

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oxaliplatino Teva 5 mg / ml, concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

4 ml di concentrato per soluzione per infusione contengono 20 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.

Eccipiente: lattosio monoidrato.

1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 45 mg di lattosio monoidrato.

4 ml di concentrato per soluzione per infusione contengono 180 mg di lattosio monoidrato.

10 ml di concentrato per soluzione per infusione contengono 450 mg di lattosio monoidrato.

20 ml di concentrato per soluzione per infusione contengono 900 mg di lattosio monoidrato.

40 ml di concentrato per soluzione per infusione contengono 1800 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione chiara, incolore e quasi trasparente.

pH: 4,0 – 6,0

Osmolarità: 0,200 osmol/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- la terapia adiuvante del cancro al colon di stadio III (C di Duke) dopo l'asportazione chirurgica del tumore primario;
- il trattamento del cancro coloretale metastatico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

USO RISERVATO AGLI ADULTI

La dose di oxaliplatino raccomandata nel trattamento adiuvante è di 85 mg/m² e.v. ogni 2 settimane per 12 cicli (6 mesi).

La dose di oxaliplatino raccomandata nella cura del cancro coloretale metastatico è di 85 mg/m² e.v. ogni 2 settimane fino a che non si manifesti progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

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

L'oxaliplatino deve essere somministrato sempre prima delle fluoropirimidine – cioè del 5-fluorouracile.

L'oxaliplatino è somministrato come infusione endovenosa della durata di 2- 6-ore in 250 - 500 ml di soluzione glucosata al 5% per dare una concentrazione compresa tra 0,2 mg/ml e 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml è la concentrazione più elevata impiegata nella pratica clinica per una dose di oxaliplatino di 85 mg/m².

L'oxaliplatino è stato utilizzato principalmente in combinazione con regimi basati sull'infusione continua di 5-fluorouracile. Per la terapia bisettimanale sono stati utilizzati regimi terapeutici di 5-fluorouracile che hanno associato bolo ed infusione continua.

Popolazioni particolari

Danno renale

L'oxaliplatino non deve essere somministrato a pazienti con grave danno renale (vedere paragrafo 4.3 e 5.2).

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

Compromissione epatica

In uno studio di fase I che comprendeva pazienti che presentavano diversi livelli di compromissione epatica, la frequenza e la gravità dei disturbi epatobiliari sembrava essere correlata a disturbi progressivi e a esiti di compromissione epatica nei test condotti al basale. Durante lo sviluppo clinico non è stata eseguita alcuna modifica della dose nei pazienti con funzione epatica alterata.

Pazienti anziani

Non è stato osservato alcun aumento della tossicità grave quando l'oxaliplatino è stato utilizzato singolarmente o in combinazione con 5-fluorouracile in pazienti di età superiore ai 65 anni. Di conseguenza, non è necessario un particolare adattamento della dose per i pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

Non c'è alcuna indicazione rilevante per l'uso di oxaliplatino nei bambini. L'efficacia di oxaliplatino in monoterapia nella popolazione pediatrica con tumori solidi non è stata stabilita (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

L'oxaliplatino viene somministrato per infusione endovenosa.

Non è richiesta iperidratazione per la somministrazione di oxaliplatino.

Dopo la ricostituzione, l'oxaliplatino diluito in 250-500 ml di soluzione glucosata al 5% per ottenere una concentrazione non inferiore a 0,2 mg/ml deve essere infuso attraverso una linea venosa centrale o una vena periferica in un periodo di 2-6 ore. L'infusione di oxaliplatino deve precedere sempre la somministrazione del 5-fluorouracile.

In caso di stravasamento occorre interrompere immediatamente la somministrazione.

Istruzioni per l'uso

L'oxaliplatino deve essere ricostituito e diluito prima dell'uso. Per diluire il prodotto concentrato per soluzione per infusione deve essere utilizzata esclusivamente soluzione glucosata al 5% (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

L'oxaliplatino è controindicato in pazienti

- con anamnesi di nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- che stanno allattando,
- affetti da mielosoppressione prima del ciclo iniziale, evidenziata dal valore basale di neutrofili $<2 \times 10^9/L$ e/o conta piastrinica di $<100 \times 10^9/L$,
- affetti da una neuropatia sensoriale periferica con alterazione funzionale antecedente al primo ciclo;
- con grave danno renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafo 5.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'oxaliplatino deve essere utilizzato solo in reparti specializzati in oncologia e somministrato sotto la supervisione di un oncologo qualificato.

Danno renale

I pazienti con danno renale da lieve a moderato devono essere monitorati attentamente per reazioni avverse, e il dosaggio deve essere modificato in base alla tossicità (vedere paragrafo 5.2).

Reazioni di ipersensibilità

Una sorveglianza particolare deve essere assicurata per i pazienti con anamnesi di manifestazioni allergiche ad altri prodotti contenenti platino. In caso di comparsa di manifestazioni anafilattiche, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e deve essere istituito un appropriato trattamento sintomatico. Una eventuale nuova somministrazione di oxaliplatino è controindicata in tali pazienti. Con tutti i composti a base di platino sono state riportate reazioni crociate, talvolta con esito fatale.

In caso di stravasamento, si deve interrompere immediatamente l'infusione e adottare la consueta terapia sintomatica locale.

Sintomi neurologici

Occorre monitorare attentamente la tossicità neurologica di oxaliplatino, in particolare se somministrato in concomitanza con altri medicinali con una particolare tossicità neurologica. Deve essere eseguito un esame neurologico prima di ogni somministrazione e, in seguito, periodicamente.

Per i pazienti che sviluppano disestesia laringofaringea acuta (vedere paragrafo 4.8) durante o nelle ore successive all'infusione da 2 ore, l'infusione successiva di oxaliplatino deve essere somministrata nell'arco di 6 ore.

Neuropatia periferica

Se si manifestano sintomi neurologici (parestesia, disestesia), la successiva correzione della dose raccomandata di oxaliplatino deve basarsi sulla durata e sulla gravità di tali sintomi:

- Se i sintomi durano più di sette giorni e destano preoccupazione, la dose successiva di oxaliplatino deve essere ridotta da 85 a 65 mg/m² (trattamento delle metastasi) o 75 mg/m² (trattamento adiuvante).
- Se la parestesia senza compromissione funzionale persiste fino al ciclo seguente, la dose successiva di oxaliplatino deve essere ridotta da 85 a 65 mg/m² (trattamento delle metastasi) o 75 mg/m² (trattamento adiuvante).
- Se la parestesia con compromissione funzionale persiste fino al ciclo successivo, occorre interrompere la somministrazione di oxaliplatino.
- Se tali sintomi migliorano in seguito all'interruzione della terapia a base di oxaliplatino, si può valutare un'eventuale ripresa della terapia.

I pazienti devono essere informati della possibilità che si manifestino sintomi persistenti di neuropatia sensoriale periferica in seguito alla conclusione della terapia. Possono persistere parestesie moderate localizzate o parestesie che possono interferire con le attività funzionali anche dopo 3 anni dalla conclusione della terapia nel trattamento adiuvante.

Sindrome da Leucoencefalopatia Posteriore Reversibile (RPLS)

Sono stati riportati casi di Sindrome da Leucoencefalopatia Posteriore Reversibile (RPLS, nota anche come PRES, Sindrome Encefalopatica Posteriore Reversibile) in pazienti che hanno ricevuto oxaliplatino in chemioterapia combinata. La RPLS rappresenta una condizione neurologica rara, a rapida evoluzione e reversibile, che può manifestarsi con convulsioni, ipertensione, cefalea, confusione, cecità ed altre alterazioni visive e neurologiche (vedere paragrafo 4.8). La diagnosi di RPLS è confermata da immagini radiologiche delle strutture cerebrali, preferibilmente tramite RMN (Risonanza Magnetica Nucleare).

Nausea, vomito, diarrea, disidratazione e alterazioni ematologiche

La tossicità gastrointestinale, che si manifesta sotto forma di nausea e vomito, richiede una terapia o una profilassi antiemetica (vedere paragrafo 4.8).

Diarrea/emesi di grado severo possono provocare disidratazione, ileo paralitico, ostruzione intestinale, ipokaliemia, acidosi metabolica e danno renale, in particolare in caso di associazione di oxaliplatino con 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 devono essere messe in atto misure opportune (vedere paragrafo 4.8).

Se si verifica tossicità ematologica (neutrofili $<1,5 \times 10^9/L$ o piastrine $<50 \times 10^9/L$), la somministrazione del ciclo successivo di terapia deve essere ritardata fino a quando i valori ematologici non rientrano in livelli accettabili. Occorre eseguire un esame emocromocitometrico completo prima di iniziare la terapia e prima di ogni ciclo successivo. Gli effetti mielosoppressivi possono essere additivi a quelli di una concomitante chemioterapia. I pazienti con una grave e persistente mielosoppressione sono ad alto rischio di complicanze infettive. Sepsis, sepsi neutropenica e shock settico sono stati osservati in pazienti trattati con oxaliplatino, inclusi esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). Se uno di questi eventi si verifica, oxaliplatino deve essere interrotto.

I pazienti devono essere adeguatamente informati sul rischio di diarrea/emesi, mucosite/stomatite e neutropenia in seguito a somministrazione di oxaliplatino e 5-fluorouracile, in modo che possano contattare con urgenza il medico curante per affrontare adeguatamente la situazione. Se si manifesta mucosite/stomatite con o senza neutropenia, il trattamento successivo deve essere ritardato fino alla

riduzione della mucosite/stomatite al grado 1 o inferiore e/o fino a quando la conta dei neutrofili raggiunge un valore $\geq 1,5 \times 10^9/L$.

Per l'oxaliplatino combinato a 5-fluorouracile (con o senza acido folinico), occorre effettuare le consuete variazioni del dosaggio per la tossicità associata al 5-fluorouracile.

Se, in base alla classificazione OMS, si manifesta diarrea di grado 4, neutropenia di grado 3-4 (neutrofili $< 1,0 \times 10^9/L$), 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 $38,3^\circ C$ in una singola misurazione o una temperatura costante confermata superiore ai $38^\circ C$ per più di un'ora), o trombocitopenia di grado 3-4 (piastrine $< 50 \times 10^9/L$), la dose di oxaliplatino deve essere ridotta da $85 \text{mg}/\text{m}^2$ a $65 \text{mg}/\text{m}^2$ (trattamento delle metastasi) o $75 \text{mg}/\text{m}^2$ (trattamento adiuvante); deve inoltre essere effettuata la opportuna riduzione della dose di 5-fluorouracile.

Reazioni polmonari

Nel caso di sintomi respiratori inspiegabili quali tosse non produttiva, dispnea, crepitii o infiltrati polmonari radiologici, la somministrazione di oxaliplatino deve essere interrotta fino a quando altre indagini polmonari non escludano una pneumopatia interstiziale (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 (CID), inclusi esiti fatali. Nel caso in cui la CID sia stata diagnosticata, il trattamento con oxaliplatino deve essere interrotto e deve essere instaurato un adeguato trattamento (vedere paragrafo 4.8). Si deve prestare cautela in pazienti con condizioni che sono associate a CID, come infezione, sepsi, ecc.

Prolungamento del QT

Il prolungamento del QT può indurre un aumentato rischio di sviluppare aritmie ventricolari, 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 del 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 del 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/ulcera gastrointestinale con emorragia e con perforazione

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

Alterazioni epatiche

In caso di risultati anomali dei test di funzionalità epatica o di ipertensione portale non chiaramente indotta da metastasi epatiche, deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di un caso molto raro di disturbo vascolare epatico indotto 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 6 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

Nei pazienti che hanno ricevuto una dose singola di 85mg/m² di oxaliplatino, immediatamente prima della somministrazione di 5-fluorouracile, non sono state osservate alterazioni nel livello di esposizione al 5-fluorouracile.

In vitro, con i seguenti principi attivi, non è stato osservato nessuno spiazzamento del legame dell'oxaliplatino dalle proteine plasmatiche: 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 rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Al momento, non sono disponibili dati relativi alla sicurezza dell'uso di oxaliplatino nelle donne 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 dopo aver adeguatamente informato il paziente dei rischi per il feto e con il consenso del paziente stesso.

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.

Allattamento

Non è stata studiata l'escrezione nel latte materno. L'allattamento al seno con latte materno è controindicato durante la terapia con oxaliplatino.

Fertilità

Oxaliplatino può avere un effetto anti-fertilità (vedere paragrafo 4.4).

A causa dei potenziali effetti genotossici dell'oxaliplatino devono essere utilizzati metodi contraccettivi appropriati durante e dopo la fine della terapia, fino a 4 mesi per le donne e fino a 6 mesi per gli uomini.

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

Non sono stati effettuati studi relativi agli effetti del farmaco sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, poiché la terapia a base di oxaliplatino causa un aumento del rischio di capogiri, nausea, vomito e altri sintomi neurologici in grado di influenzare l'andatura e l'equilibrio, questo può influenzare in maniera lieve o moderata la capacità di guidare e di usare macchinari.

Alterazioni visive, in particolare perdita transitoria della vista (reversibile con l'interruzione della terapia), possono compromettere la capacità del paziente di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Pertanto, i pazienti devono essere informati sulle possibili conseguenze di tali eventi sulle capacità di guida o di utilizzo di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati più frequenti di oxaliplatino in combinazione con 5-fluorouracile/acido folinico (5-FU/FA) sono stati di natura gastrointestinale (diarrea, nausea, vomito e mucosite), ematologica (neutropenia, trombocitopenia) e neurologica (neuropatia sensoriale periferica acuta e dovuta a dose cumulativa). In generale, questi eventi avversi sono stati più frequenti e gravi con la combinazione di oxaliplatino e 5-fluorouracile/acido folinico (5-FU/FA) che non con 5-fluorouracile/acido folinico (5-FU/FA) in monoterapia.

Tablelle delle reazioni avverse

Le frequenze indicate di seguito nella tabella sono desunte dagli studi clinici nel trattamento di metastasi e nel trattamento adiuvante [dove sono stati inclusi rispettivamente 416 e 1108 pazienti nei bracci di trattamento di oxaliplatino +5-fluorouracile/acido folinico (5-FU/FA)] e dall'esperienza successiva alla commercializzazione.

In questa tabella le frequenze sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune (>1/10), comune ($\geq 1/100$, <1/10), non comune (>1/1000, <1/100), raro ($\geq 1/10000$, <1/1000), molto raro (<1/10000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Ulteriori dettagli sono riportati dopo la tabella.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni	- Infezione	- Rinite - Infezione delle vie respiratorie superiori - Sepsi neutropenica	- Sepsi	
Patologie del sistema emolinfopoietico*	- Anemia - Neutropenia - Trombocitopenia - Leucopenia - Linfopenia	- Neutropenia febbrile		- Trombocitopenia immuno-allergica - Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario*	- Allergia/reazione allergica ⁺⁺			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	- Anoressia - Iperglicemia - Ipopotassemia - Ipernatremia	- Disidratazione - Ipocalcemia	- Acidosi metabolica	
Disturbi psichiatrici		- Depressione - Insonnia	- Nervosismo	
Patologie del sistema nervoso*	- Neuropatia sensoriale periferica - Disturbo sensoriale - Disgeusia - Cefalea	- Capogiro - Neurite motoria - Meningismo		- Disartria - Sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS) (vedere paragrafo 4.4) ^{***}

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie dell'occhio		<ul style="list-style-type: none"> - Congiuntivite - Disturbo visivo 		<ul style="list-style-type: none"> - Acuità visiva ridotta transitoriamente - Alterazioni del campo visivo - Neurite ottica - Perdita temporanea della vista reversibile con l'interruzione della terapia
Patologie dell'orecchio e del labirinto			<ul style="list-style-type: none"> - Ototossicità 	<ul style="list-style-type: none"> - Sordità
Patologie vascolari		<ul style="list-style-type: none"> - Emorragia - Rossore - Trombosi venosa profonda - Ipertensione 		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<ul style="list-style-type: none"> - Dispnea - Tosse - Epistassi 	<ul style="list-style-type: none"> - Singhiozzo - Embolia polmonare 		<ul style="list-style-type: none"> - Malattia polmonare interstiziale, talvolta con esito fatale - Fibrosi polmonare**
Patologie gastro-intestinali*	<ul style="list-style-type: none"> - Nausea - Diarrea - Vomito - Stomatite/ Mucosite - Dolore addominale - Stipsi 	<ul style="list-style-type: none"> - Dispepsia - Reflusso gastro-esofageo - Emorragia gastro-intestinale - Emorragia rettale 	<ul style="list-style-type: none"> - Ileo - Ostruzione intestinale 	<ul style="list-style-type: none"> - Colite inclusa diarrea da <i>Clostridium difficile</i> - Pancreatite

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<ul style="list-style-type: none"> - Patologia della cute - Alopecia 	<ul style="list-style-type: none"> - Esfoliazione della cute (ovvero sindrome Mani e Piedi) - Esantema eritematoso - Eruzione cutanea - Iperidrosi - Patologia delle unghie 		
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	<ul style="list-style-type: none"> - Dolore dorsale 	<ul style="list-style-type: none"> - Artralgia - Dolore osseo 		
Patologie renali e urinarie		<ul style="list-style-type: none"> - Ematuria - Disuria - Anomala frequenza della minzione 		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<ul style="list-style-type: none"> - Stanchezza - Febbre⁺⁺⁺ - Astenia - Dolore - Reazione in sede di iniezione⁺⁺⁺⁺ 			

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Esami diagnostici	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento degli enzimi epatici - Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue - Aumento della bilirubina sierica - Aumento della lattato deidrogenasi (LDH) nel sangue - Aumento di peso corporeo (nel trattamento adiuvante) 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento dei livelli di creatinina sierica - Diminuzione del peso corporeo (nel trattamento delle metastasi) 		

* Vedere il capitolo dettagliato sotto riportato.

**** Vedere paragrafo 4.4.

+ Inclusi esiti fatali

++ Allergie/reazioni allergiche molto comuni, che si verificano principalmente durante l'infusione, talvolta fatali. Le reazioni allergiche comuni comprendono esantema della cute, in particolare orticaria, congiuntivite e rinite. Le reazioni anafilattiche o anafilattoidi comuni includono broncospasmo, angioedema, ipotensione, sensazione di dolore toracico e shock anafilattico. Con oxaliplatino è stata inoltre segnalata ipersensibilità ritardata che insorge ore o addirittura giorni dopo l'infusione.

+++ Molto comuni: febbre, brividi (tremori), dovuti all'infezione (con o senza neutropenia febbrile) o probabilmente indotti da un meccanismo immunologico.

++++ Sono state segnalate reazioni in sede di iniezione, inclusi dolore localizzato, arrossamento, gonfiore e trombosi. Similmente, lo stravasamento può determinare dolore localizzato ed infiammazione che possono essere gravi e indurre complicanze, inclusa necrosi, in particolare se l'oxaliplatino viene infuso attraverso una vena periferica (vedere paragrafo 4.4).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Patologie del sistema emolinfopoietico

Incidenza per paziente (%), per grado

Oxaliplatino 85 mg/m ² e 5-FU/FA ogni 2 settimane	Trattamento delle Metastasi			Trattamento Adiuvante		
	Tutti i gradi	Grado 3	Grado 4	Tutti i gradi	Grado 3	Grado 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

Raro (>1/10,000, <1/1,000)

Coagulazione intravascolare disseminata (CID), inclusi esiti fatali (vedere paragrafo 4.4).

Esperienza post-marketing con frequenza non nota

Sindrome uremica emolitica

Pancitopenia autoimmune

Infezione e infestazioni

Oxaliplatino 85 mg/m ² e 5-FU/FA ogni 2 settimane	Incidenza per paziente (%)	
	Trattamento delle Metastasi	Trattamento Adiuvente
	Tutti i gradi	Tutti i gradi
Sepsi (inclusa sepsi e sepsi neutropenica)	1.5	1.7

Esperienza post-marketing con frequenza non nota

Shock settico, incluso esito fatale.

Patologie del sistema immunitario

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

Oxaliplatino 85 mg/m ² e 5-FU/FA ogni 2 settimane	Trattamento delle Metastasi			Trattamento Adiuvente		
	Tutti i gradi	Grado 3	Grado 4	Tutti i gradi	Grado 3	Grado 4
Reazione allergica/allergia	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

Patologie del sistema nervoso

La tossicità dose limitante di oxaliplatino è di natura neurologica. Essa comprende una neuropatia periferica sensoriale caratterizzata da disestesia e/o parestesia delle estremità con o senza crampi, spesso scatenata dal freddo. Tali sintomi si manifestano nei pazienti trattati in una percentuale che raggiunge il 95%. La durata di questi sintomi, che normalmente regrediscono tra un ciclo e l'altro di trattamento, aumenta con l'aumentare dei cicli di trattamento.

A seconda della durata dei sintomi, l'insorgenza del dolore e/o di un disturbo funzionale rappresentano indicazioni per modificare la dose o persino per interrompere la terapia (vedere paragrafo 4.4).

Questi disturbi funzionali includono difficoltà nell'esecuzione di movimenti fini e sono una conseguenza possibile della compromissione sensoriale. Il rischio che si manifestino sintomi persistenti dovuti a una dose cumulativa di 850 mg/m² (10 cicli) è approssimativamente del 10%, mentre per una dose cumulativa di 1020 mg/m² (12 cicli) è del 20%.

Nella maggior parte dei casi, i segni e sintomi neurologici migliorano o regrediscono completamente con l'interruzione del trattamento. Nel trattamento adiuvente del cancro al colon, a 6 mesi dalla fine del trattamento, l'87% dei pazienti non riportava più alcuna sintomatologia o riportava solo sintomi lievi. Dopo 3 anni di follow-up, circa il 3% dei pazienti presentava parestesie localizzate persistenti di modesta intensità (2,3%) o parestesie con possibile compromissione delle attività funzionali (0,5%).

Sono state segnalate manifestazioni neurosensoriali acute (vedere paragrafo 5.3) che insorgono qualche ora dopo la somministrazione e spesso si manifestano in caso di esposizione al freddo. Si presentano solitamente in forma di parestesia, disestesia e ipoestesia transitorie. 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 alcuna evidenza oggettiva di sofferenza respiratoria (assenza di cianosi o ipossia) o laringospasmo o broncospasmo (nessuno stridore o sibilo). Sebbene in questi casi siano stati somministrati antistaminici e broncodilatatori, i sintomi sono rapidamente reversibili anche in assenza di trattamenti. Il prolungamento dell'infusione contribuisce a ridurre l'incidenza di questa sindrome (vedere paragrafo 4.4). Altri sintomi osservati occasionalmente includono spasmi mandibolari/spasmi muscolari /contrazioni muscolari involontari/torsioni muscolari/mioclono, anomalia della coordinazione/andatura anomala/atassia/disturbi dell'equilibrio, senso di costrizione/ pressione/ disturbo/dolore alla gola o al torace.

Inoltre, possono essere associate disfunzioni concomitanti del nervo craniale agli eventi sopra menzionati, che possono insorgere anche come evento isolato, quale ptosi, diplopia, afonia/disfonia/raucedine, a volte descritte come paralisi delle corde vocali, sensazione anomala a livello della lingua o disartria, a volte descritta come afasia, nevralgia del trigemino/dolore facciale/dolore oculare, riduzione dell'acuità visiva, disturbi a livello del campo visivo.

Durante il trattamento a base di oxaliplatino sono stati riferiti altri sintomi neurologici quali disartria, perdita del riflesso tendineo profondo e segno di Lhermitte. Sono stati segnalati anche casi isolati di neurite ottica.

Esperienza post-marketing con frequenza non nota
Convulsioni

Patologie cardiache

Esperienza post-marketing con frequenza non nota

Prolungamento del QT, che può portare ad aritmia ventricolare, incluse Torsioni di punta che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Esperienza post-marketing con frequenza non nota

Laringospasmo

Patologie gastrointestinali

Incidenza per paziente (%), per grado

Oxaliplatino 85 mg/m ² e 5-FU/FA ogni 2 settimane	Trattamento delle Metastasi			Trattamento Adiuvante		
	Tutti i gradi	Grado 3	Grado 4	Tutti i gradi	Grado 3	Grado 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

La profilassi e il trattamento con antiemetici potenti sono fortemente raccomandati.

Diarrea/emesi di grado severo possono provocare disidratazione, ileo paralitico, ostruzione intestinale, ipokaliemia, acidosi metabolica e compromissione della funzionalità renale, in particolare in caso di associazione di oxaliplatino con 5-fluorouracile (5-FU) (vedere paragrafo 4.4).

Esperienza post-marketing con frequenza non nota

Ischemia intestinale, inclusi esiti fatali (vedere paragrafo 4.4).
Ulcere e perforazioni gastrointestinali che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

Patologie epatobiliari

Molto raro (< 1/10000):

Sindrome di ostruzione sinusoidale epatica, nota anche come disturbo epatico veno-occlusivo, o manifestazioni patologiche correlate a tale disturbo epatico, incluse peliosi epatica, iperplasia rigenerativa nodulare, fibrosi perisinusoidale. Le manifestazioni cliniche possono essere ipertensione portale e/o aumento delle transaminasi.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Esperienza post-marketing con frequenza non nota

Rabdomiolisi, inclusi esiti fatali (vedere paragrafo 4.4).

Patologie renali ed urinarie

Molto raro (< 1/10000):

Necrosi tubulare acuta, nefrite interstiziale acuta e insufficienza renale acuta.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Esperienza post-marketing con frequenza non nota

Vasculite da ipersensibilità

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 beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Non esiste un antidoto specifico contro l'oxaliplatino. In caso di sovradosaggio, si può verificare l'esacerbazione degli eventi avversi.

Gestione

Occorre iniziare il monitoraggio dei parametri ematologici e somministrare la terapia sintomatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: altri agenti antineoplastici, composti di platino.

Codice ATC: L01XA 03

Meccanismo d'azione

L'oxaliplatino è un principio attivo antineoplastico appartenente a una nuova classe di composti a base di platino in cui l'atomo di platino forma un complesso con l'1,2-diamminocicloesano ("DACH") e un gruppo ossalato.

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

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

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

Studi sul meccanismo d'azione dell'oxaliplatino, sebbene non completamente chiarito, mostrano che i derivati idrati ottenuti dalla sua biotrasformazione, interagiscono con il DNA formando legami intra e inter catene che portano ad un'interruzione della sintesi del DNA con conseguente attività citotossica e antitumorale.

Efficacia e sicurezza clinica

Nei pazienti con cancro coloretale metastatico, l'efficacia dell'oxaliplatino (85 mg/m² ogni due settimane) combinato al 5-fluorouracile/acido folinico (5-FU/FA) è descritta in tre studi clinici:

- Nel trattamento di prima linea, lo studio comparativo a 2 bracci EFC2962 di fase III ha randomizzato 420 pazienti per il trattamento con 5-FU/FA in monoterapia (LV5FU2 N=210) o con l'associazione di oxaliplatino con 5-FU/FA (FOLFOX4 N=210).
- Nei pazienti pretrattati, lo studio comparativo EFC4584 di fase III a tre bracci ha randomizzato 821 pazienti, refrattari all'associazione di irinotecan (CPT-11) +5-FU/FA, con 5-FU/FA in monoterapia (LV5FU2 N=275), con oxaliplatino in monoterapia (N=275) o con l'associazione di oxaliplatino e 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271).
- Infine è stato condotto lo studio EFC2964 di fase II non controllato che includeva pazienti refrattari al 5-FU/FA (LV5FU2) in monoterapia, trattati con la combinazione di oxaliplatino e 5-FU/FA (FOLFOX4 N=57).

I due studi clinici randomizzati, EFC2962 nella terapia di prima linea e EFC4584 nei pazienti pretrattati, hanno dimostrato una percentuale di risposta significativamente maggiore e sopravvivenza libera da progressione (PFS)/ tempo alla progressione (TTP) prolungati rispetto al trattamento con il solo 5-FU/FA (LV5FU2). Nello studio EFC4584 condotto su pazienti pretrattati refrattari, la differenza nella sopravvivenza totale mediana (OS) fra l'associazione di oxaliplatino con 5-FU/FA (FOLFOX4) non ha raggiunto significatività statistica.

Percentuale di risposta a oxaliplatino + 5-FU/FA(FOLFOX4) contro 5-FU/FA in monoterapia (LV5FU2)

Tasso di risposta, % (95% CI) analisi ITT esame radiologico indipendente	5-FU/FA (LV5FU2,)	oxaliplatino + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Oxaliplatino in monoterapia
Trattamento di prima linea EFC2962 Valutazione della risposta ogni 8 settimane	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
	Valore P = 0,0001		

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

CI Intervallo di confidenza

5FU 5-fluorouracile

FA Acido folinico

ITT Intention to treat

*NA Non applicabile

Sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana / tempo alla progressione (TTP) mediano di oxaliplatino + 5-FU/FA (FOLFOX) contro 5-FU/FA (LV5FU2) in monoterapia

PFS/TTP medi, mesi (95% CI) analisi ITT esame radiologico indipendente	5-FU/FA (LV5FU2)	oxaliplatino + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Oxaliplatino in mono-terapia
Trattamento di prima linea EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
	Valore di P del log-rank=0,0003		
Pazienti pretrattati (TTP) EFC4584 (refrattari all'irinotecan + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Valore di P del log-rank < 0,0001		
Pazienti pretrattati EFC2964 (refrattari al 5- FU/FA)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

CI Intervallo di confidenza

5FU 5-fluorouracile

FA Acido folinico

ITT Intention to treat

*NA Non applicabile

Sopravvivenza totale mediana (OS) con oxaliplatino + 5-FU/FA (FOLFOX4) contro 5-FU/LFa in monoterapia (LV5FU2)

OS medio, mesi (95% CI) analisi ITT	5-FU/FA (LV5FU2)	oxaliplatino + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Oxaliplatino in mono-terapia
Trattamento di prima linea EFC2962	14,7 (13,0- 18,2)	16,2 (14,7- 18,2)	NA*
	Valore di P del log-rank=0,12		
Pazienti pretrattati EFC4584 (refrattari all'irinotecan +5-FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Valore di P del log-rank=0,09		
Pazienti pretrattati EFC2964 (refrattari al 5-	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

FU/FA)			
--------	--	--	--

CI Intervallo di confidenza

5FU 5-fluorouracile

FA Acido folinico

ITT Intention to treat

*NA Non applicabile

Nei pazienti pretrattati (EFC4584) che erano sintomatici al livello basale, una proporzione maggiore di quelli trattati con oxaliplatino e 5-FU/FA (FOLFOX4) ha ottenuto un miglioramento significativo dei sintomi legati alla patologia rispetto a quelli trattati con 5-FU/FA (LV5FU2) in monoterapia (27,7% contro 14,6%, $p = 0,0033$).

Nei pazienti non pretrattati (EFC2962), non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento per nessuno dei parametri di qualità della vita. Tuttavia, i risultati relativi alla qualità della vita erano in generale migliori nel braccio di controllo per la misurazione dello stato generale di salute e del dolore e peggiori nel braccio di oxaliplatino per quanto riguarda la nausea e il vomito.

Nel trattamento adiuvante, lo studio comparativo di fase III (EFC3313) MOSAIC ha randomizzato 2246 pazienti (899 di stadio II/B2 di Duke e 1347 di stadio III/C di Duke) sottoposti a resezione radicale del tumore primario del cancro al colon con 5-FU/FA in monoterapia (LV5FU2, N=1123 (B2/C = 448/675) o con una combinazione di oxaliplatino e 5-FU/FA (FOLFOX4, N=1123 (B2/C = 451/672).

EFC 3313 sopravvivenza libera dalla malattia a 3 anni (analisi ITT)* per l'intera popolazione

Braccio di trattamento	5-FU/FA (LV5FU2)	oxaliplatino + 5-FU/FA (FOLFOX4)
Percentuale di sopravvivenza libera dalla malattia a 3 anni (95% CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Hazard ratio (95% CI)	0,76 (0,64-0,89)	
Log rank test stratificato	P= 0,0008	

* follow-up mediano di 44,2 mesi (tutti i pazienti seguiti per almeno 3 anni)

Lo studio ha evidenziato un vantaggio complessivamente significativo nella sopravvivenza libera da malattia a 3 anni per l'associazione di oxaliplatino e 5-FU/FA (FOLFOX4) rispetto al 5-FU/FA (LV5FU2) in monoterapia.

EFC 3313 sopravvivenza libera dalla malattia a 3 anni (analisi ITT)* in funzione dello stadio della patologia

Stadio del paziente	Stadio II (B2 di Duke)		Stadio III (C di Duke)	
Braccio di trattamento	5-FU/FA (LV5FU2)	oxaliplatino + 5-FU/FA (FOLFOX4)	5-FU/FA (LV5FU2)	oxaliplatino + 5-FU/FA (FOLFOX4)
Percentuale di sopravvivenza libera dalla malattia a 3 anni	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-	72,8 (69,4-

(95% CI)			69,5)	76,2)
Hazard ratio (95% CI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Log rank test	P=0,151		P=0,002	

* follow-up mediano di 44,2 mesi (tutti i pazienti seguiti per almeno 3 anni)

Sopravvivenza totale (analisi ITT)

Al momento dell'analisi della sopravvivenza libera da malattia a 3 anni, che è stata l'endpoint primario dello studio MOSAIC, l'85,1% dei pazienti erano ancora vivi nel braccio di oxaliplatino + 5-FU/FA (FOLFOX4) rispetto all'83,8% nel braccio 2 di trattamento con 5-FU/FA (LV5FU2). Questo si traduce in una riduzione totale del rischio di mortalità del 10% a favore di oxaliplatino + 5-FU/FA (FOLFOX4) che non raggiunge la significatività statistica (hazard ratio = 0,90). Le percentuali sono state di 92,2% contro 92,4% nella sottopopolazione allo stadio II (B2 di Duke) (hazard ratio = 1,01) e di 80,4% contro 78,1% nella sottopopolazione di stadio III (C di Duke) (hazard ratio = 0,87), rispettivamente per oxaliplatino + 5-FU/FA (FOLFOX4) e 5-FU/FA (LV5FU2).

Popolazione pediatrica

Oxaliplatino, somministrato in monoterapia, è stato valutato in pazienti in età pediatrica in 2 studi di Fase I (69 pazienti) e in 2 studi di Fase II (166 pazienti). Sono stati trattati, in totale, 235 pazienti pediatrici (età compresa tra 7 mesi e 22 anni) affetti da tumori solidi. L'attività di oxaliplatino in monoterapia non è stata determinata nelle popolazioni pediatriche trattate. L'arruolamento dei pazienti è stato sospeso in entrambi gli studi di Fase II per mancanza di risposta tumorale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

La farmacocinetica dei singoli principi attivi non è stata determinata. La farmacocinetica del platino ultrafiltrabile, che rappresenta una combinazione di tutte le specie di platino libero, attivo e inattivo, in seguito a un'infusione di due ore di oxaliplatino a 130 mg/m² ogni tre settimane per 1-5 cicli e di oxaliplatino a 85 mg/m² ogni due settimane per 1-3 cicli è la seguente:

Riassunto dei parametri farmacocinetici del platino nell'ultrafiltrato in seguito a dosi multiple di oxaliplatino a 85 mg/m² ogni due settimane o 130 mg/m² ogni tre settimane

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

I valori AUC₀₋₄₈, e C_{max} medi sono stati determinati al ciclo 3 (85 mg/m²) o al ciclo 5 (130 mg/m²).

I valori medi di AUC, V_{ss}, e CL, sono stati determinati al ciclo 1.

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

T_{1/2α}, t_{1/2β}, e t_{1/2γ}, sono stati determinati mediante analisi compartimentale (cicli 1-3 combinati).

Al termine di un'infusione di 2 ore, il 15% del platino somministrato è presente nella circolazione sistemica, mentre il restante 85% viene distribuito rapidamente ai tessuti o eliminato con l'urina. Il legame irreversibile con i globuli rossi e il plasma determina emivite in queste matrici che sono simili al ricambio naturale di globuli rossi e albumina serica. Non è stato osservato alcun accumulo nell'ultrafiltrato plasmatico in seguito a somministrazione di 85 mg/m² ogni due settimane o di 130 mg/m² ogni tre settimane e lo stato stazionario in questa matrice è stato raggiunto entro il ciclo 1. La variabilità inter- e intra-soggetto è generalmente bassa.

Biotrasformazione

La biotrasformazione *in vitro* è considerata il risultato della degradazione non enzimatica e non vi sono segni di metabolismo mediato dal citocromo P450 dell'anello diamminocicloesanoico (DACH).

L'oxaliplatino è soggetto ad estesa biotrasformazione nei pazienti e non è stata rilevata alcuna quantità di sostanza attiva immodificato nell'ultrafiltrato plasmatico al termine di un'infusione di 2 ore. Molti prodotti citotossici della biotrasformazione, incluse le specie di platino DACH monoclora, dicloro e diacquo sono stati identificati nella circolazione sistemica insieme ad una serie di coniugati inattivi in momenti successivi.

Eliminazione

Il platino viene escreto in prevalenza nell'urina, con clearance soprattutto nelle 48 ore successive alla somministrazione.

Entro il quinto giorno è stato riscontrato circa il 54% della dose totale nell'urina e <3% nelle feci.

Popolazioni speciali

Danno renale

L'effetto del danno renale sulla disposizione 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 (CL_{Cr} > 80 ml/min, n=12) e nei pazienti con danno renale lieve (CL_{Cr} = 50 to 80 ml/min, n=13) e moderato (CL_{Cr} = 30 to 49 ml/min, n=11), ed alla dose di 65mg/m² nei pazienti con danno renale grave (CL_{Cr} < 30 ml/min, n=5). L'esposizione mediana è stata rispettivamente di 9, 4, 6 e 3 cicli e sono stati ottenuti dati farmacocinetici relativi al 1° ciclo rispettivamente in 11, 13, 10, and 4 pazienti. È stato osservato un aumento dell'AUC del platino plasmatico ultrafiltrato (PUF), dell'AUC/dose ed una riduzione della CL renale, totale e della V_{ss} con l'aumentare del danno renale, in particolare nel (piccolo) gruppo di pazienti con danno renale grave; la stima (90% IC) dei rapporti medi per stato renale rispetto alla funzione renale normale per AUC/dose sono stati di 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) and 4,81 (3,49, 6,64) rispettivamente nei pazienti con insufficienza lieve, moderata e grave.

L'eliminazione di oxaliplatino è correlata in modo significativo alla clearance della creatinina. La clearance totale di platino PUF è stata rispettivamente di 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) e 0,21 (0,15, 0,29) e per la V_{ss} rispettivamente di 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 corporea totale di platino PUF è risultata pertanto ridotta del 26% nel danno renale lieve, del 57% nel danno moderato e del 79% nel danno grave rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. Nei pazienti con danno renale la clearance renale di platino PUF è risultata ridotta del 30% lieve, del 65% nel danno moderato e dell'84% nel danno renale grave rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. È stato

osservato un aumento dell'emivita beta di platino PUF con l'aumentare della gravità del danno renale, principalmente nel gruppo con danno grave. Tali dati sono rilevanti nei pazienti con grave insufficienza renale e, nonostante il numero ridotto di pazienti con disfunzione renale grave, devono essere presi in considerazione al momento della prescrizione di oxaliplatino ai pazienti con danno renale (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli organi bersaglio identificati in specie precliniche (topi, ratti, cani e/o scimmie) in studi su dose singola o multipla hanno incluso il midollo osseo, l'apparato gastrointestinale, i reni, i testicoli, il sistema nervoso e il cuore. Le tossicità degli organi bersaglio negli animali corrispondono a quelle prodotte da altri medicinali contenenti platino e medicinali citotossici che danneggiano il DNA utilizzati nel trattamento del cancro umano, con l'eccezione degli effetti prodotti sul cuore. Gli effetti sul cuore sono stati osservati solo nel cane e hanno incluso disturbi elettrofisiologici con fibrillazione ventricolare letale. La cardiotoxicità è considerata specifica per il cane non solo perché è stata osservata unicamente in questo animale, ma anche perché dosi simili a quelle che determinano la cardiotoxicità letale nei cani (150 mg/m^2) erano ben tollerate dagli umani. Gli studi preclinici che utilizzano i neuroni sensoriali dei ratti evidenziano che i sintomi neurosensoriali acuti correlati all'oxaliplatino possono coinvolgere un'interazione con i canali di voltaggio dipendenti per il Na^+ .

L'oxaliplatino si è rivelato mutageno e clastogenico nei sistemi di test sui mammiferi e ha causato tossicità embriofetale nei ratti. L'oxaliplatino è considerato un probabile carcinogeno, anche se non sono stati condotti studi carcinogenici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato (45 mg/ml)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Il farmaco diluito non può essere miscelato con altri farmaci nella stessa sacca per infusione o linea di infusione. Nel paragrafo 6.6 sono descritte le istruzioni per la somministrazione di oxaliplatino e acido folinico mediante una linea a Y.

- NON miscelare con medicinali alcalini o soluzioni alcaline, in particolare 5-fluorouracile, preparazioni a base di acido folinico contenenti l'eccipiente trometamolo e sali di trometamolo di altri principi attivi. Medicinali o soluzioni alcalini possono influenzare negativamente la stabilità dell'oxaliplatino.
- NON diluire oxaliplatino con soluzioni saline o contenenti ioni cloruro (incluso cloruro di calcio, potassio e sodio).
- NON miscelare con altri medicinali nella stessa sacca per infusione o linea di infusione [vedere paragrafo 6.6 per istruzioni relative alla somministrazione contemporanea di acido folinico].
- NON utilizzare materiale per iniezioni contenente alluminio

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura del flaconcino
2 anni

Stabilità in uso

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

Dal punto di vista microbiologico la soluzione per infusione dovrebbe essere utilizzato subito.

Se il farmaco non viene impiegato immediatamente, l'utente è responsabile dei tempi di conservazione in uso e delle condizioni pre-uso che non dovrebbero in ogni caso superare le 24 ore a 2°C -8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in un ambiente controllato e asettico.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Conservare il flaconcino nella confezione esterna per tenerlo al riparo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 flaconcino (vetro chiaro di Tipo I) contenente 4 ml di concentrato, con tappo di gomma in bromobutile, sigillo di alluminio e cappuccio a strappo in polipropilene.

1 flaconcino (vetro chiaro di Tipo I) contenente 10 ml di concentrato, con tappo di gomma in bromobutile, sigillo di alluminio e cappuccio a strappo in polipropilene.

1 flaconcino (vetro chiaro di Tipo I) contenente 20 ml di concentrato, con tappo di gomma in bromobutile, sigillo di alluminio e cappuccio a strappo in polipropilene.

1 flaconcino (vetro chiaro di Tipo I) contenente 40 ml di concentrato, con tappo di gomma in bromobutile, sigillo di alluminio e cappuccio a strappo in polipropilene.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Come per altri composti potenzialmente tossici, occorre avere cautela nella manipolazione e nella preparazione delle soluzioni di oxaliplatino.

Istruzioni per la manipolazione

La manipolazione del principio attivo citotossico da parte del personale sanitario richiede tutte le precauzioni per garantire la protezione dell'operatore e dell'ambiente circostante.

La preparazione di soluzioni iniettabili di principi attivi citotossici deve essere effettuata da personale specializzato esperto con conoscenze sul medicinale in uso, in condizioni che garantiscano l'integrità del medicinale, la protezione dell'ambiente e in particolare la protezione del personale che manipola i medicinali, in accordo con le procedure dell'ospedale. Tale preparazione richiede un'area riservata a questo scopo. In tale area è vietato fumare, mangiare o bere.

Il personale deve disporre di materiale di manipolazione adeguato, come grembiuli a maniche lunghe, maschere protettive, cuffiette, occhiali protettivi, guanti sterili monouso, coperture protettive per l'area di lavoro, contenitori e sacchetti per la raccolta dei rifiuti.

Le escrezioni e il vomito vanno manipolati con cautela.

È necessario informare le donne in gravidanza che devono evitare di manipolare agenti citotossici.

Tutti i contenitori rotti devono essere trattati con le stesse precauzioni e considerati come rifiuti contaminati. I rifiuti contaminati devono essere inceneriti in contenitori rigidi opportunamente etichettati. Vedere al paragrafo "Smaltimento".

Se il concentrato di oxaliplatino o la soluzione per infusione dovessero entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente con abbondante acqua.

Se il concentrato di oxaliplatino o la soluzione per infusione dovessero entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente con abbondante acqua.

Speciali precauzioni per la somministrazione

- NON utilizzare materiale per iniezioni contenente alluminio.
- NON somministrare il concentrato non diluito.
- Usare come unico solvente una soluzione glucosata al 5%. NON diluire per infusione con cloruro di sodio o soluzione contenente cloruro.
- NON miscelare con nessun altro medicinale nella stessa sacca per infusione o somministrare contemporaneamente nella stessa linea di infusione.
- NON miscelare con farmaci alcalini o soluzioni alcaline, in particolare i prodotti a base di 5-fluorouracile e acido folinico contenenti l'eccepiante trometamolo e sali di trometamolo di altri principi attivi. Medicinali o soluzioni alcaline possono influenzare negativamente la stabilità di oxaliplatino.

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

L'infusione endovenosa di oxaliplatino 85 mg/m² in soluzione glucosata al 5% da 250 a 500 ml può essere somministrato in concomitanza con l'infusione e.v. di acido folinico in soluzione glucosata al 5% in 2 - 6 ore, utilizzando una linea Y, situata immediatamente prima del sito di infusione. I due farmaci non devono essere miscelati nella stessa sacca per infusione. L'acido folinico non deve contenere trometamolo come eccepiante e deve essere diluito utilizzando soluzioni per infusione isotoniche, come la soluzione glucosata al 5%, ma NON soluzioni di sodio cloruro, soluzioni a base di cloruro o soluzioni alcaline.

Istruzioni per l'uso con 5-fluorouracile

L'oxaliplatino deve essere somministrato sempre prima delle fluoropirimidine - cioè del 5-fluorouracile.

Dopo la somministrazione di oxaliplatino, sciacquare la linea e poi somministrare 5-fluorouracile.

Concentrato per soluzione per infusione

Effettuare un'ispezione visiva prima dell'uso. Si devono utilizzare solo soluzioni trasparenti prive di particelle.

Il medicinale è monouso. L'eventuale quantità inutilizzata di soluzione deve essere eliminata.

Diluizione per infusione endovenosa

Prelevare la quantità necessaria di soluzione dal flaconcino e diluirla con 250-500 ml di una soluzione glucosata al 5% per ottenere una concentrazione di oxaliplatino tra 0,2 mg/ml e 0,7 mg/ml. L'intervallo di concentrazione a cui la stabilità fisico-chimica di oxaliplatino è stata dimostrata è compreso tra 0,2 mg/ml e 2,0 mg/ml.

Somministrare per infusione e.v.

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

Dal punto di vista microbiologico questa preparazione per infusione dovrebbe essere utilizzato subito.

Se il farmaco non viene impiegato immediatamente, l'utente è responsabile dei tempi di conservazione in uso e delle condizioni pre-uso che non dovrebbero in ogni caso superare le 24 ore a 2°C -8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in un ambiente controllato e asettico.

Effettuare un'ispezione visiva prima dell'uso. Si devono utilizzare solo soluzioni trasparenti prive di particelle.

Il medicinale è monouso. L'eventuale quantità inutilizzata di soluzione deve essere eliminata (vedere il paragrafo "Smaltimento dei rifiuti" sotto).

NON utilizzare MAI sodio cloruro o soluzioni per diluizione contenenti cloruro.

La compatibilità della soluzione per infusione di oxaliplatino è stata provata con campioni di set di somministrazione a base di PVC.

Infusione

La somministrazione di oxaliplatino non richiede preidratazione.

Dopo la ricostituzione, l'oxaliplatino diluito in 250-500 ml di soluzione glucosata al 5% per ottenere una concentrazione non inferiore a 0,2 mg/ml deve essere infuso attraverso una vena periferica o una linea venosa centrale in un periodo di tempo di 2-6 ore. Se l'oxaliplatino viene somministrato in associazione al 5-fluorouracile, l'infusione di oxaliplatino deve precedere la somministrazione del 5-fluorouracile.

Smaltimento

Le quantità inutilizzate di medicinale nonché tutti i materiali utilizzati per la diluizione e la somministrazione devono essere distrutti conformemente alle procedure standard dell'ospedale applicabili agli agenti citotossici e nel rispetto delle disposizioni locali in vigore per lo smaltimento dei rifiuti pericolosi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcino di vetro da 4 ml – AIC 038107013

5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcino di vetro da 10 ml – AIC 038107025
5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcino di vetro da 20 ml – AIC 038107037
5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcino di vetro da 40 ml – AIC 038107076

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione 7 maggio 2009

Data dell'ultimo rinnovo 27 febbraio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco