

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oxaliplatino Pfizer 5 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E-QUANTITATIVA

Un ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 5 mg di oxaliplatino.

10 ml di concentrato per soluzione per infusione contengono 50 mg di oxaliplatino

20 ml di concentrato per soluzione per infusione contengono 100 mg di oxaliplatino

40 ml di concentrato per soluzione per infusione contengono 200 mg di oxaliplatino

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione trasparente e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'oxaliplatino in associazione con 5-fluorouracile (5-FU) e acido folinico (FA) è indicato per il:

- trattamento adiuvante del tumore al colon stadio III (C di Duke) dopo resezione completa del tumore primario;
- trattamento del tumore coloretale metastatico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La preparazione delle soluzioni iniettabili di farmaci citotossici deve essere eseguita da personale specializzato appositamente formato che abbia conoscenza del prodotto medicinale, in condizioni tali da garantire l'integrità del prodotto medicinale, la protezione dell'ambiente e in particolare la protezione del personale che manipola i farmaci, conformemente alle direttive ospedaliere. È necessaria una zona riservata per tale scopo. In questi locali è vietato fumare, mangiare o bere (vedere paragrafo 6.6).

Posologia

RISERVATO AGLI ADULTI

La dose raccomandata di oxaliplatino come trattamento adiuvante è di 85 mg/m² ripetuta ogni 2 settimane per 12 cicli (6 mesi), per via endovenosa.

La dose raccomandata di oxaliplatino nel trattamento del tumore coloretale metastatico è di 85 mg/m² ripetuta ogni 2 settimane, per via endovenosa fino a progressione della malattia o tossicità non accettabile.

La dose deve essere modificata in funzione della tollerabilità (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di oxaliplatino deve precedere sempre quella delle fluoropirimidine – ad es. 5-fluorouracile.

L'oxaliplatino è somministrato in infusione endovenosa della durata di 2-6 ore, in 250-500 ml di una soluzione glucosata al 5% (50 mg/ml) per ottenere una concentrazione compresa tra 0,2 mg/ml e 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml rappresenta la concentrazione massima nella pratica clinica per una dose di oxaliplatino di 85 mg/m².

L'oxaliplatino è stato utilizzato prevalentemente in regimi di associazione con l'infusione continua di 5-fluorouracile. Per il trattamento ogni due settimane, sono stati usati dosaggi di 5-fluorouracile che hanno associato bolo e infusione continua.

Popolazioni speciali

-Danno renale:

Oxaliplatino non deve essere somministrato a pazienti con grave danno renale (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Nei pazienti con danno renale da lieve a moderato, la dose raccomandata di oxaliplatino è di 85 mg/m² (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

-Compromissione epatica:

Negli studi di fase I che includevano pazienti con diversi gradi di compromissione della funzione epatica, la frequenza e la gravità delle malattie epatobiliari sembravano correlate al progredire della malattia e all'alterazione dei valori basali del test di funzionalità epatica. Durante lo sviluppo clinico, non è stato necessario alcun aggiustamento specifico della dose per i pazienti con test della funzionalità epatica anormale.

-Soggetti anziani:

Non si è osservato alcun aumento di tossicità grave quando l'oxaliplatino è stato usato da solo o in associazione a 5-fluorouracile, nei pazienti con più di 65 anni. Di conseguenza, non è richiesto nessun adattamento specifico della dose per i pazienti anziani.

Pazienti in età pediatrica:

Non ci sono dati rilevanti relativi all'uso di oxaliplatino nei bambini. L'efficacia di oxaliplatino come agente singolo nelle popolazioni pediatriche con tumori solidi non è stata stabilita (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

L'oxaliplatino è somministrato per infusione endovenosa.

La somministrazione di oxaliplatino non richiede iperidratazione.

L'infusione di oxaliplatino, diluito in 250-500 ml di soluzione glucosata al 5% (50 mg/ml) così da ottenere una concentrazione non inferiore a 0,2 mg/ml, deve essere effettuata per via venosa centrale o per via venosa periferica per una durata di 2-6 ore. L'infusione di oxaliplatino deve precedere sempre quella di 5-fluorouracile.

In caso di stravasamento, la somministrazione deve essere interrotta immediatamente.

Istruzioni per l'uso:

L'oxaliplatino deve essere diluito prima dell'uso. Per diluire la soluzione concentrata di soluzione per infusione, utilizzare solo glucosio 5% (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

L'oxaliplatino è controindicato nei pazienti:

- con precedenti noti di ipersensibilità all'oxaliplatino o ai suoi eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- che stanno allattando al seno
- che presentano mielosoppressione antecedente all'inizio del primo ciclo, evidenziata in condizioni basali da neutrofili $<2 \times 10^9/l$ e/o conta piastrinica $<100 \times 10^9/l$
- che lamentano neuropatia sensoriale periferica con incapacità funzionale antecedente al primo ciclo
- con funzionalità renale gravemente compromessa (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafo 5.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di oxaliplatino deve essere riservato ai reparti specializzati di oncologia e la sua somministrazione deve avvenire sotto il controllo di un medico oncologo qualificato.

Danno renale

I pazienti con danno renale di grado da lieve a moderato devono essere attentamente monitorati per reazioni avverse e la dose deve essere modificata in base alla tossicità (vedere paragrafo 5.2).

Reazioni di ipersensibilità

Un monitoraggio particolarmente attento deve essere garantito per i pazienti con anamnesi di manifestazioni allergiche ad altri medicinali contenenti derivati del platino. In caso di comparsa di manifestazioni anafilattiche, l'infusione deve essere immediatamente interrotta e deve essere iniziato un trattamento sintomatico appropriato. In questi pazienti è controindicata una nuova somministrazione di oxaliplatino. Sono state riportate reazioni crociate, talvolta fatali, con tutti i composti del platino.

Stravaso

In caso di stravaso di oxaliplatino, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e si deve iniziare un trattamento sintomatico locale.

Sintomatologia neurologica

La neurotossicità da oxaliplatino deve essere monitorata attentamente, in particolare nelle associazioni con farmaci che presentano una specifica tossicità neurologica. Un esame neurologico deve essere effettuato prima di ogni somministrazione e periodicamente in seguito.

Nei pazienti che presentano disestesia laringofaringea acuta (vedere paragrafo 4.8), durante o nelle ore che seguono l'infusione di due ore, la somministrazione successiva di oxaliplatino deve essere effettuata in sei ore.

Neuropatia periferica

In caso di comparsa di sintomi neurologici (parestesie, disestesie), la dose di oxaliplatino deve essere aggiustata in funzione della durata e della gravità di questi sintomi, con le seguenti raccomandazioni:

-nel caso in cui i sintomi durino più di 7 giorni e siano dolorosi, la dose di oxaliplatino per il trattamento successivo deve essere ridotta da 85 a 65 mg/m² (quando viene utilizzato nel tumore coloretale metastatico) o a 75 mg/m² (quando viene utilizzato come adiuvante);

-se le parestesie, senza disturbo funzionale, persistono fino all'inizio del ciclo seguente, la dose di oxaliplatino deve essere ridotta da 85 a 65 mg/m² (quando viene utilizzato nel tumore coloretale metastatico) o a 75 mg/m² (quando viene utilizzato come adiuvante);

-nel caso in cui le parestesie con disturbo funzionale persistano fino all'inizio del ciclo seguente, il trattamento deve essere interrotto;

-nel caso in cui si constati un miglioramento dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento, se ne può considerare la ripresa.

Il paziente deve essere informato del rischio di sintomi persistenti di neuropatia sensoriale periferica dopo la fine del trattamento. Parestesie localizzate moderate o parestesie che possono interferire con le attività funzionali possono persistere fino a 3 anni dopo la fine del trattamento nel caso di utilizzazione come adiuvante.

Sindrome da Leucoencefalopatia Posteriore Reversibile (RPLS)

Casi di Sindrome da Leucoencefalopatia Posteriore Reversibile (RPLS anche nota come PRES, Sindrome da Encefalopatia Posteriore Reversibile) sono stati segnalati in pazienti trattati con oxaliplatino in chemioterapia di combinazione. RPLS è una condizione neurologica rara, reversibile, con evoluzione rapida che può comprendere convulsioni, ipertensione, cefalea, confusione, cecità, e altri disturbi visivi e neurologici (vedere paragrafo 4.8). La diagnosi di RPLS si basa sulla conferma da immagini del cervello, preferibilmente MRI (Immagini da Risonanza Magnetica).

Nausea, vomito, diarrea, disidratazione e tossicità ematologica

Le manifestazioni di tossicità gastrointestinale, quali nausea e vomito, giustificano un trattamento antiemetico profilattico e/o terapeutico (vedere paragrafo 4.8).

Diarrea/vomito di grado severo possono causare disidratazione, ileo paralitico, ostruzione intestinale, ipokaliemia, acidosi metabolica e insufficienza renale, in particolare in caso di somministrazione concomitante di oxaliplatino e di 5-fluorouracile.

Durante il trattamento con oxaliplatino sono stati riportati casi di ischemia intestinale, inclusi esiti fatali. In caso di ischemia intestinale, il trattamento con oxaliplatino deve essere interrotto e misure opportune devono essere messe in atto (vedere paragrafo 4.8).

In caso di tossicità ematologica (neutrofili $<1,5 \times 10^9/l$ oppure piastrine $<50 \times 10^9/l$), ritardare il ciclo seguente di terapia fino al ritorno a valori accettabili. Eseguire un emocromo con formula leucocitaria prima di iniziare il trattamento con oxaliplatino e prima di ogni nuovo ciclo.

I pazienti devono essere informati in modo adeguato riguardo il rischio di diarrea/vomito, mucositi/stomatiti e neutropenia dopo somministrazione di oxaliplatino/5-fluorouracile in modo da poter contattare con urgenza il proprio medico per un adeguato trattamento. Se si verificano mucositi/stomatiti con o senza neutropenia, il trattamento successivo deve essere rimandato fino a che si ha un miglioramento delle mucositi/stomatiti che diventano di grado 1 o meno e/o fino a che la conta dei neutrofili non sia $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Nelle associazioni di oxaliplatino e di 5-fluorouracile (con o senza acido folinico), bisogna comunque effettuare l'usuale aggiustamento di dose in relazione alla tossicità del 5-fluorouracile.

In caso di comparsa di diarrea di grado 4, di neutropenia di grado 3 o 4 (neutrofili $<1,0 \times 10^9/l$), di neutropenia febbrile (febbre di origine sconosciuta senza un'infezione documentata clinicamente o microbiologicamente con una conta assoluta dei neutrofili $<1,0 \times 10^9/l$, una temperatura superiore ai $38,3^\circ\text{C}$ in una singola misurazione o una temperatura costante confermata superiore ai 38°C per più di un'ora), o di trombocitopenia di grado 3 o 4 (piastrine $<50 \times 10^9/l$), bisogna ridurre la dose di oxaliplatino da 85 a 65 mg/m^2 (quando viene utilizzato nel tumore coloretale metastatico) o a 75 mg/m^2 (quando viene utilizzato come adiuvante), in aggiunta alla riduzione della dose di 5-fluorouracile.

Reazioni polmonari

In caso di sintomi respiratori inspiegabili, quali tosse non produttiva, dispnea, crepitii o infiltrati polmonari radiologici, si deve interrompere il trattamento con oxaliplatino fino a quando ulteriori indagini polmonari escludano una malattia polmonare interstiziale oppure la fibrosi polmonare (vedere paragrafo 4.8).

Patologie del sangue

La sindrome emolitica-uremica (SEU) è un effetto indesiderato che può causare la morte (frequenza non nota). Il trattamento con oxaliplatino deve essere interrotto ai primi segni di anemia emolitica microangiopatica, come una rapida diminuzione dell'emoglobina in concomitanza a trombocitopenia, innalzamento della bilirubina sierica, della creatinina sierica, dell'urea del sangue o delle LDH. L'insufficienza renale può non essere reversibile con la sospensione della terapia e può essere necessaria la dialisi.

In associazione al trattamento con oxaliplatino è stata riportata coagulazione intravascolare disseminata (DIC), inclusi esiti fatali.

Nel caso in cui la DIC sia stata diagnosticata, il trattamento con oxaliplatino deve essere interrotto, e deve essere instaurato un adeguato trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Prolungamento dell'intervallo QT

Il prolungamento dell'intervallo QT può indurre un aumentato rischio di sviluppare aritmia ventricolare, comprese le torsioni di punta, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.8). L'intervallo QT deve essere attentamente monitorato su base regolare prima e dopo la somministrazione di oxaliplatino. Si deve prestare cautela in pazienti con storia o predisposizione per il prolungamento dell'intervallo QT, in quei pazienti che stanno assumendo medicinali noti per prolungare l'intervallo QT, e in quelli con alterazioni elettrolitiche come ipokalemia, ipocalcemia o ipomagnesiemia. In caso di prolungamento dell'intervallo QT, il trattamento con oxaliplatino deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.5 e 4.8).

Rabdomiolisi

È stata riportata rabdomiolisi, inclusi esiti fatali, in pazienti trattati con oxaliplatino. In caso di dolore muscolare e gonfiore, in associazione a debolezza, febbre o urine scure, il trattamento con oxaliplatino deve essere interrotto. Se viene confermata la diagnosi di rabdomiolisi, devono essere messe in atto misure opportune. Si raccomanda cautela se medicinali associati a rabdomiolisi sono somministrati in concomitanza con l'oxaliplatino (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Ulcera gastrointestinale/emorragia gastrointestinale e perforazione

Il trattamento con oxaliplatino può causare ulcera gastrointestinale e potenziali complicanze, come emorragia e perforazione di ulcera duodenale, che possono essere fatali. In caso di ulcera duodenale il trattamento con oxaliplatino deve essere sospeso e devono essere messe in atto opportune misure (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni epatiche

In caso di valori della funzionalità epatica al di fuori della norma o di ipertensione portale, che chiaramente non dipendono dalle metastasi epatiche, è opportuno considerare i rari casi di malattie vascolari epatiche indotte dal farmaco.

Gravidanza

Per l'uso in donne in gravidanza vedere paragrafo 4.6.

Fertilità

Negli studi preclinici con oxaliplatino sono stati osservati effetti genotossici. Quindi si devono informare i pazienti maschi trattati con oxaliplatino di non concepire un figlio durante il trattamento e fino a sei mesi dopo la fine del trattamento e di chiedere un parere riguardo alla conservazione di liquido seminale prima del trattamento poiché oxaliplatino può portare a sterilità che può essere irreversibile.

Le donne devono evitare la gravidanza durante il trattamento con oxaliplatino e devono usare un efficace metodo contraccettivo (vedere paragrafo 4.6).

Quando oxaliplatino è somministrato per via intraperitoneale (via di somministrazione off label) può verificarsi emorragia peritoneale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non si è osservata nessuna modifica del livello di esposizione al 5-fluorouracile nei pazienti che hanno ricevuto un'unica dose di 85 mg/m² di oxaliplatino immediatamente prima della somministrazione di 5-fluorouracile.

In vitro, non si è osservato nessuno spiazzamento significativo del legame proteico di oxaliplatino con i seguenti farmaci: eritromicina, salicilati, granisetron, paclitaxel, e sodio valproato.

Si raccomanda cautela quando il trattamento con oxaliplatino viene somministrato in concomitanza con altri medicinali noti per causare il prolungamento dell'intervallo QT. In caso di associazione con questi medicinali, l'intervallo QT deve essere attentamente monitorato (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda cautela quando il trattamento con oxaliplatino è somministrato in concomitanza con altri medicinali noti per essere associati a raddomiosiosi (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono finora disponibili informazioni sulla sicurezza d'impiego di oxaliplatino in gravidanza. In studi sugli animali si è osservata tossicità riproduttiva. Di conseguenza oxaliplatino non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi.

L'uso di oxaliplatino deve essere preso in considerazione solo con il consenso della paziente e dopo averla informata in modo adeguato sul rischio per il feto.

Devono essere utilizzati metodi contraccettivi appropriati durante e dopo la fine della terapia, per le donne fino a 4 mesi dopo la fine della terapia e fino a 6 mesi dopo per gli uomini.

Non è stata studiata l'escrezione nel latte materno. L'allattamento al seno con latte materno è controindicato durante la terapia con oxaliplatino. Oxaliplatino può avere un effetto anti-fertilità (vedere paragrafo 4.4).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare e di operare macchinari. Tuttavia, il trattamento con oxaliplatino implica un maggiore rischio di giramento di testa, nausea e vomito ed altri sintomi neurologici che influenzano l'andatura e l'equilibrio, e ciò può influenzare in maniera lieve o moderata la capacità di guida o di operare macchinari.

Alterazioni della visione, in particolare la perdita transitoria della visione (reversibile dopo sospensione della terapia), possono influenzare la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari. I pazienti devono pertanto essere informati riguardo il potenziale effetto di questi eventi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più frequenti dell'oxaliplatino somministrato in combinazione con 5-fluorouracile/acido folinico (5-FU/FA) sono stati a livello gastrointestinale (diarrea, nausea, vomito e mucositi), a livello ematologico (neutropenia, trombocitopenia) e neurologico (neuropatia sensoriale periferica acuta e da accumulo di dosi). Nell'insieme, questi eventi avversi sono stati più frequenti e gravi con l'associazione oxaliplatino e 5-FU/FA piuttosto che per 5-FU/FA da soli.

Le frequenze riportate nella tabella seguente derivano da studi clinici in cui l'oxaliplatino è stato utilizzato nel tumore coloretale metastatico e come adiuvante (che includono rispettivamente 416 e 1108 pazienti trattati con oxaliplatino+5-FU/FA) e da segnalazioni successive all'immissione in commercio.

In questa tabella le frequenze sono definite usando la convenzione seguente: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$), non comuni ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), molto rari ($\leq 1/10000$) non note (non quantificabili dai dati disponibili).

Maggiori dettagli sono forniti al termine della tabella.

Agenzia Italiana del Farmaco

Infezioni e infestazioni*	
Molto comune	Infezione
Comune	Rinite, Infezioni del tratto respiratorio superiore, Sepsis neutropenica
Patologie del sistema emolinfopoietico*	
Molto comune	Anemia, Neutropenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Linfopenia
Comune	Neutropenia febbrile
Raro	Trombocitopenia immunoallergica, Anemia emolitica, Coagulazione intravasale disseminata (DIC), comprende casi fatali ²
Non noto ¹	Sindrome uremica emolitica, Pancitopenia autoimmune
Disturbi del sistema immunitario*	
Molto comune	Allergia/reazione allergica ³
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Anoressia, Iperglicemia, Ipotassemia, Ipernatremia
Comune	Disidratazione, Ipocalcemia
Non comune	Acidosi metabolica
Disturbi psichiatrici	
Comune	Depressione, Insonnia
Non comune	Nervosismo
Patologie del sistema nervoso*	
Molto comune	Neuropatia sensoriale periferica, Disturbi sensoriali, Disgeusia, Cefalea
Comune	Capogiri, Nevrite motoria, Meningismo
Raro	Disartria, Sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS o PRES) ²
Non noto ¹	Convulsioni
Patologie dell'occhio	
Comune	Congiuntivite, Disturbi visivi
Raro	Riduzione transitoria dell'acuità visiva, Difetti al campo visivo, Neurite ottica, Perdita transitoria della visione, reversibile dopo sospensione della terapia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Ototossicità
Raro	Sordità
Patologie cardiache	
Non noto ¹	Prolungamento dell'intervallo QT ⁴
Patologie vascolari	
Comune	Emorragia, Vampate, Trombosi venosa profonda, Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	Dispnea, Tosse, Epistassi
Comune	Singhiozzo, Embolia polmonare
Raro	Malattia interstiziale al polmone, talvolta fatale, Fibrosi polmonare ²
Non noto ¹	Laringospasmo
Patologie gastrointestinali*	
Molto comune	Nausea, Diarrea, Vomito, Stomatite/mucosite, Dolore addominale, Stipsi
Comune	Dispepsia, Reflusso gastroesofageo, Emorragia rettale, Emorragia gastrointestinale
Non comune	Ileo, Ostruzione intestinale
Raro	Colite compresa diarrea da <i>Clostridium difficile</i> , Pancreatite
Non noto ¹	Ischemia intestinale, comprende casi fatali ² , Ulcera gastrointestinale e perforazione talvolta fatale ²
Patologie epato-biliari	
Molto comune	Aumento degli enzimi epatici, Aumento della bilirubina ematica
Molto raro	Sindrome sinusoidale ostruttiva epatica (anche nota come malattia veno-occlusiva del fegato) ⁵
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Alterazioni della cute, Alopecia
Comune	Esfoliazione della cute (cioè sindrome mano e piede), Eruzione cutanea eritematosa, Eruzione cutanea Iperidrosi, Alterazioni delle unghie
Non nota ¹	Vasculite da ipersensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Dolore alla schiena

Patologie del sistema emolinfopoietico

Incidenza per paziente (%), e per grado

Oxaliplatino e 5FU/FA 85 mg/m² ogni 2 settimane	Setting metastatico			Setting adiuvante		
	Tutti i gradi	Gr 3	Gr 4	Tutti i gradi	Gr 3	Gr 4
Anemia	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropenia	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocitopenia	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Neutropenia febbrile	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Sepsi neutropenica	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Disturbi del sistema immunitario

Incidenza delle reazioni allergiche per paziente (%), per grado

Oxaliplatino e 5FU/FA 85 mg/m² ogni 2 settimane	Setting metastatico			Setting adiuvante		
	Tutti i gradi	Gr. 3	Gr. 4	Tutti i gradi	Gr. 3	Gr. 4
Reazioni allergiche / Allergia	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Patologie del sistema nervoso:

La tossicità dose-limitante dell'oxaliplatino è di tipo neurologico. Si tratta di una neuropatia sensoriale periferica caratterizzata da disestesie e/o parestesie delle estremità accompagnate o meno da crampi, spesso scatenate dal freddo. Questi sintomi si verificano in oltre il 95% dei pazienti trattati. La durata di questi sintomi, che usualmente regrediscono tra un ciclo e l'altro, aumenta con il numero dei cicli di trattamento.

La comparsa di dolore e/o di un disturbo funzionale indicano, in funzione della durata dei sintomi, la necessità di modificare il dosaggio e/o addirittura di interrompere il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Il disturbo funzionale comprende difficoltà nell'esecuzione dei movimenti fini ed è una possibile conseguenza della compromissione sensoriale. Il rischio di comparsa di sintomatologia persistente è circa del 10% per una dose complessiva di 850 mg/m² (10 cicli) e del 20% per una dose complessiva di 1020 mg/m² (12 cicli).

Nella maggioranza dei casi, la sintomatologia neurologica migliora oppure si ha un recupero totale interrompendo il trattamento. Nel gruppo adiuvante del tumore del colon-retto, 6 mesi dopo il completamento del trattamento, l'87% dei pazienti non riportava alcuna sintomatologia lieve. Nei controlli fino a 3 anni dopo, circa il 3% dei pazienti lamentavano o parestesie localizzate persistenti di lieve intensità (2,3%) oppure parestesie che potevano interferire con le attività funzionali (0,5%).

Sono state riportate reazioni neurosensoriali acute (vedere paragrafo 5.3). Queste reazioni insorgono entro alcune ore dalla somministrazione e spesso sono scatenate dall'esposizione al freddo. Normalmente si possono manifestare come parestesie transitorie, disestesia e ipoestesia. Una sindrome acuta di disestesia faringolaringea si manifesta nell'1-2% dei pazienti, ed è caratterizzata da sensazioni soggettive di disfagia o dispnea/sensazione di soffocamento, senza evidenze oggettive di turbe respiratorie (senza cianosi o ipossia) o di laringospasmo o broncospasmo (senza stridore o sibilo). Sebbene in questi casi siano stati somministrati antistaminici e broncodilatatori, anche senza trattamento i sintomi sono rapidamente reversibili. Il prolungamento della durata dell'infusione facilita la riduzione dell'incidenza di questi

sintomi (vedere paragrafo 4.4). Gli altri sintomi riportati occasionalmente comprendono spasmi della mandibola/spasmi muscolari/contrazioni involontarie muscolari/contrazione muscolare brusca/mioclono, coordinamento anomalo/andatura anomala/atassia/disturbi del portamento, costrizione alla gola o al torace/pressione/fastidio/dolore. In aggiunta, disfunzioni del nervo cranico possono essere associate agli eventi sopra menzionati oppure manifestarsi come eventi isolati come ptosi, diplopia, afonia/disfonia, stridore della voce, a volte descritta come paralisi delle corde vocali, sensazione anomala alla lingua o disartria, a volte descritta come afasia, nevralgia del trigemino/dolore facciale/dolore oculare, ridotta acutezza visiva, disturbi del campo visivo.

Durante la terapia con oxaliplatino sono stati segnalati altri sintomi neurologici come disartria, perdita del riflesso tendineo profondo e segno di Lhermitte. Sono stati segnalati casi isolati di neurite ottica.

Patologie gastrointestinali

Incidenza per paziente (%), per grado

Oxaliplatino e 5FU/FA 85 mg/m² Ogni 2 settimane	<u>Setting metastatico</u>			<u>Setting adiuvante</u>		
	Tutti i gradi	Gr. 3	Gr. 4	Tutti i gradi	Gr. 3	Gr. 4
Nausea	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Diarrea	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Vomito	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mucosite / Stomatite	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Sono indicati profilassi e/o trattamento con agenti antiemetici potenti.

Diarrea/vomito gravi possono causare disidratazione, ileo paralitico, ostruzione intestinale, ipokalemia, acidosi metabolica e danno renale, in particolare in caso di somministrazione concomitante di oxaliplatino e 5 fluorouracile (5 FU) (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale stesso. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse..>

4.9 Sovradosaggio

Non esistono antidoti noti contro l'oxaliplatino.

Sintomi

In caso di sovradosaggio, ci si può aspettare un'esacerbazione degli effetti indesiderati.

Gestione

Si deve iniziare il monitoraggio dei parametri ematologici e iniziare un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: altri agenti antineoplastici, composti del platino.

Codice ATC: L01XA 03

L'oxaliplatino è un farmaco antineoplastico, appartenente ad una nuova classe di composti del platino in cui l'atomo di platino forma un complesso con l'1,2-diaminocicloesano ("DACH") e un gruppo ossalato.

L'oxaliplatino è un enantiomero unico, il Cis-[ossalato (trans-1-1,2-DACH) platino].

L'oxaliplatino presenta un ampio spettro di citotossicità *in vitro* e di attività antitumorale *in vivo* in diversi sistemi di modelli tumorali, compresi i modelli di cancro coloretale umano. L'oxaliplatino dimostra attività, *in vivo* e *in vitro*, anche in vari modelli resistenti al cisplatino.

In vivo e *in vitro* è stata messa in evidenza un'azione citotossica sinergica con il 5-fluorouracile.

Meccanismo d'azione

Gli studi sul meccanismo d'azione dell'oxaliplatino, anche se non completamente chiarito, mostrano che i derivati idrati ottenuti dalla biotrasformazione dell'oxaliplatino interagiscono con il DNA per formare dei legami crociati intra- e inter-catene che portano ad una interruzione della sintesi del DNA, con conseguente attività citotossica e antitumorale.

In pazienti con tumore coloretale metastatico, l'efficacia dell'oxaliplatino (85 mg/m² ogni 2 settimane) in combinazione con il 5-fluorouracile/acido folinico è riportata in tre studi clinici:

- nel trattamento di prima linea, lo studio comparativo di due braccia di fase III, EFC2962, ha randomizzato i pazienti in due gruppi di trattamento: 5-fluorouracile/acido folinico da soli (LV5FU2, N=210) oppure l'associazione di oxaliplatino con 5-fluorouracile/acido folinico (FOLFOX4, N=210).

- In pazienti pretrattati, lo studio comparativo di 3 braccia EFC4584, in cui i pazienti refrattari all'associazione irinotecan (CT-11) + 5-fluorouracile/acido folinico sono stati randomizzati in tre gruppi di trattamento: 5-fluorouracile/acido folinico (LV5FU2, N=275), oxaliplatino come singolo agente (N=275), o oxaliplatino in combinazione con 5-fluorouracile/acido folinico (FOLFOX4, N=271).

- Infine, lo studio di fase II non controllato EFC2964, ha incluso pazienti refrattari al 5-fluorouracile/acido folinico da soli, che sono stati trattati con oxaliplatino in combinazione con 5-fluorouracile/acido folinico (FOLFOX4, N=57).

Efficacia e sicurezza clinica

I due studi clinici randomizzati, EFC2962 terapia di prima linea e EFC4584 pazienti pretrattati, hanno dimostrato una percentuale di risposta significativamente più alta e un prolungamento del rapporto sopravvivenza libera da progressione (PFS)/tempo di progressione (TTP) rispetto al trattamento con 5-fluorouracile/acido folinico da soli. Nello studio EFC4584 effettuato nei pazienti pretrattati refrattari, la differenza in termini di sopravvivenza mediana totale (OS) rispetto all'oxaliplatino in combinazione con 5-FU/FA non è risultata statisticamente significativa.

Percentuale di risposta di FOLFOX4 rispetto a LV5FU2

Percentuale di risposta % (95%CI)	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino Agente singolo
Analisi ITT Esame radiologico indipendente			
Trattamento di prima linea	22	49	NA*
EFC2962	(16-27)	(42-46)	

Valutazione della risposta ogni 8 settimane	Valore di P=0,0001		
Pazienti pretrattati			
EFC4584 (refrattari a CPT-11+5-FU/FA)	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Valutazione della risposta ogni 6 settimane	Valore di P<0,0001		
Pazienti pretrattati			
EFC2964 (refrattari a 5-FU/FA)	NA*	23 (13-36)	NA*
Valutazione della risposta ogni 12 settimane			

NA: Non Applicabile

**Mediana di sopravvivenza libera da progressione (PFS)/Mediana del tempo di progressione (TTP)
FOLFOX4 rispetto a LV5FU2**

Mediana PFS/TTP Mesi (95% CI) Analisi ITT Esame radiologico indipendente	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino Agente singolo
Trattamento di prima linea	6,0	8,2	NA*
EFC2962 (PFS)	(5,5-6,5)	(7,2-8,8)	
Grado Log del valore di P=0,0003			
Pazienti pretrattati			
EFC4584 (TTP) (refrattari a CPT-11+5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
Grado rank del valore di P<0,0001			
Pazienti pretrattati			
EFC2964 (refrattari a 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

NA: Non Applicabile

Sopravvivenza totale mediana (OS) in FOLFOX4 rispetto a LV5FU2

Mediana OS, Mesi (95% CI) Analisi ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino Agente singolo

Trattamento di prima linea	14,7	16,2	NA*
EFC2962	(13,0-18,2)	(14,7-18,2)	
Grado Log del valore di P=0,12			
Pazienti pretrattati			
EFC4584	8,8	9,9	8,1
(refrattari a CPT-11+5-FU/FA)	(7,3-9,3)	(9,1-10,5)	(7,2-8,7)
Grado Log del valore di P=0,09			
Pazienti pretrattati			
EFC2964	NA*	10,8	NA*
(refrattari a 5-FU/FA)		(9,3-12,8)	

NA: Non Applicabile

Nei pazienti pretrattati (EFC4584), che erano sintomatici ai valori basali, una proporzione maggiore di quelli trattati con oxaliplatino/5-fluorouracile/acido folinico riportava un miglioramento significativo dei sintomi correlati alla malattia rispetto a quelli trattati con 5-fluorouracile/acido folinico da soli (27,7% verso 14,6% p=0.0033).

Nei pazienti non pretrattati (EFC2962), non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento per nessun aspetto riguardante la qualità della vita. Tuttavia, i punteggi della qualità della vita sono risultati generalmente migliori nel braccio di controllo per quanto riguarda lo stato complessivo di salute e di dolore e sono risultati peggiori nel gruppo di oxaliplatino per quanto riguarda nausea e vomito.

Nell'utilizzo come adiuvante, in uno studio comparativo di fase III (EFC3313), lo studio MOSAIC, 2246 pazienti (899 allo stadio II /Duke B2 e 1347 allo stadio III/Duke C) sono stati randomizzati per completare ulteriormente la resezione di un tumore primario del colon per ricevere 5-FU/FA da soli (LV5FU2) o in combinazione con oxaliplatino (FOLFOX4).

EFC3313 sopravvivenza a 3 anni liberi da malattia (Analisi ITT)* per l'intera popolazione

Braccio trattato	LV5FU2	FOLFOX4
Percentuale di sopravvivenza liberi da malattia a 3 anni (95% CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Rapporto di rischio (95% CI)	0,76 (0,64-0,89)	
Grado Log test stratificato	P = 0,0008	

* mediana del *follow up* 44,2 mesi (tutti i pazienti sono stati controllati per almeno 3 anni)

Lo studio ha dimostrato nell'insieme un significativo vantaggio della sopravvivenza liberi da malattia a 3 anni per l'associazione oxaliplatino e 5-FU/FA (FOLFOX4) rispetto a 5-FU/FA da soli (LV5FU2).

EFC3313 sopravvivenza liberi da malattia a 3 anni (Analisi ITT)* a seconda dello stadio della malattia

Stadiazione del paziente	Stadio II (B2 di Duke)		Stadio III C di Duke	
	Braccio di trattamento	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2
Percentuale di sopravvivenza liberi da malattia a 3 anni (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)
Rapporto di rischio (95% CI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Test grado Log	P = 0,151		P = 0,002	

* mediana di controllo 44,2 mesi (tutti i pazienti sono stati seguiti per almeno 3 anni)

Sopravvivenza totale (Analisi ITT):

Al momento dell'analisi della sopravvivenza libera da malattia a 3 anni, che rappresentava l'endpoint principale dello studio MOSAIC, l'85,1% dei pazienti era ancora vivo nel braccio FOLFOX4 rispetto all'83,8% del braccio LV5FU2. Questo si è tradotto in una riduzione generale del rischio di mortalità del 10% in favore di FOLFOX4 che non raggiunge la significatività statistica (rapporto di rischio = 0,90). Le percentuali per FOLFOX4 e LV5FU2 erano rispettivamente 92,2% verso 92,4% per la sottopopolazione con tumore allo stadio II (B2 di Duke) (rapporto di rischio = 1,01) e 80,4% rispetto a 78,1% per la sottopopolazione con tumore allo stadio III (C di Duke) (rapporto di rischio = 0,87).

Oxaliplatino come agente singolo è stato valutato nella popolazione pediatrica in 2 studi di Fase I (69 pazienti) e in 2 studi di Fase II (166 pazienti). Sono stati trattati un totale di 235 pazienti pediatrici (di età compresa tra 7 mesi e 22 anni) affetti da tumori solidi. L'efficacia di oxaliplatino come agente singolo nelle popolazioni pediatriche non è stata stabilita. Entrambi gli studi di Fase II sono stati interrotti per mancanza di risposta del tumore al trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Non sono stati determinati i parametri farmacocinetici dei singoli principi attivi.

Qui di seguito sono riportati i parametri farmacocinetici del platino ultrafiltrabile, costituito da un insieme di tutte le specie di platino attive e inattive non legate, dopo infusione di 2 ore di 130 mg/m² di oxaliplatino, ripetuta ogni 3 settimane per 1-5 cicli e di 85 mg/m² di oxaliplatino, ripetuta ogni 2 settimane per 1-3 cicli:

Riassunto dei parametri farmacocinetici del platino ultrafiltrabile per dosi multiple di 85 mg/m² di oxaliplatino ogni 2 settimane e di 130 mg/m² ogni 3 settimane

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

Le medie dei valori dell'AUC₀₋₄₈, e C_{max} sono state determinate al Ciclo 3 (85 mg/m²) o al Ciclo 5 (130 mg/m²).

La media dei valori di AUC, V_{ss}, CL, e CL_{R0-48} sono state determinate al Ciclo 1.

I valori di C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} e CL sono stati determinati mediante analisi non compartimentale.

$t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, e $t_{1/2\gamma}$, sono stati determinati mediante analisi compartimentale (Cicli 1-3 combinati).

Distribuzione

Al termine di un'infusione di 2 ore, nella circolazione sistemica si ritrova il 15% del platino somministrato, mentre il restante 85% si distribuisce rapidamente nei tessuti o viene eliminato con le urine. Il legame irreversibile con i globuli rossi ed il plasma determina in questi ambienti un'emivita vicina al tempo di ricambio naturale dei globuli rossi e dell'albumina sierica. Non si è osservato accumulo nell'ultrafiltrato plasmatico dopo dosaggi di 85 mg/m² ogni 2 settimane o 130 mg/m² ogni 3 settimane e lo stato stazionario è stato raggiunto al primo ciclo in questa matrice. La variabilità inter- intra-individuale è in genere bassa.

Biotrasformazione

In vitro, si ritiene che i metaboliti derivino da una degradazione non enzimatica e non si osserva nessuna biotrasformazione dell'anello diaminocicloesamico (DACH), tramite il citocromo P450.

Nei pazienti, l'oxaliplatino è soggetto ad un'estesa biotrasformazione e, nell'ultrafiltrato plasmatico alla fine di un'infusione di 2 ore, non si rileva traccia di farmaco immutato. Nella circolazione sistemica sono stati identificati parecchi prodotti citotossici di biotrasformazione comprendenti il monoclورو, il dicloro e la specie diaquo-DACH platino insieme, nei successivi prelievi, a coniugati inattivi.

Eliminazione

Il platino viene eliminato prevalentemente per via urinaria con il massimo della clearance nelle 48 ore dopo la somministrazione.

Al quinto giorno, circa il 54% della dose viene eliminata con le urine e meno del 3% con le feci.

L'effetto del danno renale sulla biodisponibilità di oxaliplatino è stato studiato in pazienti con vari gradi di funzionalità renale.

Oxaliplatino è stato somministrato alla dose di 85 mg/m² nel gruppo di controllo con funzionalità renale normale (CLcr > 80 ml/min, n = 12) e in pazienti con danno renale lieve (CLcr = 50 a 80 ml/min, n = 13) e moderato (CLcr = 30 a 49 ml/min, n = 11) e a una dose di 65 mg/m² in pazienti con danno renale grave (CLcr < 30 ml/min, n = 5). L'esposizione mediana era rispettivamente di 9, 4, 6 e 3 cicli e i dati di PK al ciclo 1 venivano ottenuti rispettivamente in 11, 13, 10 e 4 pazienti.

È stato registrato un aumento nell'ultrafiltrato plasmatico (PUF) del platino, AUC, AUC/dose e un calo della CL e Vss totale e renale con aumento del danno renale in particolare nel gruppo più piccolo di pazienti con danno renale grave: la stima puntuale (CI 90%) dei rapporti medi stimati in funzione delle condizioni renali rispetto alla funzionalità renale normale per l'AUC/dose sono stati 1,36 (1,08-1,71), 2,34 (1,82-3,01) e 4,81 (3,49- 6,64) rispettivamente per i pazienti con insufficienza renale lieve, moderata e grave.

L'eliminazione dell'oxaliplatino è significativamente correlata alla clearance della creatinina. La CL del platino totale PUF è stata rispettivamente 0,74 (0,59-0,92), 0,43 (0,33-0,55) e 0,21 (0,15-0,29) e la Vss è stata rispettivamente 0,52 (0,41-0,65), 0,73 (0,59-0,91) e 0,27 (0,20-0,36) nei pazienti con insufficienza renale lieve, moderata e grave.

La clearance totale corporea del platino PUF è stata pertanto ridotta del 26% nei pazienti con danno renale lieve, del 57% nei pazienti con danno renale moderato, e del 79% nei pazienti con danno renale grave rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale.

La clearance renale del platino PUF era ridotta del 30% nei pazienti con danno renale lieve, del 65% nei pazienti con danno renale moderato e dell'84% nei pazienti con danno renale grave rispetto ai pazienti con funzionalità renale nella norma.

Vi era un aumento dell'emivita beta del platino PUF all'aumentare del grado di danno renale soprattutto nel gruppo grave.

Nonostante il numero modesto di pazienti con disfunzione renale grave, questi dati sono comunque preoccupanti nei pazienti con insufficienza renale grave e devono essere tenuti in considerazione quando si prescrive l'oxaliplatino nei pazienti con danno renale (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli organi bersaglio identificati nelle specie precliniche (topi, ratti, cani e/o scimmie), in studi con dose singola e con dosi ripetute, sono stati: midollo osseo, sistema gastrointestinale, reni, testicoli, sistema nervoso e cuore. La tossicità degli organi bersaglio osservata negli animali è coerente con quella causata da altri farmaci a base di platino e tossici per il DNA, farmaci citotossici utilizzati nel trattamento antitumorale nell'uomo, ad eccezione degli effetti prodotti sul cuore. Gli effetti sul cuore sono stati osservati soltanto nel cane e comprendevano disturbi elettrofisiologici con fibrillazione ventricolare letale. La cardiotoxicità è considerata specifica per il cane, non solo perchè è stata osservata solo nel cane, ma anche perchè dosi simili a quelle che producono nel cane una cardiotoxicità letale (150 mg/m²) sono state ben tollerate nell'uomo. Studi preclinici sui neuroni sensoriali del ratto suggeriscono che i sintomi neurosensoriali acuti correlati con l'oxaliplatino possono comprendere una interazione con i canali Na⁺ voltaggio dipendenti.

In sistemi di test sui mammiferi, l'oxaliplatino è risultato mutageno e clastogeno e ha prodotto tossicità embriofetale nei ratti. L'oxaliplatino è considerato un probabile agente cancerogeno, sebbene non siano stati condotti studi di cancerogenesi.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili
Acido tartarico
Idrossido di sodio (per correggere il pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli elencati nel paragrafo 6.6. L'oxaliplatino può essere somministrato insieme ad acido folinico (FA) attraverso la linea infusoriale a Y.

- NON miscelare con medicinali o con soluzioni alcaline né in particolare con preparazioni di 5-fluorouracile, preparazioni a base di acido folinico contenenti trometamolo come eccipiente né con altri principi attivi a base di sali di trometamolo. I medicinali o le soluzioni alcaline hanno effetti negativi sulla stabilità dell'oxaliplatino (vedere paragrafo 6.6).

- NON diluire l'oxaliplatino con soluzione salina o con altre soluzioni contenenti ioni cloruro (compreso cloruro di calcio, di potassio e di sodio).

- NON utilizzare materiali contenenti alluminio per la somministrazione.

- NON miscelare con altri medicinali nella stessa sacca o linea per infusione (vedere paragrafo 6.6 per verificare le istruzioni relative alla somministrazione simultanea con l'acido folinico).

6.3 Periodo di validità

Prodotto medicinale confezionato per la vendita: 18 mesi

Ispezionare visivamente prima dell'uso. Utilizzare solo soluzioni trasparenti senza particelle.

Dopo diluizione in glucosio 5%, la stabilità chimico e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a +2°-+8°C e per 6 ore a +25°C.

Da un punto di vista microbiologico la soluzione per infusione deve essere usata immediatamente.

Se non viene utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore compreso a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni controllate e validate di asepsi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare al di sotto dei 25°C.

Prodotto medicinale confezionato per la vendita:

conservare il flacone nella sua confezione originale per proteggerlo dalla luce. Non congelare.

Per le modalità di conservazione del medicinale diluito vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 flaconcino contenente 10 ml di concentrato (flaconi di vetro trasparenti Tipo I o flaconi Onco-Tain) con chiusura elastomera e cappuccio flip-off.

1 flaconcino contenente 20 ml di concentrato (flaconi di vetro trasparenti Tipo I o flaconi Onco-Tain) con chiusura elastomera e cappuccio flip-off.

1 flaconcino contenente 40 ml di concentrato (flaconi di vetro trasparenti Tipo I o flaconi Onco-Tain) con chiusura elastomera e cappuccio flip-off.

Confezionamento: 1 flaconcino per confezione. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Come per ogni agente potenzialmente tossico, la preparazione delle soluzioni di oxaliplatino devono essere manipolate e approntate con attenzione.

Istruzioni sulla Manipolazione

La manipolazione di questo farmaco citotossico da parte del personale medico o paramedico richiede particolari precauzioni per assicurare la protezione di chi compie la manipolazione e dell'ambiente in cui lavora.

La preparazione di soluzioni iniettabili di farmaci citotossici deve essere effettuata da personale specializzato e appositamente addestrato, che conosca i farmaci utilizzati e che operi in condizioni tali da garantire la protezione dell'ambiente e, in particolare, la protezione del personale addetto alla manipolazione conformemente alle direttive dell'ospedale. Tutto ciò richiede un locale di preparazione riservato a questo scopo. In questo locale è proibito fumare, mangiare o bere.

Il personale deve disporre di materiale appropriato, in particolare camici a maniche lunghe, maschere di protezione, copricapo, occhiali di protezione, guanti sterili monouso, tappetini di protezione dell'area di lavoro, contenitori e sacchetti di raccolta per i rifiuti.

Le feci e il vomito devono essere maneggiati con attenzione.

Le donne in stato di gravidanza non devono manipolare i farmaci citotossici.

Qualsiasi contenitore rotto deve essere trattato con le stesse precauzioni di cui sopra e deve essere manipolato come rifiuto contaminato. I rifiuti contaminati devono essere inceneriti in contenitori rigidi e appropriatamente etichettati. Consultare il paragrafo "Smaltimento dei rifiuti"

In caso di contatto accidentale della cute con la soluzione concentrata di oxaliplatino o con la soluzione per infusione, sciacquarla immediatamente e accuratamente con acqua.

In caso di contatto accidentale delle mucose con la soluzione concentrata di oxaliplatino o con la soluzione per infusione, sciacquarla immediatamente e accuratamente con acqua.

Speciali precauzioni per la somministrazione

- NON utilizzare materiale per iniezione contenente alluminio.
- NON somministrare il prodotto non diluito.
- Usare solo solventi costituiti da soluzioni per infusione di glucosio al 5%. NON diluire per l'infusione impiegando soluzioni contenenti sodio cloruro o altre soluzioni contenenti cloruri.
- NON miscelare insieme ad altri farmaci nella stessa sacca di infusione e non somministrare contemporaneamente ad altri farmaci nella stessa linea di infusione.
- NON miscelare con soluzioni alcaline o con farmaci alcalini, in particolare 5-fluorouracile, acido folinico contenente l'eccepiante trometamolo, né con altri farmaci a base di sali di trometamolo. I farmaci o le soluzioni alcaline hanno un effetto negativo sulla stabilità dell'oxaliplatino.

Istruzioni per l'uso con acido folinico (FA) (come folinato di calcio o folinato disodico)

L'oxaliplatino 85 mg/m² per infusione endovenosa in 250-500 ml di soluzione glucosata al 5% viene somministrato contestualmente all'infusione endovenosa di acido folinico (FA) in soluzione glucosata 5%, in 2-6 ore, utilizzando una linea a Y posta immediatamente prima del sito di iniezione.

Questi due prodotti medicinali **non** devono essere messi insieme nella stessa sacca di infusione. L'acido folinico (FA) non deve contenere tra gli eccipienti trometamolo e deve essere diluito solo in soluzioni isotoniche di glucosio 5%, e mai in soluzioni alcaline né in soluzioni contenenti sodio cloruro né in soluzioni contenenti cloruri.

Istruzioni per l'uso con 5-fluorouracile (5-FU)

L'oxaliplatino deve essere somministrato sempre prima delle fluoropirimidine – ad esempio 5-fluorouracile. Dopo la somministrazione di oxaliplatino, lavare la linea di infusione e solo successivamente somministrare 5-fluorouracile.

Per informazioni aggiuntive sui medicinali impiegati in associazione a oxaliplatino, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi farmaci.

Concentrato per soluzione per infusione

Esaminare visivamente la soluzione prima dell'uso. Devono essere utilizzate soltanto le soluzioni limpide, senza particelle visibili. Il medicinale è da usarsi una sola volta. Tutte le soluzioni di concentrato non utilizzate devono essere eliminate.

Diluizione per l'infusione endovenosa

Prelevare dal(i) flaconcino(i) la quantità richiesta di soluzione concentrata e poi diluire con 250-500 ml di una soluzione glucosata al 5% in modo da ottenere una concentrazione di oxaliplatino compresa tra 0,2 mg/ml e 0,7mg/ml. L'intervallo di concentrazione entro il quale è stata dimostrata la stabilità chimico fisica dell'oxaliplatino è compreso tra 0,2mg/ml e 1,3mg/ml.

Somministrare per infusione endovenosa.

A seguito della diluizioni in glucosio al 5%, la stabilità chimico e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore tra 2°C e 8°C e per 6 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il preparato per l'infusione deve essere utilizzato immediatamente.

Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la diluizione non avvenga in condizioni controllate e validate di asepsi

Esaminare visivamente prima dell'uso. Devono essere utilizzate soltanto le soluzioni limpide, senza particelle visibili.

Il medicinale è da usarsi una sola volta. Le soluzioni non utilizzate devono essere eliminate.

Per la diluizione del concentrato NON utilizzare mai soluzioni di sodio cloruro né soluzioni contenenti cloruri.

La compatibilità dell'oxaliplatino in soluzione per infusione è stata valutata mediante set di somministrazione rappresentativi, a base di PVC.

Infusione

La somministrazione di oxaliplatino non richiede pre-idratazione.

L'oxaliplatino diluito in 250-500 ml di soluzione glucosata al 5% così da ottenere una concentrazione non inferiore a 0,2 mg/ml, **deve** essere infuso o per via venosa periferica, o per via venosa centrale in un arco di tempo compreso tra le 2 e le 6 ore. Quando l'oxaliplatino è somministrato con 5-fluorouracile, l'infusione dell'oxaliplatino deve precedere quella del 5-fluorouracile.

Smaltimento dei rifiuti

I residui del prodotto medicinale e qualsiasi materiale utilizzato per la diluizione e la somministrazione devono essere distrutti conformemente alle procedure standard ospedaliere per lo smaltimento dei rifiuti citotossici, in osservanza delle leggi in vigore riguardanti lo smaltimento dei rifiuti tossici pericolosi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l. – Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

038094013 - "5mg/ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro Da 10 ml

038094025 - "5mg/ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro Da 20 ml

038094037 - "5mg/ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro Da 40 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

01/2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO