

## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oxaliplatino AHCL 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 50 mg di Oxaliplatino per ricostituzione in 10 ml di solvente.

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 carcinoma del colon di stadio III (C di Duke) dopo la totale resezione del tumore primario
- Il trattamento del carcinoma coloretale 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 garantiscono 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 ospedaliere. Richiede un'area di preparazione riservata a questo scopo, nella quale è vietato fumare, mangiare o bere.

#### Posologia

##### **SOLTANTO PER GLI ADULTI**

La dose consigliata di Oxaliplatino nel trattamento adiuvante è 85 mg/m<sup>2</sup>, somministrata per via endovenosa e ripetuta ogni 2 settimane per 12 cicli (6 mesi).

La dose consigliata di Oxaliplatino nel trattamento del carcinoma coloretale metastatico è 85 mg/m<sup>2</sup>, somministrata per via endovenosa e ripetuta ogni 2 settimane.

La dose somministrata deve essere titolata 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 soluzione glucosata al 5% (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<sup>2</sup>.

Oxaliplatino Polvere per soluzione per infusione è stato utilizzato principalmente in associazione ad 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 speciali***

#### **- 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 alterazione lieve della funzionalità renale.

#### **- 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 correlate alla malattia progressiva e ai test di funzionalità epatica alterata al basale. Durante lo sviluppo clinico non sono stati effettuati aggiustamenti specifici della dose per i pazienti con test della funzionalità epatica anormale.

#### **- Pazienti anziani:**

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

Pazienti pediatrici: Non esiste alcuna indicazione rilevante per l'uso di Oxaliplatino nei bambini. L'efficacia di Oxaliplatino in monoterapia nei pazienti pediatrici con tumori solidi non è stata stabilita (vedere paragrafo 5.1).

### **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, diluito in 250-500 ml di soluzione glucosata al 5% (50 mg/ml) per ottenere una concentrazione non inferiore a 0,2 mg/ml, deve essere infuso tramite una vena periferica o una linea venosa centrale per 2-6 ore. L'infusione di Oxaliplatino deve sempre precedere la somministrazione di 5-fluorouracile.

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

#### ***Istruzioni per l'uso:***

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 soltanto diluente glucosato al 5% (50 mg/ml). (Vedere paragrafo 6.6).

#### **4.3 Controindicazioni**

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  $<2 \times 10^9/l$  e/o dalla conta piastrinica di  $<100 \times 10^9/l$  al basale.
- sono affetti da neuropatia sensoriale periferica con alterazione funzionale antecedente al primo ciclo.
- hanno una funzionalità renale gravemente compromessa (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 funzionalità renale moderatamente compromessa, la somministrazione deve essere considerata soltanto dopo l'appropriata valutazione del beneficio/rischio per il paziente.

In questa situazione, la funzionalità 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. L'esposizione ripetuta all'Oxaliplatino è controindicata.

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

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

Per i pazienti che sviluppano disestesia laringofaringea acuta (vedere paragrafo 4.8), durante o nelle ore che seguono l'infusione di 2 ore, l'infusione successiva di Oxaliplatino deve essere somministrata nel corso di 6 ore.

Se insorgono sintomi neurologici (parestesia, disestesia), la seguente titolazione consigliata della dose di Oxaliplatino deve essere basata 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<sup>2</sup> (trattamento metastatico) o 75 mg/m<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> (trattamento metastatico) o 75 mg/m<sup>2</sup> (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 persistente 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'ipokaliemia, l'acidosi metabolica e il danno renale possono essere causate da diarrea/emesi grave, particolarmente quando l'Oxaliplatino è associato al 5-fluorouracile.

Se insorge tossicità ematologica (neutrofili < 1,5x10<sup>9</sup>/l o piastrine < 50x10<sup>9</sup>/l), la somministrazione del ciclo successivo di terapia deve essere posticipata fino a quando i valori ematologici ritornano a livelli accettabili. Deve essere effettuata una conta ematica completa 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 1,5 x 10<sup>9</sup>/l.

Per Oxaliplatino associato a 5-fluorouracile (con o senza acido folinico), si devono applicare gli abituali aggiustamenti della dose per le tossicità associate al 5-fluorouracile.

Se insorgono diarrea di grado 4, neutropenia di grado 3-4 (neutrofili  $< 1,0 \times 10^9/l$ ), trombocitopenia di grado 3-4 (piastrine  $< 50 \times 10^9/l$ ), la dose di Oxaliplatino deve essere ridotta da 85 a 65 mg/m<sup>2</sup> (trattamento metastatico) o 75 mg/m<sup>2</sup> (in adiuvante), oltre all'eventuale riduzione della dose di 5-fluorouracile richiesta.

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).

Nei casi di risultati anormali dei test della funzionalità epatica o di ipertensione portale, che non risulta ovviamente da metastasi epatiche, devono essere considerati casi molto rari di patologie vascolari epatiche indotte dai farmaci.

Per l'uso nelle donne durante la gravidanza vedere 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 successivi al 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 una dose singola di 85 mg/m<sup>2</sup> di Oxaliplatino, immediatamente prima della somministrazione di 5-fluorouracile, non sono stati osservati cambiamenti del livello di esposizione a 5-fluorouracile.

*In vitro*, non è stato osservato uno scostamento significativo del legame di Oxaliplatino alle proteine plasmatiche, con i seguenti agenti: eritromicina, salicilati, granisetron, paclitaxel e valproato di sodio.

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

Finora non sono disponibili informazioni sulla sicurezza dell'impiego di Oxaliplatino nelle donne durante la gravidanza. Negli studi su animali è stata osservata la tossicità sulla riproduzione. 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.

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 sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, il trattamento con Oxaliplatino che produce un maggiore rischio di capogiri, nausea e vomito, e altri sintomi neurologici a carico della deambulazione e dell'equilibrio, può influenzare in modo lieve o moderato la capacità di guidare e l'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più frequenti di Oxaliplatino in associazione con 5-fluorouracile/acido folinico (5-FU/AF) sono 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 eventi avversi sono risultati più frequenti e più gravi con Oxaliplatino in associazione con 5-FU/AF che con 5-FU/AF da soli.

Le frequenze riferite nella tabella sotto sono derivate da studi clinici effettuati nel trattamento metastatico e nel trattamento adiuvante (che comprendevano 416 e 1.108 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 ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), 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.

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
<b>Infezioni e infestazioni*</b>	- Infezione	- Rinite - Infezione delle vie respiratorie superiori - Sepsi neutropenica		
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico*</b>	- Anemia - Neutropenia - Trombocitopenia	-Neutropenia febbrile		Trombocitopenia immunoallergica - Anemia emolitica

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucopenia</li> <li>- Linfopenia</li> </ul>			
<b>Disturbi del sistema immunitario*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Allergia/reazione allergica+</li> </ul>			
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anoressia</li> <li>- Anormalità glicemiche</li> <li>- Ipokaliemia</li> <li>- Anormalità natremiche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disidratazione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acidosi metabolica</li> </ul>	
<b>Disturbi psichiatrici</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Depressione</li> <li>- Insonnia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nervosismo</li> </ul>	
<b>Patologie del sistema nervoso*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuropatia sensoriale periferica</li> <li>- Disturbo sensoriale</li> <li>- Disgeusia</li> <li>- Cefalea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Capogiri</li> <li>- Neurite motoria</li> <li>- Meningismo</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disartria</li> </ul>
<b>Patologie dell'occhio</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Congiuntivite</li> <li>- Disturbo visivo</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acuità visiva ridotta in modo transitorio</li> <li>- Disturbi del campo visivo</li> <li>- Neurite ottica</li> </ul>
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ototossicità</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sordità</li> </ul>
<b>Patologie vascolari</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Epistassi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Emorragia</li> <li>- Rossore</li> <li>- Trombosi venosa profonda</li> <li>- Embolia</li> </ul>		

		polmonare		
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	- Dispnea - Tosse	- Singhiozzi		- Malattia polmonare interstiziale - Fibrosi polmonare**
<b>Patologie gastrointestinali*</b>	- Nausea - Diarrea - Vomito - Stomatite/ mucosite - Dolore addominale - Stipsi	- Emorragia rettale - Dispepsia - Reflusso gastroesofageo	- Ileo - Ostruzione intestinale	- Colite comprendente diarrea da <i>Clostridium difficile</i>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	- Malattia cutanea - Alopecia	- Esfoliazione cutanea (cioè sindrome di mano e piede) - Rash eritematoso - Eruzione cutanea - Iperidrosi - Disturbo delle unghie		
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	- Mal di schiena	- Artralgia - Dolore osseo		
<b>Patologie renali e urinarie</b>		- Disuria - Frequenza di minzione anormale - Ematuria		

<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Affaticamento</li> <li>- Febbre++</li> <li>- Astenia</li> <li>- Dolore</li> <li>- Reazione nella sede di somministrazione dell'iniezione +++</li> </ul>			
<b>Esami diagnostici</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento degli enzimi epatici</li> <li>- Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue</li> <li>- Aumento della bilirubina nel sangue</li> <li>- Aumento della lattato-deidrogenasi</li> <li>- Aumento di peso (in adiuvante)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento della creatinina nel sangue</li> <li>- Riduzione di peso (trattamento metastatico)</li> </ul>		

\* Vedere sezione dettagliata sotto

\*\* Vedere paragrafo 4.4

+ 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 stravasamento può anche causare dolore e infiammazioni localizzati che possono essere gravi e causare complicazioni, fra cui necrosi, particolarmente quando Oxaliplatino viene infuso attraverso una vena periferica (vedere paragrafo 4.4).

### **Patologie epatobiliari**

*Molto comune* ( $\geq 1/10$ ): 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 pelosi 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.

### Tossicità ematologica:

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

Oxaliplatino / 5-FU/AF 85 mg/m <sup>2</sup> ogni 2 settimane	Metastatico			Adiuvante		
	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/m <sup>2</sup> ogni 2 settimane	Metastatico	Adiuvante

	<b>Tutti i gradi</b>	<b>gr 3</b>	<b>gr 4</b>	<b>Tutti i gradi</b>	<b>gr 3</b>	<b>gr 4</b>
<b>Nausea</b>	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
<b>Diarrea</b>	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
<b>Vomito</b>	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
<b>Mucosite/ Stomatite</b>	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

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

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

Sistema nervoso:

La tossicità che limita la dose di Oxaliplatino è neurologica. Comporta 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.

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/m<sup>2</sup> (10 cicli) è circa 10% e 20% per una dose cumulativa di 1.020 mg/m<sup>2</sup> (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 carcinoma del colon, 6 mesi dopo la conclusione del trattamento, l'87% dei pazienti non aveva sintomi o aveva sintomi lievi. Fino a dopo 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 le ore della 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 distress respiratorio (senza cianosi o ipossia) o di laringospasmo o broncospasmo (senza stridore o sibilo). Sebbene antistaminici e broncodilatori siano stati somministrati in questi casi, 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 del nervo cranico, o possono anche verificarsi come eventi isolati, come 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.

Altri sintomi neurologici come disartria, perdita del riflesso tendineo profondo e segno di Lhermitte sono stati riferiti durante il trattamento con Oxaliplatino. Sono stati riferiti casi di neurite ottica.

Reazioni allergiche:

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

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

**4.9 Sovradosaggio**

Non esistono antidoti noti a Oxaliplatino. In casi di sovradosaggio, si può prevedere l'esacerbazione degli eventi avversi. Si deve iniziare il monitoraggio dei parametri ematologici e somministrato un trattamento sintomatico.

**5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

**5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri agenti antineoplastici, composti del platino.

Codice ATC: L01XA 03

Oxaliplatino è un farmaco antineoplastico appartenente ad 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.

Oxaliplatino è un enantiomero singolo, il Cis -[ossalato (trans-1,1,2- DACH) platino].

Oxaliplatino esibisce un ampio spettro sia di citotossicità *in vitro* che di attività antitumorale *in vivo* in vari sistemi di modelli tumorali, inclusi i modelli di carcinoma colorettales umano. Oxaliplatino dimostra inoltre attività *in vitro* e *in vivo* in vari modelli resistenti al cisplatino.

Un'azione citotossica sinergica è stata osservata in associazione con 5-fluorouracile sia *in vitro* che *in vivo*.

Gli studi sul meccanismo d'azione di 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, risultanti nell'interruzione della sintesi del DNA, con conseguenti effetti citotossici e antitumorali.

Nei pazienti con carcinoma colorettales metastatico, l'efficacia di Oxaliplatino (85 mg/m<sup>2</sup> 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 irinotecano (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 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 un significato statistico.

#### **Tasso di risposta con FOLFOX4 versus LV5FU2**

<b>% Tasso di risposta (95% IC)</b>	LV5FU2	FOLFOX4	<b>Oxaliplatino</b>
<b>Esame radiologico indipendente Analisi ITT</b>			<b>Monoterapia</b>

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

<b>PFS media/TTP medio Mesi (95% IC) Esame radiologico indipendente Analisi ITT</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>Oxaliplatino Monoterapia</b>
Trattamento di prima linea EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*

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

NA: Non applicabile

#### Sopravvivenza totale (OS) media con FOLFOX4 versus LV5FU2

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

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

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.

Nel trattamento adiuvante, lo studio comparativo MOSAIC di Fase III (EFC3313) ha randomizzato 2.246 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=1123, B2/C = 448/675) o all'associazione di Oxaliplatino e 5-FU/AF (FOLFOX 4 N =1123, 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 soli (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)

<b>Braccio di trattamento</b>	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
<b>Percentuale di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni (95% IC)</b>	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
<b>Rapporto di rischio (Hazard ratio) (95% IC)</b>	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
<b>Test log-rank</b>	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% versus 92,4% nella sottopopolazione di Stadio II (B2 di Duke) (rapporto di rischio = 1,01) e 80,4% versus 78,1% nella sottopopolazione di Stadio III (C di Duke) (rapporto di rischio = 0,87), per FOLFOX4 e LV5FU2, rispettivamente.

Pazienti pediatrici:

Oxaliplatino come singolo agente è stato valutato nei pazienti pediatrici in 2 studi di Fase I (69 pazienti) e 2 studi di Fase II (90 pazienti). Sono stati trattati in totale 159 pazienti pediatrici (7 mesi-22 anni di età) con tumori solidi. L'efficacia di Oxaliplatino come singolo agente nei pazienti pediatrici non è stata stabilita. L'accruel in entrambi gli studi di Fase II è stato sospeso a causa della mancanza di risposta del tumore.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica dei singoli composti 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/m<sup>2</sup> di Oxaliplatino ogni 3 settimane per 1-5 cicli e 85 mg/m<sup>2</sup> di Oxaliplatino ogni 2 settimane per 1-3 cicli è la seguente:

Riepilogo delle stime del parametro farmacocinetico del platino nell'ultrafiltrato

Dopo dosi multiple di 85 mg/m<sup>2</sup> di Oxaliplatino ogni 2 settimane o 130 mg/m<sup>2</sup> di Oxaliplatino ogni 3 settimane

Dose	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-48</sub>	AUC	t <sub>1/2α</sub>	t <sub>1/2β</sub>	t <sub>1/2γ</sub>	V <sub>ss</sub>	CL
	μg/ml	μg.h/ml	μg.h/ml	h	h	h	L	L/h
85 mg/m <sup>2</sup>								
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 <sup>2</sup>								
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<sub>0-48</sub> e C<sub>max</sub> sono stati determinati al Ciclo 3 (85 mg/m<sup>2</sup>) o al Ciclo 5 (130 mg/m<sup>2</sup>).

I valori medi di AUC, V<sub>ss</sub>, CL e CL<sub>R0-48</sub> sono stati determinati al Ciclo 1. I valori di C<sub>end</sub>, C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0-48</sub>, V<sub>ss</sub> e CL sono stati determinati mediante analisi non compartimentale. I valori di t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub> e t<sub>1/2γ</sub> 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 ed 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<sup>2</sup> ogni 2 settimane o 130 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane e lo steady state 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).

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 insieme 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  $17,6 \pm 2,18$  l/h a  $9,95 \pm 1,91$  l/h insieme a una riduzione statisticamente significativa del volume di distribuzione da  $330 \pm 40,9$  a  $241 \pm 36,1$  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 degli 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 cardiotoxicità è considerata specifica per il cane, non solo perché è stata osservata soltanto nel cane, ma anche perché dosi simili a quelle che producono cardiotoxicità letale nei cani ( $150 \text{ mg/m}^2$ ) sono risultate ben tollerate nell'uomo. Gli studi preclinici che hanno utilizzato neuroni sensoriali di ratto suggeriscono che i sintomi neurosensoriali acuti correlati all'Oxaliplatino possono coinvolgere un'interazione con i canali del  $\text{Na}^+$  voltaggio-dipendenti.

Oxaliplatino è risultato mutageno e clastogeno nei sistemi di test sui mammiferi e ha prodotto tossicità embriofetale nei ratti. 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 miscelato con altri farmaci nella stessa sacca o linea infusoriale. Secondo le istruzioni per l'uso descritte nel paragrafo 6.6, Oxaliplatino può essere somministrato contemporaneamente all'acido folinico (AF) tramite una linea a 'Y'.

- NON miscelare 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 negativamente sulla stabilità dell'Oxaliplatino (vedere paragrafo 6.6).
- NON ricostituire o diluire Oxaliplatino con soluzioni saline o altre soluzioni contenenti ioni cloruro (inclusi calcio, potassio o cloruro di sodio).
- NON miscelare con altri farmaci nella stessa sacca o linea infusoriale (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: 3 anni.

Soluzione ricostituita nel flaconcino originale: la soluzione ricostituita deve essere diluita immediatamente.

Preparazione per l'infusione: La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 2-8°C.

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 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.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Prodotto medicinale confezionato per la vendita: Questo prodotto medicinale non richiede speciali condizioni per la conservazione.

Per le condizioni di conservazione del farmaco ricostituito e diluito, vedere il paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino in vetro da 30 ml chiuso con tappo di gomma clorobutilica e dotato di sigillo di alluminio da 20 mm con cappuccio "flip-off", contenente 50 mg di Oxaliplatino.

Dimensioni della confezione: 1 flaconcino per scatola

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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 di 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 ospedaliere. 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 incinte devono essere avvertite di evitare la manipolazione di agenti citotossici.

Tutti i contenitori rotti 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 membrane mucose, lavare immediatamente e accuratamente con acqua.

### ***Speciali precauzioni per la somministrazione***

- NON usare apparecchiature per l'iniezione contenenti alluminio.
- NON somministrare il prodotto non diluito.
- Come diluente si deve utilizzare soltanto la soluzione per infusione glucosata al 5% (50 mg/ml). NON ricostituire o diluire per l'infusione con soluzioni contenenti cloruro di sodio o cloruro.
- NON miscelare con altri farmaci nella stessa sacca infusione né somministrare simultaneamente mediante la stessa linea infusione.
- NON miscelare 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/m<sup>2</sup> 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 soluzione glucosata al 5% (50 mg/ml), nel corso di 2-6 ore, usando una linea a 'Y' posta immediatamente prima del sito di infusione. Questi due farmaci non devono essere associati nella stessa sacca infusione. L'acido folinico (AF) non deve contenere trometamolo come eccipiente e deve essere diluito soltanto usando soluzione isotonica glucosata al 5% (50 mg/ml), mai in soluzioni alcaline o soluzioni contenenti cloruro di sodio o cloruro.

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

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 a 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 delle disposizioni legali relative allo smaltimento dei rifiuti pericolosi (vedere sotto).

### ***Ricostituzione della soluzione***

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

- Per un flaconcino di 50 mg: aggiungere 10 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 soluzione glucosata al 5%. Utilizzare soltanto con i diluenti consigliati. Le soluzioni ricostituite devono essere diluite immediatamente con una soluzione glucosata al 5%. Esaminare visivamente prima dell'uso. Utilizzare soltanto soluzioni limpide senza particelle. Il prodotto medicinale è monouso soltanto. Gettare via l'eventuale soluzione non utilizzata.

### ***Diluizione per l'infusione endovenosa***

Aspirare la quantità richiesta di soluzione ricostituita dal/i flaconcino/i e diluirla quindi con 250-500 ml di soluzione glucosata al 5% in modo da ottenere una concentrazione di Oxaliplatino compresa tra almeno 0,2 mg/ml e 0,7 mg/ml. Il range della concentrazione in cui è stata dimostrata la stabilità fisico-chimica di Oxaliplatino è 0,2-2 mg/ml.

Somministrare mediante infusione endovenosa.

Dopo la diluizione nella soluzione glucosata al 5% (50 mg/ml), la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 2-8°C. Da un punto di vista microbiologico, 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.

La compatibilità della soluzione a base di Oxaliplatino per l'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. Gettare via l'eventuale soluzione non utilizzata.

NON usare MAI soluzione di cloruro di sodio 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 soluzione glucosata al 5%, 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 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

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

AIC n. 039526013

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

Settembre 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Luglio 2011