

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Oxaliplatino Mylan 5 mg/ml polvere per soluzione per infusione

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Flaconcino da 50 mg: ogni flaconcino contiene 50 mg di oxaliplatino per la ricostituzione in 10 ml di solvente.

Flaconcino da 100 mg: ogni flaconcino contiene 100 mg di oxaliplatino per la ricostituzione in 20 ml di solvente.

Un ml della soluzione ricostituita per l'infusione contiene 5 mg di oxaliplatino.

Un flaconcino da 50 mg contiene 450 mg di lattosio monoidrato.

Un flaconcino da 100 mg contiene 900 mg di lattosio monoidrato.

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per soluzione per infusione. Polvere o concentrato bianco liofilizzato.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

- trattamento adiuvante del carcinoma del colon in stadio III (stadio C secondo Duke) dopo resezione completa del tumore primitivo
- trattamento del carcinoma colon-rettale metastatico.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La preparazione di soluzioni iniettabili di agenti citotossici deve essere effettuata da personale specializzato con approfondita conoscenza del prodotto medicinale in uso, in condizioni che garantiscano l'integrità del prodotto medicinale, la protezione dell'ambiente e in particolare la protezione del personale che maneggia i prodotti medicinali, conformemente alle politiche ospedaliere. Tale preparazione necessita di un'area appositamente riservata. In tale area è vietato fumare e consumare cibi o bevande. (vedere paragrafo 6.6)

## Posologia

### **SOLO PER ADULTI**

La dose raccomandata di oxaliplatino nel trattamento adiuvante è di 85 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa, da ripetere ogni due settimane per 12 cicli (6 mesi).

La dose raccomandata di oxaliplatino nel trattamento del carcinoma colon-rettale metastatico è di 85 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa, da ripetere ogni due settimane fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

Il dosaggio da somministrare deve essere modificato secondo la tollerabilità (vedere paragrafo 4.4).

### **L'oxaliplatino va sempre somministrato prima delle fluoropirimidine, ad es. 5-fluorouracile (5FU).**

L'oxaliplatino viene somministrato per infusione endovenosa in un arco di tempo di 2 – 6 ore, in 250 - 500 ml di soluzione glucosata al 5% (50 mg/ml) da somministrare in una concentrazione compresa tra 0,2 mg/ml e 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml è la massima concentrazione nella pratica clinica per una dose di oxaliplatino di 85 mg/m<sup>2</sup>.

L'oxaliplatino è utilizzato principalmente in associazione a infusione continua nei regimi terapeutici a base di 5-fluorouracile (5FU). Per lo schema terapeutico bisettimanale, sono stati utilizzati regimi di trattamento a base di 5-fluorouracile in bolo e in infusione continua.

### Popolazioni speciali

#### *-Compromissione renale*

L'oxaliplatino non è stato somministrato in pazienti con grave compromissione renale (vedere paragrafo 4.3 e 5.2). Nei pazienti con compromissione renale moderata, la dose raccomandata è di 85 mg/m<sup>2</sup> (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

#### *-Insufficienza epatica*

In uno studio di fase I che includeva pazienti con diverso grado di compromissione epatica, la frequenza e la gravità dei disturbi epato-biliari si sono dimostrate correlate alla progressione della malattia e all'alterazione dei test di funzionalità epatica in condizioni basali. Durante lo sviluppo clinico, non è stato effettuato alcun aggiustamento specifico della dose nei pazienti con alterazione dei test di funzionalità epatica.

#### *-Pazienti anziani*

Non è stato osservato alcun aumento nella comparsa di tossicità grave quando l'oxaliplatino è stato utilizzato come unico agente o in associazione con 5-fluorouracile nei pazienti con età superiore ai 65 anni. Conseguentemente, non è necessario alcun adattamento della dose per i pazienti anziani.

### *-Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di oxaliplatino nella popolazione pediatrica. L'efficacia di oxaliplatino come singolo agente nel trattamento della popolazione pediatrica con tumori solidi non è stata stabilita (vedere paragrafo 5.1).

### Modo di somministrazione

L'oxaliplatino è somministrato per infusione per via endovenosa.

La somministrazione di oxaliplatino non richiede iperidratazione.

L'oxaliplatino diluito in 250 - 500 ml di soluzione glucosata al 5 % (50 mg/ml), in modo da fornire una concentrazione non inferiore a 0,2 mg/ml, deve essere infuso per via venosa periferica o centrale in un arco di tempo compreso tra le 2 e le 6 ore. L'infusione di oxaliplatino deve sempre precedere la somministrazione di 5-fluorouracile (5 FU).

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

### Istruzioni per l'uso:

L'oxaliplatino deve essere ricostituito e successivamente diluito prima dell'uso. Per ricostituire il prodotto medicinale liofilizzato utilizzare solo glucosio 5% (50 mg/ml) o acqua per preparazioni iniettabili. Per diluire la soluzione utilizzare solo glucosio 5% (50 mg/ml) (vedere paragrafo 6.6).

## **4.3 Controindicazioni**

L'oxaliplatino è controindicato nei pazienti:

- con anamnesi di ipersensibilità all'oxaliplatino o a uno qualsiasi dei suoi eccipienti.
- che stanno allattando al seno.
- con mielosoppressione antecedente all'inizio del primo ciclo, evidenziata in condizioni basali da neutrofili  $<2 \times 10^9/l$  e/o conta delle piastrine  $<100 \times 10^9/l$ .
- che presentano neuropatia **sensoriale** periferica con incapacità funzionale antecedente al primo ciclo.
- con funzione renale gravemente compromessa (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 unicamente in reparti specializzati di oncologia e la sua somministrazione deve avvenire sotto il controllo di un medico oncologo qualificato.

### Compromissione renale

I pazienti con compromissione renale da lieve a moderata devono essere strettamente monitorati al fine di riconoscere le reazioni avverse e la dose va modificata in base alla tossicità (vedere paragrafo 5.2).

Reazioni di ipersensibilità I pazienti con anamnesi di manifestazioni allergiche ad altri prodotti contenenti platino devono essere monitorati attentamente. In caso di comparsa di manifestazioni di tipo anafilattico l'infusione deve essere immediatamente interrotta ed è necessario iniziare un trattamento sintomatico appropriato. In tali pazienti una nuova somministrazione di oxaliplatino è controindicata. Sono state riportate reazioni crociate, talvolta fatali, con tutti i composti del platino.

In caso di travaso di oxaliplatino, l'infusione deve essere interrotta immediatamente ed è necessario iniziare un trattamento sintomatico locale.

### Sintomi neurologici

La tossicità neurologica di oxaliplatino deve essere monitorata attentamente in particolare se somministrato in associazione con altri farmaci che presentano una tossicità neurologica particolare. Un esame neurologico deve essere effettuato prima di ogni somministrazione e periodicamente in seguito.

Nei pazienti che manifestano disestesia faringolaringea acuta (vedere paragrafo 4.8), durante o nelle ore che seguono l'infusione di 2 ore, la successiva infusione di oxaliplatino deve essere somministrata in 6 ore.

### Neuropatia periferica

In caso di comparsa di sintomi neurologici (parestesia, disestesia), la seguente dose raccomandata di oxaliplatino deve essere aggiustata in funzione della durata e della gravità di questi sintomi:

- Se i sintomi durano più di sette giorni e si rivelano preoccupanti, la dose successiva di oxaliplatino deve essere ridotta da  $85 \text{ mg/m}^2$  a  $65 \text{ mg/m}^2$  (nel trattamento della malattia metastatica) o  $75 \text{ mg/m}^2$  (come adiuvante).
- Se la parestesia senza disturbo funzionale persiste fino al ciclo seguente, la dose successiva di oxaliplatino deve essere ridotta da  $85 \text{ mg/m}^2$  a  $65 \text{ mg/m}^2$  (nel trattamento della malattia metastatica) o  $75 \text{ mg/m}^2$  (come adiuvante).
- Se la parestesia con compromissione funzionale persiste fino al ciclo seguente, l'oxaliplatino deve essere interrotto.
- Se questi sintomi migliorano dopo la sospensione della terapia con l'oxaliplatino, può essere presa in considerazione la reintroduzione della terapia.

I pazienti devono essere informati circa la possibilità di sintomi persistenti di neuropatia sensoriale periferica dopo la fine del trattamento. Parestesie moderate localizzate o parestesie che possono interferire con le attività funzionali possono persistere fino a 3 anni dopo la conclusione del trattamento adiuvante.

### Sindrome di leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS)

Sono stati riportati casi di Sindrome di leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS, nota anche come PRES, Sindrome encefalopatica posteriore reversibile) nei pazienti trattati con oxaliplatino in associazione a chemioterapia. La RPLS è una condizione neurologica rara, reversibile a rapida evoluzione che può manifestare convulsioni, ipertensione, cefalea, stato confusionale, cecità e altri disturbi visivi e neurologici (vedere paragrafo 4.8). La diagnosi di RPLS è basata su conferma da diagnostica cerebrale per immagini, preferibilmente MRI (risonanza magnetica).

### Nausea, vomito, diarrea, disidratazione e alterazioni ematologiche

La tossicità gastrointestinale, che si manifesta sotto forma di nausea e vomito, giustifica un trattamento antiemetico profilattico e/o terapeutico (vedere paragrafo 4.8).

Diarrea/vomito gravi possono provocare disidratazione, ileo paralitico, ostruzione intestinale, ipokaliemia, acidosi metabolica e insufficienza renale, in caso di somministrazione concomitante di oxaliplatino e 5-fluorouracile (5FU).

In caso di tossicità di tipo ematologico (neutrofili  $<1,5 \times 10^9/l$  o piastrine  $<50 \times 10^9/l$ ), la somministrazione del ciclo successivo di terapia deve essere posticipata, fino a quando i valori ematologici non rientrino nei livelli accettabili. Deve essere effettuata una completa conta del sangue con formula leucocitaria prima di iniziare il trattamento con oxaliplatino e prima di ogni ciclo successivo.

I pazienti devono essere adeguatamente informati riguardo il rischio di diarrea/vomito, mucosite/stomatite e neutropenia dopo somministrazione di oxaliplatino e 5-fluorouracile in modo da poter contattare con urgenza il medico che li ha in cura, per un adeguato trattamento. Se si manifesta mucosite/stomatite con o senza neutropenia, il trattamento seguente deve essere rimandato fino a che la mucosite/stomatite è di grado 1 o inferiore e/o fino a che la conta dei neutrofili è  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ .

Per oxaliplatino somministrato in associazione a 5-fluorouracile (5FU) (con o senza acido folinico (FA)), è necessario effettuare gli abituali aggiustamenti posologici in caso di tossicità da 5-fluorouracile.

In caso di diarrea di grado 4, di neutropenia di grado 3 o 4 (neutrofili  $<1,0 \times 10^9/l$ ) o trombocitopenia di grado 3 o 4 (piastrine  $<50 \times 10^9/l$ ) la dose di oxaliplatino deve essere ridotta da  $85 \text{ mg/m}^2$  a  $65 \text{ mg/m}^2$  (nel trattamento della malattia metastatica) o  $75 \text{ mg/m}^2$  (come adiuvante), insieme alle riduzioni di dose richieste per il 5-fluorouracile (5FU).

### Reazioni polmonari

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

### Reazioni epatiche

In caso di alterazione dei test di funzionalità epatica o di ipertensione portale, che non deriva ovviamente da metastasi epatiche, si consideri la possibilità che si manifestino casi molto rari di disturbi vascolari epatici farmaco-indotti.

### Gravidanza

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

### Fertilità

Negli studi preclinici con oxaliplatino sono stati osservati effetti genotossici. Di conseguenza è necessario informare i pazienti di sesso maschile trattati con oxaliplatino di non concepire durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la sua interruzione; i pazienti di sesso maschile sono invitati a informarsi circa la conservazione dello sperma prima di sottoporsi al trattamento perché l'oxaliplatino può causare un'infertilità potenzialmente irreversibile. Le donne devono evitare la gravidanza durante il trattamento con oxaliplatino e devono usare un efficace metodo contraccettivo (vedere paragrafo 4.6).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Nei pazienti che hanno ricevuto un'unica dose di  $85 \text{ mg/m}^2$  di oxaliplatino, immediatamente prima della somministrazione di 5-fluorouracile non è stata osservata alcuna alterazione nel livello di esposizione al 5-fluorouracile (5FU).

*In vitro*, non è stato osservato alcun significativo spiazzamento dell'oxaliplatino dal legame con le proteine plasmatiche con i seguenti farmaci: eritromicina, salicilati, granisetron, paclitaxel e sodio valproato.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne potenzialmente fertili/contraccezione

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti genotossici. Per questa ragione i pazienti di sesso maschile trattati con oxaliplatino vengono avvisati di non concepire durante il trattamento con oxaliplatino e fino a 6 mesi dopo la sua interruzione. Le donne devono evitare la gravidanza durante il trattamento con oxaliplatino e fino a 4 mesi dopo la sua interruzione e devono quindi usare un efficace metodo contraccettivo.

### Gravidanza

Attualmente non sono disponibili dati riguardanti la sicurezza del prodotto somministrato a donne in gravidanza. Negli studi condotti sugli animali è stata osservata tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). In base ai risultati degli studi effettuati su animali e all'azione farmacologica del composto, l'uso di oxaliplatino durante la gravidanza, soprattutto durante il primo trimestre, non è raccomandato. La somministrazione di oxaliplatino deve essere considerata dopo una valutazione del rapporto beneficio/rischio per il feto e previo consenso del paziente.

### Allattamento

L'escrezione di oxaliplatino nel latte materno non è stata studiata. L'allattamento è controindicato durante la terapia con oxaliplatino.

Fertilità

L'oxaliplatino può causare infertilità (vedere paragrafo 4.4).

In base all'azione farmacologica del composto, l'oxaliplatino può causare infertilità. I pazienti di sesso maschile devono essere informati circa la conservazione dello sperma.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, poiché il trattamento con oxaliplatino comporta un aumento del rischio di vertigini, nausea e vomito e altri sintomi neurologici a carico dell'andatura e dell'equilibrio è comunque possibile che la capacità di guidare e di utilizzare macchinari sia lievemente o moderatamente influenzata. Alterazioni della visione, in particolare la perdita transitoria della visione (reversibile dopo la sospensione della terapia), possono influenzare la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Di conseguenza, i pazienti devono 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 in associazione con 5-fluorouracile/acido folinico (5FU/AF) sono stati gastrointestinali (diarrea, nausea, vomito e mucosite), ematologici (neutropenia, trombocitopenia) e neurologici (neuropatia sensitiva periferica acuta e legata ad accumulo della dose). In generale, questi eventi avversi sono stati più frequenti e gravi quando è stato associato l'oxaliplatino con 5FU/AF, rispetto a quelli osservati con il solo 5FU/AF.

Le frequenze riportate nella tabella seguente derivano da studi clinici sul trattamento della malattia metastatica e come adiuvante (incluso 416 e 1108 pazienti, rispettivamente, nei bracci di trattamento oxaliplatino + 5FU/AF) e dall'esperienza post-marketing.

Le frequenze riportate in questa tabella sono definite usando le seguenti convenzioni: molto comune ( $\geq 1/10$ ) comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10000$ ) non nota (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili).

Ulteriori dettagli sono forniti dopo la tabella.

MedDRA classificazione organico- sistemica	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni e infestazioni *	-Infezione	- Rinite - Infezioni al tratto respiratorio superiore - Sepsì neutropenica		

<b>linfopoietico</b>	-Neutropenia	febbrile		Immunoallergic
<b>sistema</b>	-Trombo			trombocito
<b>gastrointestinali*</b>	citopenia -Leucopenia -Linfopenia			penia -Anemia emolitica
<b>Disturbi del sistema immunitario*</b>	-Allergia/reazione allergica+			
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	- Anoressia	-Disidratazione	-Acidosi	
	-		metabolica	
	Iperglicemia - Ipokalemia -Ipernatremia			
<b>Disturbi psichiatrici</b>		- Depressione - Insonnia	-Irrequietezza	
<b>Patologie del sistema</b>	-	- Vertigini		- Disartria
<b>gastrointestinali*</b>	sensoriale periferica	- Nevrite motoria		-
<b>gastrointestinali*</b>	neuropatia - Disturbi sensoriali - Disgeusia - Cefalea	- Meningismo		Sindrome leucoencefalopatica a posteriore reversibile (RPLS o PRES)**(vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'occhio</b>		- Congiuntivite - Disturbi visivi		-Riduzione transitoria dell'acuità visiva - Difetti al campo visivo - Neurite ottica -Perdita transitoria della visione, reversibile dopo sospensione della terapia
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			-Ototossicità	-Sordità
<b>Patologie</b>		- Emorragia		
		- Vampate - Trombosi venosa profonda - Ipertensione		



<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	-Dispnea - Tosse - Epistassi	-Singhiozzo -Embolia polmonare		-Malattia interstiziale al polmone, a volte fatale -Fibrosi polmonare**
<b>Patologie gastrointestinali*</b>	- Nausea - Diarrea - Vomito - Stomatite /Mucosite - Dolore addominale - Costipazione	- Dispepsia - Reflusso gastroesofageo - Emorragia rettale -Emorragia gastrointestinale	-Ileo -Ostruzione intestinale	- Colite compresa diarrea da <i>Clostridium difficile</i> - Pancreatite
<b>Patologie della cute e del tessuto</b>	-Alterazioni della cute - Alopecia	- -Esfoliazione della cute (ovvero sindrome mani e piedi) - Rash eritematoso - Rash - Iperidrosi - Patologie delle unghie		
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	- Dolori alla schiena	- Artralgia - Dolore osseo		
<b>Patologie renali ed urinarie</b>		- Ematuria - Disuria -Anomala frequenza della minzione		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	- Affaticamento - Febbre++ - Astenia - Dolore - Reazioni al sito dell'iniezione+++			

<b>Esami diagnostici</b>	-Aumento degli enzimi epatici - Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue - Aumento della bilirubina nel sangue - Aumento della lattato deidrogenasi nel sangue -Aumento di peso (nella terapia adiuvante)	- Aumento della creatinina nel sangue - Diminuzione di peso (nel trattamento della malattia metastatica)		
--------------------------	--	---	--	--

\* Vedere la sezione dettagliata sotto

\*\* Vedere paragrafo 4.4.

+ Allergie/reazioni allergiche molto comuni che si verificano principalmente durante l'infusione, a volte fatali. Reazioni allergiche comuni includono rash cutaneo, in particolare orticaria, congiuntiviti e riniti. Reazioni anafilattiche o anafilattoidi comuni, comprendenti broncospasmo, ipotensione, sensazione di dolore toracico e shock anafilattico.

++ Febbre molto comune, brividi febbrili (tremori), sia da infezione (con o senza neutropenia febbrile) che forse da meccanismi immunologici.

+++ Sono state riportate reazioni al sito di iniezione che includono dolore locale, rossore, gonfiore e trombosi. Il travaso può anche dare luogo a dolore locale e infiammazione che può essere grave e condurre a complicazioni che includono necrosi, specialmente quando l'oxaliplatino è infuso attraverso una vena periferica (vedere paragrafo 4.4).

### Patologie epatobiliari

Molto raro ( $\leq 1/10000$ ):

Sindrome da ostruzione sinusoidale epatica, nota anche come malattia veno-occlusiva del fegato o manifestazioni patologiche connesse a tale alterazione epatica, inclusa peliosi epatica, iperplasia nodulare rigenerativa, fibrosi perisinusoidale. Le manifestazioni cliniche possono essere ipertensione portale e/o aumento delle transaminasi.

### Patologie renali ed urinarie

Molto raro ( $\leq 1/10000$ ):

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

## Patologie del sistema emolinfopoietico

### Incidenza per paziente (%), per grado

Oxaliplatino e 5FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> ogni 2 settimane	Malattia metastatica			Come 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

Esperienza post-marketing con frequenza non nota

Sindrome emolitico-uremica

### Patologie gastrointestinali

#### Incidenza per paziente (%), per grado

Oxaliplatino e 5FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> ogni 2 settimane	Malattia metastatica			Come adiuvante		
	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 provocare disidratazione, ileo paralitico, ostruzione intestinale, ipokaliemia, acidosi metabolica e insufficienza renale, in caso di somministrazione concomitante di oxaliplatino e 5-fluorouracile (vedere paragrafo 4.4).

### Patologie del sistema nervoso

La tossicità dose limitante di oxaliplatino è neurologica. Include una neuropatia sensoriale periferica caratterizzata da disestesia e/o parestesia delle estremità con o senza crampi, spesso scatenate dal freddo. Questi sintomi si verificano fino al 95% dei pazienti trattati. La durata di questi sintomi, che normalmente regrediscono tra un ciclo e l'altro di trattamento, aumenta con il numero dei cicli di trattamento.

La comparsa di dolore e/o di un disturbo funzionale richiedono, in base alla durata dei sintomi, un aggiustamento della dose o persino l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Tali disordini funzionali includono difficoltà a eseguire movimenti fini e sono la possibile conseguenza della compromissione sensitiva. Il rischio di comparsa di sintomi persistenti per una dose complessiva di 850 mg/m<sup>2</sup> (10 cicli) è circa 10% e 20% per una dose complessiva di 1020 mg/m<sup>2</sup> (12 cicli).

Nella maggior parte dei casi i segni e i sintomi neurologici migliorano o scompaiono completamente con l'interruzione del trattamento. Nel trattamento adiuvante del tumore al colon 6 mesi dopo la fine del trattamento, l'87% dei pazienti non aveva più sintomi o manifestava sintomi lievi. Dopo un periodo di follow-up fino a 3 anni, circa il 3% dei pazienti presentava parestesie localizzate persistenti di intensità moderata (2,3%) o parestesie che possono interferire con le attività funzionali (0,5%).

Sono state riportate manifestazioni neurosensoriali acute (vedere paragrafo 5.3). Queste iniziano entro qualche ora dalla somministrazione e spesso si manifestano con l'esposizione al freddo. Si manifestano generalmente come parestesie, disestesie e ipoestesie. Una sindrome acuta di disestesia faringolaringea si manifesta nell'1% - 2% dei pazienti ed è caratterizzata da sensazioni soggettive di disfagia o di dispnea/senso di soffocamento, senza alcuna evidenza obiettiva di difficoltà respiratoria (assenza di cianosi o di ipossia) o di laringospasmo o broncospasmo (assenza di stridore o di respiro sibilante). Sebbene in questi casi siano stati somministrati antistaminici e broncodilatatori, i sintomi regrediscono rapidamente anche in assenza di trattamento. Il prolungamento dell'infusione aiuta a ridurre l'incidenza della sindrome (vedere paragrafo 4.4). Sono stati occasionalmente osservati altri sintomi incluso spasmo della mandibola/crampi muscolari/contrazioni muscolari involontarie/spasmi muscolari/mioclono, coordinazione anomala/andatura anomala/atassia/alterazioni dell'equilibrio, oppressione alla gola o al petto/pressione/disagio/dolore. Inoltre è possibile che siano associate disfunzioni del nervo cranico o si manifestino come evento isolato come ptosi, diplopia, afonia/disfonia/raucedine, talvolta descritte come paralisi delle corde vocali, anomala sensazione alla lingua o disartria, descritta talvolta come afasia, nevralgia trigeminale/algia facciale/oculare, diminuzione dell'acuità visiva, disturbi del campo visivo.

Durante il trattamento con oxaliplatino, sono stati riportati altri sintomi neurologici, quali disartria, perdita del riflesso tendineo profondo e segno di Lhermitte. Sono stati riportati casi isolati di neurite ottica.

Esperienza post-marketing con frequenza non nota  
Convulsioni

## Reazioni allergiche

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

Oxaliplatino e 5FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> ogni 2 settimane	Malattia metastatica			Come 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

## 4.9 Sovradosaggio

Non esistono antidoti noti per l'oxaliplatino. In caso di sovradosaggio ci si può aspettare un'esacerbazione degli effetti indesiderati. È necessario iniziare il monitoraggio dei parametri ematologici e somministrare un trattamento sintomatico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antineoplastici, composti del platino

Codice ATC: L01XA03

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

L'oxaliplatino è un singolo enantiomero, (SP-4-2)-[(1R,2R)-cicloesano-1,2-diamino-kN, kN'] [etandioato(2-)-kO<sup>1</sup>, kO<sup>2</sup>] platino].

L'oxaliplatino esibisce un ampio spettro sia di citotossicità *in vitro* sia di attività antitumorale *in vivo* in vari sistemi di modelli tumorali, compresi i modelli di carcinoma colon-rettale umano. Inoltre l'oxaliplatino dimostra un'attività *in vitro* e *in vivo* in vari modelli resistenti al cisplatino.

In associazione con il 5-fluorouracile (5FU), è stata osservata un'azione citotossica sinergica, sia *in vitro* che *in vivo*.

Studi sul meccanismo d'azione dell'oxaliplatino, sebbene non completamente esaustivi, mostrano che i derivati acquosi risultanti dalla biotrasformazione dell'oxaliplatino interagiscono con il DNA per formare legami crociati inter e intra-catena, che danno luogo all'interruzione della sintesi di DNA, con conseguenti effetti citotossici e antitumorali.

In tre studi clinici condotti su pazienti con carcinoma colon-rettale metastatico, viene riportata l'efficacia dell'oxaliplatino (85mg/m<sup>2</sup> ripetuti ogni due settimane) in associazione con 5-fluorouracile/acido folinico (5FU/FA):

- Nel trattamento di prima linea, lo studio comparativo di fase III a 2 bracci EFC2962 ha randomizzato 420 pazienti a ricevere solo 5-fluorouracile/acido folinico (LV5FU2, N=210) o in associazione con oxaliplatino (FOLFOX4, N=210)
- In pazienti pretrattati, lo studio comparativo di fase III a tre bracci III EFC4584 ha randomizzato 821 pazienti refrattari a un'associazione di irinotecan (CPT-11) + 5-fluorouracile/acido folinico, a ricevere solo 5-fluorouracile/acido folinico (LV5FU2, N = 275), oxaliplatino da solo (N = 275) o un'associazione di oxaliplatino e 5-fluorouracile/acido folinico (FOLFOX4, N = 271).

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

I due studi clinici randomizzati, EFC2962 in terapia front-line e EFC4584 in pazienti pretrattati, hanno dimostrato un tasso di risposta significativamente più alto e una maggiore sopravvivenza libera da progressione (PFS)/tempo di progressione (TTP) in relazione al trattamento con i soli 5-fluorouracile/acido folinico. Nello studio EFC4584 effettuato nei pazienti pretrattati refrattari, la differenza di sopravvivenza mediana complessiva (OS) tra l'associazione con oxaliplatino e 5-FU/AF non ha raggiunto una significatività statistica.

#### Tasso di risposta con FOLFOX4 contro LV5FU2

Tasso di risposta, % (95% IC) da parere radiologico indipendente analisi ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino agente singolo
<b>Trattamento di prima linea EFC2962</b> Valutazione della risposta ogni 8 settimane	22 (16-27)	49 (42-56)	NA*
Valore di P = 0,0001			
<b>Pazienti pretrattati EFC4584</b> (refrattari a CPT-11 + 5FU / 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 di P < 0,0001			
<b>Pazienti pretrattati EFC2964</b> (refrattari a 5FU / FA) Valutazione della risposta ogni 12 settimane	NA*	23 (13-36)	NA*

\* NA: non applicabile

#### Sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) / Tempo mediano per la progressione (TTP)

##### FOLFOX4 contro LV5FU2

PFS/TTP mediano, mesi (95% IC) valutazione radiologica indipendente analisi ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino agente singolo
<b>Trattamento di prima linea EFC2962 (PFS)</b>	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*

	Valore di P (log-rank) = 0,0003		
<b>Pazienti pretrattati</b> EFC4584 (TTP) (refrattari a CPT-11 + 5FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Valore di P (log-rank) < 0,0001		
<b>Pazienti pretrattati</b> EFC2964 (refrattari a 5FU/FA)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

\* NA: non applicabile

### Sopravvivenza mediana complessiva (OS) con FOLFOX4 contro LV5FU2

OS mediana, mesi (95% IC) Analisi ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino agente singolo
<b>Trattamento di prima linea</b> EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
	Valore di P (log-rank) = 0,12		
<b>Pazienti pretrattati</b> EFC4584* (refrattari a CPT-11 + 5FU/FA)	8,8 (7,3 - 9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Valore di P (log-rank) = 0,09		
<b>Pazienti pretrattati</b> EFC2964 (refrattari a 5FU / FA)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

\* NA: non applicabile

In pazienti pretrattati (EFC4584), che erano sintomatici al basale, una percentuale più alta dei pazienti trattati con oxaliplatino e 5-fluorouracile/acido folinico hanno manifestato un significativo miglioramento dei sintomi correlati alla malattia, rispetto a quelli trattati con il solo 5-fluorouracile/acido folinico (27,7% vs 14,6 %, p = 0,0033).

In pazienti non pretrattati (EFC2962), non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento per ciascuna dimensione della qualità della vita. Tuttavia, i punteggi relativi alla qualità della vita sono risultati generalmente migliori nel braccio di controllo, per quanto riguarda le misurazioni dello stato di salute complessivo e del dolore, e peggiori nel braccio dell'oxaliplatino per la nausea e per il vomito.

Nell'impiego come adiuvante, lo studio comparativo di fase III MOSAIC (EFC3313) ha randomizzato 2246 pazienti (899 in stadio II / Duke B2 e 1347 in stadio III / Duke C), dopo resezione completa del carcinoma primitivo del colon, alla sola somministrazione di 5-FU/AF (LV5FU2, N = 1123 (B2/C = 448/675) o all'associazione di oxaliplatino e 5-FU/AF (FOLFOX4, N = 1123 (B2/C) = 451/672)



**EFC 3313 sopravvivenza libera da malattia a 3 anni (analisi ITT)\* nella popolazione totale**

Braccio di trattamento	LV5FU2	FOLFOX4
Percentuale di sopravvivenza a 3 anni libera da malattia (95% IC)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Tasso di rischio (95% IC)	0,76 (0,64-0,89)	
Test di log-rank stratificato	P=0,0008	

\* Follow up mediano di 44,2 mesi (tutti i pazienti sono stati seguiti per almeno 3 anni)

Lo studio ha dimostrato un vantaggio complessivo significativo nella sopravvivenza a 3 anni libera da malattia per l'associazione di oxaliplatino e 5-FU/AF (FOLFOX4) rispetto alla sola somministrazione di 5-FU/AF (LV5FU2).

**EFC 3313 sopravvivenza libera da malattia a 3 anni (analisi ITT)\* in base allo stadio della malattia**

Stadio del paziente	Stadio II (Duke B2)		Stadio III (Duke C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Percentuale di sopravvivenza a 3 anni libera da malattia (95% IC)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Tasso di rischio (95% IC)	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 sono stati seguiti per almeno 3 anni)

**Sopravvivenza complessiva (analisi ITT)**

Al momento dell'analisi della sopravvivenza libera da malattia a 3 anni, che costituiva l'endpoint primario dello studio MOSAIC, l'85,1 % dei pazienti era ancora in vita nel braccio FOLFOX4, contro l'83,8 % nel braccio LV5FU2. Questo si è tradotto in una riduzione complessiva del rischio di mortalità del 10% in favore di FOLFOX4, che non ha raggiunto la significatività statistica (tasso di rischio = 0,90).

I valori sono stati, rispettivamente per FOLFOX4 e per LV5FU2, del 92,2 % contro il 92,4 % nella sottopopolazione in Stadio II (Duke B2) (tasso di rischio = 1,01) e dell'80,4% contro il 78,1% nella sottopopolazione in Stadio III (Duke C) (tasso di rischio = 0,87).

L'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). In totale, sono stati trattati 235 pazienti pediatrici (età compresa tra 7 mesi e 22 anni) affetti da tumori solidi. L'efficacia di oxaliplatino in monoterapia non è stata determinata nelle popolazioni pediatriche trattate. Il reclutamento dei pazienti è stato sospeso in entrambi gli studi di Fase II per mancanza di risposta tumorale.



## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati determinati i parametri farmacocinetici dei singoli composti attivi. 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/m<sup>2</sup> di oxaliplatino, ogni 3 settimane per 1-5 cicli e oxaliplatino a 85 mg/m<sup>2</sup> ogni due settimane per 1 fino a 3 cicli:

Riassunto dei parametri di farmacocinetica del platino stimati nell'ultrafiltrato in seguito a dosi multiple di oxaliplatino a 85 mg/m<sup>2</sup> ogni due settimane o a 130 mg/m<sup>2</sup> ogni tre settimane

Dose	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-48</sub>	AUC	t <sub>1/2α</sub>	t <sub>1/2β</sub>	t <sub>1/2γ</sub>	V <sub>ss</sub>	CL
	μg/mL	μg.h/mL	μg.h/mL	h	h	h	L	L/h
<b>85 mg/m<sup>2</sup></b>								
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
<b>130 mg/m<sup>2</sup></b>								
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

Valori medi di AUC<sub>0-48</sub>, e C<sub>max</sub> sono stati determinati nel Ciclo 3 (85 mg/m<sup>2</sup>) o nel ciclo 5 (130 mg/m<sup>2</sup>).

Valori medi di AUC, V<sub>ss</sub> e CL sono stati determinati nel Ciclo 1.

Valori di C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0-48</sub>, V<sub>ss</sub> e CL sono stati determinati tramite analisi non-compartimentale.

t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub>, e t<sub>1/2γ</sub>, sono stati determinati tramite analisi compartimentale (Cicli 1-3 combinati).

Al termine di un'infusione di 2 ore, nella circolazione sistemica è presente 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 e con il plasma determina in queste matrici un'emivita vicina al tempo di ricambio naturale dei globuli rossi e dell'albumina sierica. Non si è osservato alcun accumulo nell'ultrafiltrato plasmatico dopo somministrazione di 85 mg/m<sup>2</sup> ogni due settimane o 130 mg/m<sup>2</sup> ogni tre settimane e lo stato stazionario in questa matrice è stato raggiunto al ciclo 1. La variabilità inter e intraindividuale è generalmente bassa.

*In vitro* la biotrasformazione è il risultato di una degradazione non enzimatica e non c'è evidenza di metabolismo mediato dal citocromo P450 dell'anello del diamminocicloesano (DACH).

L'oxaliplatino subisce un'intensa biotrasformazione nei pazienti e non è stato possibile rilevare il farmaco intatto nell'ultrafiltrato di plasma al termine dell'infusione di 2 ore. Nella circolazione sistemica, sono stati identificati vari prodotti di biotrasformazione citotossici, quali le specie monocloro-, dicloro- e diaquo-DACH platino, insieme a un certo numero di coniugati inattivi in momenti successivi.

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

Entro il quinto giorno, circa il 54% della dose totale è stata eliminata con le urine e meno del 3% con le feci.

L'effetto dell'insufficienza renale sulla disposizione di oxaliplatino è stato studiato in pazienti con vari gradi di funzionalità renale. L'oxaliplatino è stato somministrato alla dose di 85 mg/m<sup>2</sup> nel gruppo di controllo con funzionalità renale normale (CLcr > 80 ml/min, n=12) e in pazienti con compromissione lieve della funzionalità renale (CLcr = da 50 a 80 ml/min, n=13) e moderata (CLcr = da 30 a 49 ml/min, n=11) e a una dose di 65 mg/m<sup>2</sup> in pazienti con insufficienza renale grave (CLcr < 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 ciclo 1 rispettivamente in 11, 13, 10 e 4 pazienti.

È stato osservato un aumento dell'AUC del platino plasmatico ultrafiltrato (PUF), dell'AUC/dose e una riduzione della CL renale, totale e della Vss con l'aumentare della compromissione renale, in particolare nel (piccolo) gruppo di pazienti con compromissione renale grave: la stima (90% IC) dei rapporti medi per stato renale rispetto alla funzionalità renale normale per AUC/dose è stata di 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) e 4,81 (3,49, 6,64) rispettivamente nei pazienti con insufficienza lieve, moderata e grave. L'eliminazione di oxaliplatino è significativamente correlata 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 Vss rispettivamente di 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) e 0,27 (0,20, 0,36) per pazienti con insufficienza renale lieve, moderata e grave. La clearance corporea totale di platino PUF è risultata pertanto ridotta rispettivamente del 26% nella compromissione renale lieve, del 57% nella moderata e del 79% nella compromissione renale grave rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale.

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa la clearance renale di platino PUF è risultata ridotta del 30% nella compromissione lieve, del 65% nella moderata e dell'84% nella compromissione 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 della compromissione renale principalmente nel gruppo con compromissione grave. Nonostante il numero ridotto di pazienti con grave disfunzione renale, questi dati sono rilevanti nei pazienti con grave insufficienza renale e devono essere presi in considerazione al momento della prescrizione di oxaliplatino ai pazienti con compromissione della funzionalità 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) nel corso di studi a dose singola o multipla comprendevano il midollo osseo, l'apparato gastrointestinale, il rene, il testicolo, il sistema nervoso e il cuore. La tossicità a carico degli organi bersaglio osservata negli animali è compatibile con quella prodotta da altri farmaci contenenti platino e che danneggiano il DNA, farmaci citotossici utilizzati nel trattamento dei carcinoma umani ad eccezione degli effetti prodotti sul cuore. Gli effetti sul cuore sono stati osservati solo sul cane e comprendevano alterazioni elettrofisiologiche con fibrillazione ventricolare letale. La cardiotoxicità è considerata specifica del cane non solo perché è stata osservata solo in questo animale ma anche perché dosi simili a quelle che producono cardiotoxicità letale nel cane ( $150 \text{ mg/m}^2$ ) sono state ben tollerate nell'uomo. Studi preclinici condotti su neuroni sensitivi di ratto suggeriscono che i sintomi neurosensitivi acuti correlati all'oxaliplatino possono comportare un'interazione con i canali del  $\text{Na}^+$  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 cancerogeno, sebbene non siano stati condotti studi di cancerogenesi.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato

### 6.2 Incompatibilità

Il medicinale diluito non deve essere miscelato con altri farmaci nella stessa sacca di infusione o linea di infusione. Secondo le istruzioni per l'uso descritte nel paragrafo 6.6, l'oxaliplatino può essere somministrato in associazione ad acido folinico (FA) attraverso una linea a Y.

- NON miscelare a medicinali alcalini o soluzioni alcaline, in particolare preparati di 5-fluorouracile (5 FU) o acido folinico (AF) contenenti trometamolo come eccipiente e altri principi attivi contenenti sali di trometamolo. I farmaci o le soluzioni alcaline avranno un effetto sfavorevole sulla stabilità dell'oxaliplatino (vedere paragrafo 6.6).
- NON ricostituire o diluire l'oxaliplatino con soluzione salina o altre soluzioni contenenti ioni cloruro (compresi il cloruro di calcio, di potassio o di sodio).
- NON miscelare con altri farmaci nella stessa sacca o linea di infusione (vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni riguardanti la somministrazione contemporanea con acido folinico).
- NON utilizzare materiali per iniezione contenenti alluminio.

### 6.3 Periodo di validità

Flaconcino sigillato: 2 anni

#### Soluzione ricostituita nel flaconcino originale

La soluzione ricostituita deve essere diluita immediatamente ed è per uso singolo. Da un punto di vista microbiologico, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione nelle condizioni correnti di utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni controllate e validate di asepsi. Da un punto di vista chimico-fisico, la stabilità della soluzione ricostituita è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

#### Soluzione per infusione

Dopo la diluizione in soluzione glucosata al 5% (50 mg/ml), nelle condizioni correnti di utilizzo la stabilità chimico-fisica è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C..

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione deve essere utilizzata immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione nelle condizioni correnti di utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore 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

Il medicinale in confezione per la vendita non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

Per le condizioni di conservazione delle soluzioni ricostituite e diluite vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 flaconcino in vetro flint tubolare Tipo I con tappo in gomma bromobutilica da 20 ml e sigillo in alluminio "flip-off" di colore verde contenente 50 mg di polvere di oxaliplatino.

1 flaconcino in vetro flint tubolare Tipo I con tappo in gomma bromobutilica da 50 ml e sigillo in alluminio "flip-off" di colore verde contenente 100 mg di polvere di oxaliplatino.

Confezione: 1 flaconcino per cartone.

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, è necessario prestare attenzione nella manipolazione e alla preparazione delle soluzioni di oxaliplatino.

## **Istruzioni per la manipolazione**

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

La preparazione di soluzioni iniettabili di agenti citotossici deve essere effettuata da personale specializzato con approfondita conoscenza dei prodotti medicinali in uso, in condizioni che garantiscano l'integrità del prodotto medicinale, la protezione dell'ambiente e in particolare la protezione del personale che maneggia i prodotti medicinali, conformemente alle politiche ospedaliere. Tale preparazione necessita di un'area appositamente riservata. In tale area è vietato fumare e consumare cibi o bevande.

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

Gli escrementi e il vomito devono essere maneggiati con precauzione.

Le donne in gravidanza devono essere avvertite di evitare di maneggiare i farmaci citotossici.

Qualsiasi contenitore rotto deve essere trattato con le stesse precauzioni e considerato come rifiuto contaminato. I rifiuti contaminati devono essere inceneriti in contenitori rigidi predisposti all'uso. Si veda il capitolo "Smaltimento" più sotto.

In caso di contatto accidentale della cute o delle membrane delle mucose con la polvere di oxaliplatino, con la soluzione ricostituita o con la soluzione per infusione, sciacquare immediatamente e accuratamente con acqua.

## **Precauzioni particolari per la somministrazione**

- NON utilizzare materiali per iniezione contenenti alluminio.
- NON somministrare il prodotto non diluito.
- Come diluente utilizzare unicamente una soluzione per infusione glucosata al 5% (50 mg/ml). NON ricostituire o diluire per infusione con soluzioni contenenti sodio cloruro o altri cloruri.
- NON miscelare con nessun altro tipo di prodotto medicinale nella stessa sacca per infusione né somministrare simultaneamente nella stessa linea di infusione.
- NON miscelare a farmaci alcalini o soluzioni alcaline, in particolare preparati di 5-fluorouracile (5 FU) o acido folinico (AF) contenenti trometamolo come eccipiente e altri principi attivi contenenti sali di trometamolo. I farmaci o le soluzioni alcaline avranno un effetto sfavorevole sulla stabilità dell'oxaliplatino.

### Istruzioni per l'uso con acido folinico (AF) (come calcio folinato o disodio folinato)

L'oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> per infusione per via endovenosa in 250 - 500 ml di soluzione glucosata al 5% (50 mg/ml), viene somministrato contemporaneamente all'infusione per via endovenosa di acido folinico (AF) in soluzione glucosata al 5% (50 mg/ml), in un arco di tempo compreso tra 2 e 6 ore, utilizzando una linea a Y posta immediatamente prima del sito di infusione.

I due farmaci non devono essere posti insieme nella stessa sacca di infusione. L'acido folinico non deve contenere trometamolo come eccipiente e deve essere diluito unicamente utilizzando soluzione isotonica glucosata al 5% (50 mg/ml), mai soluzioni alcaline o di sodio cloruro o soluzioni contenenti cloruri.

Istruzioni per l'uso con 5-fluorouracile L'oxaliplatino deve essere somministrato sempre prima delle fluoropirimidine, per es. 5-fluorouracile (5 FU). Dopo la somministrazione di oxaliplatino, lavare la linea di infusione e quindi somministrare 5-fluorouracile (5 FU).

Tutte le soluzioni ricostituite che mostrano tracce di precipitato non devono essere somministrate e devono essere distrutte.

#### Ricostituzione della soluzione

- Per ricostituire la soluzione utilizzare acqua per preparazioni iniettabili o soluzione glucosata al 5% (50 mg/ml).
- Per un flaconcino da 50 mg: aggiungere 10 ml di solvente per ottenere una soluzione di oxaliplatino di 5 mg/ml.
- Per un flaconcino da 100 mg: aggiungere 20 ml di solvente per ottenere una soluzione di oxaliplatino di 5 mg/ml.

Esaminare visivamente la soluzione ricostituita prima dell'uso. Utilizzare solamente soluzioni limpide, prive di particelle.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita deve essere diluita immediatamente. Se non viene diluita immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione nelle condizioni correnti di utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni controllate e validate di asepsi.

#### Diluizione per l'infusione per via endovenosa

Prelevare dal/ai flaconcino/i la quantità richiesta di concentrato e quindi diluire con 250-500 ml di soluzione glucosata al 5% (50 mg/ml) in modo da ottenere una concentrazione di oxaliplatino compresa tra 0,20 mg/ml e 0,70 mg/ml. Il tasso di concentrazione su cui è stata dimostrata la stabilità chimico-fisica dell'oxaliplatino è compreso tra 0,20 mg/ml e 2,0 mg/ml.

La soluzione diluita è un liquido limpido, incolore, privo di materiale estraneo.

Somministrare per infusione per via endovenosa.

Dopo la diluizione in soluzione glucosata al 5% (50 mg/ml), nelle condizioni correnti di utilizzo la stabilità chimico-fisica è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

Da un punto di vista microbiologico, la preparazione per infusione deve essere utilizzata immediatamente.

Se non viene utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione nelle condizioni correnti di utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore 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.

Esaminare visivamente la soluzione prima dell'uso. Utilizzare solamente soluzioni limpide, prive di particelle.

Medicinale solo per uso diagnostico. Tutte le soluzioni per infusione non utilizzate devono essere eliminate (si veda il capitolo "Smaltimento" più sotto).

**NON USARE MAI** soluzioni di sodio cloruro o soluzioni contenenti cloruri per la diluizione.

La compatibilità dell'oxaliplatino in soluzione per infusione è stata collaudata con kit 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% (50 mg/ml), in modo da fornire una concentrazione non inferiore a 0,2 mg/ml, deve essere infuso per via venosa periferica o centrale in un arco di tempo compreso tra le 2 e le 6 ore. Quando l'oxaliplatino è somministrato con 5-fluorouracile (5 FU), l'infusione di oxaliplatino deve precedere quella del 5-fluorouracile (5 FU).

#### Smaltimento

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

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A. via Vittor Pisani 20, 20124 Milano, Italia

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

043219017 - "5 mg/ml polvere per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 50 mg  
043219029 - "5 mg/ml polvere per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 100 mg

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

[Completare con i dati nazionali]

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco