

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kabioxa 5 mg/ml polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino da 50 mg: ogni flaconcino contiene 50 mg di oxaliplatino per la ricostituzione in 10 ml di solvente.

Flaconcino da 100 mg: ogni flaconcino contiene 100 mg di oxaliplatino per la ricostituzione in 20 ml di solvente.

Un ml di soluzione per infusione ricostituita contiene 5 mg di oxaliplatino.

Un flaconcino da 50 mg contiene 450 mg di lattosio monoidrato.

Un flaconcino da 100 mg contiene 900 mg di lattosio monoidrato.

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere (aggregata) da bianca a grigio-bianca.

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 delle soluzioni iniettabili di farmaci citotossici deve essere eseguita da personale specializzato appositamente preparato che abbia conoscenza del prodotto medicinale, in condizioni tali da garantire l'integrità del medicinale, la protezione dell'ambiente e in particolare la protezione del personale che manipola i farmaci, conformemente alle direttive ospedaliere. È necessaria una zona riservata per tale scopo. In questi locali è vietato 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).

Oxaliplatino deve sempre essere somministrato prima delle fluoropirimidine - ad es. 5-fluorouracile (5FU).

L'oxaliplatino è somministrato in infusione endovenosa della durata di 2 - 6 ore, in 250 - 500 ml di soluzione di glucosio 5% 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:*

L'oxaliplatino non è stato studiato in pazienti con grave compromissione della funzione renale (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con moderata compromissione della funzionalità renale, il trattamento può iniziare con la dose normalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Non è necessario modificare la dose nei pazienti con moderata compromissione della funzione renale.

- *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 progressione della malattia e ai test della funzione epatica alterati al basale. Durante lo sviluppo clinico, non è stato fatto alcun aggiustamento specifico della dose per i pazienti con esami della funzione epatica anormali.

- *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.

- *Pazienti pediatrici:*

Non vi è alcuna indicazione rilevante per l'uso di oxaliplatino nei bambini. Non è stata stabilita l'efficacia di oxaliplatino usato come unico agente nella popolazione pediatrica con i tumori solidi (vedi paragrafo 5.1).

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 soluzione di glucosio 5% 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 (5-FU).

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

Istruzioni per l'uso:

Oxaliplatino deve essere ricostituito e ulteriormente diluito prima dell'uso. Per ricostituire il medicinale liofilizzato deve essere usato solo glucosio al 5% (50mg/ml) o acqua per preparazioni iniettabili.

Per la diluizione deve essere impiegato solo glucosio al 5% (50 mg / ml) (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

L'oxaliplatino è controindicato nei pazienti

- con anamnesi di ipersensibilità all'oxaliplatino o ai suoi eccipienti
- 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 funzionalità renale gravemente compromessa (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di oxaliplatino deve essere riservato ai reparti specializzati di oncologia e la sua somministrazione deve avvenire sotto il controllo di un medico oncologo qualificato.

Per la limitata conoscenza sulla sicurezza d'uso in pazienti con funzionalità renale lievemente compromessa, il trattamento deve essere valutato solo dopo attento esame del rapporto rischio/beneficio per il paziente. In questi casi, la funzione renale deve essere attentamente controllata e la dose deve essere regolata in funzione della tossicità.

I pazienti con anamnesi di manifestazioni allergiche ad altri prodotti contenenti platino devono essere tenuti sotto osservazione per l'eventuale comparsa di sintomi allergici. In caso di comparsa di manifestazioni di tipo anafilattico interrompere immediatamente l'infusione e iniziare un trattamento sintomatico appropriato. In questi pazienti è controindicata una nuova somministrazione di oxaliplatino.

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

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

Nei pazienti che presentano disestesie faringolarinee 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.

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 7 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 disturbo 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 disturbo 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.

Il paziente deve essere informato del rischio 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 fine del trattamento nel caso di utilizzazione come adiuvante.

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 insufficienza renale, in particolare in caso di somministrazione concomitante di oxaliplatino e di 5-fluorouracile (5FU).

In caso di tossicità ematologica (neutrofili <1,5 x 10⁹/l oppure piastrine <50 x 10⁹/l), si deve ritardare il ciclo seguente di terapia finché i valori non ritornino 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 adeguatamente informati riguardo il rischio di diarrea/vomito, mucositi/stomatiti e neutropenia dopo la somministrazione di oxaliplatino e 5-fluorouracile (5FU) 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 ≥1,5 x 10⁹/l.

Nelle associazioni di oxaliplatino e di 5-fluorouracile (5FU) (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.

In caso di sintomi respiratori inspiegabili, quali tosse secca, 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).

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 rari casi di malattie vascolari epatiche indotte dal farmaco.

Per l'utilizzo in gravidanza consultare paragrafo 4.6.

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti genotossici causati 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 conservazione 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 metodi anticoncezionali efficaci (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/m^2 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 Gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / contraccezione

In studi pre-clinici sono stati osservati effetti genotossici. Pertanto, i pazienti di sesso maschile trattati con oxaliplatino non devono concepire un figlio durante e fino a 6 mesi dopo la fine della terapia con oxaliplatino.

Le donne non devono rimanere incinte durante la terapia con oxaliplatino e fino a 4 mesi dopo la fine della terapia, quindi devono essere adottate misure contraccettive.

Gravidanza

Attualmente, non sono disponibili dati sulla sicurezza del prodotto in relazione alla somministrazione durante la gravidanza. La tossicità riproduttiva è stata osservata negli studi su animali (vedi sezione 5.3). Sulla base dei risultati degli studi sugli 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 considerata solo dopo la valutazione del rapporto rischio/beneficio per il feto e con il previo consenso della paziente.

Allattamento

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

Fertilità

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

In base all'azione farmacologica del composto, oxaliplatino può causare infertilità. I pazienti di sesso maschile devono essere informati in merito alla conservazione dello sperma.

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.

Anomalie della vista, in particolare la perdita transitoria della vista (reversibile dopo interruzione della terapia), possono incidere sulla capacità dei pazienti di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Pertanto, i pazienti devono essere avvisati dei potenziali effetti sulla capacità di guidare 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 (che includono rispettivamente 416 e 1108 pazienti trattati con oxaliplatino + 5-FU/FA) in cui l'oxaliplatino è stato utilizzato nel tumore colorettaie metastatico e come adiuvante 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 ($\geq 1/1000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), molto raro ($<1/10000$), non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

Maggiori dettagli sono forniti al termine della tabella.

Classe di organi e sistemi MedDRA	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Rari
--	---------------------	---------------	-------------------	-------------

Infezioni e infestazioni*	Infezione	Rinite, infezione delle prime vie aeree, sepsi neutropenica, neutropenia febbrile		
Patologie del sistema emolinfopoietico*	Anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia			Trombocitopenia autoimmune, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario*	Allergia/reazione allergica+			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia, alterazioni della glicemia, ipokaliemia, alterazioni dei livelli del sodio	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
Patologie dell'occhio		Congiuntivite, disturbi visivi		Calo transitorio della acutezza visiva compromissione del campo visivo, neurite ottica Perdita transitoria della vista, reversibili dopo interruzione

				della terapia
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Ototossicità	Sordità
Patologie vascolari	Epistassi	Emorragia, vampate, trombosi venosa profonda, embolia polmonare Ipertensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea, tosse	Singhiozzi		Malattia polmonare interstiziale, a volte fatale fibrosi polmonare**
Patologie gastrointestinali*	Nausea, diarrea, vomito, stomatite/mucosite, dolore addominale, stipsi	Dispepsia, reflusso gastroesofageo, emorragia rettale	Ileo paralitico, ostruzione intestinale	Colite, compresa la diarrea da <i>Clostridium difficile</i>
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		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore alla schiena	Artralgia, dolore osseo		

Patologie renali e urinarie		ematuria Disuria, disordini della minzione.		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza, febbre++, astenia, dolore, reazioni nel sito di iniezione++ +			
Esami diagnostici	Aumento degli enzimi epatici, aumento delle fosfatasi alcaline nel sangue, aumento della bilirubina, aumento della lattato deidrogenasi nel sangue, aumento del peso corporeo (trattamento adiuvante)	Aumento della creatinina, calo del peso corporeo (trattamento tumore metastatico)		

* Consultare la sezione dettagliata in basso.

** Consultare paragrafo 4.4.

+ Frequenti reazioni allergiche come eruzione cutanea (in particolare orticaria), congiuntivite, rinite. Reazioni anafilattiche frequenti che comprendono broncospasmo, angioedema, ipotensione e shock anafilattico.

++ Molto comune febbre, brividi (tremori), sia da infezione (con o senza neutropenia febbrile) oppure probabilmente correlata a meccanismi immunologici.

+++ Le reazioni segnalate nel sito di iniezione comprendono dolore locale, rossore, gonfiore e trombosi. Lo stravasamento può provocare dolore locale e infiammazione che possono essere di grado severo e causare complicanze compresa la necrosi, in particolare quando l'oxaliplatino è infuso in una vena periferica (vedere paragrafo 4.4).

Patologie epatobiliari

- Molto rare ($\leq 1/10.000$):

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 rare ($\leq 1/10.000$):

Nefropatia acuta tubulo-interstiziale che causa insufficienza renale acuta.

Tossicità ematologica

Incidenza per paziente (%), e per grado

Oxaliplatino e 5 FU/FA 85 mg/m ² ogni 2 settimane	Metastatico			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 postmarketing con frequenza non nota

Sindrome emolitica uremica.

Tossicità gastrointestinale

Incidenza per paziente (%), e per grado

Oxaliplatino/5FU/FA 85 mg/m ² ogni 2 settimane	Metastatico			Adiuvante		
	Tutti i gradi	Gr 3	Gr 4	Tutti i gradi	Gr 3	Gr 4
Nausea	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Diarrea	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Vomito	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
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 insufficienza renale, in particolare dopo trattamento combinato con oxaliplatino e 5-fluorouracile (vedere paragrafo 4.4).

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 in corso di trattamento, 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 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 adiuvante 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 antistaminici e broncodilatatori, i sintomi sono rapidamente reversibili anche senza trattamento. Il prolungamento della durata dell'infusione facilita la riduzione dell'incidenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Gli altri sintomi riportati occasionalmente comprendono spasmi della mandibola/spasmi muscolari/contrazioni involontarie muscolari/contrazione muscolare brusca/mioclono, coordinamento anomalo/andatura anomala/atassia/disturbi del portamento, 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, stridore della voce, 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.

Esperienza postmarketing con frequenza non nota

Convulsioni

Reazioni allergiche

Incidenza per paziente (%), e per grado

Oxaliplatino/5FU/FA 85 mg/m² ogni 2 settimane	Metastatico			Adiuvante		
	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

4.9 Sovradosaggio

Non esistono antidoti noti contro l'oxaliplatino. In caso di sovradosaggio, ci si può aspettare un'esacerbazione degli effetti indesiderati. 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, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cicloesano-1,2-diamina-kN, kN'] [etanedioato(2-)-kO₁, kO₂] 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.

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 intercatene che portano a una interruzione della sintesi del DNA, con conseguente attività citotossica e antitumorale.

In pazienti con tumore colorettole metastatico, l'efficacia dell'oxaliplatino (85 mg/m² ogni 2 settimane) in associazione con il 5-fluorouracile/acido folinico (5FU/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 in due gruppi di trattamento: 5-fluorouracile/acido folinico da soli (LV5FU2, N=210) oppure l'associazione di oxaliplatino con 5-fluorouracile/acido folinico (FOLFOX4, N=210).
- In pazienti pretrattati, lo studio comparativo a 3 bracci EFC4584, in cui gli 821 pazienti refrattari all'associazione irinotecan (CT-11) + 5-fluorouracile/acido folinico sono stati randomizzati in tre gruppi di trattamento: 5-fluorouracile/acido folinico (LV5FU2, N=275), oxaliplatino come singolo agente (N=275), o oxaliplatino in associazione con 5-fluorouracile/acido folinico (FOLFOX4, N=271).
- Infine, lo studio di fase II non controllato EFC2964, ha incluso pazienti refrattari al 5-fluorouracile/acido folinico da soli, che sono stati trattati con oxaliplatino in combinazione con 5-fluorouracile/acido folinico (FOLFOX4, N=57).

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 5-fluorouracile/acido folinico 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/TT Mesi (95% CI) Analisi ITT 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-	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

FU/FA)			
--------	--	--	--

NA: Non Applicabile

Nei pazienti pretrattati (EFC4584), che erano sintomatici ai valori basali, una percentuale maggiore di quelli trattati con oxaliplatino e 5-fluorouracile/acido folinico riportava un miglioramento significativo dei sintomi correlati alla malattia rispetto a quelli trattati con 5-fluorouracile/acido folinico 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, 2246 pazienti (899 allo stadio II/Duke B2 e 1347 allo stadio III/Duke C) sono stati randomizzati per completare ulteriormente la resezione di un tumore primario del colon per ricevere 5-FU/FA da soli (LV5FU2) (N = 1123 (B2/C) = 448/675) o in associazione con oxaliplatino (FOLFOX4) (N = 1123 (B2/C) = 451/672)

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 controllati 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)

Braccio di trattamento	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 agente singolo è stato valutato in una popolazione pediatrica in 2 studi di fase I (69 pazienti) e 2 studi di Fase II (90 pazienti). Un totale di 159 pazienti pediatrici (7 mesi – 22 anni di età) con tumori solidi sono stati trattati. L'efficacia di oxaliplatino come agente singolo nelle popolazioni pediatriche trattate non è stata stabilita.

L'arruolamento in entrambi gli studi di fase II è stato interrotto per mancanza di risposta al tumore.

4.11 Proprietà farmacocinetiche

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 CLR₀₋₄₈ 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).

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.

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 principio attivo immodificato. Nella circolazione sistemica sono stati identificati parecchi prodotti citotossici della biotrasformazione comprendenti le specie di platino monoclora, dicloro e diaquo-DACH, insieme a diversi coniugati inattivi nei successivi prelievi.

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.

È stata osservata una diminuzione significativa della clearance da $17,6 \pm 2,18$ l/h a $9,95 \pm 1,91$ l/h nei soggetti con insufficienza renale, associata a una diminuzione statisticamente significativa del volume di distribuzione da $330 \pm 40,9$ a $241 \pm 36,1$ litri. Non è stato studiato l'effetto sulla clearance del platino nei soggetti con compromissione della funzione renale di grado severo.

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/m^2) 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

Lattosio monoidrato

5.2 Incompatibilità

Il medicinale diluito non deve essere miscelato con altri medicinali nella stessa sacca di infusione o linea di infusione. Nelle 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 principi attivi a base di sali di trometamolo. I medicinali o le soluzioni alcaline hanno effetti negativi sulla stabilità dell'oxaliplatino (vedere paragrafo 6.6).
- *Non ricostituire o* diluire l'oxaliplatino con soluzione fisiologica o con altre soluzioni contenenti ioni cloruro (compresi calcio, potassio e sodio cloruro).
- Non miscelare con altri medicinali nella stessa sacca per infusione o sulla stessa linea di infusione (vedere paragrafo 6.6 per verificare le istruzioni relative alla co-somministrazione con acido folinico).
- Non utilizzare kit di iniezione contenenti alluminio.

5.3 Validità

Flacone ermeticamente chiuso :2 anni

La soluzione ricostituita nel flaconcino originale

La soluzione ricostituita deve essere diluita immediatamente.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a temperature comprese tra 2 ° C e 8 ° C a meno che la ricostituzione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

Da punto di vista fisico-chimico la stabilità della soluzione ricostituita è stata dimostrata per 24 ore in condizione refrigerata (2 -8 ° C).

Soluzione per infusione

Dopo diluizione in soluzione di glucosio 5% (50 mg / ml), la stabilità chimica e fisica della soluzione è stata dimostrata per 24 ore a 2 ° -8 ° C e per 6 ore a 20 ° -25 ° C.

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

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

5.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Medicinale confezionato per la vendita.

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

Consultare la sezione 6.3 per la conservazione delle soluzioni ricostituite e diluite.

5.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 30 ml (di vetro trasparente Tipo I) contenente 50 mg di oxaliplatino polvere con chiusura in gomma Lyotec.

Flaconcino da 50 ml (di vetro trasparente Tipo I) contenente 100 mg di oxaliplatino polvere con chiusura in gomma Lyotec.

Confezioni: 1 flaconcino per confezione.

Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate.

5.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Istruzioni sulla manipolazione

La manipolazione di questo farmaco citotossico da parte del personale medico o paramedico 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 preparato, 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 "Smaltimento dei rifiuti".

In caso di contatto accidentale della cute con oxaliplatino polvere, con la soluzione ricostituita o 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% (50 mg/ml)
- NON ricostituire o 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 (5FU), acido folinico (FA) contenente l'eccipiente trometamolo, né con altri farmaci a base di sali di trometamolo. I farmaci 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% (50 mg/ml) soluzione viene somministrato contestualmente all'infusione endovenosa di

acido folinico (FA) in glucosio 5% (50 mg/ml) 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% (50 mg/ml), 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 (5FU). Dopo la somministrazione di oxaliplatino, lavare il deflussore e solo successivamente somministrare 5-fluorouracile (5FU).

Una soluzione ricostituita che mostra segni di precipitazione non può essere utilizzata e dovrebbe essere distrutta.

Ricostituzione della soluzione

- Per ricostituire la soluzione, deve essere usata acqua per preparazioni inettabili o soluzione di glucosio al 5% (50 mg / ml).
- Quando si utilizza un flaconcino da 50 mg: aggiungere 10 ml di solvente per ottenere una soluzione di 5 mg di oxaliplatino per ml.
- Quando si utilizza un flaconcino da 100 mg: aggiungere 20 ml di solvente per ottenere una soluzione di 5 mg di oxaliplatino per ml.

Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita prima dell'uso. Devono essere usate solo soluzioni limpide, senza particelle.

La soluzione ricostituita può essere conservata per 24 ore in frigorifero (2 ° C-8 ° C).

Il flaconcino deve raggiungere la temperatura ambiente prima di essere infuso.

Il medicinale è solo per uso singolo. Qualsiasi soluzione non utilizzata deve essere distrutta.

Diluizione per l'infusione endovenosa

Prelevare dal(i) flaconcino(i) la quantità richiesta di soluzione concentrata e poi diluire con 250 - 500 ml di soluzione di glucosio 5% (50 mg/ml) in modo da ottenere una concentrazione di oxaliplatino compresa tra 0,20 mg/ml e 0,60 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 0,60 mg/ml.

Somministrare per infusione endovenosa.

A seguito della diluizione in glucosio 5% (50mg/ml), la stabilità chimico e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a temperatura 2-8°C e per 6 ore a 20-25°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 deve essere impiegato una sola volta. Le soluzioni non utilizzate devono essere eliminate (Consultare il paragrafo "Smaltimento dei rifiuti").

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 soluzione di glucosio 5% (50 mg/ml) 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

7 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040249017/M - 1 FLACONCINO IN VETRO DA 50 MG
040249029/M - 1 FLACONCINO IN VETRO DA 100 MG

8 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28 Aprile 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

--