

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oxcadsol 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.

Flaconcino da 10 ml: ogni flaconcino contiene 50 mg di oxaliplatino.

Flaconcino da 20 ml: ogni flaconcino contiene 100 mg di oxaliplatino.

Flaconcino da 40 ml: ogni flaconcino contiene 200 mg di oxaliplatino.

Contiene inoltre 45 mg/ml di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione trasparente, da incolore a giallo chiaro, libera da particelle visibili, e con pH tra 4.0 e 7.0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- Trattamento adiuvante dello stadio III (scala Dukes C) del cancro al colon dopo resezione completa del tumore primario.
- Trattamento del cancro colon rettale metastatico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Solo per pazienti adulti.

La dose raccomandata di oxaliplatino nel trattamento adiuvante è di 85 mg/m² per via endovenosa ripetuta ogni 2 settimane per 12 cicli (6 mesi).

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

La dose raccomandata deve essere aggiustata a seconda della tollerabilità (vedere paragrafo 4.4).

Oxaliplatino deve essere sempre somministrato prima delle fluoropirimidine – ad es. 5 fluorouracile.

Oxaliplatino viene somministrato come infusione endovenosa di 2-6 ore in 250-500 ml di soluzione di glucosio per ottenere una concentrazione tra 0,2 mg/ml e 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml è la concentrazione più alta nella pratica clinica per una dose di oxaliplatino di 85 mg/m².

Oxaliplatino è stato associato principalmente con regimi a base di una infusione continua di 5-fluorouracile. Per un programma di trattamento ogni due settimane sono stati utilizzati regimi di 5-fluorouracile che associavano bolo e infusione continua.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Oxaliplatino non è stato studiato in pazienti con grave compromissione renale (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con compromissione renale moderata, il trattamento deve essere iniziato alla dose normalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Non è necessario un aggiustamento di dose nei pazienti con disfunzione renale lieve.

Insufficienza epatica

In uno studio di fase I che includeva pazienti con diversi livelli di compromissione epatica, la frequenza e la gravità dei disturbi epatobiliari appariva collegata alla malattia progressiva e ai risultati compromessi della funzione epatica al basale. Durante lo sviluppo clinico non sono stati eseguiti aggiustamenti di dose specifici per i pazienti con funzionalità epatica anomala.

Pazienti anziani

Non sono stati osservati aumenti nelle tossicità gravi quando oxaliplatino è stato utilizzato come agente singolo o in associazione con 5-fluorouracile in pazienti al di sopra dei 65 anni. Di conseguenza per i pazienti anziani non è necessario uno specifico adattamento di dose.

Pazienti pediatrici

Non esiste alcuna indicazione per l'uso di oxaliplatino nei bambini. L'efficacia di oxaliplatino come singolo agente nelle popolazioni pediatriche con tumori solidi non è stata stabilita (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Oxaliplatino viene somministrato per infusione endovenosa.

La somministrazione di oxaliplatino non richiede iperidratazione.

Oxaliplatino diluito in 250-500 ml di soluzione di glucosio al 5% per ottenere una concentrazione non inferiore a 0,2 mg/ml deve essere infuso nella via venosa centrale o in una vena periferica nell'arco di 2-6 ore. L'infusione di oxaliplatino deve sempre precedere la somministrazione di 5-fluorouracile.

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

Istruzioni per l'uso

Oxaliplatino deve essere diluito prima dell'uso. Per diluire il concentrato di soluzione per infusione deve essere usato solo un diluente a base di glucosio al 5% (vedere il paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Oxaliplatino è controindicato nei pazienti che

- hanno una anamnesi nota di ipersensibilità all'oxaliplatino
- stanno allattando.
- hanno una mielosoppressione prima di iniziare il primo ciclo, come evidenziato dai neutrofili al basale $< 2 \times 10^9/l$ e/o dal numero di piastrine $< 100 \times 10^9/l$
- hanno una neuropatia sensoriale periferica con compromissione 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 deve essere usato solo nei reparti specializzati di oncologia e deve essere somministrato sotto la supervisione di un oncologo esperto.

A causa di informazioni limitate sulla sicurezza nei pazienti con funzione renale compromessa, la somministrazione deve essere presa in considerazione solo dopo adeguata valutazione del rischio/beneficio per il paziente.

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

I pazienti con una storia di reazioni allergiche ai composti del platino devono essere strettamente monitorati per sintomi allergici. In caso di reazione simil-anafilattica all'oxaliplatino, l'infusione deve essere immediatamente interrotta e deve essere iniziato un trattamento sintomatico adeguato. Il rechallenge con oxaliplatino è controindicato.

In caso di stravasamento di oxaliplatino, l'infusione deve essere immediatamente interrotta e deve essere iniziato il trattamento sintomatico locale abituale.

Deve essere attentamente monitorata la tossicità neurologica di oxaliplatino, in particolare se somministrato in associazione con altri medicinali con tossicità neurologica specifica. Prima di ogni somministrazione e successivamente ad intervalli periodici deve essere eseguito un esame neurologico.

Per i pazienti che sviluppano disestesia laringofaringea acuta (vedere paragrafo 4.8), durante o entro le ore che seguono un'infusione di 2 ore, l'infusione successiva di oxaliplatino deve essere somministrata nell'arco di 6 ore.

Se insorgono sintomi neurologici (parestesia, disestesia), i seguenti aggiustamenti di dose raccomandati di oxaliplatino devono essere basati sulla durata e la gravità di questi sintomi:

- se i sintomi perdurano per più di 7 giorni e sono preoccupanti, la dose successiva di oxaliplatino deve essere ridotta da 85 a 65 mg/m² (trattamento metastatico) o 75 mg/m² (trattamento adiuvante).
- Se la parestesia senza compromissione funzionale persiste fino al ciclo successivo, la dose successiva di oxaliplatino deve essere ridotta da 85 a 65 mg/m² (trattamento metastatico) o 75 mg/m² (trattamento adiuvante).
- Se la parestesia con compromissione funzionale persiste fino al ciclo successivo, l'oxaliplatino deve essere interrotto.
- Se questi sintomi migliorano in seguito all'interruzione della terapia con oxaliplatino, può essere presa in considerazione la ripresa della terapia.

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

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

Disidratazione, ileo paralitico, ostruzione intestinale, ipocaliemia, acidosi metabolica e compromissione renale possono essere causate da diarrea grave/emesi in particolare quando si associa oxaliplatino con 5-fluorouracile.

Se si verifica tossicità ematologica (neutrofili < 1.5x10⁹/l o piastrine < 50x10⁹/l), la somministrazione del ciclo successivo di terapia deve essere rimandato fino a che i valori ematologici tornano a livelli accettabili. Prima di iniziare la terapia e prima di ciascun ciclo successivo deve essere eseguita una conta ematica completa con differenziale dei globuli bianchi.

I pazienti devono essere adeguatamente informati del rischio di diarrea/emesi, mucosite/stomatite e neutropenia dopo la somministrazione di oxaliplatino e 5-fluorouracile in modo che possano contattare con urgenza il proprio medico curante per un adeguato trattamento. Se si verifica mucosite/stomatite con o senza

neutropenia, il trattamento successivo deve essere ritardato fino alla ripresa dalla mucosite/stomatite al grado 1 o inferiore, e/o fino a che la conta dei neutrofili è $\geq 1.5 \times 10^9/l$.

Per l'oxaliplatino associato a 5-fluorouracile (con o senza acido folinico), devono essere applicati gli aggiustamenti di dose abituali per 5-fluorouracile associato a tossicità.

Se si manifestano 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/m² (trattamento metastatico) o 75 mg/m² (trattamento adiuvante), in aggiunta a qualsiasi riduzione di dose necessaria di 5-fluorouracile.

In caso di sintomi respiratori inspiegabili quali tosse non produttiva, dispnea, rantoli o infiltrati polmonari radiologici, oxaliplatino deve essere interrotto fino a che ulteriori indagini polmonari escludano una malattia polmonare interstiziale (vedere paragrafo 4.8).

Nei casi di risultati anormali dei test di funzionalità epatica o ipertensione portale, che ovviamente non deriva da metastasi epatiche, devono essere presi in considerazione casi molto rari di disturbo vascolare epatico farmaco-indotto.

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

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti genotossici con oxaliplatino. Pertanto ai pazienti di sesso maschile trattati con oxaliplatino si consiglia di non avere figli durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento e di farsi consigliare per la conservazione dello sperma prima del trattamento, poiché oxaliplatino può avere un effetto irreversibile sulla fertilità.

Durante il trattamento con oxaliplatino le donne non devono restare incinte e devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace (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/m² di oxaliplatino, immediatamente prima della somministrazione di 5-fluorouracile, non sono stati osservati cambiamenti nel livello di esposizione al 5-fluorouracile.

In vitro, non sono stati osservati spiazzamenti significativi del legame di oxaliplatino alle proteine plasmatiche con i seguenti agenti: eritromicina, salicilati, granisetron, paclitaxel e sodio valproato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contracezione

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti genotossici. Pertanto, ai pazienti di sesso maschile trattati con oxaliplatino si consiglia di non concepire figli durante e fino a 6 mesi dopo la terapia con oxaliplatino. Le donne non devono restare incinte durante la terapia con oxaliplatino e fino a 4 mesi dopo la terapia, pertanto devono essere prese misure contraccettive.

Gravidanza

Attualmente, non sono disponibili dati sulla sicurezza del prodotto nella somministrazione durante la gravidanza. Negli studi animali è stata osservata tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei risultati degli studi animali e dell'azione farmacologica del composto, non è raccomandato l'uso di oxaliplatino durante la gravidanza, in particolare durante il primo trimestre. La somministrazione di oxaliplatino può essere presa in considerazione solo dopo la valutazione del rapporto rischio/beneficio per il feto e previo consenso della paziente.

Allattamento

Il rilascio di oxaliplatino nel latte materno non è stato studiato. L'allattamento è controindicato durante la terapia con oxaliplatino.

Fertilità

Oxaliplatino può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 4.4).

Sulla base dell'azione farmacologica del composto, oxaliplatino può causare sterilità. I pazienti di sesso maschile devono chiedere consiglio sulla conservazione dello sperma.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, il trattamento con oxaliplatino può causare un aumento del rischio di capogiri, nausea e vomito, e altri sintomi neurologici che influiscono sull'andatura e sull'equilibrio possono condurre ad una influenza da minore a moderata sulla capacità di guidare o utilizzare macchinari.

Anomalie nella visione, in particolare perdita transitoria della vista (reversibile in seguito ad interruzione della terapia) possono colpire la capacità dei pazienti di guidare o utilizzare macchinari. Per questo motivo i pazienti devono essere informati dell'effetto potenziale di questi eventi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti avversi più frequenti di oxaliplatino in associazione con 5-fluorouracile/ acido folinico (5-FU/FA) sono stati gastrointestinali (diarrea, nausea, vomito e mucosite), ematologici (neutropenia, trombocitopenia) e neurologici (neuropatia sensoriale periferica acuta e dovuta a dosi cumulative). In generale queste reazioni avverse sono state più frequenti e gravi con l'associazione di oxaliplatino e 5-FU/FA rispetto al 5-FU/FA in monoterapia.

Le frequenze riportate nella tabella sotto sono derivate dagli studi clinici nel trattamento metastatico e adiuvante (che hanno incluso 416 e 1108 pazienti rispettivamente nei bracci di trattamento oxaliplatino+5-FU/FA) e dall'esperienza post-marketing.

Le frequenze di questa tabella vengono definite usando 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).

Dopo la tabella vengono forniti ulteriori dettagli:

Classificazione MedDRA per classe ed organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni e infestazioni*	- Infezione	- Rinite - Infezione delle vie aeree superiori - Neutropenia febbrile/sepsi neutropenica		
Patologie del sistema emolinfopoietico*	- Anemia - Neutropenia - Trombocitopenia - Leucopenia - Linfopenia			- Trombocitopenia immunoallergica - Anemia emolitica
Disturbi del	- Allergia/ reazione			

sistema immunitario*	allergica +			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	- Anoressia - Anomalie glicemiche - Ipocaliemia - Anomalie natriemiche	- Disidratazione	- Acidosi metabolica	
Disturbi psichiatrici		- Depressione - Insonnia	- Nervosismo	
Patologie del sistema nervoso*	- Neuropatia sensoriale periferica - Disturbi sensoriali - Disgeusia - Cefalea	- Capogiri - Neurite motoria - Meningismo		- Disartria
Patologie dell'occhio		- Congiuntivite - Disturbi della vista		- Acuità visiva temporaneamente ridotta - Disturbi del campo visivo - Neurite ottica - Perdita transitoria della vista, reversibile in seguito all'interruzione della terapia
Patologie dell'orecchio e del labirinto			- Ototossicità	- Sordità
Patologie vascolari	- Epistassi	- Emorragia - Rossore - Trombosi venosa profonda - Embolia polmonare - Ipertensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	- Dispnea - Tosse	- Singhiozzo		- Malattia polmonare interstiziale (a volte fatale) - Fibrosi polmonare**
Patologie gastrointestinali*	- Nausea - Diarrea - Vomito - Stomatite/ mucosite - Dolore addominale - Costipazione	- Dispepsia - Reflusso gastro- esofageo - Emorragia gastrointestinale - Emorragia rettale	- Ileo - Ostruzione intestinale	- Colite incluso diarrea da <i>Clostridium difficile</i>

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	- Disturbi della pelle - Alopecia	- Esfoliazione della pelle (ad es. sindrome delle mani e dei piedi) - Eruzione cutanea eritematosa - Eruzione cutanea - Iperidrosi - Disturbi delle unghie		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	- Mal di schiena	- Artralgia - Dolore osseo		
Patologie renali e urinarie		- Ematuria - Disuria - Frequenza anormale della minzione		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	- Affaticamento - Febbre++ - Astenia - Dolore - reazioni al sito d'iniezione +++			
Esami diagnostici	- Aumento degli enzimi epatici - Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue - Aumento della bilirubina nel sangue - Aumento della lattato deidrogenasi nel sangue - Aumento di peso (trattamento adiuvante)	- Aumento della creatinina nel sangue - Riduzione di peso (trattamento metastatico)		

* Vedere la descrizione dettagliata più sotto.

** Vedere paragrafo 4.4.

+ Reazioni allergiche comuni quali eruzione cutanea (in particolare orticaria), congiuntivite, rinite. Reazioni anafilattiche comune, incluso broncospasmo, sensazione di dolore al petto, angioedema, ipotensione e shock anafilattico.

++ Febbre molto comune, brividi (tremori), sia da infezione (con o senza neutropenia febbrile) o possibilmente da meccanismo immunologico.

+++ Sono state riferite reazioni al sito di iniezione che includono dolore locale, rossore, gonfiore e trombosi.

Lo stravasamento può causare inoltre dolore locale e infiammazione che possono essere gravi e portare a complicazioni inclusa necrosi, in particolare quando oxaliplatino viene infuso attraverso una vena periferica (vedere paragrafo 4.4).

Patologie epatobiliari

Molto rare (<1/10.000)

Sindrome da ostruzione sinusoidale del fegato, nota anche come malattia venoso-ostruttiva del fegato, o manifestazioni patologiche legate a questo disturbo del fegato, incluse peliosi epatica, iperplasia rigenerativa nodulare, fibrosi perisinusoidale. Le manifestazioni cliniche possono essere ipertensione portale e/o aumento delle transaminasi.

Patologie renali e urinarie

Molto rare (<1/10.000):

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

Incidenza per paziente (%), per grado

Oxaliplatino e 5-FU/FA 85 mg/m ²	Trattamento metastatico			Trattamento adiuvante		
	ogni 2 settimane	Tutti i gradi	Gr 3	Gr 4	Tutti i gradi	Gr 3
Anemia	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1
Neutropenia	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocitopenia	71,6	4	< 1	77,4	1,5	0,2
Neutropenia febbrile	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Sepsi neutropenica	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Esperienza post-marketing con frequenza non nota

Sindrome uremica emolitica

Patologie gastrointestinali

Incidenza per paziente (%), per grado

Oxaliplatino e 5-FU/FA 85 mg/m ²	Trattamento metastatico			Trattamento adiuvante		
	ogni 2 settimane	Tutti i gradi	Gr 3	Gr 4	Tutti i gradi	Gr 3
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

È indicata la profilassi e/o il trattamento con potenti agenti antiemetici.

Disidratazione, ileo paralitico, ostruzione intestinale, ipocaliemia, acidosi metabolica e compromissione renale possono essere causate da diarrea/emesi gravi in particolare quando oxaliplatino è associato a 5-fluorouracile (5 FU) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso

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

L'insorgenza di dolore e/o di un disturbo funzionale sono indicazioni, indipendentemente dalla durata dei sintomi, della necessità di un aggiustamento di dose, o persino di una interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

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

Nella maggioranza dei casi, i segni neurologici e i sintomi migliorano o si recuperano del tutto dopo l'interruzione del trattamento. Nel trattamento adiuvante del cancro al colon, 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento, l'87% dei pazienti aveva sintomi lievi o nulli. Dopo un follow up fino a 3 anni, circa il 3% dei pazienti presentava parestesie localizzate persistenti di moderata intensità (2,3%) o parestesie che possono interferire con attività funzionali (0,5%).

Sono state riferite manifestazioni neurosensoriali acute (vedere paragrafo 5.3). Iniziano entro qualche ora dalla somministrazione e spesso si verificano in seguito ad esposizione al freddo. Possono presentarsi come parestesia transitoria, disestesia e ipoestesia o come sindrome acuta di disestesia faringolaringea. Questa sindrome acuta di disestesia faringolaringea, con un'incidenza stimata tra l'1% e il 2%, è caratterizzata da sensazioni di disfagia o dispnea/sensazione di soffocamento, senza alcuna evidenza obiettiva di stress respiratorio (nessuna cianosi o ipossia) oppure di laringospasmo o broncospasmo (nessun stridore respiratorio o affanno). Sebbene in questi casi siano stati somministrati degli antistaminici e dei broncodilatatori, i sintomi sono rapidamente reversibili anche in assenza di trattamento. Il prolungamento dell'infusione aiuta a ridurre l'incidenza di questa sindrome (vedere paragrafo 4.4). Occasionalmente gli altri sintomi che sono stati osservati includevano spasmo della mascella/spasmi muscolari/contrazioni muscolari involontarie/contrazione muscolare/mioclono, coordinazione anomala/ andatura anomala/atassia/disturbi dell'equilibrio, rigidità della gola o del torace/pressione/disagio/dolore. Inoltre, possono essere associate disfunzioni craniali, oppure verificarsi come eventi isolati quali ptosi, diplopia, afonia/disfonia/raucedine, a volte descritta come paralisi delle corde vocali, sensazione anomala della lingua o disartria, a volte descritta come afasia, nevralgia del trigemino/dolore al volto/dolore oculare, riduzione dell'acuità visiva, disturbi del campo visivo.

Altri sintomi neurologici quali disartria, perdita del riflesso del tendine profondo e segno di Lhermitte sono stati riferiti durante il trattamento con oxaliplatino. Sono stati riferiti casi isolati di neurite ottica.

Esperienza post-marketing con frequenza non nota

Convulsioni

Patologie del sistema immunitario

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

Oxaliplatino e 5-FU/FA 85 mg/m²	Trattamento metastatico	Trattamento adiuvante
---	--------------------------------	------------------------------

ogni 2 settimane	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 esiste un antidoto noto ad oxaliplatino. Nei casi di sovradosaggio si può prevedere esacerbazione delle reazioni avverse. Deve essere iniziato il monitoraggio dei parametri ematici e deve essere somministrato un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti anti-neoplastici, composti del platino, codice ATC: L01XA 03.

Oxaliplatino è un farmaco anti-neoplastico che appartiene ad una nuova classe di composti a base di platino in cui l'atomo di platino è complessato con 1,2-diamminocicloesano ("DACH") e un gruppo ossalato.

Oxaliplatino è un enantiomero singolo, (SP-4-2)-[(1R,2R)-cicloesano-1,2-diammino-kN, kN'] [etandioato(2-)-kO', kO²] platino.

Oxaliplatino mostra un ampio spettro sia di citotossicità *in vitro* che di attività antitumorale *in vivo* in numerosi sistemi di modello tumorale inclusi i modelli di cancro colon rettile nell'uomo. Oxaliplatino mostra inoltre attività *in vitro* e *in vivo* in vari modelli resistenti a cisplatino.

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

Studi sul meccanismo d'azione di oxaliplatino, sebbene non del tutto chiarito, dimostrano che i derivati idrati risultanti dalla biotrasformazione di oxaliplatino, interagiscono con il DNA per formare legami crociati inter e intrafilamenti, che causano la rottura della sintesi del DNA che conduce ad effetti citotossici e antitumorali.

Nei pazienti con cancro colon rettile metastatico, l'efficacia di oxaliplatino (85 mg/m² ripetuto ogni due settimane) associato a 5-fluorouracile/ acido folinico (5-FU/FA) viene riferita i tre studi clinici:

- Nel trattamento di prima linea, lo studio comparativo di fase III a 2 bracci EFC2962 randomizzava 420 pazienti a 5-FU/FA in monoterapia (LV5FU2, N=210) o all'associazione di oxaliplatino con 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210).
- In pazienti pretrattati, lo studio comparativo di fase III a 3 bracci EFC4584 randomizzava 821 pazienti refrattari a un'associazione di irinotecan (CPT-11) + 5-FU/FA a 5-FU/FA in monoterapia (LV5FU2, N=275), oxaliplatino come agente singolo (N=275), o all'associazione di oxaliplatino con 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271).
- Infine, lo studio non controllato di fase II EFC2964 includeva pazienti refrattari a 5-FU/FA in monoterapia, che venivano trattati con oxaliplatino e 5-FU/FA in associazione (FOLFOX4, N=57).

I due studi clinici randomizzati, EFC2962 in terapia di prima linea e EFC4584 in pazienti pretrattati, dimostravano un tasso di risposta significativamente più elevato e una sopravvivenza libera da progressione prolungata (PFS)/tempo alla progressione (TTP) comparato al trattamento con 5-FU/FA in monoterapia. Nello studio EFC4584 eseguito su pazienti pretrattati refrattari, la differenza nella sopravvivenza globale media (OS) tra l'associazione di oxaliplatino e 5-FU/FA non ha raggiunto significatività statistica.

Tasso di risposta in FOLFOX4 versus LV5FU2

Tasso di risposta, % (95% IC) Esame radiologico indipendente Analisi ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino Agente singolo
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 + 5-FU/FA)	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/FA) Valutazione della risposta ogni 12 settimane	NA*	23 (13-36)	NA*

- NA: Non Applicabile

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

PFS/TTP mediana, Mesi (95% IC) Esame radiologico indipendente Analisi ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino Agente singolo
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) (refrattari a CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Valore P Log-rank < 0.0001		
Pazienti pretrattati EFC2964 (refrattari a 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

- NA: Non Applicabile

Sopravvivenza Mediana Globale (OS) in FOLFOX4 versus LV5FU2

OS mediana, mesi (95% IC) analisi ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino Agente singolo
Trattamento di prima linea EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*

	Log-rank P value = 0,12		
Pazienti pretrattati EFC4584 (refrattari a CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3 – 9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Log-rank P value = 0,09		
Pazienti pretrattati EFC2964 (refrattari a 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

*NA: Non Applicabile

In pazienti pretrattati (EFC4584), sintomatici al basale, una percentuale più elevata di quelli trattati con oxaliplatino e 5-FU/FA hanno manifestato un significativo miglioramento dei sintomi correlati alla malattia rispetto a quelli trattati con 5-FU/FA in monoterapia (27,7% vs 14,6% p = 0,0033).

Nei pazienti non pretrattati (EFC2962), non è stata trovata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamenti per nessuna delle dimensioni della qualità della vita. Tuttavia, i punteggi di qualità della vita erano generalmente migliori nel braccio di controllo per la misurazione dello stato complessivo di salute e di dolore e peggiori nel braccio di oxaliplatino per nausea e vomito.

Nel trattamento adiuvante, lo studio comparativo di fase III MOSAÏC (EFC3313) ha ulteriormente randomizzato 2246 pazienti (899 stadio II/scala Dukes B2 e 1347 stadio III/scala Dukes C) per completare la resezione del tumore principale del cancro al colon sia a 5-FU/FA in monoterapia (LV5FU2, N=1123 (B2/C = 448/675) che all'associazione di oxaliplatino e 5-FU/FA (FOLFOX4, N=1123 (B2/C) = 451/672).

EFC 3313 sopravvivenza libera da malattia a 3 anni (analisi ITT)* per la popolazione generale.

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

* follow up mediano fino a 44,2 mesi (tutti i pazienti seguiti per almeno 3 anni)

Lo studio ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo nella sopravvivenza globale libera da malattia a 3 anni per l'associazione di oxaliplatino e 5-FU/FA (FOLFOX4) su 5-FU/FA in monoterapia (LV5FU2).

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

Stadio del paziente	Stadio II (Dukes' B2)		Stadio III (Dukes' C)	
	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 (95% CI)	0,79 (0,57-1,09)	0,75 (0,62-0,90)
Test Log-rank	P=0,151	P=0,002

* follow up mediano fino a 44,2 mesi (tutti i pazienti seguiti per almeno 3 anni)

Sopravvivenza globale (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 vivo nel braccio FOLFOX4 vs. 83,8% nel braccio LV5FU2. Questo si traduceva in una riduzione generale nel rischio di mortalità del 10% in favore di FOLFOX4 che non raggiungeva significatività statistica (rapporto di rischio=0,90).

Le cifre erano 92,2% vs. 92,4% nella sottopopolazione allo stadio II (Dukes' B2) (rapporto di rischio = 1,01) e 80,4% vs 78,1% nella sottopopolazione allo stadio III (Dukes' C) (rapporto di rischio = 0,87), per FOLFOX4 e LV5FU2, rispettivamente.

Oxaliplatino come agente singolo è stato valutato nella popolazione pediatrica in 2 studi di fase I (69 pazienti) e in 2 studi di fase II (90 pazienti). Sono stati trattati un totale di 159 pazienti pediatrici (7 mesi-22 anni di età) con tumori solidi. L'efficacia di oxaliplatino come singolo agente nella popolazione pediatrica trattata non è stata stabilita. L'accumulo di dati in entrambi gli studi di fase II è stato bloccato per mancanza di risposta tumorale.

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 infusione di due ore di oxaliplatino a 130 mg/m² ogni tre settimane per 1-5 cicli e oxaliplatino a 85 mg/m² ogni due settimane per 1-3 cicli sono le seguenti:

Riassunto delle stime dei parametri di farmacocinetica del platino in ultra filtrato dopo dosi multiple di oxaliplatino a 85 mg/m² ogni due settimane o a 130 mg/m² ogni tre settimane.

Dose	C_{max}	AUC₀₋₄₈	AUC	t_{1/2α}	t_{1/2β}	t_{1/2γ}	V_{ss}	CL
	μ g/mL	μ g.h/mL	μ g.h/mL	h	h	h	L	L/h
85 mg/m²								
Media	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
SD	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
SD	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

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

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

Valori di C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} e CL sono stati determinati tramite analisi non-compartimentale.

t_{1/2α}, t_{1/2β}, e t_{1/2γ}, sono stati determinati tramite analisi compartimentale (cicli 1-3 associati).

Al termine di un'infusione di 2 ore, il 15% del platino somministrato è presente nella circolazione sistemica, il restante 85% viene rapidamente distribuito nei tessuti o eliminato nelle urine. Legami irreversibili con i globuli rossi e il plasma producono emivite in queste matrici che sono vicine al turnover naturale dei globuli rossi e dell'albumina sierica. Non è stato osservato accumulo nell'ultrafiltrato plasmatico in seguito a 85

mg/m² ogni due settimane o 130 mg/m² ogni 3 settimane e lo stato stazionario era raggiunto al ciclo uno in questa matrice. La variabilità inter e intra-soggettiva è generalmente bassa.

Si ritiene che la biotrasformazione *in vitro* sia il risultato della degradazione non-enzimatica e non c'è evidenza di metabolismo mediato dal citocromo P450 dell'anello di diamminocicloesano (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. Nella circolazione sistemica sono stati identificati numerosi prodotti citotossici derivanti dalla biotrasformazione, fra cui le specie monocloro-, dicloro- e diaquo-DACH platino insieme ad un numero di coniugati inattivi in punti temporali più tardi. Il platino viene escreto principalmente nelle urine, con clearance principalmente nelle 48 ore dopo la somministrazione.

Entro il giorno 5, circa il 54% della dose totale veniva recuperata nelle urine e < 3% nelle feci.

Nei casi di compromissione renale è stata osservata una riduzione significativa nella clearance dal $17,6 \pm 2,18$ l/h a $9,95 \pm 1,91$ l/h con una riduzione statisticamente significativa nel volume di distribuzione da $330 \pm 40,9$ a $241 \pm 36,1$ l. L'effetto della compromissione renale grave sulla clearance del platino non è stata valutata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli organi target identificati nelle specie precliniche (topi, ratti, cani e/o scimmie) in studi a dose singola o a dosi multiple includevano il midollo spinale, il sistema gastrointestinale, i reni, i testicoli, il sistema nervoso e il cuore. Le tossicità degli organi target osservate negli animali sono coerenti con quelli prodotti da altri farmaci contenenti platino e che danneggiano il DNA e da farmaci citotossici utilizzati nel trattamento di tumori nell'uomo con l'eccezione degli effetti prodotti sul cuore. Gli effetti sul cuore sono stati osservati solo nel cane e includevano disturbi elettrofisiologici con fibrillazione ventricolare letale. La cardiotoxicità è considerata specifica nel cane non solo perché è stata osservata esclusivamente nel cane ma anche perché dosi simili a quelle che hanno prodotto cardiotoxicità letale nei cani (150 mg/m²) sono state ben tollerate nell'uomo. Studi preclinici che usavano neuroni sensoriali di ratti suggeriscono che i sintomi neurosensoriali acuti correlati a Oxaliplatino possono implicare un'interazione con i canali del sodio a dipendenza di voltaggio.

Oxaliplatino era mutageno e clastogeno in sistemi di test su mammiferi e ha prodotto tossicità embrionale e fetale nei ratti. Oxaliplatino è considerato un probabile cancerogeno, anche se non sono stati condotti studi sul potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato

Acqua per iniezioni

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6. Oxaliplatino può essere somministrato in concomitanza con acido folinico (FA) tramite flebo a Y.

Non miscelare con prodotti medicinali o soluzioni alcaline, in particolare 5-fluorouracile, preparati a base di acido folinico contenenti trometamolo come eccipiente o sali di trometamolo di altri principi attivi. I medicinali o le soluzioni alcaline hanno effetti avversi sulla stabilità dell'oxaliplatino (vedere paragrafo 6.6). Per l'infusione non diluire con soluzioni saline o altre soluzioni che contengono ioni cloruro (incluso cloruro di calcio, di potassio e di sodio).

Non miscelare con altri prodotti medicinali nella stessa sacca infusionale o nella stessa linea di infusione (vedere paragrafo 6.6).

Non utilizzare attrezzature per iniezioni contenenti alluminio.

6.3 Periodo di validità

Prodotto medicinale confezionato per la vendita:
24 mesi.

Preparazione per l'infusione:

Dopo diluizione in soluzione di glucosio al 5%, è stata dimostrata una stabilità in uso chimica e fisica per 24 ore a 2-8 °C e per 6 ore a 25 °C. Da un punto di vista microbiologico, la preparazione per infusione deve essere usata immediatamente. Se non viene usata immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e di norma non devono superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la diluizione non avvenga in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prodotto medicinale confezionato per la vendita

Conservare a temperatura inferiore ai 25 °C.

Non refrigerare o congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro trasparente (tipo I) con tappo in gomma bromo butilica e chiuso ermeticamente con sigilli in alluminio con cappucci di polipropilene. I flaconcini possono o non possono essere inseriti in un astuccio di protezione.

Confezioni:

1 x 10 ml flaconcino

1 x 20 ml flaconcino

1 x 40 ml flaconcino

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento di un medicinale utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale e la manipolazione del prodotto

Come per altri composti potenzialmente tossici, occorre esercitare cautela quando si manipolano e si preparano soluzioni di oxaliplatino.

Istruzioni per la manipolazione

La manipolazione di questo agente citotossico da parte del personale sanitario richiede ogni precauzione necessaria a garantire la protezione del manipolatore e dell'ambiente circostante.

La preparazione di soluzioni iniettabili di agenti citotossici deve essere condotta da personale specializzato e addestrato con conoscenza dei medicinali usati, in condizioni che garantiscano l'integrità del medicinale, 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 riservata a questo scopo, nella quale è vietato fumare, mangiare o bere.

Il personale deve essere dotato di adeguati materiali per la manipolazione, in particolare camici a maniche lunghe, maschere di protezione, cuffie, occhiali di protezione, 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.

Ogni contenitore danneggiato deve essere trattato con le stesse precauzioni e considerato come rifiuto contaminato. I rifiuti contaminati devono essere inceneriti in contenitori rigidi adeguatamente etichettati. Vedere il capitolo più sotto, "smaltimento".

Se il concentrato o la soluzione per infusione di oxaliplatino dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e accuratamente con acqua.

Se il concentrato o la soluzione per infusione di oxaliplatino dovesse entrare in contatto con le membrane mucose, lavare immediatamente e accuratamente con acqua.

Precauzioni particolari per la somministrazione

- NON usare attrezzature per iniezione contenenti alluminio..
- NON somministrare il prodotto non diluito.
- Come diluente deve essere utilizzata solo una soluzione per infusione di glucosio 5% (50 mg/ml). NON diluire per infusione con sodio cloruro o con soluzioni contenenti cloruro.
- Non miscelare con altri medicinali nella stessa sacca infusoriale né somministrare simultaneamente mediante la stessa linea di infusione.
- NON miscelare con specialità medicinali o soluzioni alcaline, in particolare 5-fluorouracile, preparati a base di acido folinico contenenti trometamolo come eccipiente o sali di trometamolo di altri principi attivi. Le specialità medicinali o le soluzioni alcaline hanno effetti avversi sulla stabilità dell'oxaliplatino.

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

Oxaliplatino 85 mg/m² infusione endovenosa in 250-500 ml di soluzione di glucosio al 5% (50 mg/ml) viene somministrato contemporaneamente ad acido folinico (FA) infusione endovenosa in soluzione di glucosio al 5%, nell'arco di 2- 6 ore, utilizzando una flebo a Y posta immediatamente prima del sito di infusione.

Questi due medicinali **non** devono essere associati nella stessa sacca infusoriale. L'acido folinico (FA) non deve contenere trometamolo come eccipiente e deve essere diluito solo usando soluzione isotonica di glucosio al 5%, 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 somministrazione di oxaliplatino, lavare la flebo e poi somministrare 5 fluorouracile (5 FU).

Per ulteriori informazioni sui medicinali associati a oxaliplatino, vedere il corrispondente Riassunto delle caratteristiche del prodotto del produttore.

Diluizione per infusione endovenosa

Aspirare la quantità necessaria del concentrato dal flaconcino(i) e poi diluire con 250-500 ml di soluzione di glucosio al 5% per ottenere una concentrazione di oxaliplatino tra non meno di 0,2 mg/ml e 0,7 mg/ml. La stabilità chimico-fisica di oxaliplatino è stata dimostrata per questo intervallo di concentrazione.

Somministrare per via endovenosa.

Dopo diluizione in soluzione di glucosio al 5%, è stata dimostrata una stabilità in uso chimica e fisica per 24 ore a 2-8 °C e per 6 ore a 25 °C. Da un punto di vista microbiologico, questa preparazione per infusione deve essere usata immediatamente. Se non viene usata immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Ispezionare visivamente prima dell'uso. Devono essere utilizzate solo soluzioni trasparenti prive di particelle.

Questo medicinale è esclusivamente per uso singolo. La soluzione per infusione non utilizzata deve essere scartata.

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

La compatibilità della soluzione per infusione di oxaliplatino è stata testata con set rappresentativi in PVC.

Infusione

La somministrazione di oxaliplatino non richiede pre-idratazione.

Oxaliplatino diluito in 250-500 ml di soluzione di glucosio al 5% per ottenere una concentrazione non inferiore a 0,2 mg/ml deve essere infusa per vena periferica o per linea venosa centrale nell'arco 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 di medicinale nonché tutti i materiali utilizzati per la diluizione e la somministrazione devono essere distrutti secondo le procedure standard applicabili agli agenti citotossici in accordo con le disposizioni locali relative allo smaltimento dei rifiuti pericolosi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Caduceus Pharma Ltd.
6th Floor, 94 Wigmore Street, London W1U 3RF
Regno Unito

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

AIC n.040000010 - "5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 10 ml
AIC n.040000022 - "5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 20 ml
AIC n.040000034 - "5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 40 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO