефропатия водеща до остра бъбречна недостатъчност.

### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

*Много чести*

Повишена температура<sup>+</sup>, отпадналост, болка, реакции на мястото на приложение<sup>++</sup>.

<sup>+</sup> повишена температура, ригор (тремор) вследствие на инфекция (с или без фебрилна неутропения) или вероятно по имунологичен механизъм.

<sup>++</sup> реакции на мястото на инжектиране включват локална болезненост, зачервяване, оток и тромбоза. Екстравазацията може да доведе до локална болезненост и възпаление, които могат да бъдат тежки и да доведат до усложнения, включително некроза, особено ако оксалиплатин се прилага в периферна вена (вж. точка 4.4).

### **Изследвания**

*Много чести*

Повишаване на чернодробните ензими, повишаване на алкалната фосфатаза, билирубина, лактат дехидрогеназата (LDH), увеличаване на теглото (при адювантна терапия).

*Чести*

Повишено ниво на серумния креатинин, отслабване (при метастатично заболяване).

## **4.9 Предозиране**

Не съществува известен антидот на оксалиплатин. В случай на предозиране може да се очаква влошаване на нежеланите реакции. Трябва да се провежда системно мониториране на хематологичните показатели и да се прилага симптоматично лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични агенти, съединения на платината  
АТС код: L01XA 03

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

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



Оксалиплатин 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. Освен това, оксалиплатин демонстрира *in vitro* и *in vivo* активност в различни резистентни на цисплатин модели.

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

Изучаването на механизма на действие на оксалиплатин въпреки, че не е напълно изяснен, показва, че водните производни (аква-derivати) на оксалиплатин, резултат на неговата биотрансформация, взаимодействат с ДНК и образуват вътре- и между-верижни кръстосани връзки, водещи до нарушена синтеза на ДНК и така обуславят неговия цитотоксичен и антитуморен ефект.

При пациенти с метастатичен колоректален карцином ефикасността на оксалиплатин (85 mg/m<sup>2</sup> на всеки две седмици), комбиниран с 5-флуороурацил/фолиева киселина е установена в три клинични изпитвания:

- При първа линия на терапия, фаза III сравнително проучване с три рамена, рандомизира 420 пациенти да получават 5-FU/FA самостоятелно (LV5FU2, n=210) или комбинация на оксалиплатин с 5-FU/FA (FOLFOX4, n=210).
- При предварително лекувани пациенти, сравнително тринаменно фаза III клинично изпитване, рандомизира 821 пациенти рефрактерни на комбинацията иринотекан + 5-FU/FA да получават или 5-FU/FA самостоятелно (LV5FU2, n=275), оксалиплатин самостоятелно (n=275), или комбинация от оксалиплатин с 5-FU/FA (FOLFOX4, n=271).
- Последно, едно неконтролирано фаза II клинично изпитване включва пациенти, рефрактерни на 5-FU/FA самостоятелно, (LV5FU2), които са били лекувани с комбинацията оксалиплатин и 5-FU/FA (FOLFOX4, n=57).

Двете рандомизирани клинични изпитвания, първа линия на терапия и при предварително лекувани пациенти са показали значително по-висока степен на отговор и продължителна преживяемост без прогресия на заболяването (PFS)/време до прогресия (TTP), в сравнение със самостоятелното приложение на 5-FU/FA (LV5FU2). В изпитването проведено с рефрактерни на терапия, предварително лекувани пациенти, разликата в средната обща преживяемост (OS) между групите с комбинация с оксалиплатин и 5-FU/FA (FOLFOX4) не е била статистически значима.

Степен на отговор оксалиплатин + 5-FU/FA (FOLFOX4) спрямо 5-FU/FA (LV5FU2) самостоятелно

Степен на отговор, % (95% CI) Независимо радиобиологично изследване ITT	5-FU/FA (LV5FU2)	Оксалиплатин + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Оксалиплатин като монотерапия
Първа линия терапия Оценка на отговора на всеки 8 седмици	22 (16-27) P value = 0.0001	49 (42-46)	NA*
Предварително лекувани пациенти (рефрактерни на иринотекан+ 5- FU/FA) оценка на отговора на всеки 6 седмици	0.7 (0.0-2.7) P value < 0.0001	11.1 (7.6-15.5)	1.1 (0.2-3.2)
Предварително лекувани пациенти (рефрактерни на 5-FU/FA) оценка на отговора на всеки 12 седмици	NA*	23 (13-36)	NA*



CI интервал на доверителност  
 5FU 5-fluorouracil  
 FA фолиева киселина  
 ITT Intention to treat  
 \*NA не е приложимо

Среден период без прогресия (PFS)/ средно време до прогресия (TTP) оксалиплатин + 5-FU/FA (FOLFOX4) спрямо 5-FU/FA самостоятелно (LV5FU2)

Средно PFS/TTP, месеци (95% CI) независим радиобиологичен анализ ITT	5-FU/FA (LV5FU2)	оксалиплатин + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Оксалиплатин като монотерапия
Първа линия лечение (PFS)	6.0 (5.5-6.5)	8.2 (7.2-8.8)	NA*
	Log-rank P value = 0.0003		
Предварително лекувани пациенти (рефрактерни на иринотекан+ 5-FU/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 (рефрактерни на 5-FU/FA)	NA*	5.1 (3.1-5.7)	NA*

CI интервал на доверителност  
 5FU 5-fluorouracil  
 FA фолиева киселина  
 ITT Intention to treat  
 \*NA не е приложимо.

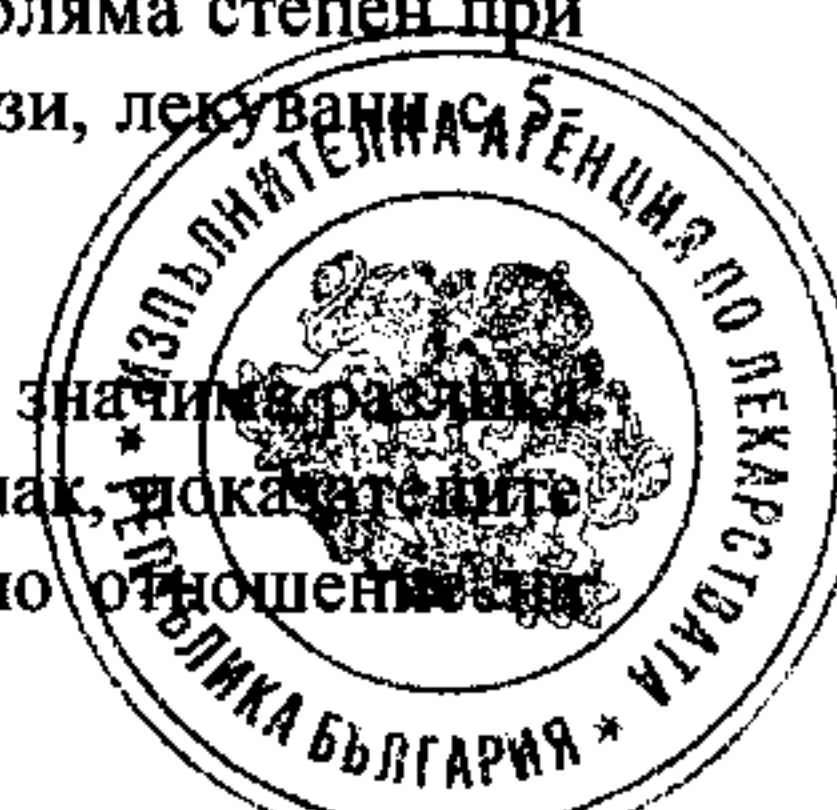
Средни стойности на общата преживяемост (OS) при лечение с оксалиплатин + 5-FU/FA (FOLFOX4) спрямо 5-FU/FA самостоятелно (LV5FU2)

Средна преживяемост OS; месеци (95% CI) ITT анализ	5-FU/FA (LV5FU2)	оксалиплатин+ 5-FU/FA (FOLFOX4)	Оксалиплатин като монотерапия
Първа линия терапия	14.7 (13.0-18.2)	16.2 (14.7-18.2)	NA*
	Log-rank P value = 0.12		
Предварително лекувани пациенти (рефрактерни на иринотекан+ 5-FU/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 (рефрактерни на 5-FU/FA)	NA*	10.8 (9.3-12.8)	NA*

CI интервал на доверителност  
 5FU 5-fluorouracil  
 FA фолиева киселина  
 ITT Intention to treat  
 \*NA не е приложимо

При предварително лекувани пациенти, които са били с изявени симптоми преди началото на терапията, значително подобрение на симптомите е било наблюдавано в по-голяма степен при пациентите лекувани с оксалиплатин и 5-FU/FA (FOLFOX4) в сравнение с тези, лекувани с 5-FU/FA (LV5FU2) самостоятелно (27,7% спрямо 14,6%, p = 0,0033).

При нелекуваните предварително пациенти, не е била намерена статистически значима разлика между двете групи по отношение показателите за качеството на живот. Все пак, показателите за качеството на живот като цяло са били по-добри в контролната група по отношение на



общото състояние и болката, и по-лоши в групата с оксалиплатин по отношение на гадене и повръщане.

При адювантно лечение, сравнителното проучване фаза III MOSAIC рандомизира 2246 пациенти (899 фаза II/Duke B2 и 1347 фаза III/Duke C) с последващо изцяло отстраняване на първоначалния тумор на дебелото черво между 5-FU/FA самостоятелно (LV5FU2), n=1123 (B2/C = 448/675) или комбинация на оксалиплатин и 5-FU/FA (FOLFOX4, n=1123 (B2/C = 451/672).

EFC 3313 3-годишна преживяемост без заболяването (ITT анализ)\* на общата популация

Терапевтично рамо	5-FU/FA (LV5FU2)	Оксалиплатин + 5-FU/FA (FOLFOX4)
Процент 3-годишна преживяемост без заболяване (95% CI)	73.3 (70.6-75.9)	78.7 (76.2-81.1)
Съотношение на риска (95% CI)	0.76 (0.64-0.89)	
Стратифициране на log rank test	P= 0.0008	

\*средно проследяване до 44,2 месеца (всички пациенти са проследени за най-малко 3 години).

Проучването е показало значително общо предимство в 3-годишната преживяемост без заболяване за групата с оксалиплатин и 5-FU/FA в комбинация (FOLFOX4), спрямо 5FU/FA самостоятелно (LV5FU2).

EFC 3313 3-годишна преживяемост без заболяване (ITT анализ)\* в зависимост от стадия на заболяването

Стадий на пациента	фаза II (Duke B2)		Фаза III (Duke C)	
	5-FU/FA (LV5FU2)	Оксалиплатин + 5-FU/FA (FOLFOX4)	5-FU/FA (LV5FU2)	Оксалиплатин + 5-FU/FA (FOLFOX4)
Процент на 3-годишната свободна от болест преживяемост (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 риска (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 са били проследявани най-малко 3 години)

Обща преживяемост (ITT анализ)

По време на анализа на 3-годишния период на преживяемост свободен от заболяване, което било първичната крайна точка на изпитването MOSAIC, 85,1% от пациентите от рамото с оксалиплатин + 5-FU/FA (FOLFOX4) са останали живи, спрямо 83,3% от пациентите с 5-FU/FA (LV5FU2). Това, прехвърлено върху общо намаление на риска от смърт от 10% благоприятно за оксалиплатин + 5-FU/FA (FOLFOX4), не е достигнало статистическа значимост (съотношение на риска = 0,90). Стойностите са били 92,2% спрямо 92,4% за подгрупата във фаза II (Duke B2) (съотношение на риска 1,01) и 80,4% спрямо 78,1% за подгрупата във фаза III (Duke C) (съотношение на риска 0,87) за оксалиплатин + 5-FU/FA (FOLFOX4) и 5-FU/FA (LV5FU2) съответно.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на отделните активни съединения не е била определена. Фармакокинетичните показатели на ултрафилтруемия платин, представляващ смес от всички несвързани, активни и неактивни форми на платин, след двучасова инфузия на оксалиплатин в



доза 130 mg/m<sup>2</sup> на всеки три седмици в продължение на 1 до 5 цикъла и оксалиплатин 85 mg/m<sup>2</sup> на всеки две седмици в продължение на 1 до 3 цикъла са както следва:

Обобщение на фармакокинетичните параметри на платин, изчислени в ултрафилтрат след многократни дози оксалиплатин 85 mg/m<sup>2</sup> всеки две седмици или 130 mg/m<sup>2</sup> всеки три седмици

Доза	C <sup>max</sup> µg/ml	AUC <sub>0-48</sub> µg.h/ml	AUC µg.h/ml	T <sub>1/2α</sub> h	T <sub>1/2β</sub> h	T <sub>1/2γ</sub> h	V <sub>ss</sub> l	CL l/h
85 mg/m <sup>2</sup> средно SD	0.814 0.193	4.19 0.647	4.68 1.40	0.43 0.35	16.8 5.74	391 406	440 199	17.4 6.35
130 mg/m <sup>2</sup> средно SD	1.21 0.10	8.20 2.40	11.9 4.60	0.28 0.06	16.3 2.90	273 19.0	582 261	10.1 3.07

Средните стойности на AUC<sub>0-48</sub>, и C<sub>max</sub> са били определени по време на цикъл 3 (85 mg/m<sup>2</sup>) или цикъл 5 (130 mg/m<sup>2</sup>). Средните стойности на AUC, V<sub>ss</sub>, CL, и CL<sub>RO-48</sub> са били определени при цикъл 1.

Стойностите на C<sub>end</sub>, C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0-48</sub>, V<sub>ss</sub> и CL са били определени по некомпартметален анализ.

T<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub>, и t<sub>1/2γ</sub>, са били определени от компартментален анализ (комбинирано за цикъл 1-3).

В края на една 2-часова инфузия, 15% от приложения платин се намира в системната циркулация, останалите 85% са разпределени в тъканите или са елиминирани с урината. Необратимото свързване с еритроцитите и плазма води до полу-животи в тези матрици близки до естествения кръговрат на еритроцитите и серумния албумин. След приложение на 85 mg/m<sup>2</sup> на всеки две седмици или 130 mg/m<sup>2</sup> на всеки три седмици, не е била установена акумулация в плазмения ултрафилтрат, а стационарно състояние (*steady state*) е било достигнато още в първия цикъл от тази матрица. Интер- и интра-субективната вариабилност като цяло е ниска.

Биотрансформацията *in vitro* се счита, че е резултат от неензимно разграждане и няма доказателства за цитохром P450-медиран метаболизъм на диаминоциклохексановия пръстен (DACH).

Оксалиплатин се подлага на екстензивна биотрансформация в пациентите и в края на 2-часова инфузия не е било установено интактно лекарство в плазмения ултрафилтрат. В системната циркулация в крайния етап, заедно с множество неактивни конюгати са били установени няколко цитотоксични продукта на биотрансформацията, включително монохлоро-, дихлоро и дихидро- DACH платина.

Платин се екскретира главно с урината, с очистване основно в продължение на 48 часа след приложението.

До 5-я ден приблизително 54% от общата приложена доза е била открита в урината, а < 3% в изпражненията.

При бъбречно увреждане, заедно със статистически значимо намаление на обема на разпределение от 330 ± 40,9 до 241 ± 36,1 l е било наблюдавано и значително намаление на клирънса от 17,6 ± 2,18 l/h до 9,95 ± 1,91 l/h. Ефектът на тежкото бъбречно увреждане върху клирънса на платина не е бил оценяван.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Идентифицираните таргетни органи по време на предклинични проучвания при животни (мишки, плъхове, кучета и/или маймуни) за единична или многократна доза са включвали костен мозък, стомашно-чревен тракт, бъбреци, тестиси, нервна система и сърце. Наблюдаваната при животни токсичност върху таргетните органи се състои в



предизвикана от други платина-съдържащи съединения и увреждащи ДНК цитостатици, използвани за лечение на карциноми при хора, с изключение на ефектите по отношение на сърцето. Ефекти върху сърцето са били наблюдавани само при кучета и са включвали електрофизиологични нарушения с летални камерни фибрилации. Счита се, че кардиотоксичността е специфична за кучетата не само защото е била наблюдавана само при този вид, но и защото дози сходни до тези водещи до летална кардиотоксичност при кучета ( $150 \text{ mg/m}^2$ ) са били добре понасяни от хора. Предклиничните проучвания използващи сетивни неврони от плъхове показват, че острите невросензорни симптоми свързани с оксалиплатина могат да включват взаимодействие с волтажните  $\text{Na}^+$  канали.

Оксалиплатин е бил мутагенен и кластогенен при бозайници и е довел до ембриофетална токсичност при плъхове. При плъхове и зайци не са били наблюдавани тератогенни ефекти; все пак това е било само при проучвания с дози до 1/20 от максималната препоръчителна клинична доза базирана на телесната повърхност. Счита се, че оксалиплатин е вероятен карциноген въпреки, че не са били провеждани проучвания за канцерогенност.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат (45 mg/ml)  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

Разреденият лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в същия инфузионен сак или същата инфузионна система. В точка 6.6 са описани указанията за едновременно приложение на оксалиплатин и фолиева киселина, като се използва У-образна система.

- Да НЕ се смесва с алкални лекарствени продукти или разтвори и особено с 5-флуороурацил (5-FU), фолиева киселина, продукти съдържащи трометамол като помощно вещество и соли на трометалола като други активни вещества. Алкалните лекарствени продукти или разтвори ще повлияят стабилността на оксалиплатин.
- ДА НЕ се разрежда за инфузия с физиологичен разтвор или разтвори, съдържащи хлориди (включително калциев, калиев или натриев хлорид).
- ДА НЕ се смесва с други лекарства в същия инфузионен сак или система (вж. точка 6.6 за указания по отношение едновременното приложение с фолиева киселина).
- ДА НЕ се използват изделия за прилагането му, ако съдържат алуминий.

### 6.3 Срок на годност

*Флакон преди отваряне*  
2 години.

*Стабилност по време на употреба*

След разреждане в 5% разтвор на глюкоза, химичната и физична стабилност на продукта е била установена за 24 часа при 2-8°C и за 6 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка приготвения инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно.

Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не би трябвало да надхвърлят 24 часа при 2-8°C, освен ако разреждането не е било проведено при контролирани и валидирани асептични условия.



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

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение. Флаконът да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

#### **6.5 Данни за опаковката**

1 флакон от безцветно стъкло тип I с 4 ml концентрат, с бромбутилова гумена запушалка, алуминиева обкатка и полипропиленова отчупваща се капачка.

1 флакон от безцветно стъкло тип I с 10 ml концентрат, с бромбутилова гумена запушалка, алуминиева обкатка и полипропиленова отчупваща се капачка.

1 флакон от безцветно стъкло тип I с 20 ml концентрат, с бромбутилова гумена запушалка, алуминиева обкатка и полипропиленова отчупваща се капачка.

1 флакон от безцветно стъкло тип I с 40 ml концентрат, с бромбутилова гумена запушалка, алуминиева обкатка и полипропиленова отчупваща се капачка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Както и при другите потенциално токсични съединения, когато се работи и приготвят разтвори на оксалиплатин е необходима предпазливост.

##### Указания за работа

Работата с този цитостатичен продукт от страна на сестринския или лекарски персонал изисква всички предпазни мерки, гарантиращи защита на работещия и неговото обкръжение.

Приготвянето на инжекционни разтвори на цитостатици трябва да става от специално обучен персонал с познания за използваните лекарства, в условия гарантиращи защита на околната среда и главно защита на персонала работещ с лекарствата. Това налага зоната за приготвяне да бъде специално предназначена за тази цел. В тази зона е забранено да се пуши, да се яде или пие.

Персоналът трябва да бъде екипиран с подходящи материали за работа, престилки с изключително дълги ръкави, защитни маски, шапки, предпазни очила, стерилни ръкавици за еднократна употреба, предпазна покривка за работната повърхност, контейнери и чували за събиране на отпадъци.

Екскретите и повърнатите материи трябва да се почистват предпазливо.

Бременните жени трябва да са предупредени да избягват какъвто и да е контакт с цитостатици.

Всяка опаковка с нарушена цялост трябва да се обработва със същата предпазливост и да се счита като замърсен отпадък. Тези отпадъци трябва да бъдат изгоряни в подходящо обозначени твърди контейнери. Вижте по-долу в раздел "Унищожаване".

Ако оксалиплатин, концентрата за инфузионен разтвор или самия инфузионен разтвор са били в контакт с кожата, веднага измийте внимателно с вода.

Ако оксалиплатин, концентрата за инфузионен разтвор или самия инфузионен разтвор са били в контакт с лигавиците, веднага измийте внимателно с вода.

#### **Специални предпазни мерки при приложение**





- НЕ използвайте изделия за приложение, които съдържат алумини
- НЕ прилагайте неразреде
- Разреждайте САМО с 5% разтвор на глюкоза. ДА НЕ се разрежда с физиологичен разтвор или разтвори, съдържащи хлорид
- ДА НЕ се смесва с каквито и да са други лекарствени продукти в един и същ сак или система за инфузия.
- ДА НЕ се смесва с алкални лекарствени продукти или разтвори, главно 5-флуороурацил (5-FU), фолиева киселина, препарати съдържащи трометамол като помощно вещество и соли на трометамола на друго активно вещество. Алкалните лекарствени продукти или разтвори биха се отразили неблагоприятно на стабилността на оксалиплатин.

#### Указания за употреба с фолиева киселина (калциев фолинат или натриев фолинат)

Оксалиплатин 85 mg/m<sup>2</sup> IV разреден в 250 до 500 ml на 5% разтвор на глюкоза може да бъде прилаган едновременно с фолиева киселина като интравенозна инфузия за период от 2 до 6 часа, като се използва Y-образна система, която е поставена непосредствено до мястото на приложението. Тези два лекарствени продукта не трябва да се комбинират в един и същ инфузионен сак. Фолиевата киселина не трябва да съдържа трометамол като помощно вещество и трябва да се разрежда като се използва изотоничен инфузионен разтвор, като 5% разтвор на глюкоза, но НЕ и разтвори на натриев хлорид, хлорид-съдържащи разтвори или алкални разтвори.

#### Указания за употреба с 5-флуороурацил (5-FU)

Оксалиплатин трябва винаги да се прилага преди флуоропиримидини (напр. 5-флуороурацил (5-FU)). Винаги промивайте системата след приложение на оксалиплатин и само след това може да се приложи 5-флуороурацил.

#### Концентрат за инфузионен разтвор

Огледайте преди употреба. Трябва да се използват само бистри разтвори без видими частици.

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба. Всеки неизползвани разтвор трябва да бъде изхвърлен.

#### Разреждане за инфузионен разтвор

Изтеглете необходимото количество от разтвора от флакона и след това го разреждете с 250 ml до 500 ml 5% глюкозен разтвор до постигане на концентрация на оксалиплатин между 0,2 mg/ml и 0,7 mg/ml. Концентрациите, при които е доказана химичната и физична стабилност на разтвора са в диапазона между 0,2 mg/ml до 2,0 mg/ml.

Прилага се като интравенозна инфузия.

След разреждане в 5% разтвор на глюкоза, химичната и физична стабилност на продукта е била установена за 24 часа при 2-8°C и за 6 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка приготвения инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно.

Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не би трябвало да надхвърлят 24 часа при 2-8°C, освен ако разреждането не е било проведено при контролирани и валидирани асептични условия.

Да се огледа преди употреба. Трябва да се използват само бистри разтвори без видими частици.



Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба. Всеки неизползвани разтвор трябва да бъде изхвърлен.

НИКОГА не използвайте натриев хлорид или хлорид-съдържащи разтвори за разреждане.

Съвместимостта на оксалиплатин инфузионен разтвор е бил изпитана с приложения PVC набор за приложение.

### Инфузия

Приложението на оксалиплатин не налага предварителна хидратация на пациента.

Оксалиплатин разреден в 250 до 500 ml 5% глюкозен разтвор до концентрация не по-ниска от 0,2 mg/ml, трябва да се влива през периферна или централна вена в продължение на 2 до 6 часа. Когато оксалиплатин се прилага заедно с 5-флуороурацил, инфузията с оксалиплатин трябва да предшества тази с 5-флуороурацил;

### Унищожаване

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него, както и всички материали използвани за разреждане и приложение трябва да се изхвърлят в съответствие с болничните стандартни процедури, приложими за цитостатици и в съответствие с местните изисквания във връзка с унищожаването на опасни отпадъци.

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

Тева Фармасютикалс България ЕООД  
ул. "Н.В.Гогол" № 15, ет.1,  
1124 София  
България

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

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

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

Септември 2007 г.

