

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO (RCP)

Agenzia Italiana del Farmaco

IT-SPC Oxaliplatino SUN Pharmaceutical-V008

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oxaliplatino Sun Pharmaceutical Industries Europe 5 mg/ml, polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

50 mg di Oxaliplatino in un flaconcino da 30 ml.

Ogni flaconcino contiene 50 mg di Oxaliplatino da ricostituire in 10 ml di solvente.

100 mg di Oxaliplatino in un flaconcino da 30 ml.

Ogni flaconcino contiene 100 mg di Oxaliplatino da ricostituire in 20 ml di solvente.

1 ml di soluzione ricostituita contiene 5 mg di Oxaliplatino.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere bianca per soluzione per infusione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Oxaliplatino in associazione con 5-fluorouracile (5-FU) e acido folinico (AF) è indicato nei seguenti casi:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le soluzioni iniettabili di agenti citotossici devono essere preparate da specialisti esperti a conoscenza del medicinale impiegato, in condizioni che garantiscano l'integrità del medicinale, la tutela dell'ambiente ed in particolare la tutela del personale che manipola i medicinali, in conformità alle politiche ospedaliere. Necessita di un'area di preparazione riservata allo scopo. È vietato fumare, mangiare o bere in quest'area.

SOLO PER PAZIENTI ADULTI

La dose di oxaliplatino raccomandata nella terapia adiuvante è pari a 85 mg/m² somministrati per via endovenosa ogni due settimane per 12 cicli di trattamento (6 mesi).

La dose di oxaliplatino raccomandata nel trattamento del cancro metastatico del colon-retto è pari a 85 mg/m² somministrati per via endovenosa ogni 2 settimane.

Il dosaggio dovrà essere aggiustato secondo la tollerabilità (vedere paragrafo 4.4).

IT-SPC Oxaliplatino SUN Pharmaceutical-V008

L'oxaliplatino deve essere sempre somministrato prima delle fluoropirimidine, ossia 5-fluorouracile.

L'oxaliplatino viene somministrato mediante infusione endovenosa di 2-6 ore in 250-500 ml di soluzione di glucosio al 5% per ottenere una concentrazione inclusa tra 0.2 mg/ml e 0.70 mg/ml; 0.70 mg/ml è la concentrazione più elevata raggiunta nella pratica clinica per una dose di oxaliplatino di 85 mg/m².

L'oxaliplatino è stato usato principalmente in associazione a regimi di trattamento a base dell'infusione continua di 5-fluorouracile. Nel trattamento bisettimanale, sono stati adottati regimi a base di 5-fluorouracile in bolo e infusione continua.

Gruppi speciali di pazienti

Compromissione renale:

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

Nei pazienti con compromissione renale moderata, il trattamento può essere iniziato alla dose normalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Non è necessario nessun aggiustamento della dose nei pazienti con disfunzione renale lieve.

Insufficienza epatica:

In uno studio di fase I che comprendeva pazienti affetti da vari livelli di insufficienza epatica, la frequenza e la gravità dei disturbi epato-biliari è sembrata essere correlata a malattia progressiva e ad esami alterati della funzionalità epatica basale. Nel corso dello studio clinico non è stato effettuato nessun aggiustamento della dose nei pazienti con test anomali della funzionalità epatica.

Pazienti anziani:

Non è stato osservato nessun aumento di tossicità grave nella somministrazione di oxaliplatino da solo o in associazione con 5-fluorouracile in pazienti di età superiore a 65 anni. Di conseguenza, non è richiesto nessun aggiustamento specifico della dose per i pazienti anziani.

Pazienti in età pediatrica:

Non esiste nessuna indicazione relativa all'uso di oxaliplatino nei bambini. L'efficacia di oxaliplatino da solo nella popolazione pediatrica con tumori solidi non è stata definita (vedere paragrafo 5.1).

Metodo di somministrazione

L'oxaliplatino viene somministrato per infusione endovenosa.

La somministrazione di oxaliplatino non richiede iperidratazione del paziente.

L'oxaliplatino diluito in 250-500 ml di soluzione di glucosio al 5% per ottenere una concentrazione non inferiore a 0,2 mg/ml deve essere infuso mediante un catetere venoso centrale o attraverso una vena periferica nel corso di 2-6 ore.

L'infusione di oxaliplatino deve sempre precedere la somministrazione di 5-fluorouracile.

Istruzioni per l'uso:

L'Oxaliplatino deve essere diluito prima dell'uso. Per diluire la concentrazione per la soluzione per infusione usare come diluente solo glucosio al 5% (vedere paragrafo 6.6).

In caso di stravasamento, interrompere immediatamente la somministrazione.

4.3 Controindicazioni

L'oxaliplatino è controindicato nei pazienti

- con anamnesi di ipersensibilità all'oxaliplatino o agli eccipienti del medicinale;
- che allattano al seno;
- con mielosoppressione precedente all'inizio del primo ciclo di trattamento, come evidenziato dalla conta al basale dei neutrofili $<2 \times 10^9/l$ e/o delle piastrine $<100 \times 10^9/l$;
- affetti da neuropatia periferica sensibile con insufficienza funzionale prima del primo ciclo di trattamento;
- con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'oxaliplatino deve essere usato unicamente in reparti specializzati in oncologia e deve essere somministrato sotto la supervisione di un oncologo esperto.

A seguito delle limitate informazioni sulla sicurezza nei pazienti con funzione renale moderatamente compromessa, la somministrazione del farmaco deve essere presa in considerazione solo dopo attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio per il paziente. In questa situazione, la funzionalità renale dovrà essere attentamente monitorata e la dose regolata sulla base della tossicità.

Pazienti con anamnesi di reazione allergica ai composti del platino dovranno essere monitorati per la comparsa di sintomi allergici. In caso di reazione anafilattoide all'oxaliplatino, interrompere immediatamente l'infusione ed iniziare un idoneo trattamento sintomatico. È controindicato il reimpiego di oxaliplatino.

In caso di stravasamento di oxaliplatino, interrompere immediatamente l'infusione e iniziare un normale trattamento sintomatico locale.

Monitorare attentamente la tossicità neurologica dell'oxaliplatino, specialmente se somministrato insieme ad altri medicinali con tossicità neurologica specifica.

Effettuare un esame neurologico prima di ogni somministrazione e quindi periodicamente.

Per i pazienti che sviluppano disestesia laringo-faringea acuta (vedere paragrafo 4.8), nel corso o entro le ore successive l'infusione della durata di 2 ore, somministrare la successiva infusione di oxaliplatino in 6 ore.

In caso di sintomi neurologici (parestesia, disestesia), i seguenti aggiustamenti della dose raccomandata di oxaliplatino dovranno basarsi sulla durata e la gravità di questi sintomi:

IT-SPC Oxaliplatino SUN Pharmaceutical-V008

- se i sintomi durano più a lungo di sette giorni e sono fastidiosi, la successiva dose di oxaliplatino dovrà essere ridotta da 85 a 65 mg/m² (condizioni di metastasi) oppure 75 mg/m² (condizioni di terapia adiuvante);
- se la parestesia senza compromissione funzionale persiste fino al successivo ciclo di trattamento, la dose successiva di oxaliplatino deve essere ridotta da 85 a 65 mg/m² (condizioni di metastasi) oppure 75 mg/m² (condizioni di terapia adiuvante);
- se la parestesia **con** compromissione funzionale persiste fino al successivo ciclo di trattamento, interrompere la somministrazione di oxaliplatino;
- se questi sintomi migliorano dopo l'interruzione della terapia con oxaliplatino, considerare la ripresa del trattamento.

I pazienti devono essere informati circa la possibilità di comparsa di sintomi persistenti di neuropatia sensoria periferica dopo la fine del trattamento. Parestesie moderate localizzate o parestesie che possono influire sulle attività funzionali possono persistere fino a 3 anni dopo l'interruzione del trattamento in condizioni di terapia adiuvante.

La tossicità gastrointestinale, che si manifesta con nausea e vomito, giustifica una terapia anti-emetica profilattica e/o terapeutica (vedere paragrafo 4.8).

Disidratazione, ileo paralitico, ostruzione intestinale, ipopotassiemia, acidosi metabolica e insufficienza renale possono essere provocati da grave diarrea/emesi, soprattutto con l'associazione oxaliplatino/5-fluorouracile.

In caso di tossicità ematologica (neutrofili < 1,5x10⁹/l o piastrine < 50x10⁹/l), rinviare la somministrazione del successivo ciclo di terapia fino a che i valori dei test ematologici abbiano raggiunto nuovamente valori accettabili. Una conta ematica completa, con differenziale dei globuli bianchi, dovrà essere effettuata prima di iniziare la terapia e prima di ogni ciclo successivo.

I pazienti dovranno essere adeguatamente informati sul rischio di diarrea/emesi, mucosite/stomatite e neutropenia dopo somministrazione di oxaliplatino e 5-fluorouracile; in tal modo, essi potranno contattare con urgenza il proprio medico per una cura adeguata. In caso di mucosite/stomatite con o senza neutropenia, il trattamento successivo dovrà essere rinviato fino a che la mucosite/stomatite siano tornate di grado 1 o inferiore e/o fino a che la conta dei neutrofili sia pari a 1.5 x 10⁹/l.

Per l'associazione di oxaliplatino con 5-fluorouracile (con o senza acido folinico), adeguare le dosi come sempre in caso di tossicità associata a 5-fluorouracile.

In caso di diarrea di grado 4, neutropenia di grado 3-4 (neutrofili < 1,0x10⁹/l), trombopenia di grado 3-4 (piastrine < 50x10⁹/l), ridurre la dose di oxaliplatino da 85 a 65 mg/m² (condizioni di metastasi) oppure 75 mg/m² (in terapia adiuvante), oltre a ridurre la dose di 5-fluorouracile.

In caso di inspiegabili sintomi respiratori, quali tosse secca, dispnea, crepitii o infiltrati polmonari definiti radiologicamente, interrompere l'oxaliplatino finché ulteriori indagini a livello polmonare non escludano una malattia polmonare interstiziale (vedere paragrafo 4.8).

In caso di risultati anormali dei test di funzionalità epatica o di ipertensione portale che non derivano chiaramente da metastasi epatiche, valutare la possibilità di casi molto rari di disturbi vascolari epatici indotti dal farmaco.

Per l'uso del farmaco in gravidanza, vedere paragrafo 4.6.

Negli studi preclinici con l'oxaliplatino sono stati osservati effetti genotossici. Di conseguenza, si consiglia ai pazienti maschi trattati con oxaliplatino di non generare un figlio nel corso del trattamento e fino a 6 mesi dopo la fine dello stesso e di cercare consigli sulla conservazione dello sperma prima del trattamento, poiché l'oxaliplatino può avere un effetto negativo irreversibile sulla fertilità.

Pazienti donne non devono iniziare una gravidanza nel corso del trattamento con oxaliplatino e devono usare un efficace metodo contraccettivo (vedere paragrafo 4.6).

IT-SPC Oxaliplatino SUN Pharmaceutical-V008

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nei pazienti trattati con una singola dose da 85 mg/m² di oxaliplatino, immediatamente prima della somministrazione di 5-fluorouracile, non è stata osservata alcuna alterazione nel livello di esposizione a 5-fluorouracile. Con i seguenti agenti, non è stato osservato in vitro alcuno spostamento del legame dell'oxaliplatino con le proteine plasmatiche: eritromicina, salicilati, granisetron, paclitaxel e sodio valproato.

4.6 Gravidanza e allattamento

Fino ad oggi non sono disponibili informazioni sulla sicurezza d'impiego del farmaco in gravidanza. Negli studi su animali sono stati osservati casi di tossicità riproduttiva. Di conseguenza, l'oxaliplatino non è raccomandato in gravidanza e nelle donne in età fertile che non facciano uso di misure contraccettive.

L'uso dell'oxaliplatino deve essere preso in considerazione solo dopo attenta valutazione con il paziente del rischio per il feto e dopo aver ottenuto il consenso del paziente stesso.

Idonee misure contraccettive sono necessarie nel corso e dopo la fine del trattamento, per 4 mesi nelle donne e per 6 mesi negli uomini.

Non è stata studiata la secrezione del medicinale nel latte materno. L'allattamento al seno è controindicato nel corso della terapia con oxaliplatino.

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

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti del farmaco sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, il trattamento con oxaliplatino provoca un maggior rischio di vertigini, nausea e vomito, nonché di altri sintomi neurologici che influiscono sull'andatura e sull'equilibrio e che possono influire in modo lieve o moderato 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/FA) si sono avuti a livello gastrointestinale (diarrea, nausea, vomito e mucosite), ematologico (neutropenia, trombocitopenia) e neurologico (neuropatia sensoria periferica acuta e dose cumulativa).

Nell'insieme, questi eventi avversi sono stati più frequenti e gravi con l'associazione di oxaliplatino e 5-FU/FA piuttosto che con 5-FU/FA da solo. I livelli di frequenza riportati nella tabella seguente traggono origine da studi clinici in condizioni di metastasi e di trattamento adiuvante (con 416 e 1108 pazienti rispettivamente nei bracci di trattamento con oxaliplatino + 5-FU/FA) e dall'esperienza successiva alla commercializzazione.

I livelli di frequenza degli effetti indesiderati sono definiti in base alla seguente convenzione: molto comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1000, 1/100), raro (>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 riportati dopo la tabella.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni *	Infezione	Rinite Infezione delle vie respiratorie superiori Neutropenia		

IT-SPC Oxaliplatino SUN Pharmaceutical-V008

		febbrile/sepsi neutropenica		
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 Iperglicemia Ipotassiemia Iposodiemia	Disidratazione	Acidosi metabolica	
Disturbi psichiatrici		Depressione Insonnia	Nervosismo	
Patologie del sistema nervoso*-	Neuropatia sensoria periferica Disturbi del sensorio Disgeusia Cefalea	Capogiri Neurite motoria Meningite		Disartria
Patologie dell'occhio		Congiuntivite Disturbi della vista		Riduzione transitoria dell'acutezza visiva Disturbi del campo visivo Neurite ottica
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Ototossicità	Sordità
Patologie vascolari	Epistassi	Emorragia Vampate Ematuria Trombosi venosa profonda Embolia polmonare Emorragia rettale		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea Tosse	- Singhiozzo - Dolore toracico		Malattia polmonare interstiziale Fibrosi polmonare**
Patologie gastrointestinali*	Nausea Diarrea Vomito Stomatite /Mucosite Dolore addominale Stipsi	Dispepsia Reflusso gastroesofageo	Ileo Ostruzione intestinale	Colite, inclusa diarrea da <i>clostridium difficile</i>
Patologie della cute	Disturbi della pelle	Esfoliazione		

IT-SPC Oxaliplatino SUN Pharmaceutical-V008

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	della pelle (ossia sindrome mano piede) Eruzione eritematosa Eruzione cutanea Iperidrosi Disturbi delle unghie		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore alla schiena	Artralgia Dolore osseo		
Patologie renali e urinarie		Disuria Anomalie nella frequenza della minzione		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza Febbre++ Astenia Dolore Reazione al sito di iniezione+++			
Esami diagnostici	- Aumento degli enzimi epatici - Aumento della fosfatasi alcalina ematica - Aumento della bilirubina ematica - Aumento della lattato-deidrogenasi ematica - Aumento di peso (in condizioni di terapia adiuvante)	Aumenti della creatinina ematica Perdita di peso (in condizioni di metastasi)		

**Vedere i dettagli di seguito riportati*

*** Vedere paragrafo 4.4.*

+ Reazioni allergiche comuni, quali eruzione cutanea (in particolare orticaria), congiuntivite, rinite. Reazioni anafilattiche comuni, tra cui broncospasmo, angioedema, ipotensione e shock anafilattico.

++ Molto comune febbre, rigor (tremori), derivanti dal meccanismo infettivo (con o senza neutropenia febbrile) o dal meccanismo immunologico.

+++ Sono state segnalate reazioni al sito d'iniezione, tra cui dolore locale, arrossamento, gonfiore e trombosi. Uno stravasamento può provocare dolore e infiammazione locale che possono essere gravi e condurre a complicanze, tra cui necrosi, soprattutto se l'oxaliplatino viene infuso attraverso una vena periferica (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi epatobiliari

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

Sindrome da ostruzione sinusoidale del fegato, nota anche come malattia veno-occlusiva del fegato, o manifestazioni patologiche correlate a questi disturbi epatici, tra cui, peliosi epatica, iperplasia rigenerativa nodulare, fibrosi perisinusoidale. Manifestazioni cliniche possono essere ipertensione portale e/o aumento delle transaminasi.

IT-SPC Oxaliplatino SUN Pharmaceutical-V008

Disturbi renali e delle vie urinarie

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

Nefropatia tubulo-interstiziale acuta che provoca insufficienza renale acuta.

Tossicità ematologica

Incidenza per paziente (%), per grado

Oxaliplatino e 5-FU/FA	Condizione di metastasi			Condizione di terapia adiuvante		
	Tutti i gradi	Gr 3	Gr 4	Tutti i gradi	Gr 3	Gr 4
85 mg/m² 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

Tossicità digestiva

Incidenza per paziente (%), per grado

Oxaliplatino e 5-FU/FA	Condizione di metastasi			Condizione di terapia adiuvante		
	Tutti i gradi	Gr 3	Gr 4	Tutti i gradi	Gr 3	Gr 4
85 mg/m² ogni 2 settimane						
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 forti agenti antiemetici.

Disidratazione, ileo paralitico, ostruzione intestinale, ipopotassiemia, acidosi metabolica e insufficienza renale possono essere provocati da grave diarrea/emesi, soprattutto con l'associazione di oxaliplatino e 5-fluorouracile (vedere paragrafo 4.4).

Sistema nervoso:

La tossicità dose-limitante dell'oxaliplatino è neurologica. Essa comporta una neuropatia periferica sensoria, caratterizzata da disestesia e/o parestesia delle estremità con o senza crampi, spesso scatenati dal freddo. Questi sintomi compaiono in fino al 95% dei pazienti trattati. La durata di questi sintomi, che regrediscono solitamente nel corso del trattamento, si allunga con il numero dei cicli di trattamento.

La comparsa di dolore e/o disturbi funzionali sono indicazioni, a seconda della durata dei sintomi, per un aggiustamento della dose o interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Questi disturbi funzionali comprendono difficoltà nell'effettuare movimenti delicati e sono una possibile conseguenza di un danno del sensorio. 850 mg/m² (10 cicli) è circa pari al 10% e 20% di una dose cumulativa di 1020 mg/m² (12 cicli).

Nella maggior parte dei casi, i segni e sintomi neurologici migliorano o si risolvono completamente all'interruzione del trattamento. Nelle condizioni di terapia adiuvante del cancro del colon, 6 mesi dopo l'interruzione della terapia, l'87% dei pazienti presentava lievi sintomi o nessun sintomo. Dopo fino a 3 anni di follow-up, circa il 3% dei pazienti presentava parestesie localizzate persistenti di intensità moderata (2,3%) oppure parestesie che potevano interferire con le attività funzionali (0,5%).

IT-SPC Oxaliplatino SUN Pharmaceutical-V008

Sono state segnalate manifestazioni neurosensoriali (vedere paragrafo 5.3). Iniziano entro alcune ore dalla somministrazione del farmaco e spesso si manifestano dopo esposizione al freddo. Si manifestano di solito come parestesia transitoria, disestesia e ipoestesia. In 1%-2% dei pazienti compare una sindrome acuta di disestesia faringo-laringea, caratterizzata da sensazioni soggettive di disfagia o dispnea/sensazione di soffocamento, senza evidenza oggettiva di insufficienza respiratoria (assenza di cianosi o ipossia) o di laringospasmo o broncospasmo (assenza di stridore o sibilo); sono state osservate anche sensazioni anormali a carico della lingua, disartria e sensazione di pressione toracica. Sebbene in questi casi siano stati somministrati antiistaminici e broncodilatatori, i sintomi sono rapidamente reversibili anche in assenza di trattamento. Il prolungamento dell'infusione aiuta a ridurre l'incidenza di questa sindrome (vedere paragrafo 4.4). Altri sintomi osservati occasionalmente comprendono spasmo delle mascelle/spasmi muscolari/contrazioni muscolari involontarie/contrazioni muscolari/mioclono, disturbi della coordinazione. Inoltre possono associarsi disfunzioni dei nervi cranici o comparire come eventi isolati, come ptosi, diplopia, afonia/disfonia/raucedine, talvolta descritti come paralisi delle corde vocali, sensazioni anormali a carico della lingua o disartria, talvolta descritta come afasia, nevralgia del trigemino/dolore al volto/dolore agli occhi, riduzione dell'acuità visiva, disturbi del campo visivo.

Nel corso del trattamento con oxaliplatino, sono stati riferiti altri sintomi neurologici, quali perdita del riflesso profondo del tendine e segni di Lhermitte. Sono stati segnalati casi isolati di neurite ottica.

Reazioni allergiche:

Incidenza per paziente (%), per grado

Oxaliplatino e 5-FU/FA	Condizione di metastasi			Condizione di terapia adiuvante		
	Tutti i gradi	Gr 3	Gr 4	Tutti i gradi	Gr 3	Gr 4
85 mg/m ² ogni 2 settimane	9.1	1	<1	10.3	2.3	0.6
Reazioni allergiche/allergia						

4.9 Sovradosaggio

Per l'oxaliplatino non è noto alcun antidoto. In caso di sovradosaggio, è possibile prevedere un peggioramento degli eventi avversi. Si deve iniziare il monitoraggio dei parametri ematologici e si deve somministrare un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, composti del platino

Codice ATC: L01XA 03

L'oxaliplatino è un medicinale antineoplastico appartenente ad una nuova classe di composti a base di platino, nei quali l'atomo di platino forma un complesso con 1,2-diaminocicloesano ("DACH") e un gruppo ossalato.

L'oxaliplatino è un enantiomero singolo, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cicloesano-1,2-diamine-kN, kN'] [etanodioato(2-)-kO¹, kO²] platino. L'oxaliplatino presenta un ampio spettro di attività citotossica *in vitro* e antitumorale *in vivo*, in una varietà di sistemi di modello tumorale, tra cui i modelli di cancro del colon-retto nell'uomo. Inoltre l'oxaliplatino presenta attività *in vitro* e *in vivo* in diversi modelli resistenti al cisplatino.

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

Sebbene non completamente chiariti, alcuni studi sul meccanismo d'azione dell'oxaliplatino mostrano che gli acqua-derivati risultanti dalla biotrasformazione dell'oxaliplatino interagiscono con il DNA a formare legami crociati tra e internamente i filamenti, provocando una rottura della sintesi del DNA e

IT-SPC Oxaliplatino SUN Pharmaceutical-V008

producendo effetti citotossici ed antitumorali. Nei pazienti con cancro metastatico del colon-retto, l'efficacia dell'associazione di oxaliplatino (dose da 85 mg/m² ripetuta ogni due settimane) e 5-fluorouracile/acido folinico(5-FU/FA) viene illustrata in tre studi clinici:

- nel trattamento di prima linea, lo studio comparativo randomizzato di fase III EFC2962 a 2 bracci su 420 pazienti trattati con 5-FU/FA da solo (LV5FU2, N=210) o trattati con l'associazione di oxaliplatino e 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210);

- in pazienti pretrattati, lo studio comparativo a 3 bracci randomizzato di fase III EFC4584 su 821 pazienti refrattari a irinotecan (CPT-11) + 5-FU/FA a trattamento con 5-FU/FA da solo (LV5FU2, N=275), oxaliplatino da solo (N=275), o con l'associazione di oxaliplatino e 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271);

- Infine, lo studio non controllato di fase II EFC2964 ha incluso pazienti refrattari a 5-FU/FA da solo, trattati con l'associazione di oxaliplatino e 5-FU/FA (FOLFOX4, N=57). I due studi clinici randomizzati, EFC2962 per la terapia di prima linea e EFC4584 per pazienti pretrattati, hanno dimostrato una percentuale di risposta significativamente più elevata ed un rapporto più prolungato tra la sopravvivenza priva di progressione della malattia (PFS) e il tempo di comparsa di progressione della malattia (TTP), rispetto al trattamento con 5-FU/FA da solo. Nello studio EFC4584 effettuato su pazienti pretrattati e refrattari al trattamento, la differenza della sopravvivenza globale media (OS) tra l'associazione di oxaliplatino e 5-FU/FA non ha raggiunto significatività statistica.

Percentuale di risposta con FOLFOX4 versus LV5FU2

Percentuale di risposta, % (95% IC) analisi radiologica indipendente ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino come agente singolo
Trattamento di prima linea EFC2962	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
Valutazione della risposta ogni 8 settimane	Valore P = 0,0001		
Pazienti pretrattati EFC4584 (refrattari a CPT-11 + 5-FU/FA)	0.7 (0,0-2,7)	11.1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Valutazione della risposta ogni 6 settimane	P value < 0.0001		
Pazienti pretrattati EFC2964	NA*	23	NA*
(refrattari a 5-FU/FA)		(13-36)	
Valutazione della risposta ogni 12 settimane			

* NA : Non applicabile

Sopravvivenza mediana priva di progressione (PFS) / Tempo mediano alla comparsa di progressione (TTP) FOLFOX4 versus LV5FU2

PFS/TTP mediano Mesi (95% IC) analisi radiologica indipendente ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino come agente singolo
Trattamento di prima linea EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
Valutazione della risposta ogni 8 settimane	Valore di P al log-rank = 0,0003		
Pazienti pretrattati EFC4584 (TTP) (refrattari a CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Valore di P al log-rank < 0,0001		

IT-SPC Oxaliplatino SUN Pharmaceutical-V008

Pazienti pretrattati			
EFC2964	NA*	5,1	NA*
(refrattari a 5-FU/FA)		(9,3-12,8)	

*NA : Non applicabile

Sopravvivenza globale mediana (OS) con FOLFOX4 versus LV5FU2

OS mediana Mesi (95% IC)	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino come agente singolo
Analisi ITT			
Trattamento di prima linea EFC2962 (PFS)	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
Valutazione della risposta ogni 8 settimane	Valore di P al log-rank = 0,12		
Pazienti pretrattati EFC4584 (TTP) (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)
	Valore di P al log-rank = 0,09		
Pazienti pretrattati			
EFC2964	NA*	10,8	NA*
(refrattari a 5-FU/FA)		(9,3-12,8)	

*NA : Non applicabile

Nei pazienti pretrattati (EFC4584), sintomatici al basale, la maggior parte di quelli trattati con oxaliplatino e 5-FU/FA hanno avuto un miglioramento significativo dei sintomi correlati alla malattia rispetto ai pazienti trattati con 5-FU/FA da solo (27,7% vs 14,6% p = 0,0033).

Nei pazienti non pretrattati (EFC2962), non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento per quanto concerne i dati relativi alla qualità di vita. Tuttavia, il punteggio relativo alla qualità di vita è stato generalmente migliore nel braccio di controllo per la misurazione dello stato globale di salute ed il dolore e peggiore nel braccio trattato con oxaliplatino per nausea e vomito. Nel trattamento adiuvante, lo studio comparativo di fase III MOSAÏC (EFC3313) randomizzato su 2246 pazienti (899 con stadio II/Duke B2 e 1347 con stadio III/Duke C) dopo la completa resezione del tumore primario al colon a trattamento con 5-FU/FA da solo (LV5FU2, N=1123 (B2/C = 448/675) o a trattamento di associazione con oxaliplatino e 5-FU/FA (FOLFOX4, N=1123 (B2/C) = 451/672).

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

Braccio di trattamento	LV5FU2	FOLFOX4
FOLFOX4		
Percentuale della sopravvivenza priva da malattia a 3 anni (95% IC)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Percentuale di rischio (95% IC) 0,76 (0,64-0,89)	0,76 (0,64-0,89)	
Log rank test stratificato	P=0,0008	

* follow-up mediano 44.2 mesi (tutti i pazienti sono stati seguiti per almeno 3 anni)

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

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

Stadio della malattia	Stadio II (Duke B2)	Stadio III (Duke C)
-----------------------	---------------------	---------------------

IT-SPC Oxaliplatino SUN Pharmaceutical-V008

Braccio di trattamento	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Percentuale della malattia a 3 anni	84,3	87,4	65.8	72.8
Sopravvivenza priva da malattia	(80,9-87,7)	(84,3-90,5)	(62.2-69.5)	(69.4-76.2)
(95% IC)				
Percentuale di rischio (95% IC)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62 – 0,90)	
Log-rank test	P=0,151		P=0,002	

* follow-up mediano 44,2 mesi (tutti i pazienti sono stati seguiti per almeno 3 anni)

Sopravvivenza globale (analisi ITT) :

Al momento dell'analisi di sopravvivenza priva da malattia a 3 anni – endpoint primario dello studio MOSAIC, l'85,1% dei pazienti del braccio FOLFOX4 era ancora vivo rispetto all'83,8% del braccio LV5FU2. Ciò si è tradotto in una riduzione globale del rischio di mortalità pari al 10% in favore di FOLFOX4, che non ha raggiunto significatività statistica (percentuale di rischio = 0,90). Le cifre erano 92,2% rispetto a 92,4% nella sottopopolazione con stadio di malattia II (Duke B2) (percentuale di rischio = 1,01) e 80,4% rispetto a 78,1% nella sottopopolazione con stadio di malattia III (Duke C) (percentuale di rischio = 0,87), rispettivamente per FOLFOX4 e LV5FU2.

L'oxaliplatino come agente singolo è stato valutato nella popolazione pediatrica in 2 studi di fase I (69 pazienti) e in 2 studi di fase II (90 pazienti). Sono stati trattati in totale 159 pazienti pediatrici (età compresa tra 7 e 22 mesi), affetti da tumori solidi. L'efficacia dell'oxaliplatino come agente singolo non è stata definita nella popolazione pediatrica trattata. Non sono state effettuate ulteriori analisi in entrambi gli studi di fase II per mancanza di risposta del tumore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dei singoli composti attivi non è stata definita. La farmacocinetica del platino in ultrafiltrato, che rappresenta una miscela di tutte le speci di platino non legate, attive ed inattive, dopo infusione di due ore con oxaliplatino 130 mg/m² ogni tre settimane per 1-5 cicli e con oxaliplatino 85 mg/m² ogni due settimane per 1-3 cicli è la seguente:

Riassunto delle stime dei parametri farmacocinetici di platino in ultrafiltrato dopo dosi multiple di oxaliplatino 85 mg/m² ogni due settimane o 130 mg/m² ogni tre settimane

Dose	C _{max}	AUC ₀₋₄₈	AUC	t _{1/2α}	t _{1/2β}	t _{1/2γ}	V _{ss}	CL
85 mg/m ²	μg/mL	μg,h/mL	μg,h/mL	h	h	h	L	L/h
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/m ²								
Media	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
DS	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

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

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

Al termine delle 2 ore di infusione, il 15% del platino somministrato è presente nella circolazione sistemica, essendo il restante 85% rapidamente distribuito nei tessuti o eliminato nelle urine. Il legame irreversibile con i globuli rossi ed il plasma risulta in valori di emivita in queste matrici vicini al turnover naturale dei globuli rossi e dell'albumina sierica. Nell'ultrafiltrato plasmatico non è stato osservato alcun accumulo dopo somministrazione di 85 mg/m² ogni due settimane o di 130mg/m² ogni

IT-SPC Oxaliplatino SUN Pharmaceutical-V008

tre settimane; in questa matrice, lo steady state è stato raggiunto nel ciclo 1. La variabilità inter- e tra soggetti è generalmente bassa.

La biotrasformazione in vitro è considerata essere il risultato di una degradazione non-enzimatica; non sussiste evidenza di un metabolismo mediato da citocromo P450 dell'anello di diaminocicloesano (DACH).

L'oxaliplatino subisce un'ampia biotrasformazione nei pazienti, al termine delle 2 ore di infusione non è stato riscontrato farmaco intatto nell'ultrafiltrato plasmatico. Alcuni prodotti di biotrasformazione citotossici, tra cui specie di platino monocloro, dicloro e diaquo-DACH sono state identificate nella circolazione sistemica unitamente ad una serie di coniugati inattivi in tempi successivi. Il platino viene principalmente secreto nelle urine, con clearance principalmente nel corso delle 48 ore successive alla somministrazione. Al giorno 5, circa il 54% della dose totale è stata riscontrata nelle urine e < 3% nelle feci.

Una significativa riduzione della clearance da $17,6 \pm 2,18$ l/h a $9,95 \pm 1,91$ l/h nell'insufficienza renale è stata osservata con una riduzione statisticamente significativa del volume di distribuzione da $330 \pm 40,9$ a $241 \pm 36,1$ l. L'effetto dell'insufficienza renale grave sulla clearance del platino non è stato valutato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli organi bersaglio identificati nelle specie precliniche (topi, ratti, cani e/o scimmie) in studi a dose singola o multipla sono stati tra gli altri il midollo osseo, il tratto gastrointestinale, le reni, i testicoli, il sistema nervoso e il cuore. La tossicità a carico degli organi bersaglio osservata negli animali è coerente con la tossicità prodotta da altri farmaci contenenti platino e farmaci citotossici che danneggiano il DNA impiegati nel trattamento del cancro nell'uomo, ad eccezione degli effetti prodotti sul cuore. Effetti sul cuore sono stati osservati solamente nel cane e comprendono disturbi elettrofisiologici con fibrillazione ventricolare letale. La cardiotoxicità viene considerata specifica per i cani, non solo per il fatto che è stata osservata solamente nel cane, ma anche perché dosi simili a quelle che provocano cardiotoxicità letale nel cane (150 mg/m^2) sono state ben tollerate nell'uomo. Studi preclinici nei quali sono stati impiegati neuroni sensori di ratto suggeriscono che sintomi neurosensori acuti associati all'oxaliplatino possono comportare un'interazione con i canali Na^+ sensibili al voltaggio. L'oxaliplatino si è dimostrato mutageno e clastogeno nei test sui mammiferi e ha causato tossicità embriofetale nei ratti. L'oxaliplatino è considerato probabilmente cancerogeno, sebbene non siano stati effettuati studi sulla cancerogenesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli menzionati al paragrafo 6.6. Oxaliplatino può essere somministrato insieme all'acido folinico (FA) mediante un catetere a Y.

- NON miscelare con medicinali o soluzioni alcalini, in particolare con preparati a base di 5-fluorouracil, acido folinico contenenti l'eccipiente trometamolo e sali di trometamolo di altri principi attivi. I medicinali o le soluzioni alcalini influiranno negativamente la stabilità dell'oxaliplatino (vedere paragrafo 6.6).
- NON ricostituire né diluire per infusione con soluzioni saline o altre soluzioni contenente ioni di cloruro (inclusi calcio, potassio o sodio cloruro).

IT-SPC Oxaliplatino SUN Pharmaceutical-V008

- NON miscelare con altri medicinali nella stessa sacca o linea di infusione (vedere paragrafo 6.6).
- NON usare sistemi per iniezione contenenti alluminio.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo diluizione in glucosio al 5%, la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a +2-8°C.

Dal punto di vista microbiologico, la preparazione per infusione deve essere usata immediatamente.

Se non viene usata immediatamente, il tempo di conservazione del prodotto durante l'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore; non conservare la soluzione più di 24 ore a 2-8°C, a condizione che la diluizione sia stata effettuata in condizioni di asepsi controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione. Per quanto concerne le condizioni di conservazione dei prodotti ricostituiti e diluiti, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Oxaliplatino SUN 5 mg/ml, polvere per soluzione per infusione viene fornita in flaconi in vetro borosilicato (chiaro) di tipo I. Il flaconcino è dotato di tappo in gomma bromobutilica con capsula di chiusura rimovibile antischiacciamento.

Confezioni da 1 o 5 flaconi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Come con altri composti potenzialmente citotossici, prestare cautela nel manipolare e preparare le soluzioni a base di oxaliplatino.

Istruzioni per la manipolazione

La manipolazione di questo agente citotossico da parte del personale sanitario richiede ogni precauzione al fine di garantire la protezione di chi lo manipola e l'ambiente circostante.

Le soluzioni iniettabili degli agenti citotossici devono essere preparate da personale specializzato a conoscenza dei medicinali impiegati, in condizioni che garantiscano l'integrità del medicinale, la protezione dell'ambiente e in particolar modo la protezione del personale che manipola i medicinali, in conformità alle politiche ospedaliere. A tale scopo viene richiesta un'area riservata per la preparazione delle soluzioni. È vietato fumare, mangiare o bere in quest'area.

Il personale deve essere dotato di idonei materiali per la manipolazione del prodotto, ossia abiti a manica lunga, maschere di protezione, berretti, occhiali di protezione, guanti sterili monouso, coperture di protezione per l'area di lavoro, contenitori e sacchi per la raccolta dei rifiuti.

Le secrezioni ed il vomito devono essere manipolati con cautela.

Raccomandare alle donne gravide di evitare il contatto con gli agenti citotossici.

Eventuali contenitori rotti devono essere gestiti con le medesime precauzioni ed essere considerati come rifiuti contaminati. I rifiuti contaminati devono essere inceneriti in contenitori rigidi adeguatamente etichettati. Vedere il capitolo successivo "Smaltimento".

IT-SPC Oxaliplatino SUN Pharmaceutical-V008

In caso di contatto di Oxaliplatino polvere, soluzione ricostituita o soluzione per infusione con la pelle, lavare immediatamente e accuratamente con acqua.

In caso di contatto di Oxaliplatino polvere, soluzione ricostituita o soluzione per infusione con le mucose, lavare immediatamente e accuratamente con acqua.

Precauzioni speciali per la somministrazione

- NON usare sistemi per iniezione contenenti alluminio.
- NON somministrare se non diluito.
- Come diluente usare solo soluzioni per infusione al glucosio 5% (50 mg/ml). NON ricostituire né diluire per infusione con sodio cloruro o con soluzioni contenenti cloruro.
- NON miscelare con altri medicinali nella medesima sacca per infusione né somministrare contemporaneamente mediante lo stesso catetere di infusione.
- NON miscelare con medicinali o soluzioni alcalini, in particolare con preparazioni a base di 5-fluorouracil, acido folinico contenenti l'eccepiante trometamolo e sali di trometamolo di altri principi attivi. Medicinali o soluzioni alcalini influiranno negativamente sulla stabilità dell'oxaliplatino.

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

Somministrare Oxaliplatino 85 mg/m² infusione endovenosa in 250-500 ml di soluzione di glucosio al 5% (50 mg/ml) contemporaneamente all'infusione endovenosa di acido folinico (FA) in soluzione di glucosio al 5%, in 2-6 ore, mediante un catetere a Y posto immediatamente vicino al sito d'infusione. Questi due medicinali non devono essere mescolati nella stessa sacca d'infusione. L'acido folinico (FA) non deve contenere l'eccepiante trometamolo e deve essere diluito unicamente con soluzione isotonica di glucosio al 5% e mai in soluzioni alcaline o contenenti sodio cloruro o cloruro.

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

L'oxaliplatino deve sempre essere somministrato prima delle fluoropirimidine – ossia 5 fluorouracile (5 FU).

Dopo la somministrazione di oxaliplatino, lavare accuratamente il catetere e quindi somministrare 5 fluorouracile (5 FU).

Per ulteriori informazioni sui medicinali associati all'oxaliplatino, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto dei relativi produttori.

Non usare soluzioni ricostituite in presenza di precipitato e distruggerle secondo le normative locali relative allo smaltimento di rifiuti pericolosi.

Ricostituzione della soluzione

Per ricostituire la soluzione utilizzare acqua per soluzioni iniettabili o soluzione di glucosio al 5%:

- Per un flaconcino da 50 mg: aggiungere 10 ml di solvente per ottenere una concentrazione di 5 mg di oxaliplatino/ml.
- Per un flaconcino da 100 mg: aggiungere 20 ml di solvente per ottenere una concentrazione di 5 mg di oxaliplatino/ml.

Usare solamente con i diluenti raccomandati.

Diluire immediatamente le soluzioni ricostituite con soluzione di glucosio al 5%.

Ispezionare visivamente prima dell'uso. Usare solo soluzioni trasparenti prive di particelle. Il medicinale è per uso singolo. Eventuale soluzione per infusione non utilizzata deve essere scartata.

Diluizione per infusione endovenosa

Prelevare il quantitativo richiesto della soluzione ricostituita dal flaconcino /dai flaconcini e quindi diluire con 250 ml - 500 ml di una soluzione a base di glucosio 5% per ottenere una concentrazione di oxaliplatino compresa tra 0,2 mg/ml e 0,7 mg/ml. L'intervallo di concentrazione al di sopra del quale è stata dimostrata la stabilità fisico-chimica dell'oxaliplatino è stato dimostrato essere compreso tra 0,2 mg/ml e 0,7 mg/ml.

Somministrare per infusione endovenosa.

IT-SPC Oxaliplatino SUN Pharmaceutical-V008

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 2°C - 8°C. Dal punto di vista microbiologico, questa preparazione per infusione deve essere usata immediatamente. Se non viene usata immediatamente, il tempo di conservazione del prodotto in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Ispezionare visivamente prima dell'uso. Usare unicamente soluzioni trasparenti prive di particelle.

Il medicinale è per uso singolo. Eventuale soluzione per infusione non utilizzata deve essere scartata.

NON usare mai soluzioni di sodio cloruro o soluzioni contenenti cloruro per la ricostituzione o la diluizione del prodotto.

La compatibilità della soluzione di Oxaliplatino per infusione è stata provata con apparati da somministrazione rappresentativi in PVC.

Infusione

La somministrazione di oxaliplatino non richiede preidratazione.

L'oxaliplatino ricostituito e diluito in 250-500 ml di una soluzione di glucosio al 5% per ottenere una concentrazione non inferiore a 0.2 mg/ml deve essere infuso in una vena periferica o mediante linea venosa centrale in 2-6 ore. Quando l'oxaliplatino viene somministrato insieme a 5-fluorouracile, l'infusione di oxaliplatino deve precedere la somministrazione di 5-fluorouracile.

Smaltimento

Residui del medicinale e tutti i materiali utilizzati per la ricostituzione, diluizione e somministrazione devono essere distrutti in conformità alle procedure standard applicabili agli agenti citotossici, come da requisiti locali in materia di smaltimento di rifiuti pericolosi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SUN Pharmaceutical Industries Europe B. V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Olanda

Rappresentante per l'Italia:

Sun Pharmaceuticals Italia Srl - Via Luigi Rizzo, 8 - 20151 Milano

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. 039871013

5 mg/ml polvere per soluzione per infusione, 5 flaconcini in vetro da 100 mg - AIC n. 039871025

5 mg/ml polvere per soluzione per infusione, 5 flaconcini in vetro da 50 mg - AIC n. 039871037

5 mg/ml polvere per soluzione per infusione, 1 flaconcino in vetro da 100 mg - AIC n. 039871049

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08-03-2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01-2012

IT-SPC Oxaliplatino SUN Pharmaceutical-V008