

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oxaliplatino SUN 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di concentrato contiene 5 mg di oxaliplatino.
Un flaconcino da 10 ml di concentrato contiene 50 mg di oxaliplatino.
Un flaconcino da 20 ml di concentrato contiene 100 mg di oxaliplatino.
Un flaconcino da 40 ml di concentrato contiene 200 mg di oxaliplatino.

Eccipiente con effetto noto
lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione
Soluzione limpida, incolore, priva di particelle con pH compreso tra 4,00-7,00 e osmolalità tra 125-165 mOsm.

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

Posologia

SOLO PER PAZIENTI ADULTI

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

La dose di oxaliplatino raccomandata nel trattamento del cancro metastatico del colon-retto è 85 mg/m² somministrati per via endovenosa ogni 2 settimane fino alla progressione della malattia o al presentarsi di una tossicità non accettabile.

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

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 compresa 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 deve essere somministrato ai pazienti con grave compromissione renale (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Nei pazienti con compromissione da lieve a moderata, della funzionalità renale, la dose raccomandata di oxaliplatino è di 85 mg/m² (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

In uno studio di fase I che comprendeva pazienti affetti da vari livelli di compromissione 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 anormali 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).

Modo 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 il concentrato per soluzione per infusione usare come diluente solo glucosio al 5%. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione 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 al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- 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) (vedere paragrafo 5.2).

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.

Compromissione renale

I pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata devono essere monitorati attentamente per le reazioni avverse e il dosaggio deve essere modificato in base alla tossicità (vedere paragrafo 5.2).

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 manifestazioni anafilattiche, l’infusione deve essere immediatamente interrotta e deve essere iniziato un trattamento sintomatico appropriato. 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, interrompere immediatamente l’infusione e iniziare un normale trattamento sintomatico locale.

Sintomi neurologici

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 successivamente 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.

Neuropatia periferica

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:

- 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.

Sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS)

Nei pazienti trattati con chemioterapia di associazione con oxaliplatino sono stati riferiti casi di sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS, nota anche come PRES, sindrome da encefalopatia posteriore reversibile). La RPLS è una condizione neurologica rara, reversibile e a rapida evoluzione che può comprendere convulsioni, ipertensione, cefalea, confusione, cecità e altri disturbi visivi e neurologici (vedere paragrafo 4.8). La diagnosi di RPLS si basa sull'imaging neurologico, preferibilmente con RMI (Risonanza Magnetica per Immagini).

Nausea, vomito, diarrea, disidratazione e alterazioni ematologiche

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.

Durante il trattamento con oxaliplatino sono stati riportati casi di ischemia intestinale, inclusi esiti fatali. In caso di ischemia intestinale, il trattamento con oxaliplatino deve essere interrotto e misure opportune devono essere messe in atto (vedere paragrafo 4.8).

In caso di tossicità ematologica (neutrofili $< 1,5 \times 10^9/l$ o piastrine $< 50 \times 10^9/l$), la somministrazione del successivo ciclo di terapia deve essere rinviata fino a che i valori dei test ematologici abbiano raggiunto nuovamente valori accettabili. Una conta ematica completa, con differenziale dei globuli bianchi, deve essere effettuata prima di iniziare la terapia e prima di ogni ciclo successivo. Gli effetti mielosoppressivi possono essere additivi a quelli di una concomitante chemioterapia. I pazienti con una grave e persistente mielosoppressione sono ad alto rischio di complicanze infettive. Sepsi, sepsi neutropenica e shock settico sono stati osservati in pazienti trattati con oxaliplatino, inclusi esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). Se uno di questi eventi si verifica, oxaliplatino deve essere interrotto.

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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Per l'associazione di oxaliplatino con 5-fluorouracile (con o senza acido folinico), deve essere applicato l'aggiustamento di dose per il 5-fluorouracile in relazione alla tossicità.

In caso di diarrea di grado 4, neutropenia di grado 3-4 (neutrofili $< 1,0 \times 10^9/l$), neutropenia febbrile (febbre di origine sconosciuta senza un'infezione documentata clinicamente o microbiologicamente con una conta assoluta dei neutrofili $< 1,0 \times 10^9/l$, una temperatura $> 38,3^\circ C$ in una singola misurazione o una temperatura sostenuta $> 38^\circ C$ per più di un'ora), o trombocitopenia di grado 3-4 (piastrine $< 50 \times 10^9/l$), deve essere ridotta 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.

Reazioni polmonari

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).

Patologie del sangue

La sindrome emolitica-uremica (SEU) è un effetto indesiderato che può causare la morte (frequenza non nota). Il trattamento con oxaliplatino deve essere interrotto ai primi segni di anemia emolitica microangiopatica, come una rapida diminuzione dell'emoglobina in concomitanza a trombocitopenia, innalzamento della bilirubina sierica, della creatinina sierica, dell'urea del sangue, o della LDH. L'insufficienza renale può non essere reversibile con la sospensione della terapia e può essere necessaria la dialisi. In associazione al trattamento con oxaliplatino è stata riportata coagulazione intravascolare disseminata (DIC), inclusi esiti fatali. Se diagnosticata la DIC, il trattamento con oxaliplatino deve essere interrotto, e deve essere somministrato un adeguato trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Prolungamento QT

Il prolungamento QT può indurre un aumentato rischio di sviluppare aritmie ventricolari, comprese le Torsioni di Punta, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.8). L'intervallo QT deve essere attentamente monitorato su base regolare prima e dopo la somministrazione di oxaliplatino. Si deve prestare cautela in pazienti con storia o predisposizione per il prolungamento del QT, in quei pazienti che stanno assumendo medicinali noti per prolungare l'intervallo QT, e in quelli con alterazioni elettrolitiche come ipokalemia, ipocalcemia o ipomagnesiemia. In caso di prolungamento del QT, il trattamento con oxaliplatino deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.5 e 4.8).

Rabdomiolisi

È stata riportata rabdomiolisi, inclusi esiti fatali, in pazienti trattati con oxaliplatino. In caso di dolore muscolare e gonfiore, in associazione a debolezza, febbre o urine scure, il trattamento con oxaliplatino deve essere interrotto. Se viene confermata la diagnosi di rabdomiolisi, devono essere messe in atto misure opportune. Si raccomanda cautela se medicinali associati a rabdomiolisi sono somministrati in concomitanza con l'oxaliplatino (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Ulcera gastrointestinale/ulcera gastrointestinale con emorragia e con perforazione

Il trattamento con oxaliplatino può causare ulcera gastrointestinale e potenziali complicanze, come emorragia e perforazione gastrointestinali, che possono essere fatali. In caso di ulcera gastrointestinale il trattamento con oxaliplatino deve essere sospeso e devono essere messe in atto opportune misure (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni epatiche

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.

Gravidanza

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

Fertilità

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).

Effetti immunosoppressori/Aumento della suscettibilità alle infezioni:

La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati nei pazienti immunocompromessi con agenti chemioterapici tra cui oxaliplatino, può provocare infezioni gravi o fatali. La vaccinazione con un vaccino vivo deve essere evitata nei pazienti trattati con oxaliplatino. Vaccini uccisi o inattivati possono essere somministrati, ma la risposta a tali vaccini può essere ridotta.

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.

Si raccomanda cautela quando il trattamento con oxaliplatino viene somministrato in concomitanza con altri medicinali noti per causare il prolungamento dell'intervallo QT. In caso di associazione con questi medicinali, l'intervallo QT deve essere attentamente monitorato (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda cautela quando il trattamento con oxaliplatino è somministrato in concomitanza con altri medicinali noti per essere associati a rbdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili informazioni sull'uso di oxaliplatino in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Oxaliplatino non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano 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.

Allattamento

Non è noto se oxaliplatino sia escreto nel latte materno. Oxaliplatino SUN è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

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

Contraccezione maschile e femminile

A causa di dei potenziali effetti genotossici di oxaliplatino, idonee misure contraccettive devono essere prese durante e dopo la fine del trattamento, fino a 4 mesi nelle donne e fino a 6 mesi negli uomini.

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 capogiri, 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.

Anomalie della vista, in particolare la perdita transitoria della vista (reversibile dopo interruzione della terapia), può pregiudicare la capacità dei pazienti di guidare veicoli e usare macchinari. Pertanto, i

pazienti devono essere avvertiti dei potenziali effetti di questi eventi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Gli eventi avversi più frequenti dell'oxaliplatino in associazione con 5-fluorouracile/acido folinico (5-FU/FA) sono stati di tipo gastrointestinale (diarrea, nausea, vomito e mucosite), ematologico (neutropenia, trombocitopenia) e neurologico (neuropatia sensoria periferica acuta e dose cumulativa). Complessivamente, questi eventi avversi sono stati più frequenti e gravi con l'associazione di oxaliplatino e 5-FU/FA rispetto al solo 5-FU/FA.

Tablelle delle reazioni avverse

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 ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1000$), molto raro ($\leq 1/10.000$), 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 Infezioni del tratto respiratorio superiore Sepsi neneutropenica +	Sepsi+	
Patologie del sistema emolinfopoietico*	Anemia Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Linfopenia	Neutropenia febbrile		Trombocitopenia immuno allergica Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario*	Allergia/reazione allergica++			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia Iperglicemia	Disidratazione Ipocalcemia	Acidosi metabolica	

	Ipopotassiemia			
	Iposodiemia			
Disturbi psichiatrici		Depressione Insonnia	Nervosismo	
Patologie del sistema nervoso*-	Neuropatia sensoria periferica Disturbi del sensorio Disgeusia Cefalea	Capogiri Neurite motoria Meningite		Disartria Sindrome da Leucoencefalopatia Posteriore Reversibile (RPLS o PRES) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'occhio		Congiuntivite Disturbi della vista		Riduzione transitoria dell'acutezza visiva Disturbi del campo visivo Neurite ottica Perdita transitoria della vista, reversibile dopo interruzione della terapia
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Ototossicità	Sordità
Patologie vascolari		Emorragia Vampate Trombosi venosa profonda Ipertensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea Tosse Epistassi	Singhiozzo Embolia polmonare		Malattia polmonare interstiziale, talvolta fatale Fibrosi polmonare**
Patologie gastrointestinali*	Nausea Diarrea	Dispepsia Reflusso	Ileo Ostruzione	Colite, inclusa diarrea da clostridium

	Vomito Stomatite /Mucosite Dolore addominale Stipsi	gastroesofageo Emorragia gastrointestinale Emorragia rettale	intestinale	difficile Pancreatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Disturbi della pelle Alopecia	Esfoliazione della pelle (cioè sindrome mano e piede) Eruzione cutanea eritematosa Eruzione cutanea Iperidrosi Alterazioni delle unghie		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore alla schiena	Artralgia Dolore osseo		
Patologie renali e urinarie		Ematuria Disuria 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	Aumenti della creatinina ematica Perdita di peso (in condizioni di metastasi)		

	bilirubina ematica			
	Aumento della lattato-deidrogenasi ematica			
	Aumento di peso (nella terapia adiuvante)			

* Vedere i dettagli di seguito riportati

** Vedere paragrafo 4.4.

+ incluso esito fatale

++ Allergie/reazioni allergiche molto comuni, talvolta fatali, che si presentano principalmente durante l'infusione. Le reazioni allergiche comuni comprendono eruzione cutanea, in particolare orticaria, congiuntivite e rinite. Le reazioni anafilattiche o anafilattoidi comuni, comprendono broncospasmo, angioedema, ipotensione, sensazione di dolore toracico e shock anafilattico. È stata anche riportata ipersensibilità ritardata con oxaliplatino ore o addirittura giorni dopo l'infusione.

+++ Molto comune febbre, brividi febbrili (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).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Patologie del sistema emolinfopoietico

Incidenza per paziente (%), per grado

Oxaliplatino e 5-FU/FA 85 mg/m ² ogni 2 settimane	Condizione di metastasi			Condizione di terapia adiuvante		
	Tutti i gradi	Gr 3	Gr 4	Tutti i gradi	Gr 3	Gr 4
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

Rari (> 1/10.000, <1/1000)

Coagulazione intravascolare disseminata (DIC), inclusi esiti fatali (vedere paragrafo 4.4).

Esperienza post-marketing con frequenza non nota

Sindrome uremica emolitica, pancitopenia autoimmune

Infezioni e infestazioni

Incidenza per paziente (%), per grado

Oxaliplatino e 5-FU/FA 85 mg/m ² ogni 2 settimane	Setting Metastatico	Setting Adiuvante
	Tutti i gradi	Tutti i gradi
Sepsi (inclusa sepsi e sepsi neutropenica)	1,5	1,7

Esperienza post-marketing con frequenza non nota

Shock settico, incluso esito fatale.

Disturbi del sistema immunitario

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

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

Patologie del 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. Il rischio di comparsa di sintomi persistenti per una dose cumulativa di 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%).

Sono state segnalate gravi 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. Nell'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). Sebbene in questi casi siano stati somministrati antistaminici 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/ andatura anomala/ atassia/ disturbi dell'equilibrio, senso di oppressione della gola o al torace/ pressione/ fastidio/dolore. Agli eventi summenzionati possono associarsi inoltre disfunzioni dei nervi cranici, che possono altresì 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 disartria, perdita del riflesso profondo del tendine e segni di Lhermitte. Sono stati segnalati casi isolati di neurite ottica.

Esperienza postmarketing con frequenza non nota
Convulsioni

Patologie cardiache

Esperienza post-marketing con frequenza non nota

Prolungamento QT, che può portare ad aritmia ventricolare incluse Torsioni di Punta, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Esperienza post-marketing con frequenza non nota

Laringospasmo

Patologie gastrointestinali

Incidenza per paziente (%), per grado

Oxaliplatino e 5-FU/FA 85 mg/m ² ogni 2 settimane	Condizione di metastasi			Condizione di terapia adiuvante		
	Tutti i gradi	Gr 3	Gr 4	Tutti i gradi	Gr 3	Gr 4
Nausea	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Diarrea	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Vomito	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
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 (5FU) (vedere paragrafo 4.4).

Esperienza post-marketing con frequenza non nota

Ischemia intestinale, inclusi esiti fatali (vedere paragrafo 4.4).

Ulcere e perforazioni gastrointestinali che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

Patologie epatobiliari

Molto raro ($\leq 1/10.000$)

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Esperienza post-marketing con frequenza non nota

Rabdomiolisi, inclusi esiti fatali (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Esperienza post-marketing con frequenza non nota

Vasculite da ipersensibilità

Patologie renali e urinarie

Molto raro (≤ 1/10.000)

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

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

Meccanismo d'azione

L'oxaliplatino è un principio attivo 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-diamino-kN, kN'] [etandioato(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 producendo effetti citotossici ed antitumorali.

Efficacia e sicurezza clinica

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 (42-56)	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 (refrattari a 5-FU/FA)	NA*	23 (13-36)	NA*
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*
	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		
Pazienti pretrattati EFC2964 (refrattari a 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

*NA: Non applicabile

Sopravvivenza globale mediana (OS) con FOLFOX4 versus LV5FU2

OS mediana	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino
------------	--------	---------	--------------

mesi (95% IC)			come agente singolo
Analisi ITT			
Trattamento di prima linea EFC2962	14,7(13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
	Valore di P al log-rank = 0,12		
Pazienti pretrattati EFC4584 (refrattari a CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Valore di P al log-rank = 0,09		
Pazienti pretrattati EFC2964 (refrattari a 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

*NA: Non applicabile

Nei pazienti pretrattati (EFC4584), 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% *versus* 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 MOSAIC (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)	
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)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Braccio di trattamento				
Percentuale della malattia a 3 anni	84,3	87,4	65,8	72,8
Sopravvivenza priva da malattia (95% IC)	(80,9-87,7)	(84,3-90,5)	(62,2-69,5)	(69,4-76,2)
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.

Popolazione pediatrica

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 (166 pazienti). Sono stati trattati in totale 235 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/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

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_{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 130 mg/m² ogni tre settimane ed 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 la somministrazione. Al giorno 5, circa il 54% della dose totale è stata riscontrata nelle urine e < 3% nelle feci.

L'effetto della compromissione renale sulla disposizione di oxaliplatino è stata studiata in pazienti con vari gradi di compromissione della funzionalità renale. L'oxaliplatino è stato somministrato a una dose di 85 mg/m² nel gruppo di controllo con una funzionalità renale normale (CLCr > 80 ml/min, n=12) e in pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve (CLCr = da 50 a 80 ml/min, n=13) e moderata (CLCr = da 30 a 49 ml/min, n=11), e a una dose di 65 mg/m² in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (CLCr < 30 ml/min, n=5). L'esposizione media era rispettivamente di 9, 4, 6 e 3 cicli, e i dati di farmacocinetica al ciclo 1 sono stati ottenuti rispettivamente in 11, 13, 10 e 4 pazienti.

È stato osservato un aumento dell'AUC del platino plasmatico ultrafiltrato (PUF), dell'AUC/dose e una riduzione della CL renale, totale e della Vss con l'aumentare della compromissione renale, in particolare nel (piccolo) gruppo di pazienti con grave compromissione della funzionalità renale: la stima dei rapporti medi (IC 90%) per stato renale rispetto alla normale funzionalità renale per AUC/dose erano rispettivamente di 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) e 4,81 (3,49, 6,64) per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave.

L'eliminazione dell'oxaliplatino è correlata in modo significativo alla clearance della creatinina. La clearance totale di platino PUF è stata rispettivamente di 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) e 0,21 (0,15, 0,29) e per la Vss rispettivamente di 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) e 0,27 (0,20, 0,36) per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave. La clearance corporea totale di platino PUF pertanto è risultata ridotta rispettivamente del 26% nella compromissione renale lieve, del 57% in quella moderata e del 79% in quella grave rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale.

La clearance renale di platino PUF è risultata ridotta del 30% nei pazienti con compromissione renale lieve, del 65% nella compromissione moderata e dell'84% nella compromissione renale grave rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale.

È stato osservato un aumento nell'emivita beta di platino PUF con l'aumentare del grado di compromissione della funzionalità renale, in particolare nel gruppo con compromissione grave.

Nonostante il basso numero di pazienti con compromissione grave della funzionalità renale, questi dati sono rilevanti in questi pazienti e devono essere presi in considerazione in caso di prescrizione di oxaliplatino ai pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

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, i 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/m²) 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
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli menzionati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

Dopo diluizione in glucosio al 5%, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente (15-25°C) o per 48 ore in frigorifero (2°C-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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Oxaliplatino SUN 5 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione viene fornito in flaconcini in vetro di tipo I stampato con tappo in gomma bromobutilica grigia di 20mm dotato di sigillo removibile di alluminio di 20mm rosso sangue (50 mg/10 ml), sigillo di alluminio removibile blu scuro (100 mg/20 ml) o sigillo di alluminio giallo chiaro (200 mg/40 ml) e con tappo a prova di manomissione.

Confezioni:

50mg/10ml e 100 mg/20 ml: flaconcini da 30 ml

200 mg/40 ml: flaconcini da 50 ml

1 o 5 flaconcini per confezione

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 è necessaria 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, cuffie, 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".

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

In caso di contatto di Oxaliplatino concentrato 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 diluire per l'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-fluorouracile, acido folinico contenenti l'eccipiente 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 (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'eccipiente 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.

Concentrato per soluzione per infusione

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

Il medicinale è per uso singolo. Eventuale concentrato non utilizzato deve essere scartato.

Istruzioni per la diluizione

Prelevare la quantità di concentrato dal flaconcino(i) e poi diluire con 250 ml - 500 ml di una soluzione di glucosio al 5% per ottenere una concentrazione di oxaliplatino non inferiore a 0,2 mg/ml e fino a 0,7 mg/ml. L'intervallo di concentrazione per il quale è stata dimostrata la stabilità chimico-fisica di oxaliplatino è di 0,2 mg/ml - 0,7 mg/ml.

Somministrazione per infusione endovenosa.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente (15-25 °C) o per 48 ore in frigorifero (2 °C - 8 °C). Da un punto di vista microbiologico, la preparazione per infusione deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2 °C - 8 °C a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni controllate e validate di asepsi.

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

Il medicinale è per uso singolo. Qualsiasi soluzione per infusione inutilizzata deve essere eliminata.

NON usare mai soluzioni di sodio cloruro o soluzioni contenenti cloruro per 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 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

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle procedure standard applicabili agli agenti citotossici, in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B. V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Paesi Bassi

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

041761014 "5 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"
1 FLAONCINO DA 50MG/10ML
041761026 "5 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"
5 FLAONCINI DA 50MG/10ML
041761038 "5 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"
1 FLAONCINO DA 100MG/20ML
041761040 "5 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"
5 FLAONCINI DA 100MG/20ML
041761053 "5 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"
1 FLAONCINO DA 200MG/40ML
041761065 "5 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"
5 FLAONCINI DA 200MG/40ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 maggio 2012

Data del rinnovo dell'autorizzazione: 11 dicembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO