

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oxaliplatino Aurobindo 5 mg/ml polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Una polvere bianca o quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- Trattamento adiuvante dei tumori al colon stadio III (C di Duke) dopo resezione completa del tumore primario
- Trattamento del tumore colonrettale metastatico

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La preparazione di una soluzione iniettabile di un agente citotossico deve essere eseguita da personale specialistico preparato, con conoscenza del medicinale utilizzato, in modo da garantire l'integrità del medicinale, la protezione dell'ambiente e in particolare la protezione del personale che

maneggia il medicinale, in accordo con la politica dell'ospedale. Ciò richiede un'area di preparazione riservata a questo. È proibito fumare, mangiare o bere in questa area.

Posologia

Riservato agli adulti.

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

La dose di oxaliplatino raccomandata nel trattamento del tumore colonrettale metastatico è 85 mg/m² per infusione endovenosa ripetuta ogni due settimane.

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

L'Oxaliplatino deve sempre essere somministrato prima delle fluoropirimidine – ad esempio 5 fluorouracile (5-FU)

L'oxaliplatino viene somministrato in infusione endovenosa della durata di 2-6 ore, in 250-500 ml di una soluzione di glucosio al 5% (50 mg/ml) per ottenere una concentrazione tra 0,2 mg/ml e 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml è la concentrazione più alta nella pratica clinica per una dose di oxaliplatino di 85 mg/m².

L'oxaliplatino è stato utilizzato in prevalenza in associazione con un'infusione continua di 5-fluorouracile. Per il trattamento ogni due settimane, sono stati usati schemi di trattamento di 5-fluorouracile che hanno associato bolo e infusione continua.

Popolazioni particolari

Funzionalità renale compromessa:

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

Nei pazienti con compromissione renale moderata, si deve iniziare il trattamento con la dose normalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con disfunzione renale lieve.

Compromissione epatica:

In uno studio di fase I che includeva pazienti con diversi livelli di compromissione epatica, la frequenza e la gravità dei disturbi epatobiliari sembravano correlati a una malattia progressiva e alla funzionalità renale compromessa, controllata in condizioni basali. Durante lo sviluppo clinico, non è

stato fatto nessun aggiustamento specifico della dose per i pazienti con test della funzionalità epatica anormale.

Pazienti anziani:

Non si è osservato nessun aumento nella tossicità grave quando l'oxaliplatino è stato usato nei pazienti con più di 65 anni come agente singolo o in associazione con 5-fluorouracile. Di conseguenza non è richiesto nessun adattamento specifico della dose per i pazienti anziani.

Modo di somministrazione

L'oxaliplatino viene somministrato per infusione endovenosa.

La somministrazione di oxaliplatino non richiede iperidratazione.

L'oxaliplatino, diluito in 250-500 ml di soluzione glucosata al 5% (50 mg/ml) in modo da ottenere una concentrazione non inferiore a 0,2 mg/ml, deve essere infuso tramite una vena periferica o una cannula venosa centrale per una durata di 2-6 ore. L'infusione di oxaliplatino deve sempre precedere quella di 5-fluorouracile.

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

Istruzioni per l'uso

L'oxaliplatino deve essere ricostituito e ulteriormente diluito dopo l'uso. Per ricostituire e poi diluire il prodotto liofilizzato devono essere utilizzati solo i diluenti consigliati (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.
- Allattamento
- Mielosoppressione antecedente all'inizio del primo ciclo, come evidenziato in condizioni basali da neutrofili $<2 \times 10^9/l$ e/o conta piastrinica $<100 \times 10^9/l$
- Neuropatia sensoriale periferica con compromissione funzionale antecedente al primo ciclo;
- Funzionalità renale gravemente compromessa (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'oxaliplatino deve essere utilizzato solo nei reparti specializzati di oncologia e deve essere somministrato sotto la supervisione di un oncologo esperto.

Insufficienza renale

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

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

Reazioni di ipersensibilità

Un monitoraggio particolarmente attento deve essere garantito per i pazienti con anamnesi di manifestazioni allergiche ad altri prodotti contenenti derivati del platino. In caso di comparsa di manifestazioni anafilattiche, l'infusione deve essere immediatamente interrotta e deve essere iniziato un trattamento sintomatico appropriato. In questi pazienti una nuova somministrazione di oxaliplatino è controindicata. Sono state riportate reazioni crociate, talvolta fatali, con tutti i composti del platino.

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

Sintomi neurologici

La tossicità neurologica dell'oxaliplatino deve essere monitorata attentamente, in particolare se co-somministrato con altri medicinali con una tossicità neurologica specifica. Deve essere effettuato un esame neurologico prima di ogni somministrazione e periodicamente in seguito.

Nei pazienti che sviluppano disestesia laringofaringea acuta (vedere paragrafo 4.8), durante o nelle ore che seguono l'infusione di due ore, la successiva infusione di oxaliplatino deve essere effettuata dopo 6 ore.

Neuropatia periferica

Se compaiono sintomi neurologici (parestesia, disestesia), si raccomanda di aggiustare la dose di oxaliplatino sulla base della durata e della gravità di questi sintomi:

- se i sintomi durano più di 7 giorni e sono dolorosi, la dose di oxaliplatino successiva deve essere ridotta da 85 a 65 mg/m² (nel metastatico) o 75 mg/m² (nell'adiuvante).
- se le parestesie, senza compromissione della funzionalità, persistono fino al ciclo seguente, la dose di oxaliplatino successiva deve essere ridotta da 85 a 65 mg/m² (nel metastatico) o 75 mg/m² (nell'adiuvante).
- se la parestesia con compromissione della funzionalità persiste fino al ciclo successivo, l'oxaliplatino deve essere interrotto.
- se questi sintomi migliorano dopo l'interruzione del trattamento, si deve considerare la ripresa della terapia.

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

Sindrome Leucoencefalopatica Posteriore Reversibile (RPLS)

Sono stati riportati casi di Sindrome Leucoencefalopatica Posteriore Reversibile (RPLS,) 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).

Nausea, vomito, diarrea, disidratazione

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

Disidratazione, ileo paralitico, ostruzione intestinale, ipokaliemia, acidosi metabolica e compromissione renale possono essere causate da diarrea/vomito grave in particolare quando si associa l'oxaliplatino con il 5-fluorouracile (5 FU)..

Se si verifica tossicità ematologica (neutrofili $< 1,5 \times 10^9/l$ o piastrine $< 50 \times 10^9/l$), deve essere ritardato il ciclo seguente di terapia fino a che i valori ematologici ritornano a livelli accettabili. Prima di iniziare la terapia con oxaliplatino e prima di ogni nuovo ciclo, deve essere effettuata una completa conta del sangue con formula leucocitaria.

I pazienti devono essere informati in modo adeguato riguardo il rischio di diarrea/vomito, mucosite/stomatite e neutropenia dopo somministrazione di oxaliplatino e 5-fluorouracile in modo da poter contattare con urgenza il medico che li ha in cura, per un adeguato trattamento. Se si presenta mucosite/stomatite con o senza neutropenia, il trattamento successivo deve essere rimandato fino a che il recupero dalla mucosite/stomatite sia di grado 1 o inferiore e/o fino a che la conta dei neutrofili sia $> 1,5 \times 10^9/l$.

Per l'oxaliplatino in associazione con 5-fluorouracile (con o senza acido folinico (FA)), bisogna comunque effettuare gli usuali aggiustamenti di dose per le tossicità associate del 5-fluorouracile.

Se si verifica diarrea di grado 4, 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 da 85 a 65 mg/m² (nel

metastatico) o 75 mg/m² (nell'adiuvante) la dose di oxaliplatino e in aggiunta adattare quella di 5-fluorouracile (5-FU).

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

Fegato

Nei casi di risultati anomali dei test di funzionalità epatica o di ipertensione portale, che non deriva necessariamente da metastasi epatiche, devono essere presi in considerazione casi molto rari di disturbi vascolari epatici indotti dal farmaco.

Gravidanza

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

Fertilità

Negli studi preclinici con oxaliplatino sono stati osservati effetti genotossici. Quindi, ai pazienti maschi trattati con oxaliplatino si raccomanda di non concepire un figlio fino a 6 mesi dopo il trattamento e di chiedere un parere sulla conservazione dello sperma prima del trattamento, poiché l'oxaliplatino può avere un effetto antifertilità che può essere irreversibile.

Le donne non devono programmare una gravidanza durante il trattamento con oxaliplatino e devono utilizzare un metodo di contraccezione efficace (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non si è osservata alcuna modifica del livello plasmatico di 5-fluorouracile (5-FU) nei pazienti che hanno ricevuto un'unica dose di 85 mg/m² di oxaliplatino immediatamente prima della somministrazione di 5-fluorouracile (5-FU).

In vitro, non è stato osservato alcun significativo spiazzamento dell'oxaliplatino dalle proteine plasmatiche con i seguenti agenti: eritromicina, salicilati, granisetron, paclitaxel, e sodio valproato

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono finora disponibili informazioni sulla sicurezza di impiego dell'oxaliplatino in gravidanza.

In studi su animali, si è osservata tossicità riproduttiva. Di conseguenza l'oxaliplatino è sconsigliato

durante la gravidanza e in donne che possono potenzialmente essere in gravidanza che non utilizzano un metodo di contraccezione adeguato.

L'uso di oxaliplatino deve essere preso in considerazione solo dopo che il paziente abbia valutato adeguatamente il rischio per il feto e con il consenso del paziente.

Devono essere adottati metodi contraccettivi adeguati durante e dopo la fine della terapia, per un periodo di 4 mesi per le donne e per 6 mesi per gli uomini.

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

L'oxaliplatino può avere effetti antifecondativi (vedere paragrafo 4.4).

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Comunque, il trattamento con oxaliplatino porta a un aumento del rischio di vertigini, nausea e vomito, e gli altri sintomi neurologici che influiscono sul portamento e sull'equilibrio possono portare a un'alterazione lieve o moderata della capacità di guidare veicoli ed utilizzare macchinari.

Alterazioni della visione, in particolare la perdita transitoria della vista (reversibile dopo la sospensione della terapia), possono influenzare la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari. I pazienti devono pertanto essere informati riguardo il potenziale effetto di questi eventi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più frequenti dell'oxaliplatino in associazione con 5-fluorouracile/acido folinico (5-FU/AF) sono stati di tipo gastrointestinale (diarrea, nausea, vomito e mucositi), ematologico (neutropenia, trombocitopenia) e neurologico (neuropatia sensoriale periferica in seguito a dose singola o dosi ripetute). In generale questi eventi avversi sono stati più frequenti e gravi con l'oxaliplatino in associazione con 5-FU/AF che con i soli 5-FU/AF .

Le frequenze segnalate nella tabella sottostante derivano da studi clinici effettuati nel metastatico e nell'adiuvante (che comprendevano rispettivamente 416 e 1108 pazienti nel gruppo di trattamento oxaliplatino più 5-FU/AF) e dall'esperienza post-marketing.

In questa tabella le frequenze sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Ulteriori dettagli sono forniti dopo la tabella.

Classificazione MedDRA per classe ed organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni e infestazioni*	- Infezione	- Rinite - Infezione delle vie aeree superiori - Sepsi neutropenica		
Patologie del sistema emolinfopoietico*	- Anemia - Neutropenia - Trombocitopenia - Leucopenia - Limfopenia	-Neutropenia febbrile		- Trombocitopenia immunoallergica - Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario*	- Allergia/ reazione allergica +			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	- Anoressia - Iperglicemia - Ipocaliemia - Ipernatremia	- Disidratazione	- Acidosi metabolica	
Disturbi psichiatrici		- Depressione - Insonnia	- Nervosismo	
Patologie del sistema nervoso*	- Neuropatia sensoriale periferica - Disturbi sensoriali - Disgeusia - Cefalea	- Capogiri - Neurite motoria - Meningismo		- Disartria - Sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS) (vedere par. 4.4)
Patologie dell'occhio		- Congiuntivite - Disturbi della vista		- Acuità visiva temporaneamente ridotta - Disturbi del campo visivo - Neurite ottica - Perdita transitoria della vista, reversibile in seguito all'interruzione della terapia
Patologie dell'orecchio e del labirinto			- Ototossicità	- Sordità
Patologie vascolari		- Emorragia - Rossore - Trombosi venosa profonda		

		- Ipertensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	- Dispnea - Tosse - Epistassi	- Singhiozzo - Embolia polmonare		- Malattia polmonare interstiziale (a volte fatale) - Fibrosi polmonare**
Patologie gastrointestinali*	- Nausea - Diarrea - Vomito - Stomatite/ mucosite - Dolore addominale - Costipazione	- Dispepsia - Reflusso gastro- esofageo - Emorragia gastrointestinale - Emorragia rettale	- Ileo - Ostruzione intestinale	- Colite incluso diarrea da <i>Clostridium difficile</i> - Pancreatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	- Disturbi della pelle - Alopecia	- Esfoliazione della pelle (ad es. sindrome delle mani e dei piedi) - Rash eritematoso - Rash - Iperidrosi - Disturbi delle unghie		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	- Back pain	- Artralgia - Dolore osseo		
Patologie renali e urinarie		- Ematuria - Disuria - Frequenza anomala della minzione		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	- Affaticamento - Febbre++ - Astenia - Dolore - reazioni al sito d'iniezione +++			
Esami diagnostici	- Aumento degli enzimi epatici - Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue - Aumento della bilirubina nel sangue - Aumento della lattato deidrogenasi nel	- Aumento della creatinina nel sangue - Riduzione di peso (setting metastatico)		

	sangue - Aumento di peso (setting adiuvante)			
--	---	--	--	--

* Vedere il paragrafo dettagliato sottostante

** Vedere paragrafo 4.4

+ Molto comune: Allergie/reazioni allergiche frequenti che si verificano principalmente durante l'infusione, talvolta fatali. Reazioni allergiche frequenti come eruzione cutanea in particolare orticaria, congiuntivite, rinite.

Reazioni anafilattiche comuni, incluso broncospasmo, sensazione di dolore al petto, angioedema, ipotensione e shock anafilattico

++ Molto comune febbre, rigor (tremori), o causati da infezioni (con o senza neutropenia febbrile) o febbre isolata forse causata da un meccanismo immunologico

+++ Sono state segnalate reazioni nella sede di iniezione incluso dolore addominale, rossore, gonfiore e trombosi. Lo stravasamento può anche portare a dolore locale e infiammazioni, che possono essere gravi e portare a complicazioni inclusa necrosi, in particolar modo quando l'oxaliplatino viene infuso attraverso una vena periferica (vedere paragrafo 4.4).

Patologie epato-biliari

Molto rari ($\leq 1/10.000$):

Sindrome da ostruzione sinusoidale, anche nota come patologia veno-occlusiva del fegato, o manifestazioni patologiche correlate a tali patologie del fegato, inclusa porpora epatica, iperplasia nodulare rigenerativa, fibrosi perisinusoidale. Manifestazioni cliniche possono essere ipertensione portale e/o transaminasi aumentate.

Patologie renali e urinarie

Molto rari ($\leq 1/10.000$):

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

Incidenza per paziente (%), per grado

Oxaliplatino e 5-FU/AF 85mg/m ²	Metastatico			Adiuvante		
	Tutti i gradi	Grado 3	Grado 4	Tutti i gradi	Grado 3	Grado 4
Ogni 2 settimane						
Anemia	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropenia	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3

Trombocitopenia	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Neutropenia febbrile	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Sepsi neutropenica	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Esperienza post-marketing con frequenza non nota
Sindrome emolitico-uremica

Patologie gastrointestinali

Incidenza per paziente (%), per grado

Oxaliplatino e 5-FU/AF 85mg/m ²	Metastatico			Adiuvante		
	Ogni due settimane	Tutti i gradi	Grado 3	Grado 4	Tutti i gradi	Grado 3
Nausea	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Diarrea	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Vomito	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mucosite/Stomatite	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

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

Disidratazione, ileo paralitico, ostruzione intestinale, ipokaliemia, acidosi metabolica e compromissione renale possono essere causate da diarrea/emesi grave, in particolare quando si associa oxaliplatino con 5-fluorouracile (5-FU)(vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso

La tossicità che limita la dose di oxaliplatino è neurologica. Essa è rappresentata da una neuropatia sensitiva periferica caratterizzata da disestesia e/o parestesia delle estremità con o senza crampi, spesso provocati dal freddo. Questi sintomi si verificano in più del 95% dei pazienti trattati. La durata di questi sintomi, che di solito regrediscono nel corso del trattamento, aumenta con il numero dei cicli di trattamento.

L'inizio del dolore e/o di un disturbo funzionale sono indicazioni, in modo dipendente dalla durata dei sintomi, per un aggiustamento della dose o per un interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

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

Nella maggioranza dei casi, i segni e i sintomi neurologici migliorano o scompaiono completamente con l'interruzione del trattamento. Nel trattamento adiuvante del tumore del colon, 6 mesi dopo la fine del trattamento l'87% dei pazienti non aveva nessun sintomo o aveva sintomi lievi. Nel follow up fino a 3 anni dopo, circa il 3% dei pazienti presentava parestesie localizzate persistenti di intensità moderata (2,3%) o parestesie che possono interferire con le attività funzionali (0,5%).

Sono state segnalate reazioni neurosensoriali acute (vedere paragrafo 5.3). Queste iniziano entro ore dalla somministrazione e spesso si verificano con l'esposizione al freddo. Di solito si manifestano come parestesia transitoria, disestesia e ipoestesia. Una sindrome acuta di disestesia faringolaringea, con una incidenza stimata tra 1% e 2% dei pazienti, è caratterizzata da sensazioni soggettive di disfagia o dispnea/sensazione di soffocamento, senza evidenze oggettive di turbe respiratorie (nessuna cianosi o ipossia) o di laringospasmo o broncospasmo (nessuno stridore o sibilo).

Sebbene in questi casi siano stati somministrati antistaminici e broncodilatatori, i sintomi sono rapidamente reversibili anche senza trattamento. Il prolungamento dell'infusione aiuta a ridurre l'incidenza di queste sindromi (vedere paragrafo 4.4).

Occasionalmente altri sintomi osservati includono spasmo della mandibola/spasmo muscolare/contrazioni muscolari involontarie/contratture muscolari/mioclono, coordinazione anormale /andamento anormale/atassia/disturbi dell'equilibrio, tensione/disagio/fastidio/dolore della gola o del torace. In aggiunta, possono essere associate disfunzioni dei nervi cranici, o si possono verificare eventi isolati come ptosi, diplopia, afonia/disfonia/raucedine, alcune volte descritta come paralisi delle corde vocali, sensazione anormale nella lingua o disartria, alcune volte descritta come afasia, nevralgia del trigemino/ dolore facciale/dolore agli occhi, diminuzione dell'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 nevrite ottica.

Esperienza post-marketing con frequenza non nota

Convulsioni

Disturbi del sistema immunitario

Incidenza per paziente (%), per grado

Oxaliplatino e 5-FU/AF	Metastatico	Adiuvante
85mg/m²		

Ogni due settimane	Tutti i gradi	Grado 3	Grado 4	Tutti i gradi	Grado 3	Grado 4
Reazioni allergiche/Allergia	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

4.9 Sovradosaggio

Non esistono antidoti noti per oxaliplatino. In caso di sovradosaggio ci si può aspettare un'esacerbazione degli effetti indesiderati. Si deve iniziare il monitoraggio dei parametri ematologici e somministrare un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri agenti antineoplastici, composti del platino

Codice ATC: L01XA 03

L'oxaliplatino è un farmaco antineoplastico, appartenente ad una nuova classe di composti del platino in cui l'atomo di platino forma un complesso con l'1,2-diamminocicloesano ("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 sia di citotossicità *in vitro* che di attività antitumorale *in vivo* in sistemi di modelli tumorali, compresi i modelli di cancro colonrettale umano. Inoltre, l'oxaliplatino dimostra attività, *in vitro* e *in vivo*, in vari modelli resistenti al cisplatino.

In vitro e *in vivo* è stata messa in evidenza un'azione citotossica sinergica in associazione con 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 dei legami intra- e inter-catene che portano a interruzione della sintesi del DNA, con conseguente attività citotossica e antitumorale.

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

- nel trattamento front-line, lo studio comparativo a due bracci di fase III EFC2962 ha randomizzato 420 pazienti, al trattamento con solo 5-FU/AF (LV5FU2, N=210) o con oxaliplatino in associazione

con 5-FU/AF (FOLFOX4, N=210)

- nei pazienti pretrattati, lo studio comparativo a due bracci di fase III EFC4584 ha randomizzato 821 pazienti refrattari all'associazione di irinotecan (CPT-11) + 5-FU/AF, al trattamento con i soli 5-FU/AF (LV5FU2, N=275), con oxaliplatino da solo (N=275) o con oxaliplatino in associazione con 5-FU/AF (FOLFOX4, N=271)

- infine lo studio non controllato di fase II EFC 2964 ha incluso i pazienti refrattari ai soli 5-FU/AF, che sono stati trattati con oxaliplatino in associazione con 5-FU/AF (FOLFOX4, N=57).

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

Tasso di risposta con FOLFOX4 versus LV5FU2

Tasso di risposta (%) (95% IC) da parere radiologico indipendente analisi ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino da solo
Trattamento Front-line EFC2962	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
Valutazione della risposta ogni 8 settimane	P=0,0001		
Pazienti pretrattati EFC4584 (refrattari a CPT-11 + 5-FU/AF)	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Valutazione della risposta ogni 6 settimane	P <0,0001		
Pazienti pretrattati EFC2964 (refrattari a 5-FU/AF) Valutazione della risposta ogni 12 settimane	NA*	23 (13-36)	NA*

* NA: Non Applicabile

Mediana della sopravvivenza libera da progressione (PFS)/mediana del tempo di progressione (TTP) FOLFOX4 versus LV5FU2

Mediana PFS/TTP, mesi (95% IC) da parere radiologico indipendente analisi ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino da solo
Trattamento Front-line EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
	P log rank = 0,0003		
Pazienti pretrattati EFC4584 (TTP)(refrattari a CPT-11 + 5-FU/AF)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	P log rank <0,0001		
Pazienti pretrattati EFC2964	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

(refrattari a 5-FU/AF)

* NA:Non applicabile

Mediana della sopravvivenza totale (OS) con FOLFOX4 versus LV5FU2

Mediana di OS, mesi (95% IC) analisi ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino da solo
Trattamento Front-line EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
P log rank = 0,12			
Pazienti pretrattati EFC4584 (refrattari a CPT-11 + 5-FU/AF)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
P log rank = 0,09			
Pazienti pretrattati EFC2964 (refrattari a 5-FU/AF)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

* NA:Non applicabile

Nei pazienti pretrattati (EFC4584), che prima del trattamento erano sintomatici, una percentuale più alta dei pazienti trattati con oxaliplatino/5-fluorouracile/acido folinico ha avuto un miglioramento significativo dei sintomi associati alla malattia in confronto a quelli trattati solo con 5-fluorouracile/acido folinico (27,7% vs. 14,6% p=0,0033).

Nei pazienti non pretrattati (EFC2962), non è stata trovata differenza statistica tra i due gruppi di trattamento per nessun aspetto riguardante la qualità della vita. Tuttavia, i punteggi della qualità della vita sono stati generalmente migliori nel gruppo di controllo per quanto riguarda lo stato complessivo di salute e di dolore e peggiori nel gruppo oxaliplatino per quanto riguarda nausea e vomito.

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

EFC 3313 sopravvivenza libera da malattia a 3 anni (analisi ITT)* nella popolazione totale

Gruppo di trattamento	LV5FU2	FOLFOX4
Percentuale di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni (95% IC)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Hazard ratio (95% IC)	0,76 (0,64-0,89)	
Stratified log rank test	P= 0,0008	

*mediana del follow up a 44,2 mesi (tutti i pazienti sono stati seguiti per almeno 3 anni)

Lo studio ha dimostrato un vantaggio totale significativo nella sopravvivenza libera da malattia a 3 anni con oxaliplatino in associazione a 5-FU/AF (FOLFOX4) rispetto ai soli 5-FU/AF (LV5FU2).

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

Stadio del paziente	Stadio II (Duke's B2)		Stadio III (Duke's C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Gruppo di trattamento	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Percentuale di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni (95% IC)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Hazard ratio (95% IC)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Log rank test	P= 0,151		P= 0,002	

*mediana del follow up a 44,2 mesi (tutti i pazienti sono stati seguiti per almeno 3 anni)

Sopravvivenza totale (analisi ITT):

Al momento dell'analisi della sopravvivenza libera dalla malattia a 3 anni, che era l'endpoint primario dello studio MOSAIC, l'85,1% dei pazienti era ancora in vita nel gruppo FOLFOX4 rispetto all'83,8% del gruppo LV5FU2. Questo si traduce in una riduzione generale del rischio di mortalità del 10% a favore di FOLFOX4 pur non raggiungendo una significatività statistica (hazard ratio =0,90).

I valori sono stati 92,2% vs 92,4% nella sottopopolazione di stadio II (B2 di Duke) (hazard ratio =1,01) e 80,4% vs 78,1% nella sottopopolazione di stadio III (C di Duke) (hazard ratio =0,87) rispettivamente per FOLFOX4 e LV5FU2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici dei singoli principi attivi non sono stati determinati.

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 130mg/m² di oxaliplatino, ogni 3 settimane per 1-5 cicli e oxaliplatino 85 mg/m² ogni 2 settimane per 1-3 cicli

Riassunto della stima dei parametri farmacocinetici del Platino nell'ultrafiltrato dopo dosi ripetute di Oxaliplatino 85 mg/m² Ogni Due Settimane o 130 mg/m² Ogni Tre Settimane

Dose	C _{max}	AUC ₀₋₄₈	AUC	t _{1/2} α	t _{1/2} β	t _{1/2} γ	V _{ss}	CL
	(µg/ml)	(µg/ml.h.)	(µg/ml.h.)	(h)	(h)	(h)	(l)	(L/h)
85 mg/m ² 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

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

Valori medi di AUC, V_{ss}, CL, and CLR₀₋₄₈ sono stati determinati Nel Ciclo 1

Valori di C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} and CL sono stati determinati tramite analisi non-compartimentale t_{1/2α}, t_{1/2β}, and t_{1/2γ} sono stati determinati tramite 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 ed 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.

La biotrasformazione in vitro è considerata essere il risultato di una degradazione non enzimatica, e non c'è prova di un metabolismo mediato dal citocromo P450 dell'anello diaminocicloesano (DACH).

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

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±2,18 l/h a 9,95±1,91 l/h nei soggetti con alterazione della funzionalità renale, associata a una diminuzione statisticamente significativa del volume di distribuzione da 330±40,9 a 241±36,1 litri. Non è stato studiato l'effetto della compromissione renale grave sulla clearance del platino

5.3 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, includono 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 DNA-lesivi, farmaci citotossici utilizzati nel trattamento antitumorale nell'uomo, ad eccezione degli effetti prodotti sul cuore. Gli effetti sul cuore sono stati osservati soltanto nel cane e comprendevano disturbi elettrofisiologici con fibrillazione ventricolare letale. La cardiotoxicità è considerata specifica per il cane, non solo perché è stata osservata 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 di ratto suggeriscono che i sintomi neurosensoriali acuti associati all'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 embrionofetale nei ratti. L'oxaliplatino è considerato un probabile agente tumorale, sebbene non siano stati condotti studi di cancerogenesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere associato con altri medicinali eccetto quelli menzionati nel paragrafo 6.6. L'oxaliplatino può essere co-somministrato con acido folinico (AF) tramite una cannula a Y.

Non associare con medicinali o soluzioni alcaline, in particolare 5-fluorouracile, preparazioni di acido folinico che contengono trometamolo come eccipiente e sali di trometamolo di altri principi attivi. I medicinali o le soluzioni alcaline influenzano in modo negativo la stabilità dell'oxaliplatino (vedere paragrafo 6.6).

Non ricostituire o diluire per l'infusione con soluzione fisiologica o con altre soluzioni che contengono cloruri (inclusi calcio, potassio o sodio cloruro).

Non miscelare con altri medicinali nella stessa sacca o nella stessa cannula di infusione (vedere paragrafo 6.6)

Non utilizzare apparecchiature contenenti alluminio.

6.3 Periodo di validità

Prodotto medicinale confezionato per la vendita:

4 anni

Soluzione ricostituita nel flaconcino originale:

La soluzione ricostituita deve essere diluita immediatamente.

Preparazione per infusione:

È stato dimostrato che, nelle condizioni correnti di utilizzo, la stabilità chimica e fisica è di 24 ore da 2 a 8°C. Da un punto di vista microbiologico la preparazione 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 dovrebbero superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni controllate e validate di asepsi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prodotto medicinale confezionato per la vendita:

Questo medicinale non richiede nessuna precauzione particolare per la conservazione.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro (tipo I) con chiusure di gomma bromobutilica e tappo metallico (alluminio) con disco di polipropilene.

Il flaconcino sarà confezionato con o senza una plastica protettiva di rivestimento.

Confezioni:

Flaconcino 1 x 50 mg

Flaconcino 1 x 100 mg

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Come per altri composti potenzialmente tossici, deve essere esercitata cautela nel maneggiare e nel preparare la soluzione di oxaliplatino.

Istruzioni per la manipolazione

La manipolazione di questo agente citotossico da parte del personale medico richiede un insieme di precauzioni per garantire la protezione di chi compie la manipolazione e dei collaboratori.

La preparazione di soluzioni iniettabili di agenti citotossici deve essere eseguita da personale specializzato che conosca i medicinali utilizzati, in modo da garantire l'integrità del medicinale, la protezione dell'ambiente e in particolare la protezione del personale che manipola il medicinale, in accordo con la politica dell'ospedale. Ciò richiede l'allestimento di un'area riservata a questo scopo. È proibito fumare, mangiare o bere in quest'area.

Al personale devono essere forniti materiali adatti alla manipolazione, camici a maniche lunghe, maschere di protezione, copricapo, occhiali di protezione, guanti sterili monouso, tappetini di protezione per l'area di lavoro, contenitori e sacchetti di raccolta per i rifiuti.

Gli escrementi e il vomito devono essere maneggiati con precauzione.

Le donne in gravidanza devono essere avvertite di evitare di maneggiare i farmaci citotossici.

Tutti i contenitori aperti devono essere trattati con le stesse precauzioni e considerati come rifiuti contaminati. I rifiuti contaminati devono essere inceneriti in contenitori rigidi opportunamente etichettati. Vedere oltre il sottoparagrafo "Smaltimento dei rifiuti".

Se la polvere di oxaliplatino, la soluzione ricostituita o la soluzione per l'infusione, dovessero venire in contatto con la pelle, lavarsi immediatamente e a fondo con acqua.

Se la polvere di oxaliplatino, la soluzione ricostituita o la soluzione per l'infusione, dovessero venire in contatto con le mucose, lavarsi immediatamente e a fondo con acqua.

Speciali precauzioni per la somministrazione

- NON utilizzare materiale per iniezione contenente alluminio
- NON somministrare il prodotto non diluito
- Deve essere utilizzato come diluente solo con glucosio 5% (50 mg/ml) soluzione per infusione. NON ricostituire o diluire per l'infusione con sodio cloruro o soluzioni contenenti cloruri
- NON miscelare con altri medicinali nella stessa sacca di infusione o somministrare contemporaneamente nella stessa cannula di infusione.
- NON miscelare con medicinali alcalini o soluzioni, in particolare 5 fluorouracile, preparazioni di acido folinico contenenti trometamolo come eccipiente e sali di trometamolo di altri principi attivi. I medicinali alcalini o le soluzioni influenzano negativamente la stabilità dell'oxaliplatino.

Istruzioni per l'uso con Acido folinico (AF) (come calcio folinato o disodio folinato)

L'infusione endovenosa di 85 mg/m² in 250 o 500 ml di glucosio 5% (50 mg/ml) soluzione viene somministrata contemporaneamente all'infusione endovenosa di acido folinico (AF) in glucosio 5% soluzione, in 2-6 ore, utilizzando una cannula a Y posizionata immediatamente prima del sito di infusione.

Questi due medicinali **non** devono essere associati nella stessa sacca di infusione. L'acido folinico (AF) non deve contenere trometamolo come eccipiente e deve essere diluito utilizzando glucosio 5% soluzione, mai in una soluzione alcalina o in soluzioni contenenti sodio cloruro o cloruri.

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

L'oxaliplatino deve essere sempre somministrato prima delle fluoropirimidine - per es. fluorouracile (5 FU)

Dopo la somministrazione di oxaliplatino, lavare la cannula e poi somministrare 5 fluorouracile (5FU).

Per informazioni aggiuntive sui medicinali associati con l'oxaliplatino, vedere il corrispondente riassunto delle caratteristiche del prodotto del produttore.

Qualsiasi soluzione ricostituita che mostri prova di precipitazione non deve essere utilizzata e deve essere distrutta conformemente alle procedure legali di smaltimento dei rifiuti tossici.

Ricostituzione della soluzione

Per ricostituire la soluzione, devono essere utilizzati acqua per preparazioni iniettabili o glucosio 5% soluzione:

- Per un flaconcino da 50 mg: aggiungere 10 ml di solvente per ottenere una concentrazione di 5 mg/ml di oxaliplatino

- Per un flaconcino da 100 mg: aggiungere 20 ml di solvente per ottenere una concentrazione di 5mg/ml di oxaliplatino

Da utilizzare solo con i diluenti consigliati.

Le soluzioni ricostituite devono essere diluite immediatamente con una glucosio 5% soluzione.

Esaminare visivamente prima dell'uso. Devono essere utilizzate solo soluzioni limpide prive di granuli.

Il medicinale è da usarsi una sola volta. Tutte le soluzioni non utilizzate devono essere gettate.

Diluizione per infusione endovenosa

Prelevare la quantità richiesta di soluzione ricostituita dalla/dai flaconcino/i, quindi diluire con 250-500 ml di glucosio 5% soluzione per avere una concentrazione di oxaliplatino tra non meno di 0,2 mg/ml e 0,7 mg/ml. L'intervallo di concentrazione per il quale è stata dimostrata la stabilità chimico-fisica di oxaliplatino è da 0,2 mg/ml a 0,7 mg/ml.

Somministrare tramite infusione endovenosa.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore tra 2 °C e 8 °C. Da un punto di vista microbiologico la preparazione 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.

Esaminare visivamente prima dell'uso. Devono essere utilizzate solo soluzioni limpide prive di granuli.

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

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

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

Infusione

La somministrazione di oxaliplatino non richiede preidratazione.

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

Smaltimento dei rifiuti

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AUROBINDO PHARMA (ITALIA) – Via San Giuseppe 102 – 21047 Saronno (Varese)

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

5 mg/ml polvere per soluzione per infusione 1 flaconcino in vetro da 50 mg AIC n. 038248011/M (in base 10) 14H7LC (in base 32)

5 mg/ml polvere per soluzione per infusione 1 flaconcino in vetro da 100 mg AIC n. 038248023/M (in base 10) 14H7LR (in base 32)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione n° 837/2008 - Gazzetta Ufficiale n. 99 del 28/04/2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO