Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oxaliplatino Accord Healthcare 5 mg/ml, polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione ricostituita contiene 5 mg di oxaliplatino.
Ciascun flaconcino contiene 100 mg di oxaliplatino

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere di colore da bianco a biancastro

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Oxaliplatino in associazione con 5-fluorouracile (5-FU) e acido folinico (AF) è indicato per:

- il trattamento adiuvante del cancro del colon di stadio III (C di Duke) dopo la totale resezione del tumore primario
- il trattamento del cancro colorettale metastatico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La preparazione delle soluzioni iniettabili di agenti citotossici deve essere effettuata esclusivamente da personale specializzato addestrato con conoscenza del medicinale utilizzato, in condizioni che garantiscano l'integrità del medicinale, la protezione dell'ambiente e in particolare la protezione del personale addetto alla manipolazione dei medicinali, in conformità con le disposizioni dell'ospedale. Richiede un'area di preparazione riservata a questo scopo, nella quale è vietato fumare, mangiare o bere.

<u>Posologia</u>

SOLTANTO PER GLI ADULTI
La dose consigliata di oxaliplatino nel trattamento adiuvante è 85 mg/m², somministrata per via endovenosa e ripetuta ogni 2 settimane per 12 cicli (6 mesi).

La dose di oxaliplatino raccomandata nel trattamento del cancro colorettale metastatico è 85 mg/m², somministrata per via endovenosa e ripetuta ogni 2 settimane.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

La somministrazione di oxaliplatino deve sempre precedere quella delle fluoropirimidine – cioè 5-fluorouracile (5-FU).
Oxaliplatino polvere per soluzione per infusione viene somministrato in infusione endovenosa della durata di 2-6 ore in 250-500 ml di glucosio 5% soluzione (50 mg/ml) per dare una concentrazione tra 0,2 mg/ml e 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml è la concentrazione massima nella pratica clinica per una dose di oxaliplatino di 85 mg/m^2.
Oxaliplatino polvere per soluzione per infusione è stato utilizzato principalmente in associazione a un'infusione continua di regimi a base di 5-fluorouracile. Per lo schema di trattamento ogni 2 settimane, sono stati usati i regimi a base di 5-fluorouracile che hanno combinato il bolo e l'infusione continua.

Popolazioni particolari

- Danno renale

Non sono stati condotti studi sull'oxaliplatino in pazienti con grave danno renale (Vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con danno renale moderato, il trattamento può essere iniziato alla dose normalmente consigliata (vedere paragrafo 4.4). Non è necessario l'aggiustamento della dose nei pazienti con disfunzione renale lieve.

- Compromissione epatica

In uno studio di Fase I, comprendente pazienti con diversi livelli di compromissione epatica, la frequenza e la gravità delle patologie epatobiliari sono risultate in relazione a malattia progressiva e a test di funzione epatica alterati al basale. Durante lo sviluppo clinico non sono stati effettuati aggiustamenti specifici della dose per i pazienti con test della funzione epatica anormali.

- Pazienti anziani:

Non è stato osservato alcun aumento di tossicità gravi quando l'oxaliplatino è stato usato da solo o in associazione a 5-fluorouracile in pazienti di età superiore a 65 anni. Di conseguenza, per i pazienti anziani non è necessario un aggiustamento specifico della dose.

Modo di somministrazione
Oxaliplatino polvere per soluzione per infusione viene somministrato mediante infusione endovenosa.

La somministrazione di Oxaliplatino polvere per soluzione per infusione non richiede iperidratazione.

Oxaliplatino polvere per soluzione per infusione viene diluito in 250-500 ml di glucosio 5% soluzione (50 mg/ml) per ottenere una concentrazione non inferiore a 0,2 mg/ml. Deve essere infuso tramite una vena periferica o un catetere venoso centrale per 2-6 ore. L'infusione di oxaliplatino deve sempre precedere la somministrazione di 5-fluorouracile.

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

Istruzioni per l'uso:

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Oxaliplatino polvere per soluzione per infusione deve essere ricostituito e ulteriormente diluito prima dell'uso. Per ricostituire e poi diluire il prodotto medicinale liofilizzato si deve utilizzare come diluente soltanto glucosio 5% (50 mg/ml). (Vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

L'oxaliplatino è controindicato nei pazienti che

- sono ipersensibili all'oxaliplatino o all'eccipiente.
- stanno allattando.
- presentano mielosoppressione prima dell'inizio del primo ciclo, come evidenziato dai neutrofili $<2x10^9$/l e/o dalla conta piastrinica di $<100x10^9$l al basale.
- sono affetti da neuropatia sensoriale periferica con alterazione funzionale antecedente al primo ciclo.
- hanno una funzionalità renale gravemente ridotta (clearance della creatinina inferiore a 30 ml /min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Oxaliplatino per iniezione deve essere utilizzato esclusivamente in reparti specialistici di oncologia e deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico oncologo esperto.

A causa delle informazioni limitate sulla sicurezza nei pazienti con funzione renale moderatamente ridotta, la somministrazione deve essere considerata soltanto dopo l'appropriata valutazione del beneficio/rischio per il paziente.

In questa situazione, la funzione renale deve essere attentamente monitorata e la dose deve essere aggiustata a seconda della tossicità.

I pazienti con anamnesi di reazione allergica a composti contenenti platino devono essere monitorati per la comparsa di sintomi allergici. In caso di reazione di tipo anafilattico all'oxaliplatino, l'infusione deve essere immediatamente interrotta e deve essere avviato il trattamento sintomatico appropriato. Ricominciare il trattamento con l'oxaliplatino è controindicato.

In caso di stravaso di oxaliplatino, l'infusione deve essere immediatamente interrotta e deve iniziare il trattamento sintomatico appropriato.

La tossicità neurologica dell'oxaliplatino deve essere attentamente monitorata, particolarmente se viene somministrato contemporaneamente ad altri medicinali con specifica tossicità neurologica. Deve essere effettuato un esame neurologico prima di ciascuna somministrazione e periodicamente in seguito.

Per i pazienti che sviluppano disestesia laringofaringea acuta (vedere paragrafo 4,8), durante l'infusione o nelle 2 ore che seguono, l'infusione successiva di oxaliplatino deve essere somministrata nel corso di 6 ore.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Se insorgono sintomi neurologici (parestesia, disestesia), il seguente adattamento raccomandato della dose di oxaliplatino deve essere basato sulla durata e sulla gravità di questi sintomi:

- Se i sintomi durano più di sette giorni e sono problematici, la successiva dose di oxaliplatino deve essere ridotta da 85 a 65 mg/m^2 (trattamento metastatico) o 75 mg/m^2 (in adiuvante).

- Se la parestesia, senza alterazione funzionale, persiste fino al ciclo successivo, la dose successiva di oxaliplatino deve essere ridotta da 85 a 65 mg/m^2 (trattamento metastatico) o 75 mg/m^2 (in adiuvante).

- Se la parestesia con alterazione funzionale persiste fino al ciclo successivo, la somministrazione di oxaliplatino deve essere interrotta.

- Se questi sintomi migliorano dopo l'interruzione della terapia con oxaliplatino, si può considerare la ripresa della terapia.

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

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

La disidratazione, l'ileo paralitico, l'ostruzione intestinale, l'ipokalemia, l'acidosi metabolica e il danno renale possono essere causate da diarrea/emesi grave, particolarmente quando l'oxaliplatino è associato al 5-fluorouracile.

Nel caso di tossicità ematologica (neutrofili $<1,5x10^9$/l o piastrine $<50x10^9$/l), la somministrazione del ciclo successivo di terapia deve essere posticipata fino a quando i valori ematologici ritornano a livelli accettabili. Deve essere effettuato un emocromo completo con conta differenziale leucocitaria prima di iniziare il trattamento e prima di ciascun ciclo successivo.

I pazienti devono essere adeguatamente informati relativamente al rischio di diarrea/emesi, mucosite/stomatite e neutropenia dopo la somministrazione di oxaliplatino e 5-fluorouracile, in modo da poter contattare con urgenza il medico per il trattamento appropriato.

Se insorge mucosite/stomatite con o senza neutropenia, il trattamento successivo deve essere ritardato fino a quando la stomatite/mucosite è di grado 1 o inferiore e/o fino a quando la conta dei neutrofili è $\geq 1,5 \times 10^9$/l.

Per l'oxaliplatino associato al 5-fluorouracile (con o senza acido folinico), si devono applicare i consueti aggiustamenti della dose per le tossicità associate al 5-fluorouracile.

Se insorgono diarrea di grado 4, neutropenia di grado 3-4 (neutrofili $<1,0x10^9$/l), trombocitopenia di grado 3-4 (piastrine $<50x10^9$/l), la dose di oxaliplatino deve essere ridotta da 85 a 65 mg/m² (trattamento metastatico) o 75 mg/m² (in adiuvante), oltre all'eventuale riduzione della dose di 5-fluorouracile richiesta.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nel caso di sintomi respiratori inspiegati, come tosse non produttiva, dispnea, crepitii o infiltrati polmonari radiologici, la somministrazione di oxaliplatino deve essere interrotta fino a quando ulteriori indagini polmonari escludono una malattia polmonare interstiziale (vedere paragrafo 4.8).

In casi di risultati anormali dei test della funzione epatica o di ipertensione portale, che non deriva ovviamente da metastasi epatiche, devono essere considerati casi rarissimi di patologie vascolari epatiche indotte dai farmaci.

Per l'uso nelle donne durante la gravidanza vedere il paragrafo 4.6.

Negli studi preclinici con oxaliplatino sono stati osservati effetti genotossici. Di conseguenza si raccomanda ai pazienti di sesso maschile trattati con oxaliplatino di non avere figli durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo il trattamento e di chiedere consigli, prima del trattamento, sulla conservazione dello sperma, perché l'oxaliplatino può provocare un effetto anti-fertilità che potrebbe essere irreversibile.

Durante la terapia con oxaliplatino le donne non devono rimanere incinte e devono usare un metodo efficace di contraccezione (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 mg/m^2 di oxaliplatino, immediatamente prima della somministrazione di 5-fluorouracile, non sono stati osservati cambiamenti nel livello di esposizione al 5-fluorouracile.

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Finora non sono disponibili informazioni sulla sicurezza dell'impiego di oxaliplatino in donne in gravidanza. Negli studi su animali è stata osservata tossicità riproduttiva. Di conseguenza, Oxaliplatino per iniezione non è consigliato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure anticoncezionali. L'impiego di Oxaliplatino per iniezione deve essere considerato soltanto dopo aver informato in modo opportuno la paziente sul rischio per il feto e con il consenso della paziente.

Le appropriate misure anticoncezionali devono essere adottate durante la terapia e dopo la terapia per 4 mesi per le donne e 6 mesi per gli uomini.

Non è stata studiata l'escrezione nel latte materno. L'allattamento materno è controindicato durante la terapia con Oxaliplatino per iniezione.

L'oxaliplatino può avere un effetto anti-fertilità (vedere paragrafo 4.4).

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, il trattamento con oxaliplatino produce un aumento del rischio di capogiri, nausea e vomito, e altri sintomi neurologici a carico della deambulazione e dell'equilibrio e può influenzare in modo lieve o moderato la capacità di guidare e l'uso di macchinari.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.8 Effetti indesiderati

I più frequenti effetti indesiderati dell'oxaliplatino in associazione con 5-fluorouracile/acido folinico (5-FU/AF) sono risultati di tipo gastrointestinale (diarrea, nausea, vomito e mucosite), ematologico (neutropenia, trombocitopenia) e neurologico (neuropatia sensoriale periferica acuta e in seguito a dosi cumulative). Complessivamente questi effetti indesiderati sono risultati più frequenti e più gravi con l'oxaliplatino in associazione con 5-FU/AF che con 5-FU/AF da soli.

Le frequenze riferite nella tabella che segue sono derivate da studi clinici effettuati nel trattamento metastatico e nel trattamento adiuvante (che comprendevano 416 e 1108 pazienti rispettivamente nei bracci di trattamento oxaliplatino + 5-FU/AF) e dall'esperienza post commercializzazione.

In questa tabella le frequenze sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Ulteriori particolari sono forniti dopo la tabella.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Raro**
Infezioni e infestazioni*	- Infezione	- Rinite - Infezione delle vie respiratorie superiori - Sepsi neutropenica		
Patologie del sistema emolinfopoietico*	- Anemia - Neutropenia - Trombocitopenia - Leucopenia - Linfopenia	-Neutropenia febbrile		Trombocitopenia immunoallergica - Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario*	- Allergia/reazione allergica+			

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	- Anoressia Anormalità glicemiche - Ipokalemia Anormalità natremiche	- Disidratazione	- Acidosi metabolica	
Disturbi psichiatrici		- Depressione - Insonnia	- Nervosismo	
Patologie del sistema nervoso*	- Neuropatia sensoriale periferica - Disturbo sensoriale - Disgeusia - Cefalea	- Capogiri - Neurite motoria - Meningismo		- Disartria
Patologie dell'occhio		- Congiuntivite - Disturbo visivo		- Acuità visiva ridotta in modo transitorio - Disturbi del campo visivo - Neurite ottica
Patologie dell'orecchio e del labirinto			- Ototossicità	- Sordità
Patologie vascolari	- Epistassi	- Emorragia - Rossore - Trombosi venosa profonda - Embolia polmonare		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	- Dispnea - Tosse	- Singhiozzi		- Malattia polmonare interstiziale - Fibrosi polmonare**

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie gastrointestinali*	- Nausea - Diarrea - Vomito - Stomatite/ mucosite - Dolore addominale - Stipsi	- Emorragia rettale - Dispepsia - Reflusso gastroesofageo	- Ileo - Ostruzione intestinale	- Colite comprendente diarrea da *Clostridium difficile*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	- Malattia cutanea - Alopecia	- Esfoliazione cutanea (cioè sindrome mano-piede) - Esantema eritematoso - Eruzione cutanea - Iperidrosi - Disturbo delle unghie		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	- Mal di schiena	- Artralgia - Dolore osseo		
Patologie renali e urinarie		- Disuria - Frequenza di minzione anormale - Ematuria		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	- Affaticamento - Febbre++ - Astenia - Dolore - Reazione nella sede di somministrazione dell'iniezione +++			
Esami diagnostici	- Aumento degli enzimi epatici	- Aumento della creatinina nel		

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

	- Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue - Aumento della bilirubina nel sangue - Aumento della lattato-deidrogenasi - Aumento di peso (in adiuvante)	sangue - Riduzione di peso (trattamento metastatico)		

* Vedere sezione particolareggiata sotto

** Vedere paragrafo 4.4 'Avvertenze speciali e precauzioni di impiego'
+ Reazioni allergiche comuni come esantema della cute (particolarmente orticaria) congiuntivite, rinite. Reazioni anafilattiche comuni, inclusi broncospasmo, sensazione di dolore toracico, angioedema, ipotensione e shock anafilattico.
++ Reazioni molto comuni: febbre, brividi (tremori), o dovuti a infezione (con o senza neutropenia febbrile) o possibilmente a meccanismo immunologico.
+++ È stata riferita la reazione nella sede di somministrazione dell'iniezione, comprendente dolore locale, rossore, gonfiore e trombosi. Lo stravaso può anche causare dolore e infiammazioni localizzati che possono essere gravi e causare complicazioni, fra cui necrosi, particolarmente quando l'oxaliplatino viene infuso attraverso una vena periferica (vedere paragrafo 4.4).

Patologie epatobiliari
Molto comune (≥1/10): aumento degli enzimi epatici

Molto raro <1/10.000*):*
Sindrome ostruttiva sinusoidale epatica, anche nota come epatopatia veno-occlusiva o manifestazioni patologiche correlate a queste patologie epatiche, tra cui peliosi epatica, iperplasia rigenerativa nodulare, fibrosi perisinusoidale. Le manifestazioni cliniche possono essere l'ipertensione portale e/o l'aumento delle transaminasi.

Patologie renali e urinarie

Molto raro (<1/10.000*):*

Nefropatia acuta tubulo-interstiziale con conseguente insufficienza renale acuta.

<u>Tossicità ematologica:</u>

Incidenza per paziente (%), per grado

Oxaliplatino / **5-FU/AF** **85 mg/m²** **ogni 2 settimane**	**Trattamento delle metastasi**	**Trattamento Adiuvante**

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Tutti i gradi	gr 3	gr 4	Tutti i gradi	gr 3	gr4
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

Tossicità digestiva:

Incidenza per paziente (%), per grado

Oxaliplatino/ 5-FU/AF **85 mg/m² ogni 2 settimane**	**Trattamento delle metastasi**			**Trattamento 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 la profilassi e/o il trattamento con agenti antiemetici potenti.

Diarrea/emesi gravi possono causare disidratazione, ileo paralitico, ostruzione intestinale, ipokaliemia, acidosi metabolica e danno renale, particolarmente quando l'oxaliplatino è associato al 5-fluorouracile (vedere paragrafo 4.4).

Sistema nervoso:

La tossicità che limita la dose di oxaliplatino è neurologica. Comprende 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 nel 95% dei pazienti trattati. La durata di questi sintomi, che in genere regrediscono tra un ciclo e l'altro di terapia, aumenta con il numero dei cicli di trattamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'insorgenza di dolore e/o di un disturbo funzionale sono indicazioni, a seconda della durata dei sintomi, per l'aggiustamento della dose, o persino per l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Questo disturbo funzionale comprende difficoltà nell'esecuzione di movimenti delicati ed è una possibile conseguenza dell'alterazione sensoriale. Il rischio di insorgenza di sintomi persistenti per una dose cumulativa di 850 mg/m² (10 cicli) è circa 10% e 20% per una dose cumulativa di 1020 mg/m² (12 cicli).

Nella maggior parte dei casi, i segni e i sintomi neurologici migliorano o spariscono totalmente all'interruzione del trattamento. Nel trattamento adiuvante del cancro del colon, 6 mesi dopo la conclusione del trattamento, l'87% dei pazienti non aveva sintomi o aveva sintomi lievi. Dopo fino a 3 anni di follow-up, 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), che iniziano entro ore dalla somministrazione e spesso insorgono con l'esposizione al freddo. Si manifestano in genere come parestesia transitoria, disestesia e ipoestesia. Una sindrome acuta di disestesia faringolaringea si verifica nell'1-2% dei pazienti, ed è caratterizzata da sensazioni soggettive di disfagia o dispnea/sensazione di soffocamento, senza alcuna evidenza obiettiva di sofferenza respiratoria (senza cianosi o ipossia) o di laringospasmo o broncospasmo (nessuno stridore o sibilo). Sebbene in questi casi siano stati somministrati antiistaminici e broncodilatatori, i sintomi sono rapidamente reversibili anche in assenza di trattamento. Il prolungamento dell'infusione contribuisce a ridurre l'incidenza di questa sindrome (vedere paragrafo 4.4). Occasionalmente altri sintomi che sono stati osservati comprendono spasmo mandibolare/spasmi muscolari/contrazioni muscolari involontarie/contrazione brusca/mioclono, coordinazione anormale/deambulazione anormale/atassia/disturbi dell'equilibrio, stretta/pressione/fastidio/dolore alla gola o al torace. Inoltre, possono essere associate disfunzioni dei nervi cranici, o possono anche verificarsi come eventi isolati, quali ptosi, diplopia, afonia/disfonia/raucedine, talvolta descritta come paralisi delle corde vocali, sensazione anormale della lingua o disartria, talvolta descritta come afasia, nevralgia del trigemino/dolore facciale/dolore oculare, riduzione dell'acuità visiva, disturbi del campo visivo.

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

Reazioni allergiche:

Incidenza per paziente (%), per grado

Oxaliplatino / 5-FU/AF 85 mg/m² ogni 2 settimane	**Trattamento delle metastasi**			**Trattamento 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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non esistono antidoti noti all'oxaliplatino. In casi di sovradosaggio, si può prevedere l'esacerbazione degli effetti indesiderati. Si deve iniziare il monitoraggio dei parametri ematologici e somministrare un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri agenti antineoplastici, composti del platino.

Codice ATC: L01XA 03

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

L'oxaliplatino è un enantiomero singolo, 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 vari sistemi diversi di modelli tumorali, inclusi i modelli di cancro colorettale umano. L'oxaliplatino dimostra inoltre attività *in vitro* e *in vivo* in vari modelli resistenti al cisplatino.

È stata osservata un'azione citotossica sinergica in associazione con 5-fluorouracile sia *in vitro* sia *in vivo*.

Studi sul meccanismo d'azione dell'oxaliplatino, anche se non completamente spiegato, dimostrano che i derivati idrati risultanti dalla biotrasformazione dell'oxaliplatino, interagiscono con il DNA per formare legami crociati inter e intrafilamento, che causano l'interruzione della sintesi del DNA, con conseguenti effetti citotossici e antitumorali.

Nei pazienti con cancro colorettale metastatico, l'efficacia dell'oxaliplatino (85mg/m^2 ripetuti ogni due settimane) associato a 5-fluorouracile/acido folinico è riferita in tre studi clinici:

- Nel trattamento di prima linea, lo studio EFC2962 comparativo a 2 bracci di Fase III ha randomizzato 420 pazienti al trattamento con 5-fluorouracile/acido folinico da solo (LV5FU2, N=210) o con l'associazione di oxaliplatino con 5-fluorouracile/acido folinico (FOLFOX4, N=210).

- Nei pazienti pretrattati, lo studio EFC4584 comparativo a 3 bracci di Fase III ha randomizzato 821 pazienti refrattari all'associazione irinotecan (CPT-11) + 5-fluorouracile/acido folinico al trattamento con 5-fluorouracile/acido folinico da soli (LV5FU2, N=275), oxaliplatino da solo, o associazione di oxaliplatino con 5-fluorouracile/acido folinico (FOLFOX4, N=271).

- Infine, lo studio EFC2964 non controllato di Fase II ha incluso pazienti refrattari a 5-fluorouracile/acido folinico da soli, che sono stati trattati con l'associazione oxaliplatino e 5-fluorouracile/acido folinico (FOLFOX4, N=57).

I due studi clinici randomizzati, EFC2962 in terapia di prima linea e EFC4584 in pazienti pretrattati, hanno dimostrato un tasso di risposta significativamente superiore e una più

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

lunga sopravvivenza libera da progressione (PFS)/tempo alla progressione (TTP), rispetto al trattamento con 5-fluorouracile/acido folinico da soli. Nello studio EFC 4584 condotto in pazienti refrattari pretrattati, la differenza nella sopravvivenza totale (OS) mediana tra l'associazione di oxaliplatino e 5-FU/AF non ha raggiunto una significatività statistica.

Tasso di risposta con FOLFOX4 contro LV5FU2

Tasso di risposta % (95% IC) **Esame radiologico indipendente Analisi ITT**	LV5FU2	FOLFOX4	**Oxaliplatino** **Monoterapia**
Trattamento di prima linea EFC2962 Valutazione della risposta ogni 8 settimane	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
	Valore P = 0,0001		
Pazienti pretrattati EFC4584 (refrattari a CPT-11 + 5FU/AF) Valutazione della risposta ogni 6 settimane	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
	Valore p <0,0001		
Pazienti pretrattati EFC2964 (refrattari a 5-FU/AF) Valutazione della risposta ogni 12 settimane	NA*	23 (13-36)	NA*

NA: Non applicabile

Sopravvivenza media libera da progressione (PFS) / Tempo medio alla progressione (TTP) FOLFOX4 versus LV5FU2

PFS media/TTP medio **Mesi (95% IC)** **Esame radiologico indipendente Analisi ITT**	LV5FU2	**FOLFOX4**	**Oxaliplatino** **Monoterapia**

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Trattamento di prima linea EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
	Valore P del Log-rank = 0,0003		
Pazienti pretrattati EFC4584 (TTP) (refrattari a CPT-11 + 5FU/AF)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	valore P del Log-rank del <0,0001		
Pazienti pretrattati EFC2964 (refrattari a 5-FU/AF)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

NA: Non applicabile

Sopravvivenza totale (OS) media con FOLFOX4 versus LV5FU2

Sopravvivenza totale media, Mesi (CI 95%) Analisi ITT	LV5FU2	**FOLFOX4**	**Oxaliplatino Monoterapia**
Trattamento di prima linea EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
	valore P del Log-rank del = 0,12		
Pazienti pretrattati EFC4584 (refrattari a CPT-11 + 5FU/AF)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Valore P del Log-rank del = 0,09		
Pazienti pretrattati EFC2964			

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

(refrattari a 5-FU/AF)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

NA: Non applicabile

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

Nei pazienti non pretrattati, non sono state rilevate differenze statistiche significative tra i due gruppi di trattamento per nessuna dimensione relativa alla qualità della vita. I punteggi della qualità della vita sono stati tuttavia generalmente migliori nel braccio di controllo relativamente allo stato complessivo di salute e di dolore e peggiori nel braccio trattato con oxaliplatino relativamente a nausea e vomito.

Nell'adiuvante, lo studio comparativo MOSAIC di Fase III (EFC3313) ha randomizzato 2246 pazienti (899 stadio II/ B2 di Duke e 1.347 stadio III/ C di Duke) dopo la totale resezione del tumore primario al colon al trattamento con 5-FU/AF da soli (LV5FU2 N=1.23, B2/C = 448/675) o all'associazione di oxaliplatino e 5-FU/AF (FOLFOX 4 N =1.123, B2/C = 451/672)

Sopravvivenza libera da malattia a 3 anni (analisi ITT)* nello studio EFC 3313 per la popolazione complessiva.

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

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

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

Sopravvivenza libera da malattia a 3 anni nello studio EFC 3313 (Analisi ITT)* secondo lo stadio di malattia

Stadio del paziente	**Stadio II (B2 di Duke)**		**Stadio III (C di Duke)**	
Braccio di trattamento	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Percentuale di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni (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)
Rapporto di rischio (Hazard ratio) (95% IC)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Test log-rank	P=0,151		P=0,002	

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

Sopravvivenza totale (Analisi ITT)

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

Le percentuali sono risultate 92,2% vs. 92,4% nella sottopopolazione di Stadio II (B2 di Duke) (rapporto di rischio = 1,01) e 80,4% vs. 78,1% nella sottopopolazione di Stadio III (C di Duke) (rapporto di rischio = 0,87), per FOLFOX4 e LV5FU2, rispettivamente.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dei singoli principi attivi non è stata determinata. La farmacocinetica del platino ultrafiltrabile, che rappresenta una miscela di tutte le specie di platino attive e inattive non legate, dopo un'infusione di 2 ore di 130 mg/m² di oxaliplatino ogni 3 settimane per 1-5 cicli e 85 mg/m² di oxaliplatino ogni 2 settimane per 1-3 cicli è la seguente:

Riepilogo delle stime del parametro farmacocinetico del platino nell'ultrafiltrato

Dopo dosi ripetute di 85 mg/m^2 di oxaliplatino ogni 2 settimane o 130 mg/m^2 di oxaliplatino ogni 3 settimane

Dose	C_{max}	AUC0-48	AUC	$t_{1/2\alpha}$	$t_{1/2\beta}$	$t_{1/2\gamma}$	Vss	CL
	µg/ml	µg.h/ml	µg.h/ml	h	h	h	L	L/h
85 mg/m^2								
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/m^2								

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 AUC_{0-48} e C_{max} sono stati determinati al Ciclo 3 (85 mg/m^2) o Ciclo 5 (130 mg/m^2).

I valori medi di AUC, Vss, CL e CL_{R0-48} sono stati determinati al Ciclo 1. I valori di C_{end}, C_{max}, AUC, AUC_{0-48}, Vss e CL sono stati determinati mediante analisi non compartimentale. I valori di $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$ e $t_{1/2\gamma}$ 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, il rimanente 85% viene rapidamente distribuito nei tessuti o eliminato con le urine. Il legame irreversibile con i globuli rossi e il plasma produce emivite in queste matrici che sono vicine al ricambio naturale dei globuli rossi e dell'albumina sierica. Non è stato osservato un accumulo nell'ultrafiltrato plasmatico seguendo la somministrazione di 85 mg/m^2 ogni 2 settimane o 130 mg/m^2 ogni 3 settimane e lo stato stazionario è stato raggiunto al Ciclo 1 in questa matrice. La variabilità inter e intra-soggetto è in genere bassa.

La biotrasformazione *in vitro* è considerata il risultato della degradazione non enzimatica e non è evidente alcun metabolismo mediato dal citocromo P450 dell'anello di diaminocicloesano (DACH).

L'oxaliplatino subisce un'estesa biotrasformazione nei pazienti, e nell'ultrafiltrato plasmatico al termine di un'infusione di 2 ore non si rileva la presenza di farmaco immodificato. Diversi prodotti citotossici della biotrasformazione, fra cui le specie monocloro-, dicloro- e diaquo-DACH platino, sono stati identificati nella circolazione sistemica con diversi coniugati inattivi in tempi successivi.

Il platino viene escreto prevalentemente nell'urina, con clearance principalmente nelle 48 ore successive alla somministrazione.

Entro il 5° giorno, circa il 54% della dose totale è stato recuperato nelle urine e <3% nelle feci.

In presenza di danno renale è stata osservata una riduzione significativa della clearance da 17,6 ± 2,18 l/h a 9,95 ± 1,91 l/h, insieme a una riduzione statisticamente significativa del volume di distribuzione da 330 ± 40,9 a 241 ± 36,1 litri. L'effetto del grave danno renale sull'eliminazione del platino non è stato valutato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli organi bersaglio identificati nelle specie precliniche (topi, ratti, cani e/o scimmie) in studi con somministrazione di dosi singole e dosi ripetute, comprendevano midollo osseo, sistema gastrointestinale, reni, testicoli, sistema nervoso e cuore. Le tossicità sugli organi bersaglio osservate negli animali erano coerenti con quelle prodotte da altri farmaci contenenti platino e che danneggiano il DNA, farmaci citotossici utilizzati nel trattamento antitumorale nell'uomo, ad eccezione degli effetti prodotti sul cuore. Gli effetti sul cuore sono stati osservati soltanto nel cane e comprendevano disturbi elettrofisiologici con fibrillazione ventricolare letale. La cardiotossicità è considerata specifica per il cane, non

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

solo perché è stata osservata soltanto nel cane, ma anche perché dosi simili a quelle che producono cardiotossicità letale nei cani (150 mg/m^2) sono risultate ben tollerate nell'uomo. Gli studi preclinici che hanno utilizzato neuroni sensoriali del ratto suggeriscono che i sintomi neurosensoriali acuti associati all'oxaliplatino possono coinvolgere un'interazione con i canali del Na+ voltaggio dipendenti.

L'oxaliplatino è risultato mutageno e clastogeno nei sistemi di test sui mammiferi e ha prodotto tossicità embriofetale nei ratti. L'oxaliplatino è considerato un probabile cancerogeno, anche se non sono stati condotti studi di cancerogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato

6.2 Incompatibilità

Il farmaco non deve essere mescolato con altri farmaci nella stessa sacca o linea infusionale. Secondo le istruzioni per l'uso descritte nel paragrafo 6.6, l'oxaliplatino può essere somministrato contemporaneamente all'acido folinico (AF) tramite una linea infusionale a 'Y'.

- NON mescolare con soluzioni o farmaci alcalini, in particolare 5-fluorouracile, preparati a base di acido folinico contenenti trometamolo come eccipiente e sali di trometamolo di altri principi attivi. Le soluzioni o i farmaci alcalini influiranno in modo sfavorevole sulla stabilità dell'oxaliplatino (vedere paragrafo 6.6).

- NON ricostituire o diluire l'oxaliplatino con soluzioni saline o di altro tipo contenenti ioni cloruro (inclusi calcio, potassio o sodio cloruro).

- NON mescolare con altri farmaci nella stessa sacca o linea infusionale (vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni relative alla somministrazione concomitante con acido folinico).

- NON usare apparecchiature per l'iniezione contenenti alluminio.

6.3 Periodo di validità

Prodotto medicinale confezionato per la vendita: 2 anni.

Soluzione ricostituita nel flaconcino originale: Da un punto di vista microbiologico e chimico, la soluzione ricostituita deve essere diluita immediatamente.

Preparazione per l'infusione: Conservare a 2-8ºC per un massimo di 24 ore. Da un punto di vista microbiologico, la preparazione per l'infusione deve essere usata immediatamente.

Se non viene usata immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono essere normalmente superiori a 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prodotto medicinale confezionato per la vendita: questo prodotto medicinale non richiede condizioni particolari per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro da 50 ml chiuso con tappo di gomma clorobutilica e dotato di sigillo color lavanda di alluminio con cappuccio 'flip-off', contenente 100 mg di oxaliplatino.

Dimensioni della confezione: 1 flaconcino per scatola

6.6 Precauzioni particolari per l'uso/lo smaltimento

Come per altri composti potenzialmente tossici, la manipolazione e la preparazione delle soluzioni contenenti oxaliplatino devono essere effettuate con cautela.

Istruzioni per la manipolazione

La manipolazione di questo agente citotossico da parte del personale sanitario richiede ogni precauzione per garantire la protezione della persona che effettua la manipolazione e dell'ambiente circostante.

La preparazione di soluzioni iniettabili di agenti citotossici deve essere effettuata da personale specializzato addestrato, che conosce i farmaci utilizzati, in condizioni tali da garantire l'integrità del farmaco, la protezione dell'ambiente e, in particolare, la protezione del personale addetto alla manipolazione dei farmaci, in conformità con le linee guida dell'ospedale. La preparazione deve essere effettuata in un'area specifica riservata a questo scopo, nella quale è vietato fumare, mangiare o bere.

Il personale deve essere dotato di materiali appropriati per la manipolazione, in particolare camici a maniche lunghe, maschere protettive, copricapo, occhiali protettivi, guanti sterili monouso, coperture protettive per l'area di lavoro, contenitori e sacchetti di raccolta per i rifiuti.

Escrementi e vomito devono essere manipolati con attenzione.

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

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

Nel caso in cui la polvere di oxaliplatino, la soluzione ricostituita o la soluzione per infusione venissero a contatto con la pelle, lavare la pelle immediatamente e accuratamente con acqua.

Nel caso in cui la polvere di oxaliplatino, la soluzione ricostituita o la soluzione per infusione venissero a contatto con le mucose, lavare immediatamente e accuratamente con acqua.

-Speciali precauzioni per la somministrazione

- NON usare apparecchiature per l'iniezione contenenti alluminio.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

- NON somministrare il prodotto non diluito.

- Come diluente si deve utilizzare soltanto glucosio 5% (50 mg/ml) soluzione per infusione. NON ricostituire o diluire per l'infusione con soluzioni contenenti sodio cloruro o cloruro.

- NON miscelare con altri farmaci nella stessa sacca infusionale né somministrare simultaneamente mediante la stessa linea infusionale.

- NON mescolare con soluzioni o farmaci alcalini, in particolare 5-fluorouracile, preparati a base di acido folinico contenenti trometamolo come eccipiente o sali di trometamolo di altri principi attivi. Le soluzioni e i farmaci alcalini influiscono avversamente sulla stabilità dell'oxaliplatino

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

L'infusione endovenosa di 85 mg/m² di oxaliplatino in 250-500 ml di soluzione glucosata al 5% (50 mg/ml) viene somministrata contemporaneamente all'infusione endovenosa di acido folinico (AF) in glucosio 5% (50 mg/ml) soluzione, nel corso di 2-6 ore, usando una linea infusionale a 'Y' posto immediatamente prima del sito di infusione. Questi due farmaci non devono essere associati nella stessa sacca infusionale. L'acido folinico (AF) non deve contenere trometamolo come eccipiente e deve essere diluito soltanto usando glucosio 5% (50 mg/ml) soluzione isotonica, mai soluzioni alcaline o soluzioni contenenti sodio cloruro o cloruro.

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

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

Dopo la somministrazione di oxaliplatino, lavare la linea e somministrare quindi 5-fluorouracile (5-FU).

Per ulteriori informazioni sui farmaci associati all'oxaliplatino, vedere i corrispondenti Riassunti delle caratteristiche del prodotto del produttore.

- USARE SOLTANTO i solventi consigliati (vedere sotto).

- Tutte le soluzioni ricostituite che mostrano evidenza di precipitato non devono essere utilizzate e devono essere distrutte con la debita considerazione alle disposizioni legali relative allo smaltimento dei rifiuti pericolosi (vedere sotto).

Ricostituzione della soluzione

Per ricostituire la soluzione utilizzare acqua per preparazioni iniettabili o glucosio 5% soluzione.

- Per un flaconcino di 100 mg: aggiungere 20 ml di solvente per ottenere una concentrazione di oxaliplatino di 5 mg/ml.

Da un punto di vista microbiologico e chimico, la soluzione ricostituita deve essere diluita immediatamente con glucosio 5% soluzione.

Esaminare visivamente prima dell'uso. Utilizzare soltanto soluzioni limpide senza particelle.

Il prodotto medicinale è monouso soltanto. Qualsiasi soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Diluizione per l'infusione endovenosa

Aspirare la quantità richiesta di soluzione ricostituita dal/i flaconcino/i e diluirla quindi con 250-500 ml di glucosio 5% soluzione in modo da ottenere una concentrazione di oxaliplatino compresa tra almeno 0,2 mg/ml e 0,7 mg/ml. L'intervallo di concentrazione in cui è stata dimostrata la stabilità fisico-chimica dell'oxaliplatino è 0,2-2 mg/ml.

Somministrare mediante infusione endovenosa.

Dopo la diluizione in glucosio 5% (50 mg/ml) soluzione, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata a 2-8°C. Per esigenze di natura microbiologica, questa soluzione per l'infusione deve essere utilizzata immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero essere normalmente superiori a 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

La compatibilità di oxaliplatino soluzione per infusione è stata testata con set rappresentativi per la somministrazione a base di PVC.

Esaminare visivamente prima dell'uso. Utilizzare soltanto soluzioni limpide senza particelle.

Il prodotto medicinale è monouso soltanto. Qualsiasi soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

NON usare MAI soluzione di sodio cloruro o soluzioni contenenti cloruro per la ricostituzione o per la diluizione.

Infusione

La somministrazione di oxaliplatino non richiede la pre-idratazione.

Oxaliplatino diluito in 250-500 ml di glucosio 5% soluzione, in modo da ottenere una concentrazione di almeno 0,2 mg/ml, deve essere infuso o mediante una vena periferica o una linea venosa centrale nel corso di 2-6 ore. Quando l'oxaliplatino viene somministrato con 5-fluorouracile, l'infusione di oxaliplatino deve precedere la somministrazione di 5-fluorouracile.

Smaltimento

I residui del prodotto medicinale e tutti i materiali che sono stati utilizzati per la ricostituzione, per la diluizione e per la somministrazione devono essere distrutti in conformità alle procedure ospedaliere standard pertinenti agli agenti citotossici, e in ottemperanza ai requisiti locali relativi allo smaltimento dei rifiuti pericolosi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Regno Unito

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

AIC n. 039040011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

--

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).