

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oxaliplatino Kabi 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 contengono 50 mg di oxaliplatino
20 ml di concentrato per soluzione per infusione contengono 100 mg di oxaliplatino
40 ml di concentrato per soluzione per infusione contengono 200 mg di oxaliplatino
Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.
Soluzione chiara, incolore e priva di particelle visibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'oxaliplatino in associazione con 5-fluorouracile (5-FU) e acido folinico (FA) è indicato per il:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La preparazione di soluzioni iniettabili di agenti citotossici deve essere effettuata da personale specializzato e appositamente addestrato, che conosca i medicinali utilizzati e che operi in condizioni tali da garantire l'integrità del medicinale, la protezione dell'ambiente e, in particolare, la protezione del personale addetto alla manipolazione del medicinale, in accordo con le procedure dell'ospedale. Tutto ciò richiede un locale di preparazione riservato a questo scopo. In questo locale è proibito fumare, mangiare o bere (vedere paragrafo 6.6).

Posologia

SOLO PER GLI ADULTI

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

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

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

La somministrazione di oxaliplatino deve precedere sempre quella delle fluoropirimidine - ad es. 5-fluorouracile .

L'oxaliplatino è somministrato in infusione endovenosa della durata di 2 - 6 ore, in 250 - 500 ml di glucosio 5% soluzione per ottenere una concentrazione compresa tra 0,20 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.

L'oxaliplatino è stato utilizzato prevalentemente in regimi di associazione con l'infusione continua di 5-fluorouracile. Per lo schema di trattamento ogni due settimane, sono stati usati regimi di 5-fluorouracile che hanno associato bolo e infusione continua.

Popolazioni speciali

- **Compromissione renale:**
Oxaliplatino non è stato studiato nei pazienti con grave compromissione renale (vedere paragrafo 4.3).
Nei pazienti con compromissione renale moderata, il trattamento può essere iniziato alla dose raccomandata normale dopo una appropriata valutazione del rischio/beneficio per il paziente. In questa situazione, la funzione renale deve essere attentamente monitorata e la dose deve essere aggiustata in accordo alla tossicità (vedere paragrafo 4.4). Non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con disfunzione renale lieve.
- **Compromissione epatica:**
Negli studi di fase I che includevano pazienti con diversi gradi di compromissione epatica, la frequenza e la gravità delle malattie epatobiliari sembravano in relazione alla malattia progressiva e ai test della funzione epatica compromessi al basale. Durante lo sviluppo clinico, non è stato fatto alcun aggiustamento specifico della dose per i pazienti con esami della funzione epatica anormali.
- **Popolazione pediatrica:**
Non vi è alcuna indicazione rilevante per l'uso di oxaliplatino nei bambini. L'attività di oxaliplatino in monoterapia non è stata determinata nei pazienti in età pediatrica affetti da tumori solidi (vedere paragrafo 5.1).
- **Anziani:**
Non si è osservato alcun aumento di tossicità grave quando l'oxaliplatino è stato usato da solo o in associazione a 5-fluorouracile, nei pazienti con più di 65 anni. Di conseguenza, non è richiesto nessun adattamento specifico della dose per i pazienti anziani.

Modo di somministrazione

L'oxaliplatino è somministrato per infusione endovenosa.

La somministrazione di oxaliplatino non richiede iperidratazione.

L'infusione di oxaliplatino, diluito in 250 - 500 ml di glucosio 5% soluzione così da ottenere una concentrazione non inferiore a 0,2 mg/ml, deve essere effettuata per via venosa periferica o per via venosa centrale per una durata di 2 - 6 ore. L'infusione di oxaliplatino deve precedere sempre quella di 5-fluorouracile.

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

Istruzioni per l'uso:

L'oxaliplatino deve essere diluito prima dell'uso. Per diluire il prodotto concentrato per soluzione per infusione, utilizzare solo glucosio 5% (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

L'oxaliplatino è controindicato nei pazienti

- con precedenti noti di ipersensibilità all'oxaliplatino o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1
- che stanno allattando al seno
- che presentano mielosoppressione antecedente all'inizio del primo ciclo, evidenziata in condizioni basali da neutrofili $<2 \times 10^9/l$ e/o conta delle piastrine $<100 \times 10^9/l$
- che lamentano neuropatia sensoriale periferica con incapacità funzionale antecedente al primo ciclo

- con funzione renale gravemente compromessa (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafo 5.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Oxaliplatino deve essere utilizzato esclusivamente dai reparti specializzati di oncologia e deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico oncologo qualificato.

Compromissione renale

A causa delle limitate informazioni sulla sicurezza nei pazienti con moderata compromissione della funzionalità renale, la somministrazione va presa in considerazione solo dopo adeguata valutazione del rapporto beneficio / rischio per il paziente. In questa situazione, la funzionalità renale va strettamente monitorata e la dose va aggiustata a seconda della tossicità.

Anamnesi di reazioni allergiche

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

Stravaso

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

Tossicità neurologica

La neurotossicità da oxaliplatino deve essere monitorata attentamente, in particolare nelle associazioni con farmaci che presentano una specifica tossicità neurologica. Prima di ogni somministrazione e periodicamente in seguito deve essere effettuato un esame neurologico.

Disestesie laringofaringee

Nei pazienti che presentano disestesie laringofaringee acute (vedere paragrafo 4.8), durante o nelle ore che seguono l'infusione di 2 ore, la somministrazione successiva di oxaliplatino deve essere effettuata in 6 ore.

Sintomi neurologici

In caso di comparsa di sintomi neurologici (parestesie, disestesie), la dose successiva di oxaliplatino deve essere aggiustata in funzione della durata e della gravità di questi sintomi, con le seguenti raccomandazioni:

- Nel caso in cui i sintomi durino più di sette giorni e siano dolorosi, la dose di oxaliplatino per il trattamento successivo deve essere ridotta da 85 a 65 mg/m² (quando viene utilizzato nel tumore coloretale metastatico) o a 75 mg/m² (quando viene utilizzato come adiuvante);
- Se le parestesie, senza compromissione funzionale, persistono fino all'inizio del ciclo seguente, la dose di oxaliplatino deve essere ridotta da 85 a 65 mg/m² (quando viene utilizzato nel tumore coloretale metastatico) o a 75 mg/m² (quando viene utilizzato come adiuvante);
- Nel caso in cui le parestesie con compromissione funzionale persistano fino all'inizio del ciclo seguente, il trattamento deve essere interrotto;
- Nel caso in cui si constati un miglioramento dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento, se ne può considerare la ripresa.

Neuropatia sensoriale periferica

Il paziente deve essere informato del rischio di sintomi persistenti di neuropatia sensoriale periferica dopo la fine del trattamento. Parestesie localizzate moderate o parestesie che possono interferire con le attività funzionali possono persistere fino a 3 anni dopo la fine del trattamento nel caso di utilizzazione come adiuvante.

Sindrome della Leucoencefalopatia 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 (risonanza magnetica).

Tossicità gastrointestinale

La tossicità gastrointestinale, che si manifesta con nausea e vomito giustifica un trattamento antiemetico profilattico e/o terapeutico (vedere paragrafo 4.8).

Diarrea/vomito di grado severo possono causare disidratazione, ileo paralitico, ostruzione intestinale, ipokaliemia, acidosi metabolica e compromissione renale, in particolare in caso di somministrazione concomitante di oxaliplatino e di 5-fluorouracile.

Tossicità ematologica

In caso di tossicità ematologica (neutrofili $<1,5 \times 10^9/l$ oppure piastrine $<50 \times 10^9/l$), si deve ritardare il ciclo seguente di terapia fino al ritorno a valori accettabili. Prima di iniziare il trattamento con oxaliplatino e prima di ogni nuovo ciclo si deve eseguire un emocromo con formula leucocitaria.

I pazienti devono essere informati in modo adeguato riguardo il rischio di diarrea/vomito, mucositi/stomatiti e neutropenia dopo la somministrazione di oxaliplatino/5-fluorouracile in modo da poter contattare con urgenza il medico per un adeguato trattamento.

Se si verificano mucositi/stomatiti con o senza neutropenia, il trattamento successivo deve essere rimandato fino a che si ha un miglioramento delle mucositi/stomatiti al grado 1 o meno e/o fino a che la conta dei neutrofili non sia $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Nelle associazioni di oxaliplatino e di 5-fluorouracile (con o senza acido folinico), bisogna effettuare l'usuale aggiustamento di dose in relazione alla tossicità del 5-fluorouracile.

In caso di comparsa di diarrea di grado 4, di neutropenia di grado 3 o 4 (neutrofili $<1,0 \times 10^9/l$) o di trombocitopenia di grado 3 o 4 (piastrine $<50 \times 10^9/l$), bisogna ridurre la dose di oxaliplatino da 85 a 65 mg/m^2 (quando viene utilizzato nel tumore coloretale metastatico) o a 75 mg/m^2 (quando viene utilizzato come adiuvante), in aggiunta alla riduzione della dose di 5-fluorouracile.

Sintomi respiratori

In caso di sintomi respiratori inspiegabili, quali tosse non produttiva, dispnea, crepitii o infiltrati polmonari radiologici, si deve interrompere il trattamento con oxaliplatino fino a quando ulteriori indagini polmonari escludano una malattia polmonare interstiziale oppure la fibrosi polmonare (vedere paragrafo 4.8).

Tossicità epatica

In caso di valori degli esami della funzione epatica al di fuori della norma o di ipertensione portale, che chiaramente non dipendono dalle metastasi epatiche, è opportuno considerare i casi molto rari di malattie vascolari epatiche indotte dal farmaco.

Gravidanza

Per l'utilizzo in gravidanza consultare paragrafo 4.6.

Fertilità

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti genotossici da oxaliplatino. I pazienti di sesso maschile trattati con oxaliplatino devono quindi essere avvisati di non concepire un figlio durante il trattamento e fino a sei mesi dopo la sua conclusione e di chiedere consigli sulla modalità di crioconservazione dello sperma prima di iniziare il trattamento, perché l'oxaliplatino potrebbe manifestare effetti negativi sulla fertilità che potrebbero essere irreversibili.

Le donne non devono restare incinte nel corso del trattamento con oxaliplatino e devono usare efficaci metodi anticoncezionali (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

In vitro, non si è osservato nessuno spiazzamento significativo dal legame dell'oxaliplatino alle proteine plasmatiche con i seguenti farmaci: eritromicina, salicilati, granisetron, paclitaxel, e sodio valproato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono finora disponibili informazioni sulla sicurezza di impiego dell'oxaliplatino in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità sul sistema riproduttivo. Ne consegue che l'oxaliplatino non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non abbiano adottato efficaci metodi anticoncezionali. L'uso di oxaliplatino deve essere preso in considerazione solo dopo attenta valutazione da parte della paziente del rischio per il feto e solo dopo aver ottenuto il suo consenso.

Le donne non devono restare incinte nel corso del trattamento con oxaliplatino e devono usare metodi anticoncezionali efficaci. Negli studi preclinici sono stati osservati effetti genotossici da oxaliplatino. I pazienti di sesso maschile trattati con oxaliplatino devono quindi essere avvisati di non concepire un figlio durante il trattamento e fino a sei mesi dopo la sua conclusione e di chiedere consigli sulla modalità di crioconservazione dello sperma prima di iniziare il trattamento.

Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne

Devono essere adottati appropriati metodi anticoncezionali durante e al termine del trattamento, nei 4 mesi successivi per le donne e nei 6 mesi successivi per gli uomini.

Allattamento

Non è stata studiata l'escrezione nel latte materno. L'oxaliplatino è controindicato durante l'allattamento al seno.

Fertilità

L'oxaliplatino può avere un effetto negativo sulla fertilità che potrebbe essere irreversibile (vedere paragrafo 4.4).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, il trattamento con oxaliplatino implica un maggiore rischio di capogiri, nausea e vomito e altri sintomi neurologici che influenzano l'andatura e l'equilibrio, e ciò può influenzare in maniera lieve o moderata la capacità di guida o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più frequenti dell'oxaliplatino somministrato in associazione con 5-fluorouracile/acido folinico (5-FU/FA) sono stati a livello gastrointestinale (diarrea, nausea, vomito e mucosite), a livello ematologico (neutropenia, trombocitopenia) e neurologico (neuropatia sensoriale periferica acuta e da accumulo di dosi). Nell'insieme, questi eventi avversi sono stati più frequenti e gravi con l'associazione oxaliplatino e 5-FU/FA piuttosto che per 5-FU/FA da soli.

Le frequenze riportate nella tabella seguente derivano da studi clinici in cui l'oxaliplatino è stato utilizzato nel tumore coloretale metastatico e come adiuvante (che includono rispettivamente 416 e 1108 pazienti trattati con oxaliplatino + 5-FU/FA) e da segnalazioni successive all'immissione in commercio.

Le frequenze in questa tabella 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).

Maggiori dettagli sono forniti al termine della tabella.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Infezioni e infestazioni*	Infezione	Rinite, infezione delle prime vie aeree, sepsi neutropenica.			
Patologie del sistema emolinfopoietico*	Anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia	Neutropenia febbrile		Trombocitopenia autoimmune, anemia emolitica	Pancitopenia autoimmune
Disturbi del sistema immunitario*	Allergia/reazione allergica+				
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia, ipokaliemia, Alterazioni della glicemia, Alterazioni della natriemia	Disidratazione	Acidosi metabolica		
Disturbi psichiatrici		Depressione, insonnia	Nervosismo		
Patologie del sistema nervoso*	Neuropatia sensoriale periferica, disturbi del sensorio, disgeusia, mal di testa	Capogiri, neurite motoria, meningismo		Disartria, sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS o PRES)** (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie dell'occhio		Congiuntivite, disturbi visivi	Perdita transitoria della vista (reversibile, dopo sospensione della terapia)	Calo transitorio della acutezza visiva, compromissione del campo visivo, neurite ottica,	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Ototossicità	Sordità	

Patologie vascolari	Epistassi	Emorragia, vampate, trombosi venosa profonda, embolia polmonare			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea, tosse,	Singhiozzi		Malattia polmonare interstiziale, , fibrosi polmonare**	
Patologie gastrointestinali*	Nausea, diarrea, vomito, stomatite/mucosite, dolore addominale, stipsi	Dispepsia, reflusso gastroesofageo, emorragia rettale, emorragia gastrointestinale	Ileo paralitico, ostruzione intestinale	Colite, compresa la diarrea da <i>Clostridium difficile</i> , pancreatite	
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici Aumento della bilirubina ematica				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Disordini cutanei, alopecia	Esfoliazione cutanea (ad es. sindrome mano e piede), eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea, iperidrosi, alterazioni delle unghie			Vasculite da ipersensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore alla schiena	Artralgia, dolore osseo			
Patologie renali e urinarie		Disuria, disordini della minzione, ematuria, aumento della creatinina ematica			

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza, febbre++, astenia, dolore, reazioni nel sito di iniezione++ +, rigidità				
Esami diagnostici	Aumento delle fosfatasi alcaline nel sangue, aumento della lattato deidrogenasi nel sangue, aumento del peso corporeo (trattamento adiuvante)	Calo del peso corporeo (trattamento tumore metastatico)			

* Consultare la sezione dettagliata in basso.

** Consultare paragrafo 4.4.

+ Allergie/reazioni allergiche molto comuni che si verificano principalmente durante l'infusione, talvolta fatali. Le reazioni allergiche comuni comprendono eruzione cutanea, in particolare orticaria, congiuntivite e rinite. Le reazioni anafilattiche o anafilattoidi comuni, comprendono broncospasmo, angioedema, ipotensione, sensazione di dolore al petto e shock anafilattico. **Con oxaliplatino è stata inoltre segnalata ipersensibilità ritardata ore o addirittura giorni dopo l'infusione.**

++ Molto comune: Febbre, brividi febbrili (tremori) sia da infezione (con o senza neutropenia febbrile) che forse da meccanismi immunologici

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

Lo stravasamento può anche dare luogo a dolore locale e infiammazione che può essere grave e portare a complicazioni che includono necrosi, specialmente quando oxaliplatino è infuso attraverso una vena periferica (vedere paragrafo 4.4)

Tossicità ematologica Incidenza per paziente (%), e per grado

Oxaliplatino e 5-FU/FA 85 mg/m ² ogni 2 settimane	Setting Metastatico			Setting Adiuvante		
	Tutti i gradi			Tutti i gradi		
Anemia	82,2			75,6		
Neutropenia	71,4			78,9		
Trombocitopenia	71,6			77,4		
Neutropenia febbrile	5,0			0,7		
Sepsi neutropenica	1,1			1,1		

Esperienza post marketing con frequenza non nota
Sindrome emolitico- uremica

Reazioni allergiche:

Incidenza per paziente (%), e per grado

Oxaliplatino e 5-FU/FA 85 mg/m ² ogni 2 settimane	Setting Metastatico			Setting Adiuvente		
	Tutti i gradi	Gr3	Gr 4	Tutti i gradi	Gr 3	Gr 4
Reazioni allergiche/Allergia	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Sistema nervoso

La tossicità dose-limitante dell'oxaliplatino è di tipo neurologico. Si tratta di una neuropatia sensoriale periferica caratterizzata da disestesie e/o parestesie delle estremità accompagnate o meno da crampi, spesso scatenate dal freddo. Questi sintomi si verificano in oltre il 95% dei pazienti trattati. La durata di questi sintomi, che usualmente regrediscono tra un ciclo e l'altro, aumenta con il numero dei cicli di trattamento.

La comparsa di dolore e/o di un disturbo funzionale indicano, in funzione della durata dei sintomi, la necessità di modificare la dose e/o addirittura di interrompere il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Il disturbo funzionale comprende difficoltà nell'esecuzione dei movimenti fini ed è una possibile conseguenza della compromissione sensoriale. Il rischio di comparsa di sintomatologia persistente è circa del 10% per una dose complessiva di 850 mg/m² (10 cicli) e del 20% per una dose complessiva di 1020 mg/m² (12 cicli).

Nella maggioranza dei casi, la sintomatologia neurologica migliora oppure si ha un recupero totale interrompendo il trattamento. Nel gruppo adiuvente del tumore del colon-retto, 6 mesi dopo il completamento del trattamento, l'87% dei pazienti non riportava alcuna sintomatologia lieve. Nei controlli fino a 3 anni dopo, circa il 3% dei pazienti lamentavano o parestesie localizzate persistenti di moderata intensità (2,3%) oppure parestesie che potevano interferire con le attività funzionali (0,5%).

Sono state riportate reazioni neurosensoriali acute (vedere paragrafo 5.3). Queste reazioni insorgono entro alcune ore dalla somministrazione e spesso sono scatenate dall'esposizione al freddo. Normalmente si possono manifestare come parestesie transitorie, disestesia e ipoestesia. Nell'1 - 2% dei pazienti si manifesta una sindrome acuta di disestesia faringolaringea caratterizzata da sensazioni soggettive di disfagia o dispnea/sensazione di soffocamento, senza evidenze oggettive di turbe respiratorie (senza cianosi o ipossia) o di laringospasmo o broncospasmo (senza stridore o sibilo). Sebbene in questi casi siano stati somministrati antiistaminici e broncodilatatori, i sintomi sono rapidamente reversibili anche senza trattamento. Il prolungamento della durata dell'infusione facilita la riduzione dell'incidenza di questa sindrome (vedere paragrafo 4.4).

Gli altri sintomi riportati occasionalmente comprendono spasmi della mandibola/spasmi muscolari/contrazioni involontarie muscolari/contrazione muscolare/mioclono, coordinamento anomalo/andatura anomala/atassia/disturbi dell'equilibrio, costrizione alla gola o al torace/pressione/fastidio/dolore. In aggiunta possono essere associate disfunzioni ai nervi cranici oppure manifestarsi come eventi isolati come ptosi, diplopia, afonia/disfonia, raucedine, a volte descritta come paralisi delle corde vocali, sensazione anomala alla lingua o disartria, a volte descritta come afasia, nevralgia del trigemino/dolore facciale/dolore oculare, ridotta acutezza visiva, disturbi del campo visivo.

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

Tossicità digestiva

Incidenza per paziente (%), e per grado

Oxaliplatino e 5FU/FA 85 mg/m ² ogni 2 settimane	Setting Metastatico	Setting Adiuvente
--	---------------------	-------------------

	Tutti i gradi	Gr 3	Gr 4	Tutti i gradi	Gr 3	Gr 4
Nausea	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Diarrea	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Vomito	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mucositi/Stomatiti	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

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

Diarrea/vomito di grado severo possono causare disidratazione, ileo-paralitico, ostruzione intestinale, ipokaliemia, acidosi metabolica e compromissione renale, in particolare dopo trattamento combinato con oxaliplatino e 5-fluorouracile (vedere paragrafo 4.4).

Patologie epatobiliari

- Molto raro ($\leq 1/10.000$):
Sindrome ostruttiva epatica sinusoidale, anche nota come malattia epatica veno-occlusiva oppure manifestazioni patologiche correlate a tali alterazioni epatiche, compresa l'epatite peliosica, l'iperplasia degenerativa nodulare, la fibrosi perisinusoidale. Le manifestazioni cliniche possono essere l'ipertensione portale e/o l'aumento delle transaminasi.

Patologie renali e urinarie

- Molto raro ($\leq 1/10.000$):
Necrosi tubulare acuta, nefrite interstiziale acuta e insufficienza renale acuta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Non esistono antidoti noti contro l'oxaliplatino.

Sintomi

In caso di sovradosaggio, ci si può aspettare un'esacerbazione degli effetti indesiderati.

Gestione

Si deve iniziare il monitoraggio dei parametri ematologici e iniziare un trattamento sintomatico.

4 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

4.10 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: altri agenti antineoplastici, composti del platino.

Codice ATC: L01XA 03

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

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

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

In vivo e *in vitro* è stata messa in evidenza un'azione citotossica sinergica con il 5-fluorouracile.

Meccanismo d'azione

Gli studi sul meccanismo d'azione dell'oxaliplatino, anche se non completamente chiarito, mostrano che i derivati idrati ottenuti dalla biotrasformazione dell'oxaliplatino interagiscono con il DNA per formare legami crociati intra- e inter-catene che portano a una interruzione della sintesi del DNA, con conseguente attività citotossica e antitumorale.

In pazienti con tumore coloretale metastatico, l'efficacia dell'oxaliplatino (85 mg/m² ogni 2 settimane) in associazione con il 5-fluorouracile/acido folinico (5-FU/FA) è riportata in tre studi clinici:

- nel trattamento di prima linea, lo studio comparativo a due bracci di fase III EFC2962 ha randomizzato 420 pazienti nel gruppo di trattamento con i soli (5-FU/FA) (LV5FU2, N=210) e nel gruppo di oxaliplatino in associazione a (5 FU/FA) (FOLFOX4, N=210).
- nei pazienti pretrattati, lo studio comparativo a 3 bracci di fase III EFC4584 ha randomizzato 821 pazienti refrattari all'associazione di irinotecan (CPT-11) + (5- FU/FA) nel gruppo con i soli (5-FU/FA) (LV5-FU2, N=275), nel gruppo con oxaliplatino da solo (N=275) e nel gruppo oxaliplatino in associazione con (5-FU/FA) (FOLFOX4, N=271).
- Lo studio di fase II non controllato EFC2964, ha incluso pazienti refrattari al (5-FU/FA) da solo, che sono stati trattati con oxaliplatino in associazione con (5-FU/FA) (FOLFOX4, N=57).

Efficacia clinica e sicurezza

I due studi clinici randomizzati, EFC2962 terapia di prima linea e EFC4584 in pazienti pretrattati, hanno dimostrato una percentuale di risposta significativamente più alta e un prolungamento del rapporto sopravvivenza libera da progressione (PFS)/tempo di progressione (TTP) rispetto al trattamento con (5FU/FA) da soli. Nello studio EFC4584 effettuato nei pazienti pretrattati refrattari, la differenza in termini di sopravvivenza mediana totale (OS) rispetto all'oxaliplatino in associazione con 5-FU/FA non è risultata statisticamente significativa.

Tasso di risposta di FOLFOX4 rispetto a LV5FU2

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

*NA: Non Applicabile

Mediana di sopravvivenza libera da progressione (PFS)/Mediana del tempo di progressione (TTP)

FOLFOX4 rispetto a LV5FU2

Mediana PFS/TTP Mesi (95% CI) Analisi ITT con esame radiologico indipendente	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino Agente singolo
Trattamento di prima linea EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
	Grado Log del valore di P=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)
	Grado rank del valore di P<0,0001		
Pazienti pretrattati EFC2964 (refrattari a 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

*NA: Non Applicabile

Sopravvivenza totale mediana (OS) in FOLFOX4 rispetto a LV5FU2

Mediana OS, Mesi (95% CI) 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*
	Grado Log del valore di P=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)
	Grado Log del valore di P=0,09		
Pazienti pretrattati EFC2964 (refrattari a 5- FU/FA)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

*NA: Non Applicabile

Nei pazienti pretrattati (EFC4584), che erano sintomatici ai valori basali, una percentuale maggiore di quelli trattati con oxaliplatino e (5FU/FA) riportava un miglioramento significativo dei sintomi correlati alla malattia rispetto a quelli trattati con (5-FU/FA) da soli (27,7% verso 14,6% p<0,0033).

Nei pazienti non pretrattati (EFC2962), non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento per nessun aspetto riguardante la qualità della vita. Tuttavia, i punteggi della qualità della vita sono risultati generalmente migliori nel braccio di

controllo per quanto riguarda lo stato complessivo di salute e di dolore e sono risultati peggiori nel gruppo di oxaliplatino per quanto riguarda nausea e vomito.

Nell'utilizzo come adiuvante, in uno studio comparativo di fase III (EFC3313), lo studio MOSAIC, ha randomizzato 2246 pazienti (899 allo stadio II/Duke B2 e 1347 allo stadio III/Duke C) trattati o con i soli 5-FU/FA (LV5FU2, N=1123, (B2/C= 448/675)) o con oxaliplatino in associazione a 5-FU/FA (FOLFOX4 N=1123, (B2/C)= 451/672) dopo resezione completa del tumore primario al colon.

EFC3313 sopravvivenza a 3 anni liberi da malattia (Analisi ITT)* per l'intera popolazione

Braccio trattato	LV5FU2	FOLFOX4
Percentuale di sopravvivenza liberi da malattia a 3 anni (95% CI)	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 44,2 mesi (tutti i pazienti sono stati seguiti per almeno 3 anni).

Lo studio ha dimostrato nell'insieme un significativo vantaggio della sopravvivenza libera da malattia a 3 anni per l'associazione oxaliplatino e 5-FU/FA (FOLFOX4) rispetto a 5-FU/FA da soli (LV5FU2).

EFC3313 sopravvivenza libera da malattia a 3 anni (Analisi ITT)* a seconda dello stadio della malattia

Stadiazione del paziente	Stadio II (B2 di Duke)		Stadio III (C di Duke)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Percentuale di sopravvivenza liberi da malattia a 3 anni (95% CI)	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 grado Log	P = 0,151		P = 0,002	

* *follow up* mediano 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 rappresentava l'endpoint principale dello studio MOSAIC, l'85,1% dei pazienti era ancora vivo nel braccio FOLFOX4 rispetto all'83,8% del braccio LV5FU2. Questo si è tradotto in una riduzione generale del rischio di mortalità del 10% in favore di FOLFOX4 che non raggiunge la significatività statistica (rapporto di rischio = 0,90).

Le percentuali per FOLFOX4 e LV5FU2 erano rispettivamente 92,2% verso 92,4% per la sottopopolazione con tumore allo stadio II (B2 di Duke) (rapporto di rischio = 1,01) e 80,4% rispetto a 78,1% per la sottopopolazione con tumore allo stadio III (C di Duke) (rapporto di rischio = 0,87).

L'oxaliplatino come singolo agente è stato valutato in 2 studi di Fase I (69 pazienti) e in due studi di fase II (166 pazienti) nella popolazione pediatrica. Sono stati trattati un totale di 235 pazienti pediatrici (7 mesi - 22 anni di età) con tumori solidi. L'efficacia di oxaliplatino come singolo agente nel trattamento della popolazione pediatrica non è stata stabilita. Il reclutamento, in entrambi gli studi di fase II, è stato interrotto per mancanza di risposta del tumore.

4.11 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Non sono stati determinati i parametri farmacocinetici dei singoli principi attivi.

Qui di seguito sono riportati i parametri farmacocinetici del platino ultrafiltrabile, costituito da un insieme di tutte le specie di platino attive e inattive non legate, dopo infusione di 2 ore di 130 mg/m² di oxaliplatino, ripetuta ogni 3 settimane per 1 - 5 cicli e di 85 mg/m² di oxaliplatino, ripetuta ogni 2 settimane per 1 - 3 cicli.

Riassunto delle stime dei parametri farmacocinetici del platino nell'ultrafiltrato dopo somministrazioni ripetute di 85 mg/m² di oxaliplatino ogni 2 settimane o di 130 mg/m² ogni 3 settimane

Dose	C _{max}	AUC ₀₋₄₈	AUC	t _{1/2α}	t _{1/2β}	t _{1/2γ}	V _{ss}	CL
	μg/ml	μg.h/ml	μg.h/ml	h	h	h	L	L/h
85 mg/m²								
Media	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
DS	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m²								
Media	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
DS	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Le medie dei valori di AUC₀₋₄₈, e C_{max} sono state determinate al Ciclo 3 (85 mg/m²) o al Ciclo 5 (130 mg/m²).

La media dei valori di AUC, V_{ss}, CL, e CL_{R0-48} sono state determinate al Ciclo 1.

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

t_{1/2α}, t_{1/2β}, e t_{1/2γ}, sono stati determinati mediante analisi compartimentale (Cicli 1 - 3 combinati).

Distribuzione

Al termine di un'infusione di 2 ore, nella circolazione sistemica si ritrova il 15% del platino somministrato, mentre il restante 85% si distribuisce rapidamente nei tessuti o viene eliminato con le

urine. Il legame irreversibile con i globuli rossi e il plasma determina in questi ambienti un'emivita vicina al tempo di ricambio naturale dei globuli rossi e dell'albumina sierica. Non si è osservato accumulo nell'ultrafiltrato plasmatico dopo dosi di 85 mg/m² ogni 2 settimane o 130 mg/m² ogni 3 settimane e lo stato stazionario è stato raggiunto al primo ciclo in questa matrice. La variabilità inter- e intra-individuale è in genere bassa.

Biotrasformazione

Si ritiene che la biotrasformazione *in vitro* dipenda da una degradazione non enzimatica e non ci sono prove di metabolismo mediato dal citocromo P450 dell'anello diaminocicloesano (DACH).

Nei pazienti, l'oxaliplatino subisce un'estesa biotrasformazione e, nell'ultrafiltrato plasmatico alla fine di un'infusione di 2 ore, non si rileva traccia del farmaco immodificato. Nella circolazione sistemica sono stati identificati parecchi prodotti citotossici della biotrasformazione comprendenti le specie di platino monocloro, dicloro e diaquo-DACH, insieme a diversi coniugati inattivi nei successivi prelievi.

Eliminazione

Il platino viene eliminato prevalentemente per via urinaria con il massimo della clearance nelle 48 ore dopo la somministrazione.

Al quinto giorno, circa il 54% della dose viene eliminata con le urine e meno del 3% con le feci.

L'effetto dell'insufficienza 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 funzionalità renale normale (CL_{Cr} > 80 ml/min, n=12) e nei pazienti con compromissione lieve della funzionalità renale (CL_{Cr} = 50 a 80 ml/min, n=13) e moderata (CL_{Cr} = 30 to 49 ml/min, n=11) ed alla dose di 65 mg/m² nei pazienti con insufficienza renale grave (CL_{Cr} < 30 ml/min, n=5). L'esposizione mediana è stata rispettivamente di 9, 4, 6 e 3 cicli e sono stati ottenuti dati farmacocinetici relativi al 1° ciclo 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 - 1,71), 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 V_{ss} 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 funzionalità renale normale.

Nei pazienti con insufficienza 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 funzionalità 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 insufficienza 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 funzionalità renale (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

4.12 Dati preclinici di sicurezza

Gli organi bersaglio identificati nelle specie precliniche (topi, ratti, cani e/o scimmie), in studi con dose singola e con dosi ripetute, sono stati: midollo osseo, sistema gastrointestinale, reni, testicoli, sistema nervoso e cuore. La tossicità degli organi bersaglio osservata negli animali è

coerente con quella causata da altri farmaci a base di platino e tossici per 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 solo nel cane, ma anche perché dosi simili a quelle che producono nel cane una cardiotoxicità letale (150 mg/m²) sono state ben tollerate nell'uomo. Studi preclinici sui neuroni sensoriali del ratto suggeriscono che i sintomi neurosensoriali acuti correlati con l'oxaliplatino possono comprendere una interazione con i canali Na⁺ voltaggio dipendenti.

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

5 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

5.1 Lista degli eccipienti

Acido succinico
Sodio idrossido (per regolare il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

5.2 Incompatibilità

Il medicinale diluito non deve essere miscelato con altri medicinali nella stessa sacca di infusione o deflussore. Secondo le istruzioni per l'uso descritte nel paragrafo 6.6, l'oxaliplatino può essere somministrato insieme ad acido folinico (FA) attraverso un deflussore a Y.

- *Non* miscelare con medicinali o con soluzioni alcaline né in particolare con preparazioni di 5-fluorouracile, preparazioni a base di acido folinico contenenti trometamolo come eccipiente né con altri farmaci a base di sali di trometamolo. I medicinali o le soluzioni alcaline hanno effetti negativi sulla stabilità dell'oxaliplatino (vedere paragrafo 6.6).
- *Non* diluire l'oxaliplatino con soluzione fisiologica o con altre soluzioni contenenti ioni cloruro (compresi calcio, potassio e sodio cloruro).
- *Non* utilizzare materiali contenenti alluminio per la somministrazione.
- *Non* miscelare con altri medicinali nella stessa sacca o deflussore per infusione (vedere paragrafo 6.6 per verificare le istruzioni relative alla somministrazione simultanea con l'acido folinico).

5.3 Validità

2 anni

Dopo diluizione in soluzione di glucosio 5%, la stabilità chimico e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente (15°C - 25°C) e in condizioni refrigerate (2°C - 8°C).

Da un punto di vista microbiologico la soluzione per infusione deve essere usata immediatamente.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare al di sotto dei 25 °C.

Non congelare.

Conservare il flaconcino nella sua confezione originale per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo diluizione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Documento reso disponibile da AIFA il 10/11/2017

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

10 ml di concentrato in 1 flaconcino (di vetro trasparente Tipo I) con tappo in clorobutil-elastomero e chiusura di tipo flipp-off in alluminio. Ogni flaconcino può essere avvolto con una protezione in plastica e può/non può essere confezionato in un contenitore di plastica.

20 ml di concentrato in 1 flaconcino (di vetro trasparente Tipo I) con tappo in clorobutil-elastomero e chiusura di tipo flipp-off in alluminio. Ogni flaconcino può essere avvolto con una protezione in plastica e può/non può essere confezionato in un contenitore di plastica.

40 ml di concentrato in 1 flaconcino (di vetro trasparente Tipo I) con tappo in clorobutil-elastomero e chiusura di tipo flipp-off in alluminio. Ogni flaconcino può essere avvolto con una protezione in plastica e può/non può essere confezionato in un contenitore di plastica.

Confezionamento: 1 flaconcino per confezione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5.4 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Come per ogni agente potenzialmente tossico, le soluzioni di oxaliplatino devono essere manipolate e approntate con attenzione.

Istruzioni sulla manipolazione

La manipolazione di questo farmaco citotossico da parte del personale infermieristico o medico richiede particolari precauzioni per assicurare la protezione di chi compie la manipolazione e dell'ambiente in cui lavora.

La preparazione di soluzioni iniettabili di farmaci citotossici deve essere effettuata da personale specializzato e appositamente addestrato, che conosca i farmaci utilizzati e che operi in condizioni tali da garantire la protezione dell'ambiente e, in particolare, la protezione del personale addetto alla manipolazione conformemente alle direttive dell'ospedale. Tutto ciò richiede un locale di preparazione riservato a questo scopo. In questo locale è proibito fumare, mangiare o bere.

Il personale deve disporre di materiale appropriato, in particolare camici a maniche lunghe, maschere di protezione, copricapo, occhiali di protezione, guanti sterili monouso, tappetini di protezione dell'area di lavoro, contenitori e sacchetti di raccolta per i rifiuti.

Le feci e il vomito devono essere maneggiati con attenzione.

Le donne in stato di gravidanza non devono manipolare i farmaci citotossici.

Qualsiasi contenitore rotto deve essere trattato con le stesse precauzioni di cui sopra e deve essere manipolato come rifiuto contaminato. I rifiuti contaminati devono essere inceneriti in contenitori rigidi e appropriatamente etichettati. Consultare il paragrafo sotto "Smaltimento dei rifiuti".

In caso di contatto accidentale della cute con la soluzione concentrata di oxaliplatino o con la soluzione per infusione, sciacquarla immediatamente e accuratamente con acqua.

In caso di contatto accidentale delle mucose con la soluzione concentrata di oxaliplatino o con la soluzione per infusione, sciacquarla immediatamente e accuratamente con acqua.

Speciali precauzioni per la somministrazione

- NON utilizzare materiale per iniezione contenente alluminio.
- NON somministrare il prodotto non diluito.
- Usare solo solventi costituiti da soluzioni per infusione di glucosio al 5%. NON diluire per l'infusione impiegando soluzioni contenenti sodio cloruro o altre soluzioni contenenti cloruri.

- NON miscelare ad altri farmaci nella stessa sacca di infusione e NON somministrare contemporaneamente ad altri farmaci nello stesso deflussore.
- NON miscelare con soluzioni alcaline o con farmaci alcalini, in particolare 5-fluorouracile, acido folinico contenente l'eccepiante trometamolo, né con altri farmaci a base di sali di trometamolo. I medicinali o le soluzioni alcaline hanno un effetto negativo sulla stabilità dell'oxaliplatino.

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

L'oxaliplatino 85 mg/m² per infusione endovenosa in 250 – 500 ml di glucosio 5% soluzione viene somministrato contestualmente all'infusione endovenosa di acido folinico (FA) in glucosio 5% soluzione, in 2 - 6 ore, utilizzando deflussore a Y posto immediatamente prima della sede di iniezione.

Questi due medicinali **non** devono essere messi nella stessa sacca di infusione. L'acido folinico (FA) non deve contenere tra gli eccipienti trometamolo e deve essere diluito solo in soluzione isotonica di glucosio 5%, e mai in soluzioni alcaline né in soluzioni contenenti sodio cloruro né in soluzioni contenenti cloruri.

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

L'oxaliplatino deve essere somministrato sempre prima delle fluoropirimidine - ad esempio 5-fluorouracile.

Dopo la somministrazione di oxaliplatino, lavare il deflussore e solo successivamente somministrare 5-fluorouracile.

Per informazioni aggiuntive sui medicinali impiegati in associazione con l'oxaliplatino, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi farmaci.

Concentrato per soluzione per infusione

Esaminare visivamente la soluzione prima dell'uso. Devono essere utilizzate soltanto le soluzioni limpide, senza particelle visibili.

Il medicinale è da usarsi una sola volta. Tutte le soluzioni di concentrato non utilizzate devono essere eliminate (Consultare il paragrafo "Smaltimento dei rifiuti").

Diluizione prima dell'infusione

Prelevare dal(i) flaconcino(i) la quantità richiesta di soluzione concentrata e poi diluire con 250 - 500 ml di glucosio 5% soluzione in modo da ottenere una concentrazione di oxaliplatino compresa tra 0,20 mg/ml e 0,70 mg/ml. L'intervallo di concentrazione entro il quale è stata dimostrata la stabilità chimico fisica dell'oxaliplatino è compreso tra 0,20 mg/ml e 2,0mg/ml.

Somministrare per infusione endovenosa.

A seguito della diluizione in glucosio 5% soluzione, la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente (15°C -25°C) e in condizioni refrigerate (2°C - 8°C).

Da un punto di vista microbiologico, il preparato per l'infusione deve essere utilizzato immediatamente.

Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la diluizione non avvenga in condizioni controllate e validate di asepsi.

Esaminare visivamente prima dell'uso. Devono essere utilizzate soltanto le soluzioni limpide, senza particelle visibili.

Il medicinale è da usarsi una sola volta. Le soluzioni non utilizzate devono essere eliminate.

Per la diluizione del concentrato **NON** utilizzare mai soluzioni di sodio cloruro né soluzioni contenenti cloruri.

La compatibilità dell'oxaliplatino in soluzione per infusione è stata valutata mediante set di somministrazione rappresentativi, a base di PVC.

Infusione

La somministrazione di oxaliplatino non richiede pre-idratazione.

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

Smaltimento dei rifiuti

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

6 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Oncology Plc, Lion Court, Farnham Road,
Bordon, Hampshire, GU35 0NF, Regno Unito

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

039170016	1 flaconcino di vetro da 10 ml
039170028	1 flaconcino di vetro da 20 ml
039170030	1 flaconcino di vetro da 40 ml

7 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

6 novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO