

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oxaliplatino Accord 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

10 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 50 mg di oxaliplatino.

20 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 100 mg di oxaliplatino.

40 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 200 mg di oxaliplatino

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione

Soluzione limpida ed incolore, priva di particelle visibili, con pH compreso tra 3,5 e 6,5 e osmolarità da 125 m Osm/litro a 175 m Osm/litro.

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 al colon di stadio III (C di Duke) dopo resezione completa del tumore primario.
- Il trattamento del cancro coloretale metastatico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

RISERVATO AGLI ADULTI

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

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

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

La somministrazione di oxaliplatino deve sempre precedere quella delle fluoropirimidine – per esempio 5-fluorouracile (5-FU).

Oxaliplatino concentrato per soluzione per infusione deve essere somministrato in infusione endovenosa della durata di 2-6 ore in 250-500 ml di soluzione glucosata al 5% (50 mg/ml) per ottenere una concentrazione tra 0,2 mg/ml e 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml rappresenta la concentrazione massima nella pratica clinica per una dose di oxaliplatino di 85 mg/m².

Oxaliplatino concentrato per soluzione per infusione viene utilizzato principalmente in regimi di associazione basati sull'infusione continua di 5-fluorouracile. Per il programma di trattamento ogni 2 settimane, sono stati usati schemi di trattamento di 5-fluorouracile che hanno associato bolo e infusione continua

Popolazioni speciali

- Compromissione della funzionalità renale:

Oxaliplatino non è stato studiato in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con alterazione della funzionalità renale moderata, si deve iniziare il trattamento con la dose normalmente consigliata (vedere paragrafo 4.4). Non è necessario modificare la dose nei pazienti con alterazione della funzionalità renale lieve.

- Insufficienza epatica

In uno studio di Fase I, che comprendeva pazienti con diversi gradi di compromissione della funzionalità epatica, la frequenza e la gravità dei disturbi epatobiliari sembravano correlate alla progressione della malattia e ai test di funzionalità epatica alterati al basale. Durante lo sviluppo clinico, non è stato fatto nessun aggiustamento specifico della dose per i pazienti con test della funzionalità epatica anormale.

- Pazienti anziani:

Non è stato osservato nessun aumento di tossicità grave quando 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 nessun aggiustamento specifico della dose.

- Pazienti in età pediatrica:

Non ci sono indicazioni rilevanti relative all'uso di oxaliplatino nei bambini. L'efficacia di oxaliplatino in monoterapia non è stata determinata in pazienti pediatrici affetti da tumori solidi (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Oxaliplatino concentrato per soluzione per infusione è somministrato per infusione endovenosa.

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

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

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

Istruzioni per l'uso:

Oxaliplatino concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito prima dell'uso. Per diluire il concentrato per soluzione per infusione si deve utilizzare solo glucosio al 5% come diluente (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Oxaliplatino è controindicato nei pazienti che:

- hanno un'anamnesi nota di ipersensibilità all'oxaliplatino o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- stanno allattando al seno.
- presentano mielosoppressione antecedente all'inizio del primo ciclo, come evidenziato in condizioni di conta basale da neutrofili $<2 \times 10^9/l$ e/o conta piastrinica di $<100 \times 10^9/l$.
- soffrono di 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 concentrato per soluzione per infusione deve essere utilizzato esclusivamente in reparti specializzati di oncologia e deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico oncologo qualificato.

A causa delle limitate informazioni sulla sicurezza nei pazienti con funzionalità renale moderatamente compromessa, la sua somministrazione deve essere considerata solo dopo una valutazione del rapporto beneficio/rischio per il paziente.

In questa situazione si deve monitorare molto attentamente la funzionalità renale e la dose deve essere aggiustata in base alla tossicità.

I pazienti con anamnesi di reazioni allergiche a composti contenenti platino devono essere monitorati per la comparsa di sintomi allergici. In caso di reazioni di tipo anafilattico all'oxaliplatino, l'infusione deve essere immediatamente interrotta e deve essere iniziato un trattamento sintomatico appropriato. In questi pazienti una nuova somministrazione di oxaliplatino è controindicata.

In caso di travaso di oxaliplatino, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e si deve iniziare un trattamento sintomatico locale appropriato.

La tossicità neurologica di oxaliplatino deve essere attentamente monitorata, particolarmente nel caso di co-somministrazione con altri medicinali che presentano tossicità neurologica specifica. Un esame neurologico deve essere effettuato prima di ogni somministrazione e periodicamente in seguito.

Nei pazienti che sviluppano disestesie laringofaringee acute (vedere paragrafo 4.8), durante o nelle ore che seguono l'infusione di due ore, l'infusione successiva di oxaliplatino deve essere effettuata in 6 ore.

Se insorgono sintomi neurologici (parestesie, disestesie), la dose di oxaliplatino deve essere aggiustata in funzione alla durata e della gravità di questi sintomi con le seguenti raccomandazioni:

- Se i sintomi durano più di sette giorni e sono dolorosi, la dose di oxaliplatino per il trattamento seguente deve essere ridotta da 85 a 65 mg/m² (nel metastatico) o a 75 mg/m² (nella terapia adiuvante).
- Se le parestesie, senza disturbo funzionale, persistono fino all'inizio del ciclo seguente, la dose successiva di oxaliplatino deve essere ridotta da 85 a 65 mg/m² (nel metastatico) o a 75 mg/m² (nella terapia adiuvante).
- Se la parestesia con compromissione funzionale persiste fino all'inizio del ciclo seguente, la somministrazione dell'oxaliplatino deve essere interrotta.
- Se questi sintomi migliorano dopo l'interruzione del trattamento con oxaliplatino, la ripresa della terapia può essere considerata.

I pazienti devono essere informati della 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 fine del trattamento nel trattamento adiuvante.

Sindrome Leucoencefalopatica Posteriore Reversibile (RPLS)

Sono stati riportati casi di Sindrome Leucoencefalopatica Posteriore Reversibile (RPLS, nota anche come PRES, Sindrome Encefalopatica Posteriore Reversibile) nei pazienti trattati con chemioterapia di associazione con oxaliplatino. La RPLS è una condizione neurologica rara, reversibile a rapida evoluzione che può manifestare convulsioni, ipertensione, cefalea, stato confusionale, cecità e altre alterazioni visive e neurologiche

(vedere paragrafo 4.8). La diagnosi di RPLS è basata su conferma da diagnostica cerebrale per immagini, preferibilmente MRI (imaging a risonanza magnetica).

Agenzia Italiana del Farmaco

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nei pazienti che hanno ricevuto un'unica dose di 85 mg/m² di oxaliplatino, immediatamente prima della somministrazione di 5-fluorouracile, non si è osservata nessuna modifica del livello di esposizione al 5-fluorouracile.

In vitro, non si è osservato alcuno spiazzamento significativo del legame di oxaliplatino alle proteine plasmatiche con i seguenti farmaci: eritromicina, salicilati, granisetron, paclitaxel e sodio valproato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti genotossici. Pertanto ai pazienti maschi sottoposti a trattamento con oxaliplatino si raccomanda di evitare il concepimento di un figlio durante e fino a 6 mesi dopo la fine della terapia con oxaliplatino.

Le pazienti di sesso femminile non devono iniziare una gravidanza durante la terapia con oxaliplatino e fino a 4 mesi dopo la conclusione della terapia, pertanto è necessario adottare misure contraccettive.

Gravidanza

Finora non sono disponibili dati relativi alla sicurezza dell'uso di oxaliplatino nelle donne in gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Negli studi su animali è stata osservata tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). In base ai risultati degli studi condotti sugli animali e all'azione farmacologica del composto, l'uso dell'oxaliplatino durante la gravidanza è controindicato, in particolare durante il primo trimestre. L'impiego di oxaliplatino deve essere considerato soltanto dopo aver informato in modo adeguato il paziente dei rischi per il feto e con il consenso del paziente stesso.

Allattamento

Non è stata studiata l'escrezione nel latte materno. L'allattamento materno deve essere interrotto durante la terapia con oxaliplatino.

Fertilità

Nel cane è stato osservato un danno a livello testicolare a dosi inferiori alla dose terapeutica per l'uomo in base all'area della superficie corporea.

In base all'azione farmacologica del composto, l'oxaliplatino può causare infertilità. I pazienti maschi devono consultarsi con il medico in merito alla opportunità di conservare lo sperma.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, poiché il trattamento con oxaliplatino causa un aumento del rischio di capogiri, nausea e vomito e altri sintomi neurologici che influiscono su andatura ed equilibrio, questo può portare ad una leggera o modesta influenza sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

Alterazioni della vista, in particolare perdita della vista transitoria (reversibile dopo sospensione della terapia), possono influenzare la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. È pertanto necessario avvisare i pazienti dell'effetto potenziale di questi eventi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più frequenti di oxaliplatino in associazione a 5-fluorouracile/acido folinico (5-FU/AF) sono stati di tipo gastrointestinale (diarrea, nausea, vomito e mucositi), ematologico (neutropenia, trombocitopenia) e neurologico (neuropatia sensoriale periferica acuta e dovuta a dose cumulativa). In generale questi effetti indesiderati sono stati più frequenti e gravi con oxaliplatino e a 5-FU/AF in associazione che con 5-FU/AF da soli.

Le frequenze riferite nella tabella che segue derivano da studi clinici effettuati nel trattamento metastatico e nella terapia 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 ($\geq 1/100$ a $<1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ a $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$), 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
Esami diagnostici	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento degli enzimi epatici - Aumento della fosfatasi alcalina - Aumento della bilirubina nel sangue - Aumento di lattato-deidrogenasi nel sangue - Aumento di peso (nella terapia adiuvante) 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento della creatinina nel sangue - Riduzione di peso (nella terapia metastatica) 		
Patologie del sistema emolinfopoietico*	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia - Neutropenia - Trombocitopenia - Leucopenia - Linfopenia 	<ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia febbrile 		<ul style="list-style-type: none"> - Trombocitopenia immunoallergica - Anemia emolitica
Patologie del sistema nervoso*	<ul style="list-style-type: none"> - Neuropatia sensoriale periferica - Disturbi sensoriali - Disgeusia - Cefalea 	<ul style="list-style-type: none"> - Capogiri - Neurite motoria - Meningismo 		<ul style="list-style-type: none"> -Disartria -Sindrome Leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS o PRES)** (vedere parag. 4.4)
Patologie		<ul style="list-style-type: none"> - Congiuntivite 		<ul style="list-style-type: none"> -Temporanea

dell'occhio		- Disturbi visivi		riduzione della acuità visiva -Disturbi del campo visivo -Neurite ottica -Temporanea perdita della acuità visiva – reversibile dopo la sospensione della terapia
Patologie dell'orecchio e del labirinto			- Ototossicità	-Sordità
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	- Dispnea - Tosse - Epistassi	- Singhiozzo - Embolia polmonare		-Malattia polmonare interstiziale, talvolta fatale -Fibrosi polmonare**
Patologie gastrointestinali*	- Nausea - Diarrea - Vomito - Stomatite/mucostite - Dolore addominale - Stipsi	- Dispepsia - Reflusso gastroesofageo - Emorragia gastrointestinale - Emorragia rettale	- Ileo - Ostruzione intestinale	-Colite inclusa da Clostridium difficile -Pancreatite
Patologie renali e urinarie		- Ematuria - Disuria - Frequenza anomala della minzione		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	- Disturbi cutanei - Alopecia	- Esfoliazione dell'epidermide (per es. sindrome mani e piedi) - Esantema eritematoso - Eruzione cutanea - Iperidrosi - Alterazione alle unghie		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	- Dolore alla schiena	- Artralgia - Dolore osseo		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	- Anoressia - Anomalie glicemiche - Ipokaliemia - Anomalie della natremia	- Disidratazione	- Acidosi metabolica	
Infezioni ed infestazioni*	- Infezione	- Rinite - Infezione delle vie respiratorie superiori - Neutropenia febbrile/sepsi neutropenica		
Patologie	- Epistassi	- Emorragia		

vascolari		- Vampate di calore - Trombosi venosa profonda - Embolia polmonare - Ipertensione		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	- Affaticamento - Febbre ⁺⁺ - Astenia - Dolore - Reazione nel sito di iniezione ⁺⁺⁺			
Disturbi del sistema immunitario*	- Allergia/reazione allergica ⁺			
Disturbi psichiatrici		- Depressione - Insonnia	- Nervosismo	

* Vedere sezione dettagliata sotto

** Vedere paragrafo 4.4

⁺ Allergie/reazioni allergiche molto comuni che si verificano principalmente durante l'infusione, talvolta fatali. 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), sia da infezione (con o senza neutropenia febbrile) che forse da meccanismi immunologici.

⁺⁺⁺ È stata riferita la reazione nella sede di somministrazione dell'iniezione, comprendente dolore locale, rossore, gonfiore e trombosi. Il travaso può anche causare dolore locale e infiammazioni che possono essere gravi e portare a complicazioni, fra cui necrosi, particolarmente quando l'oxaliplatino viene infuso attraverso una vena periferica (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Non esistono antidoti noti per oxaliplatino. In caso di sovradosaggio, si può prevedere un'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 antineoplastici, composti del platino

Codice ATC: L01XA 03

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

L'oxaliplatino è un unico enantiomero, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cicloesano-1,2-diamino-kN, kN'] [etanedioato(2-)-kO', kO²] platino.

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

Sia *in vitro* che *in vivo* è stata osservata un'azione citotossica sinergica in associazione a 5-fluorouracile.

Gli studi sul meccanismo d'azione di oxaliplatino, anche se non completamente chiarito, dimostrano che i derivati idrati ottenuti dalla biotrasformazione di oxaliplatino, interagiscono con il DNA per formare dei legami crociati intra- e inter- catene, che causano l'interruzione della sintesi del DNA, con conseguenti effetti citotossici e antitumorali.

Nei pazienti con cancro coloretale metastatico, l'efficacia dell'oxaliplatino (85mg/m² somministrato ogni due settimane) associato a 5-fluorouracile/acido folinico (5-FU/AF) è riferita in tre studi clinici:

- Nel trattamento di prima linea, lo studio di fase III a due bracci EFC2962, ha randomizzato 420 pazienti in un gruppo con 5-FU/AF da soli (LV5FU2, N=210) e un gruppo con oxaliplatino combinato con 5-FU/AF (FOLFOX4, N=210)
- Nei pazienti pretrattati, lo studio comparativo EFC4584 di fase III a tre bracci, ha randomizzato 821 pazienti refrattari all'associazione di irinotecan (CPT-11) + 5-FU/AF nel gruppo con 5-FU/AF da soli (LV5FU2, N=275), nel gruppo con oxaliplatino da solo (N=275), e nel gruppo oxaliplatino in associazione a 5-FU/AF (FOLFOX4, N=271).
- In ultimo, lo studio EFC2964 di fase II non controllato, ha incluso pazienti refrattari a 5-FU/AF da soli, che sono stati trattati con oxaliplatino in associazione a 5-FU/AF (FOLFOX4, N=57).

I due studi clinici randomizzati, EFC2962 terapia di prima linea e EFC4584 in pazienti pretrattati, hanno dimostrato un tasso di risposta significativamente più alto e una maggiore sopravvivenza libera da progressione (PFS)/tempo alla progressione (TTP), rispetto al trattamento con i soli 5-FU/AF. Nello studio EFC4584 condotto in pazienti refrattari pretrattati, la differenza nella mediana della sopravvivenza totale (OS) tra l'associazione con oxaliplatino e 5-FU/AF non ha raggiunto una significatività statistica.

Tasso di risposta con FOLFOX4 contro LV5FU2

Tasso di risposta % (95% IC) Esame radiologico indipendente Analisi ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino Monoterapia
Trattamento di prima linea EFC2962	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
Valutazione della risposta ogni 8 settimane	Valore P = 0,0001		
Pazienti pretrattati EFC4584 (refrattari a CPT-11 + 5FU/AF)	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Valutazione della risposta ogni 6 settimane	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/TTP medio Mesi (95% IC) Esame radiologico indipendente Analisi ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino Monoterapia
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)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
(refrattari a CPT-11 + 5FU/AF)	Valore P del Log-rank <0,0001		
Pazienti pretrattati			
EFC2964	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*
(refrattari a 5-FU/AF)			

*NA: Non applicabile

Sopravvivenza totale (OS) media con FOLFOX4 versus LV5FU2

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

*NA: Non applicabile

Nei pazienti pretrattati (EFC4584), che erano sintomatici al basale, una proporzione più alta di quelli trattati con oxaliplatino e 5-FU/AF ha avuto un significativo

miglioramento dei sintomi correlati alla patologia rispetto a quelli trattati soltanto con i soli 5-FU/AF (27,7% vs 14,6% p= 0,0033).

Nei pazienti non pretrattati (EFC2962), non è stata trovata differenza statistica significativa tra i due gruppi di trattamento per nessun aspetto relativo alla qualità della vita. I punteggi della qualità della vita sono stati tuttavia generalmente migliori nel braccio di controllo relativamente alla misura dello stato complessivo di salute e di dolore e peggiori nel braccio trattato con oxaliplatino relativamente a nausea e vomito.

Nella terapia 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=1.123, 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 con oxaliplatino in associazione a 5-FU/AF (FOLFOX4) rispetto ai soli 5-FU/AF (LV5FU2).

Sopravvivenza libera da malattia a 3 anni nello studio EFC3313 (Analisi ITT)* secondo lo stadio di malattia

Stadio del paziente	Stadio II (B2 di Duke)		Stadio III (C di Duke)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
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 sono stati 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 FOLFOX4 rispetto all'83,8% nel braccio 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% versus 78,1% nella sottopopolazione di Stadio III (C di Duke) (rapporto di rischio = 0,87), per FOLFOX4 e LV5FU2, rispettivamente.

Pazienti pediatrici:

Oxaliplatino, somministrato in monoterapia, è stato valutato in 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 (età compresa tra 7 mesi e 22 anni) affetti da tumori solidi. L'efficacia dell'oxaliplatino in monoterapia non è stata dimostrata nella popolazione pediatrica. Il proseguimento di entrambi gli studi di Fase II è stato sospeso a causa della mancanza di risposta tumorale.

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 due ore di 130 mg/m² di oxaliplatino ogni tre settimane da 1 a 5 cicli e 85 mg/m² di oxaliplatino ogni due settimane da 1 a 3 cicli è la seguente:

Riepilogo delle stime del Parametro Farmacocinetico del Platino nell'Ultrafiltrato Dopo Dosi Ripetute di 85 mg/m² di Oxaliplatino ogni 2 settimane o 130 mg/m² di oxaliplatino ogni 3 settimane

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

130 mg/m²								
Media	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
DS	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

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

I valori medi di AUC, V_{ss}, CL e CL_{R0-48} sono stati determinati al Ciclo 1. I valori di C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} e CL sono stati determinati mediante analisi non compartimentale. I valori di t_{1/2} α, t_{1/2} β e t_{1/2} γ sono stati determinati mediante analisi compartimentale (Cicli 1-3 combinati).

Al termine di un'infusione di 2 ore, nella circolazione sistemica si ritrova il 15% del platino somministrato, mentre il rimanente 85% viene rapidamente distribuito nei tessuti o eliminato con le urine. Il legame irreversibile con i globuli rossi ed il plasma produce in questi ambienti un'emivita vicina al tempo di ricambio naturale dei globuli rossi e dell'albumina sierica. Non è stato osservato accumulo nell'ultrafiltrato plasmatico dopo dosaggi di 85 mg/m² ogni 2 settimane o 130 mg/m² ogni 3 settimane e lo steady state è stato raggiunto al Ciclo 1 in questa matrice. La variabilità inter- e intra-individuale 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 principio attivo immutato. 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 eliminato prevalentemente per via urinaria, con il massimo della clearance nelle 48 ore successive alla somministrazione.

Entro il 5° giorno, circa il 54% della dose viene eliminata con le urine e <3% con le feci.

L'effetto della compromissione renale sulla disposizione di oxaliplatino è stato studiato in pazienti con vari gradi di funzionalità renale. Oxaliplatino è stato somministrato alla dose di 85 mg/m² nel gruppo di controllo con funzione renale normale (CLcr > 80 ml/min, n=12) e nei pazienti con compromissione lieve della funzione renale (CLcr 50-80 ml/min, n=13) e moderata (CLcr = 30-49 ml/min, n=11) ed alla dose di 65 mg/m² nei pazienti con compromissione renale grave (CLcr < 30 ml/min, n=5). L'esposizione mediana è stata rispettivamente di 9, 4, 6 e 3 cicli e sono stati ottenuti dati di farmacocinetica relativi al Ciclo 1 rispettivamente in 11, 13, 10 e 4 pazienti.

È stato osservato un aumento dell'AUC del platino plasmatico ultrafiltrato (PUF), dell'AUC/dose ed una riduzione della CL renale, totale e della V_{ss} con l'aumentare della compromissione renale, in particolare nel (piccolo) gruppo di pazienti con

compromissione renale grave; la stima (90% IC) dei rapporti medi per stato renale rispetto alla funzione renale normale per AUC/dose sono stati di 1,36 (1,08, 1,171), 2,34 (1,82, 3,01) e 4,81 (3,49, 6,64) rispettivamente nei pazienti con insufficienza renale lieve, moderata e grave.

L'eliminazione di oxaliplatino è correlata in modo significativo alla clearance della creatinina. La clearance totale di platino PUF è stata rispettivamente di 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) e 0,21 (0,15, 0,29) e per la Vss rispettivamente di 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) e 0,27 (0,20, 0,36) nei pazienti con insufficienza renale lieve, moderata e grave.

La clearance corporea totale di platino PUF è risultata pertanto ridotta del 26% nella compromissione renale lieve, del 57% nella moderata e del 79% nella compromissione renale grave rispetto ai pazienti con funzione renale normale.

Nei pazienti con compromissione renale la clearance renale di platino PUF è risultata ridotta del 30% nella compromissione lieve, del 65% nella moderata e dell'84% nella compromissione renale grave rispetto ai pazienti con funzione renale normale.

È stato osservato un aumento dell'emivita beta di platino PUF con l'aumentare della gravità della compromissione renale principalmente nel gruppo con compromissione grave.

Tali dati sono rilevanti nei pazienti con grave disfunzione renale e, nonostante il numero ridotto di pazienti con grave disfunzione renale, devono essere presi in considerazione al momento della prescrizione di oxaliplatino ai pazienti con compromissione della funzione renale (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

Gli organi bersaglio identificati nelle specie precliniche (topi, ratti, cani e/o scimmie) in studi con dosi singole o con dosi ripetute, comprendevano: midollo osseo, sistema gastrointestinale, reni, testicoli, sistema nervoso e cuore. La tossicità sugli organi bersaglio osservata negli animali è coerente con quella causata da altri farmaci a base di platino e DNA lesivi, 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 nel cane (150 mg/m²) sono risultate ben tollerate nell'uomo. Gli studi preclinici sui neuroni sensoriali del ratto suggeriscono che i sintomi neurosensoriali acuti correlati con oxaliplatino possono implicare un'interazione con i canali Na⁺ voltaggio dipendenti.

Nei sistemi di test sui mammiferi oxaliplatino è risultato mutageno e clastogeno e ha prodotto tossicità embriofetale nei ratti. Oxaliplatino è considerato un probabile cancerogeno, sebbene non siano stati condotti studi di cancerogenesi.

6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

6.1 **Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato,
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Il medicinale diluito non deve essere mescolato con altri medicinali nella stessa sacca di infusione o linea infusoriale. Secondo le istruzioni per l'uso descritte nel paragrafo 6.6, l'oxaliplatino può essere co-somministrato con acido folinico (AF) tramite una linea infusoriale 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 farmaci. Le soluzioni o i farmaci alcalini influiscono negativamente sulla stabilità dell'oxaliplatino (vedere paragrafo 6.6).
- NON diluire oxaliplatino con soluzione fisiologica o altre soluzioni saline contenenti ioni cloruro (inclusi cloruri di calcio, potassio e sodio).
- NON mescolare con altri farmaci nella stessa sacca o linea infusoriale (vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni relative alla somministrazione concomitante con acido folinico).
- NON utilizzare materiali per iniezione contenenti alluminio.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo diluizione con soluzione di glucosio al 5%, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per un massimo di 48 ore a +2°C fino a +8°C e per 24 ore a +25°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 devono essere normalmente superiori a 24 ore a 2° fino a 8°C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Non congelare.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Per 10 ml

Il concentrato per soluzione per infusione è contenuto in un flaconcino in vetro tubolare trasparente di tipo I da 10 ml chiuso con un tappo di gomma clorobutilica da 20 mm e dotato di sigillo di alluminio color lavanda con cappuccio 'flip-off' da 20 mm.

Per 20 ml

Il concentrato per soluzione per infusione è riempito in un flaconcino in vetro sagomato trasparente di tipo I da 20 ml chiuso con un tappo di gomma clorobutilica da 20 mm e dotato di sigillo color lavanda di alluminio con cappuccio 'flip-off' da 20 mm.

Per 40 ml

Il concentrato per soluzione per infusione è contenuto in un flaconcino in vetro tubolare trasparente di tipo I da 50 ml chiuso con un tappo di gomma clorobutilica da 20 mm e dotato di sigillo di alluminio color lavanda con cappuccio 'flip-off' da 20 mm.

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 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 e addestrato, che conosca i farmaci utilizzati, e che operi 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 materiale appropriato 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 Oxaliplatino concentrato per soluzione per infusione venisse a contatto con la pelle, lavare la pelle immediatamente e accuratamente con acqua.

Nel caso in cui Oxaliplatino concentrato per soluzione per infusione venisse a contatto con le mucose, lavare immediatamente e accuratamente con acqua.

Speciali precauzioni per la somministrazione

- NON usare materiali per iniezione contenenti alluminio.
- NON somministrare il prodotto non diluito.
- Come diluente si deve utilizzare soltanto glucosio 5% soluzione per infusione. NON diluire per l'infusione con soluzioni contenenti sodio cloruro o cloruro.
- NON miscelare con altri farmaci nella stessa sacca infusione né somministrare simultaneamente mediante la stessa linea infusione.
- 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 farmaci. Le soluzioni o i farmaci alcalini influiscono negativamente sulla stabilità dell'oxaliplatino.

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

L'infusione endovenosa (IV) di oxaliplatino 85 mg/m² in 250-500 ml di soluzione glucosata al 5% viene somministrata contemporaneamente all'infusione endovenosa di acido folinico (AF) in glucosio 5%, soluzione per infusione nel corso di 2-6 ore, usando una linea infusione a 'Y' posta immediatamente prima del sito di infusione. Questi due farmaci non devono essere messi insieme nella stessa sacca infusione. L'acido folinico (AF) non deve contenere trometamolo come eccipiente e deve essere diluito soltanto usando glucosio 5%, 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 – per esempio 5-fluorouracile (5-FU).

Dopo la somministrazione dell'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.

Diluizione per l'infusione endovenosa

Aspirare la quantità richiesta di soluzione concentrata dal/i flaconcino/i e diluirla quindi con una soluzione di 250-500 ml di glucosio 5% in modo da ottenere una

concentrazione di oxaliplatino compresa tra almeno 0,2 mg/ml e 2 mg/ml; intervallo di concentrazione per cui è stata dimostrata la stabilità fisico-chimica dell'oxaliplatino.

Somministrare mediante infusione endovenosa (IV).

Dopo la diluizione in glucosio 5%, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 48 ore alla temperatura da +2° a +8°C e per 24 ore a +25°C. Dal punto di vista microbiologico, questa preparazione 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 devono essere normalmente superiori a 24 ore a 2°-8°C a meno che la diluizione sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Concentrato per soluzione per infusione

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

Il prodotto medicinale è solo monouso. Qualsiasi concentrato non utilizzato deve essere eliminato.

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

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

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 il 5-fluorouracile, l'infusione dell'oxaliplatino deve precedere la somministrazione del 5-fluorouracile.

Smaltimento

I residui del prodotto medicinale così come qualsiasi materiale utilizzato per la diluizione e la somministrazione devono essere distrutti in conformità alle procedure ospedaliere standard per lo smaltimento dei rifiuti citotossici, in ottemperanza alle leggi in vigore riguardanti lo smaltimento dei rifiuti tossici pericolosi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

“5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione”, 1 flaconcino in vetro da 10 ml
A.I.C. n.: 041274010

“5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione”, 1 flaconcino in vetro da 20 ml
A.I.C. n.: 041274022

“5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione”, 1 flaconcino in vetro da 40 ml
A.I.C. n.: 041274034

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco