

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OXALIPLATINO CRINOS 5 mg/ml polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione concentrata ricostituita contiene 5 mg di oxaliplatino.

Flaconcino da 50 mg: Ogni flaconcino contiene 50 mg di oxaliplatino da ricostituire in 10 ml di solvente.

Flaconcino da 100 mg: Ogni flaconcino contiene 100 mg di oxaliplatino da ricostituire in 20 ml di solvente.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere bianca o biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

SOLO PER ADULTI

La dose raccomandata di oxaliplatino in adiuvante è 85 mg/m² per via endovenosa, da ripetere ogni due settimane per 12 cicli (6 mesi).

La dose raccomandata di oxaliplatino nel trattamento del carcinoma coloretale metastatico è 85 mg/m² per via endovenosa, da ripetere ogni due settimane.

La dose da somministrare va aggiustata secondo la tollerabilità (vedere paragrafo 4.4).

L'oxaliplatino va sempre somministrato prima delle fluoropirimidine – vale a dire del 5-fluorouracile.

L'oxaliplatino viene somministrato come infusione endovenosa della durata di 2–6 ore in 250-500 ml di glucosio soluzione 5% 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/m².

L'oxaliplatino è stato usato principalmente in associazione con regimi basati sull'infusione continua di 5-fluorouracile. Per lo schema terapeutico bisettimanale, sono stati impiegati regimi di 5-fluorouracile che combinavano iniezione in bolo e infusione continua.

Popolazioni speciali

- Insufficienza renale

L'oxaliplatino non è stato studiato nei pazienti con grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con insufficienza renale moderata, il trattamento può essere iniziato alla dose raccomandata normale (vedere paragrafo 4.4). Non c'è necessità di un aggiustamento della dose nei pazienti con lieve disfunzione renale.

- Insufficienza epatica

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

- Pazienti anziani

Non si è osservato alcun aumento di grave tossicità, quando l'oxaliplatino è stato impiegato come unico farmaco o in associazione con il 5-fluorouracile nei pazienti con età superiore ai 65 anni. Di conseguenza, non è necessario alcun adattamento specifico della dose nei pazienti anziani.

Metodo di somministrazione

L'oxaliplatino viene somministrato mediante infusione endovenosa.

La somministrazione di oxaliplatino non richiede l'iperidratazione.

L'oxaliplatino, diluito in 250-500 ml di glucosio soluzione 5% per ottenere una concentrazione non inferiore a 0,2 mg/ml, va infuso in un catetere venoso centrale o in una vena periferica per un tempo pari a 2-6 ore. L'infusione di oxaliplatino deve sempre precedere quella del 5-fluorouracile.

In caso di stravasamento, la somministrazione va immediatamente interrotta.

La preparazione di soluzioni iniettabili a base di agenti citotossici va eseguita da personale specialista addestrato, in possesso di conoscenze sui medicinali in uso e deve avvenire in condizioni che garantiscano l'integrità del prodotto medicinale, la protezione dell'ambiente e in particolare la protezione del personale che maneggia i medicinali, come previsto dalla politica ospedaliera. È necessario svolgere l'operazione in un'area riservata a questo scopo. In quest'area è proibito fumare, mangiare o bere.

Istruzioni per l'uso:

Vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti
- Allattamento al seno
- Mielosoppressione antecedente all'inizio del primo ciclo, evidenziata in condizioni basali da neutrofili $<2 \times 10^9/l$ e/o da conta piastrinica $<100 \times 10^9/l$
- Neuropatia sensoriale periferica con compromissione funzionale antecedente al primo ciclo
- Funzionalità renale gravemente compromessa (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'oxaliplatino va impiegato solo nei reparti specialistici di oncologia e va somministrato sotto il controllo di un medico oncologo esperto.

Compromissione renale

A causa delle limitate informazioni sulla sicurezza nei pazienti con moderata compromissione della funzionalità renale, la somministrazione va presa in considerazione solo dopo adeguata valutazione del rapporto rischio/beneficio per il paziente.

In questa situazione, la funzionalità renale va strettamente monitorata e la dose va aggiustata a seconda della tossicità.

Reazioni di ipersensibilità

I pazienti con anamnesi di reazioni allergiche ai composti del platino vanno monitorati al fine di riconoscere i sintomi di un'allergia. Nel caso di una reazione anafilattoide all'oxaliplatino, l'infusione va immediatamente interrotta e va iniziato un adeguato trattamento sintomatico. È controindicata una nuova somministrazione dell'oxaliplatino. *Sono state riportate reazioni crociate, a volte fatali, con tutti i composti del platino.*

Nel caso di uno stravasamento di oxaliplatino, l'infusione va immediatamente interrotta e va iniziato il trattamento sintomatico locale di routine.

Sintomi neurologici

La tossicità neurologica dell'oxaliplatino va attentamente monitorata, specialmente quando esso viene somministrato assieme ad altri medicinali con tossicità neurologica specifica. Va condotto un esame neurologico prima di ciascuna somministrazione e, successivamente, a intervalli regolari.

Nei pazienti che sviluppano una disestesie faringolaringea acuta (vedere paragrafo 4.8) durante o nelle ore successive all'infusione con durata di 2 ore, l'infusione successiva di oxaliplatino va somministrata in 6 ore.

Neuropatia periferica

Se compaiono sintomi neurologici (parestesie, disestesie), si raccomandano i seguenti aggiustamenti della dose di oxaliplatino, basati sulla durata e sulla gravità dei sintomi stessi:

- Se i sintomi durano più a lungo di sette giorni e si rivelano preoccupanti, la dose successiva di oxaliplatino va ridotta da 85 a 65 mg/m² (nel trattamento della malattia metastatica) o a 75 mg/m² (come adiuvante).
- Se le parestesie senza compromissione funzionale persistono fino al ciclo seguente, la dose successiva di oxaliplatino va ridotta da 85 a 65 mg/m² (nel trattamento della malattia metastatica) o a 75 mg/m² (come adiuvante).
- Se le parestesie con compromissione funzionale persistono fino al ciclo successivo, il trattamento con oxaliplatino va interrotto.
- Se questi sintomi migliorano dopo la sospensione della terapia con oxaliplatino, può essere presa in considerazione la reintroduzione della terapia.

I pazienti vanno informati sulla possibile comparsa di sintomi persistenti di neuropatia sensitiva periferica dopo la conclusione del trattamento. Parestesie moderate localizzate o che possono interferire con le attività funzionali possono persistere fino a 3 anni dopo la conclusione del trattamento adiuvante.

Sindrome Leucoencefalopatica Posteriore Reversibile (SLPR)

Sono stati riportati casi di sindrome di leucoencefalopatia posteriore reversibile (SLPR) in pazienti trattati con oxaliplatino nella chemioterapia di combinazione. RPLS è una rara, reversibile condizione in rapida evoluzione neurologica, che può includere convulsioni, ipertensione, cefalea, confusione mentale, cecità e altri disturbi visivi e neurologici (vedere paragrafo 4.8). La diagnosi di SLPR si basa sulla conferma da parte di immagini del cervello, preferibilmente IRM (Immagini di Risonanza Magnetica).

Nausea, vomito, diarrea e disidratazione

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

Disidratazione, ileo paralitico, ostruzione intestinale, ipokaliemia, acidosi metabolica e compromissione renale possono essere la conseguenza di grave diarrea/emesi, specialmente quando l'oxaliplatino viene somministrato in associazione con il 5-fluorouracile (5FU). In casi isolati, è stata riportata la comparsa di pancreatite.

Se compare tossicità ematologica (neutrofili <1,5 x 10⁹/l o piastrine <50 x 10⁹/l), la somministrazione del ciclo successivo di terapia va posticipata, fino a quando i valori ematologici non rientrino nei livelli accettabili. Prima di iniziare la terapia e prima di ciascun ciclo, va effettuato un esame emocromocitometrico completo con formula leucocitaria.

I pazienti vanno adeguatamente informati sul rischio di diarrea/emesi, mucosite/stomatite e neutropenia dopo la somministrazione di oxaliplatino e 5-fluorouracile, in modo che possano rivolgersi immediatamente al proprio medico per un'appropriate gestione di questi problemi.

Se compare mucosite/stomatite con o senza neutropenia, il trattamento successivo va rinviato fino a che la mucosite/stomatite non regredisce al grado 1 o inferiore a 1 e/o fino a quando la conta dei neutrofili non raggiunge $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Per l'oxaliplatino in associazione con il 5-fluorouracile (con o senza l'acido folinico (AF)), vanno applicati gli abituali aggiustamenti posologici in caso di tossicità da 5-fluorouracile.

Alla comparsa di diarrea di grado 4, di neutropenia di grado 3-4 (neutrofili $<1,0 \times 10^9/l$), di trombocitopenia di grado 3-4 (piastrine $<50 \times 10^9/l$), la dose di oxaliplatino va ridotta da 85 mg/m² a 65 mg/m² (nel trattamento della malattia metastatica) o a 75 mg/m² (in adiuvante), insieme alle riduzioni di dose richieste per il 5-fluorouracile (5FU).

Nel caso di comparsa di sintomi respiratori inspiegabili, quali tosse non produttiva, dispnea, crepitii o infiltrati polmonari all'esame radiologico, l'oxaliplatino va sospeso fino a quando ulteriori indagini polmonari non escludano la presenza di una malattia polmonare interstiziale (vedere paragrafo 4.8).

Funzionalità epatica

In caso di anomali risultati dei test di funzionalità epatica o di ipertensione portale non dovuta alle metastasi epatiche, si consideri la possibilità che si manifestino molto raramente casi di disturbi epatici vascolari da farmaco.

Gravidanza

Per l'uso in donne in gravidanza si veda il paragrafo 4.6.

Fertilità

In studi preclinici con l'oxaliplatino sono stati osservati effetti genotossici. Per questa ragione i pazienti di sesso maschile trattati con oxaliplatino vengono avvisati di non concepire durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la sua interruzione e invitati a informarsi circa la conservazione dello sperma prima di sottoporsi al trattamento, dato che l'oxaliplatino può causare infertilità potenzialmente irreversibile.

Le donne non devono restare incinte durante il trattamento con oxaliplatino e devono far uso di un efficace metodo contraccettivo (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nei pazienti che hanno ricevuto una singola dose di 85 mg/m² di oxaliplatino immediatamente prima della somministrazione di 5-fluorouracile (5-FU), non è stata osservata alcuna alterazione della concentrazione di 5-fluorouracile (5-FU).

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

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

A tutt'oggi non sono disponibili dati riguardanti la sicurezza d'uso in donne in gravidanza. Nell'ambito degli studi condotti sugli animali è stata osservata tossicità riproduttiva. Di conseguenza non è raccomandato l'uso di oxaliplatino durante la gravidanza e in donne potenzialmente fertili che non fanno uso di metodi contraccettivi. L'impiego dell'oxaliplatino deve essere preso in considerazione solo dopo aver adeguatamente avvisato la paziente circa il rischio per il feto e solo con il consenso della paziente stessa.

Si devono prendere adeguate misure contraccettive durante il trattamento e fino a 4 mesi per le donne e 6 mesi per gli uomini dopo la sua sospensione.

Allattamento

L'escrezione 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).

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

Non sono stati condotti studi relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. Comunque, il trattamento con oxaliplatino provoca un aumento del rischio di vertigini, nausea e vomito e di altri sintomi neurologici che influenzano l'andatura e l'equilibrio ed è possibile che la capacità di guidare e di utilizzare macchinari venga lievemente o moderatamente influenzata.

Anomalie della vista, in particolare perdita transitoria della vista (reversibile dopo interruzione della terapia), possono incidere sulla capacità dei pazienti di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Pertanto, i pazienti

devono essere avvertiti dei potenziali effetti di tali eventi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più frequenti dell'oxaliplatino in associazione con 5-fluorouracile/acido folinico (5-FU/AF) sono stati gastrointestinali (diarrea, nausea, vomito e mucosite), ematologici (neutropenia, trombocitopenia) e neurologici (neuropatia sensitiva periferica acuta e legata ad accumulo di dose). Complessivamente, questi effetti indesiderati sono stati più frequenti e gravi quando è stato associato l'oxaliplatino con il 5-FU/AF, rispetto a quelli osservati con il solo 5-FU/AF.

Le frequenze degli effetti indesiderati riportate nella tabella seguente derivano da studi clinici sul trattamento della malattia metastatica e in adiuvante (che includevano 416 e 1108 pazienti rispettivamente nel braccio di trattamento oxaliplatino + 5-FU/FA) e dall'esperienza post-marketing.

Le frequenze riportate nella tabella vengono definite usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Dopo la tabella, vengono riportati ulteriori dettagli.

Effetti indesiderati secondo la classificazione per sistemi e organi

Classificazione per sistemi e organi MedRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni ed infestazioni*	infezione	Sepsi neutropenica (ad es. neutropenia di grado 3,4 e infezioni documentate) Riniti, infezione delle vie respiratorie superiori			
Patologie del sistema emolinfopoietico*	Anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia	Neutropenia febbrile		Trombocitopenia immunoallergica, anemia emolitica	
Disturbi del sistema immunitario	Allergia/reazione allergica ¹				
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia iperglicemia, ipokalemia, ipernatriemia	Disidratazione	Acidosi metabolica		
Disturbi psichiatrici		Depressione, insonnia	Nervosismo		
Patologie del sistema nervoso*	Neuropatia sensoriale periferica, cefalea, disturbi del sensorio, disgeusia	Capogiri, neurite motoria, meningismo		Disartria, sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (SLPR) (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie dell'occhio		Congiuntivite, disturbi della vista		Acuità visiva ridotta transitoriamente,	

				alterazioni del campo visivo, neurite ottica, perdita transitoria della vista, reversibile dopo la sospensione della terapia	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Ototossicità	Sordità	
Patologie vascolari		Emorragia, trombosi venose profonde, ipertensione, vampate			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea, tosse, epistassi	Dolore al torace, singhiozzi, embolia polmonare		Malattia polmonare interstiziale, talvolta fatale, fibrosi polmonare**	
Patologie gastrointestinali*	Diarrea, nausea, vomito, stomatite/mucosite, dolore addominale, stipsi	Dispepsia, reflusso gastroesofageo, emorragia gastrointestinale, emorragia rettale	Ileo, ostruzione intestinale	Coliti, compresa la diarrea da <i>Clostridium difficile</i> , pancreatite	
Patologie epatobiliari					Sindrome ostruttiva sinusoidale del fegato ⁴
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alterazioni cutanee, alopecia	Esfoliazione cutanea (cioè sindrome mano-piede) rash eritematoso, rash, iperidrosi, disturbi ungueali			
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Lombalgia	Artralgia Dolori ossei			
Patologie renali e urinarie		Disuria, anomala frequenza della minzione, ematuria			Nefropatia acuta tubulo-interstiziale, necrosi tubulare acuta, insufficienza renale acuta
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre ² , affaticamento, astenia, dolore, reazioni al sito dell'iniezione ³				
Esami diagnostici	Aumento degli enzimi epatici (SGPT/ALAT,	Aumento della creatinina nel sangue, perdita			

	SGOT/ASAT), aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della bilirubina ematica, aumento della lattato deidrogenasi ematica, aumento di peso (in adiuvante)	di peso (malattia metastatica)			
--	--	--------------------------------	--	--	--

* Vedere il paragrafo dettagliato sotto

** Vedere il paragrafo 4.4.

¹ Molto comune: frequente allergia/frequenti reazioni allergiche, che si verificano soprattutto durante la perfusione, talvolta fatali (frequenti reazioni allergiche come rash cutaneo, orticaria, in particolare, congiuntivite, rinite).

Reazioni anafilattiche comuni, tra cui broncospasmo, angioedema, ipotensione e shock anafilattico.

² Molto comune: febbre, brividi (tremori), sia da infezione (con o senza neutropenia febbrile) o, possibilmente da reazione immunologica.

³ Sono state segnalate reazioni nel sito di iniezione, inclusi dolore locale, rossore, gonfiore e trombosi.

Lo stravasamento può dar luogo a dolore e infiammazione locale, che possono essere gravi e portare a complicanze, inclusa necrosi, soprattutto quando l'oxaliplatino viene infuso attraverso una vena periferica (vedere paragrafo 4.4).

⁴ Sindrome ostruttiva sinusoidale del fegato, nota anche come malattia veno-occlusiva del fegato, o manifestazioni patologiche correlate a disturbi epatici, come peliosi epatica, iperplasia rigenerativa nodulare, fibrosi perisinusoidale. Le manifestazioni cliniche possono essere ipertensione portale e/o aumento delle transaminasi.

Patologie emolinfopoietiche

Incidenza nei pazienti (%), a seconda del grado

Oxaliplatino e 5-FU/AF 85 mg/m ² ogni 2 settimane	Metastatico			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
Sepsi neutropenica	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Esperienza post-marketing con frequenza non nota:

Sindrome uremica emolitica

Patologie del sistema immunitario:

Incidenza di reazioni allergiche nei pazienti (%), a seconda del grado

Oxaliplatino e 5-FU/AF 85 mg/m ² ogni 2 settimane	Metastatico			Adiuvante		
	Tutti i gradi	Grado 3	Grado 4	Tutti i gradi	Grado 3	Grado 4
Reazioni allergiche/Allergia	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Patologie nervose:

La tossicità dose-limitante dell'oxaliplatino è neurologica. Implica una neuropatia sensitiva periferica, caratterizzata da disestesia e/o parestesia delle estremità con o senza crampi, spesso scatenate dal freddo. Questi sintomi compaiono in una percentuale fino al 95% di pazienti trattati. La durata di questi sintomi, che di solito regrediscono tra un ciclo e l'altro del trattamento, aumenta con il numero dei cicli somministrati.

La comparsa di dolore e/o di disturbi funzionali costituisce indicazione, a seconda della durata dei sintomi, per un aggiustamento della dose o addirittura per l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Tali disturbi funzionali comprendono difficoltà a eseguire movimenti fini e sono la possibile conseguenza della compromissione sensitiva. Il rischio di comparsa di sintomi persistenti per una dose cumulativa di 850 mg/m² (10 cicli) è circa del 10%, mentre è circa del 20% per una dose cumulativa di 1020 mg/m² (12 cicli).

Nella maggior parte dei casi, i segni e sintomi neurologici migliorano o regrediscono completamente alla sospensione del trattamento. Nel trattamento adiuvante del carcinoma del colon, 6 mesi dopo la cessazione del trattamento, nell'87% dei pazienti i sintomi sono stati lievi o assenti. Dopo un periodo di follow-up che può durare 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 segnalate manifestazioni neurosensoriali acute (vedere paragrafo 5.3). Queste iniziano entro qualche ora dalla somministrazione e spesso compaiono con l'esposizione al freddo. Si manifestano solitamente come parestesie, disestesie e ipoestesie transitorie. 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). Anche se in questi casi sono stati somministrati antiistaminici e broncodilatatori, i sintomi sono rapidamente reversibili anche in assenza di trattamento. Il prolungamento dell'infusione aiuta a ridurre l'incidenza della sindrome (vedere paragrafo 4.4). Sporadicamente, sono stati osservati altri sintomi, tra cui spasmi mandibolari/muscolari/contrazioni muscolari involontarie/spasmi muscolari/mioclono, disturbi della coordinazione/dell'andatura/atassia/disturbi dell'equilibrio, senso di restrizione/pressione/disturbi/dolore alla gola o al torace. È inoltre possibile che si possano associare disfunzioni dei nervi cranici, o anche manifestarsi come eventi isolati quali ptosi, diplopia, afonia/disfonia/raucedine, talvolta descritte come paralisi delle corde vocali, anomala sensazione alla lingua o disartria, descritta talvolta in forma di afasia, nevralgia trigeminale/algia facciale/oculare, diminuzione dell'acuità visiva, disturbi al campo visivo.

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

Esperienza post-marketing con frequenza non nota:

Convulsioni

Patologie gastrointestinali

Incidenza nei pazienti (%), a seconda del grado

Oxaliplatino e 5-FU/AF 85 mg/m ² ogni 2 settimane	Metastatico			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
Mucositi/Stomatiti	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Sono indicati la profilassi e/o il trattamento con antiemetici potenti.

Disidratazione, ileo paralitico, ostruzione intestinale, ipokaliemia, acidosi metabolica e compromissione renale possono essere la conseguenza di grave diarrea/emesi, specialmente quando l'oxaliplatino viene somministrato in associazione con il 5-fluorouracile (5-FU) (vedere paragrafo 4.4). In casi isolati, è riportata la pancreatite.

4.9 Sovradosaggio

Non si conosce alcun antidoto per l'oxaliplatino. In caso di sovradosaggio, ci si può attendere un'esacerbazione degli eventi avversi. Va iniziato il monitoraggio dei parametri ematologici e somministrato un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Composti del platino, codice ATC: L01XA 03

L'oxaliplatino è un farmaco antineoplastico appartenente a una nuova classe di composti a base di platino, nei quali l'atomo di platino è complessato con 1,2-diamminocicloesano ("DACH") e con un gruppo ossalato.

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

L'oxaliplatino esibisce un ampio spettro sia di citotossicità in vitro, sia di attività antitumorale in vivo, in una varietà di sistemi di modelli neoplastici, che comprende i modelli di carcinoma coloretale umano. Inoltre, l'oxaliplatino dimostra un'attività in vitro e in vivo in vari modelli resistenti al cisplatino.

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

Studi sul meccanismo d'azione dell'oxaliplatino, anche se non completamente chiariti, 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 coloretale metastatico, viene riportata l'efficacia dell'oxaliplatino (85 mg/m² ripetuti ogni due settimane) in associazione con 5-fluorouracile/acido folinico (5-FU/AF):

- Nel trattamento front-line, uno studio comparativo di fase III a 2 bracci (de Gramont, A et al., 2000) ha randomizzato 420 pazienti a ricevere solo 5-FU/AF (LV5FU2, N=210) o in associazione con oxaliplatino (FOLFOX4, N=210).
- In pazienti pretrattati, uno studio comparativo di fase III a tre bracci (Rothenberg, ML et al., 2003) ha randomizzato 821 pazienti refrattari a un'associazione irinotecan (CPT-11) + 5-FU/AF, a ricevere solo 5-FU/AF (LV5FU2, N=275), oxaliplatino da solo (N=275) o un'associazione oxaliplatino e 5FU/AF (FOLFOX4, N=271).
- Infine, uno studio non controllato di fase II (André, T et al., 1999) ha incluso pazienti refrattari alla sola somministrazione di 5-FU/AF, che sono stati trattati con l'associazione oxaliplatino e 5-FU/AF (FOLFOX4, N=57)

I due studi clinici randomizzati condotti su pazienti in trattamento front-line (de Gramont, A et al.) e pretrattati (Rothenberg ML et al.), hanno dimostrato un tasso di risposta significativamente superiore e una prolungata sopravvivenza libera da progressione (PFS) / tempo alla progressione (TTP), in confronto al trattamento con 5-FU/AF somministrato da solo. Nello studio di Rothenberg et al., condotto su pazienti refrattari pretrattati, la differenza di sopravvivenza mediana complessiva (OS) tra l'associazione di oxaliplatino e 5-FU/AF e la sola somministrazione di 5-FU/AF non ha raggiunto una significatività statistica.

Tasso di risposta con FOLFOX4 e con LV5FU2

Tasso di risposta, % (95% IC) valutazione radiologica indipendente analisi ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino Unico farmaco
Trattamento front-line (de Gramont, A et al., 2000) Valutazione della risposta ogni 8 settimane	22 (16-27)	49 (42-46)	NA *
	Valore di P = 0,0001		
Pazienti pretrattati (Rothenberg, ML et al., 2003) (refrattari a CPT-11 + 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 di P = 0,0001		

Pazienti pretrattati (André, T et al., 1999) (refrattari a 5-FU/FA + 5-FU/AF) <i>Valutazione della risposta ogni 12 settimane</i>	NA *	23 (13-36)	NA *
--	------	---------------	------

* NA: Non applicabile

**Sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS)/Tempo mediano alla progressione (TTP)
FOLFOX4 versus LV5FU2**

PFS/TTP mediano, Mesi (95% CI) valutazione radiologica indipendente analisi ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino Unico farmaco
Trattamento front-line (de Gramont, A et al., 2000) (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA *
Valore di P (log-rank) = 0,0003			
Pazienti pretrattati (Rothenberg, ML et al., 2003) (TTP) (refrattari a CPT-11 + 5-FU/AF)	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			
Pazienti pretrattati (André, T et al., 1999) (refrattari 5-FU/AF)	NA *	5,1 (3,1-5,7)	NA *

* NA: Non applicabile

Sopravvivenza mediana complessiva (OS) con FOLFOX4 versus LV5FU2

OS mediana, mesi (95% CI) Analisi ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino Unico farmaco
Trattamento front-line (de Gramont, A et al., 2000)	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA *
Valore di P (log-rank) = 0,12			
Pazienti pretrattati (Rothenberg, ML et al., 2003) (TTP) (refrattari a CPT-11 + 5-FU/AF)	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			
Pazienti pretrattati (André, T et al., 1999) (refrattari 5-FU/AF)	NA *	10,8 (9,3-12,8)	NA *

* NA: Non applicabile

In pazienti pretrattati (Rothenberg, ML et al., 2003), che erano sintomatici al basale, un'elevata percentuale di quelli trattati con oxaliplatino e 5-FU/AF ha avuto un significativo miglioramento dei sintomi correlati alla malattia, a confronto di quelli trattati con il solo 5-FU/AF (27,7% vs 14,6%, p=0,0033).

In pazienti non pretrattati (de Gramont, A et al., 2000), non è stata trovata 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 in adiuvante, lo studio comparativo di fase III MOSAIC 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).

Sopravvivenza a 3 anni libera da malattia dello studio MOSAIC (analisi ITT)* per la popolazione complessiva

Braccio di trattamento	LV5FU2	FOLFOX4
Percentuale di sopravvivenza a 3 anni libera da malattia (95% IC)	73,3 (70,6-75,6)	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 44,2 mesi (tutti i pazienti sono stati seguiti per almeno 3 anni)

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

Sopravvivenza a 3 anni libera da malattia dello studio MOSAIC (analisi ITT)* a seconda dello stadio della malattia

Stadio del paziente	Stadio II (Duke B2)		Stadio III (Duke C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Braccio di trattamento	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 (62,1-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Tasso di rischio (95% IC)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Test di log-rank stratificato	P = 0,151		P = 0,002	

*Follow up mediano 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. Ciò 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). Le percentuali sono state, 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).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dei singoli principi attivi non è stata determinata. Di seguito, vengono elencati i parametri farmacocinetici del platino ultrafiltrabile, che rappresenta una miscela di tutte le specie di platino non legate, attive e inattive, dopo 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:

Riassunto delle stime dei parametri farmacocinetici del platino nell'ultrafiltrato, dopo dosi multiple di oxaliplatino di 85 mg/m² ogni due settimane, o di 130 mg/m² ogni tre settimane

Dose	C _{max}	AUC ₀₋₄₈	AUC	t _{1/2α}	t _{1/2β}	t _{1/2γ}	V _{ss}	CL
	µg/ml	µg * h /ml	µg * h /ml	h	h	h	l	l / h
85 mg/m²								
Media	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
DS	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m²								

Media	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
DS	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

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

I valori medi di AUC, V_{ss}, CL, e CL_{R0-48} sono stati determinati al ciclo 1.

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

t_{1/2α}, t_{1/2β}, 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 rimanente 85% si distribuisce rapidamente nei tessuti o viene eliminato con le urine. Il legame irreversibile con i globuli rossi e il plasma dà luogo a emivite in queste matrici vicine al ricambio naturale dei globuli rossi e dell'albumina sierica. Non è stato osservato alcun accumulo nell'ultrafiltrato plasmatico, dopo somministrazione di 85 mg/m² ogni due settimane, o di 130 mg/m² ogni tre settimane ed è stato raggiunto l'equilibrio al ciclo uno in questa matrice. La variabilità inter e intra-soggettiva è generalmente bassa.

La biotrasformazione in vitro è considerata essere il risultato della degradazione non enzimatica e non c'è evidenza di metabolismo mediato dal citocromo P450 dell'anello del diaminocicloesano (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 diversi prodotti di biotrasformazione citotossici, quali le specie monocloro-, dicloro- e diaquo-DACH platino, assieme a un certo numero di coniugati inattivi in momenti successivi.

Il platino viene escreto principalmente con le urine, con eliminazione prevalente nelle 48 ore successive alla somministrazione.

Al giorno 5, all'incirca il 54% della dose complessiva è stato recuperato nelle urine e <3% nelle feci.

Nell'insufficienza renale, è stata osservata una diminuzione significativa della clearance dal 17,6 ± 2,18 l/h al 9,95 ± 1,91 l/h, assieme a una diminuzione statisticamente significativa del volume di distribuzione da 330 ± 40,9 a 241 ± 36,1 l. L'effetto dell'insufficienza renale grave sulla clearance del platino non è stato studiato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli organi bersaglio identificati nelle specie non cliniche (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 usati nel trattamento delle neoplasie umane, a eccezione degli effetti 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 mg/m²) sono state ben tollerate nell'uomo. Studi non clinici condotti su neuroni sensitivi di ratto suggeriscono che i sintomi neurosensitivi acuti associati all'oxaliplatino possono comportare un'interazione con i canali del Na⁺ a voltaggio dipendenti.

L'oxaliplatino si è rivelato mutageno e clastogeno in sistemi sperimentali su mammiferi e ha prodotto tossicità embriofetale nel ratto. Anche se non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità, l'oxaliplatino viene considerato un probabile cancerogeno.

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 o cannula di infusione. In base alle istruzioni per l'uso indicate al paragrafo 6.6, l'oxaliplatino può essere somministrato contemporaneamente ad acido folinico utilizzando una cannula a Y.

- NON somministrare in associazione a farmaci o a soluzioni a pH alcalino, in particolare 5-fluorouracile, preparazioni di acido folinico contenenti trometamolo come eccipiente e sali di trometamolo di altri farmaci. I farmaci o le soluzioni alcaline influiranno negativamente sulla stabilità dell'oxaliplatino (vedi paragrafo 6.6).
- NON diluire oxaliplatino con soluzione fisiologica o altre soluzioni contenenti ioni cloruro (inclusi calcio, potassio o sodio cloruro).
- NON miscelare con altri farmaci nella stessa sacca o cannula di infusione (vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni riguardanti la somministrazione contemporanea con l'acido folinico).
- NON usare materiale per iniezioni contenente alluminio.

6.3 Periodo di validità

Medicinale confezionato per la vendita:

4 anni

Soluzione concentrata ricostituita nel flaconcino originale:

La soluzione concentrata ricostituita va immediatamente diluita.

Soluzione per infusione dopo la diluizione:

Dopo diluizione della soluzione ricostituita in una soluzione di glucosio al 5%, la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 2–8°C.

Dal punto di vista microbiologico, la preparazione per infusione va immediatamente utilizzata.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Medicinale confezionato per la vendita: Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito e diluito vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini chiari (di vetro tipo I) con tappo di gomma clorobutilica e coperchio di alluminio e disco in plastica flip-off.

Le confezioni contengono:

1 flaconcino contenente 50 mg di oxaliplatino oppure

1 flaconcino contenente 100 mg di oxaliplatino

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Come anche con altri composti potenzialmente tossici, va esercitata cautela nel manipolare e nel preparare soluzioni a base di oxaliplatino.

Istruzioni per la manipolazione

La manipolazione di quest'agente citotossico da parte del personale medico e infermieristico richiede tutte le precauzioni necessarie per garantire la protezione delle persone e degli oggetti circostanti.

La preparazione di soluzioni iniettabili a base di agenti citotossici va eseguita da personale specializzato appositamente addestrato, in possesso di conoscenze sui medicinali in uso, in condizioni che garantiscano la protezione dell'ambiente e in particolare del personale che manipola i medicinali, conformemente alla politica ospedaliera. È necessario svolgere l'operazione in un'area riservata a questo scopo. In quest'area è proibito fumare, mangiare o bere.

Il personale deve essere provvisto di adeguato materiale per la manipolazione, indumenti particolarmente lunghi con maniche, maschere protettive, copricapo, occhiali protettivi, guanti sterili monouso, rivestimenti protettivi per l'area di lavoro, contenitori e sacche di raccolta per i rifiuti.

Gli escreti e il vomito vanno trattati con cautela.

Le donne in gravidanza devono essere avvertite perché evitino la manipolazione di agenti citotossici.

Tutti i contenitori danneggiati vanno trattati con le stesse precauzioni e considerati come rifiuti contaminati. I rifiuti contaminati vanno inceneriti in appositi contenitori rigidi opportunamente etichettati. Vedere sotto il paragrafo "Smaltimento".

Se la polvere, la soluzione ricostituita o la soluzione per infusione a base di oxaliplatino vengono in contatto con la cute, lavare immediatamente e accuratamente con acqua.

Se la polvere, la soluzione ricostituita o la soluzione per infusione a base di oxaliplatino vengono in contatto con le mucose, lavare immediatamente e accuratamente con acqua.

Speciali precauzioni per la somministrazione

- NON usare materiale per iniezioni contenente alluminio.
- NON somministrare il preparato non diluito.
- Usare come diluente solo glucosio 5% soluzione per infusione (50 mg/ml).
- NON ricostituire o diluire, per l'infusione, con soluzioni contenenti sodio cloruro o cloruro.
- NON somministrare il preparato fuori dai vasi sanguigni.
- NON miscelare con altri medicinali nella stessa sacca di infusione e NON somministrare contemporaneamente attraverso la stessa cannula di infusione.
- NON somministrare in associazione a farmaci o a soluzioni a pH alcalino, in particolare 5-fluorouracile, preparazioni di acido folinico contenenti trometamolo come eccipiente e sali di trometamolo di altri farmaci. I farmaci o le soluzioni alcaline influiscono negativamente sulla stabilità dell'oxaliplatino.

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

L'oxaliplatino 85 mg/m² per infusione endovenosa in 250-500 ml di glucosio 5% soluzione (50 mg/ml) può essere somministrato contemporaneamente all'infusione endovenosa di acido folinico in glucosio 5% soluzione per la durata di 2-6 ore utilizzando una cannula a Y posta immediatamente prima del sito di infusione.

I due farmaci **non** vanno però combinati nella stessa sacca di infusione. L'acido folinico non deve contenere trometamolo come eccipiente e deve essere diluito solo con glucosio 5% soluzione isotonica e mai in soluzioni alcaline o in soluzioni di sodio cloruro o soluzioni contenenti cloruro.

Istruzioni per l'uso con 5-fluorouracile

L'oxaliplatino va sempre somministrato prima delle fluoropirimidine – vale a dire del 5-fluorouracile.

Dopo la somministrazione dell'oxaliplatino, sciacquare la cannula e quindi somministrare 5-fluorouracile.

Per avere ulteriori informazioni sui farmaci associabili all'oxaliplatino si rimanda ai riassunti delle caratteristiche del prodotto dei rispettivi produttori.

Tutte le soluzioni che presentino evidenti segni di precipitazione non vanno usate e vanno distrutte conformemente ai requisiti di legge per lo smaltimento dei rifiuti pericolosi (vedere sotto).

Ricostituzione della polvere

- Per ricostituire la soluzione, usare acqua per preparazioni iniettabili o glucosio 5% soluzione (50 mg/ml).
- Per il flaconcino da 50 mg: aggiungere 10 ml di solvente per ottenere una concentrazione di 5 mg di oxaliplatino/ml.
- Per il flaconcino da 100 mg: aggiungere 20 ml di solvente per ottenere una concentrazione di 5 mg di oxaliplatino/ml.

Prima dell'uso, controllare visivamente. Vanno usate solo le soluzioni trasparenti, prive di particelle in sospensione.

Il medicinale è esclusivamente monouso. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata (vedere sotto il paragrafo "Smaltimento").

Diluizione prima dell'infusione

Prelevare dal flaconcino (dai flaconcini) la quantità necessaria della soluzione concentrata ricostituita e diluire con 250-500 ml di glucosio 5% soluzione, per ottenere una concentrazione di oxaliplatino non inferiore a 0,2 mg/ml e 0,7 mg/ml equivalente all'intervallo di concentrazione per cui è stata dimostrata la stabilità fisico-chimica dell'oxaliplatino.

Somministrare mediante infusione EV.

Dopo la diluizione in glucosio 5% soluzione, la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a +2°C – +8°C.

Dal punto di vista microbiologico, la preparazione per infusione va utilizzata immediatamente.

Se non viene utilizzata immediatamente, l'utente è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione in uso prima dell'impiego che di solito non superano le 24 ore a 2°C–8°C.

Prima dell'uso, controllare visivamente. Vanno usate solo le soluzioni trasparenti, prive di particelle in sospensione.

Il medicinale è esclusivamente monouso. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Non usare MAI soluzioni di sodio cloruro né per la ricostituzione né per la diluizione.

La compatibilità di Oxaliplatino soluzione per infusione è stata testata con set di infusione rappresentativi di PVC.

Infusione

La somministrazione di oxaliplatino non richiede pre-idratazione.

L'oxaliplatino, diluito in 250-500 ml di glucosio 5% soluzione per ottenere una concentrazione non inferiore a 0,2 mg/ml, deve essere infuso in un catetere venoso centrale o in una vena periferica in un arco di tempo compreso tra le 2 e le 6 ore. Quando l'oxaliplatino è somministrato con 5-fluorouracile, l'infusione di oxaliplatino deve precedere quella di 5-fluorouracile.

Eliminazione

Il medicinale non utilizzato e i materiali usati per la ricostituzione, per la diluizione e per la somministrazione vanno distrutti in conformità alle procedure standard ospedaliere applicabili agli agenti citotossici con dovuto riferimento alle leggi in vigore relative allo smaltimento dei rifiuti pericolosi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CRINOS S.p.A., Via Pavia, 6 – 20136 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Oxaliplatino Crinos 5 mg/ml polvere per soluzione per infusione, 1 flac da 50 mg AIC n. 038452013

Oxaliplatino Crinos 5 mg/ml polvere per soluzione per infusione, 1 flac da 100 mg AIC n. 038452025

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

6 Ottobre 2008 / 14 Marzo 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11 Dicembre 2012