

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ELOXATIN 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 5 mg di oxaliplatino

10 ml di concentrato per soluzione per infusione contengono 50 mg di oxaliplatino

20 ml di concentrato per soluzione per infusione contengono 100 mg di oxaliplatino

40 ml di concentrato per soluzione per infusione contengono 200 mg di oxaliplatino

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione

Liquido limpido, incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### USO RISERVATO AGLI ADULTI

La dose di oxaliplatino raccomandata per la terapia adiuvante è 85 mg/m<sup>2</sup>, per infusione endovenosa ripetuta ogni 2 settimane per 12 cicli (6 mesi).

La dose consigliata di oxaliplatino nel trattamento del cancro coloretale metastatico è 85 mg/m<sup>2</sup> per infusione endovenosa ripetuta ogni due settimane, fino a progressione della malattia o tossicità non accettabile.

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

**La somministrazione di oxaliplatino deve sempre precedere quella delle fluoropirimidine – cioè il 5-fluorouracile.**

Oxaliplatino deve essere somministrato in infusione endovenosa della durata di 2 - 6 ore, in 250-500 ml di una soluzione glucosata al 5% in modo da ottenere una concentrazione tra 0,2 mg/ml e 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml è la concentrazione più elevata nella pratica clinica per una dose di oxaliplatino di 85 mg/m<sup>2</sup>.

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

##### Popolazioni speciali

##### *- Pazienti con funzionalità renale compromessa*

Oxaliplatino non deve essere somministrato a pazienti con grave alterazione della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Nei pazienti con alterazione della funzionalità renale da lieve a moderata la dose raccomandata di oxaliplatino è di 85 mg/m<sup>2</sup> (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *- Pazienti con insufficienza epatica*

In uno studio di fase I che comprendeva pazienti con diversi gradi di insufficienza epatica, la frequenza e la gravità dei disturbi epatobiliari sembravano essere correlate alla progressione della malattia e ai test di funzionalità epatica alterati al basale.

Durante lo sviluppo clinico, non è stato fatto alcun aggiustamento specifico della dose per i pazienti con parametri della funzionalità epatica alterati.

#### *- Pazienti anziani*

Non si è osservato alcun aumento di tossicità grave quando oxaliplatino è stato usato, da solo o in associazione a 5-fluorouracile, nei pazienti con più di 65 anni di età. Di conseguenza non è richiesto un adattamento specifico della dose per i pazienti anziani.

#### *- Pazienti in età pediatrica*

Non ci sono dati rilevanti relativi all'uso di oxaliplatino nei bambini. L'attività di oxaliplatino in monoterapia non è stata determinata nei pazienti in età pediatrica affetti da tumori solidi (vedere paragrafo 5.1).

#### Modo di somministrazione

Oxaliplatino deve essere somministrato per infusione endovenosa.

La somministrazione di oxaliplatino non richiede iperidratazione.

Oxaliplatino, diluito in 250-500 ml di soluzione glucosata al 5% in modo da ottenere una concentrazione non inferiore a 0,2 mg/ml, deve essere infuso tramite una linea venosa centrale o una vena periferica in un tempo di 2-6 ore. L'infusione di oxaliplatino deve sempre precedere la somministrazione di 5-fluorouracile.

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

#### Istruzioni per l'uso

Oxaliplatino deve essere diluito prima dell'uso. Per diluire il concentrato per soluzione per infusione si deve utilizzare solo soluzione glucosata al 5% (vedere paragrafo 6.6).

### **4.3 Controindicazioni**

Oxaliplatino è controindicato nei pazienti che:

- presentano precedenti noti di ipersensibilità al principio attivo;
- stanno allattando con latte materno;
- presentano mielosoppressione antecedente all'inizio del primo ciclo, come evidenziato in condizioni di conta basale da neutrofili  $<2 \times 10^9/l$  e/o conta piastrinica  $<100 \times 10^9/l$ ;
- soffrono di una neuropatia sensoriale periferica con alterazione funzionale antecedente al primo ciclo;
- hanno una funzionalità renale gravemente compromessa (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafo 5.2).

### **4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

#### Insufficienza renale

I pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata devono essere monitorati attentamente per 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 comparsa di manifestazioni anafilattiche, l'infusione deve essere immediatamente interrotta e deve essere iniziato un trattamento sintomatico appropriato. In questi pazienti una nuova somministrazione di oxaliplatino è controindicata. Sono state riportate reazioni crociate, talvolta fatali, con tutti i composti del platino.

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

#### Sintomi neurologici

La tossicità neurologica di oxaliplatino deve essere monitorata attentamente, in particolare nel caso di associazione con altri medicinali che presentano una tossicità neurologica particolare. Un esame neurologico deve essere effettuato prima di ogni somministrazione e periodicamente in seguito.

Nei pazienti che presentano delle disestesie faringolarinee acute (vedere paragrafo 4.8), durante o

nelle ore che seguono l'infusione di due ore, la successiva infusione di oxaliplatino deve essere effettuata in sei ore.

#### Neuropatia periferica

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

- nel caso in cui i sintomi durino più di 7 giorni e siano dolorosi, la dose di oxaliplatino per il trattamento seguente deve essere ridotta da 85 a 65 mg/m<sup>2</sup> (nel metastatico) o 75 mg/m<sup>2</sup> (nella terapia adiuvante)
- se le parestesie, senza disturbo funzionale, persistono fino all'inizio del ciclo seguente, la dose di oxaliplatino successiva deve essere ridotta da 85 a 65 mg/m<sup>2</sup> (nel metastatico) o 75 mg/m<sup>2</sup> (nella terapia adiuvante)
- nel caso in cui le parestesie con disturbo funzionale persistano fino all'inizio del ciclo seguente il trattamento deve essere interrotto;
- nel caso in cui si constati un miglioramento dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento con oxaliplatino, la ripresa della terapia può essere considerata.

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

#### Leucoencefalopatia Posteriore Reversibile (RPLS)

Sono stati riportati casi di Sindrome Leucoencefalopatia Posteriore Reversibile (RPLS, nota anche come PRES, Sindrome Encefalopatia Posteriore Reversibile) nei pazienti trattati con chemioterapia di associazione con oxaliplatino. La RPLS è una condizione neurologica rara, reversibile a rapida evoluzione che può manifestare convulsioni, ipertensione, cefalea, stato confusionale, cecità e altre alterazioni visive e neurologiche (vedere paragrafo 4.8). La diagnosi di RPLS è basata su conferma da diagnostica cerebrale per immagini, preferibilmente MRI (risonanza magnetica).

#### Nausea, vomito, diarrea, disidratazione e alterazioni ematologiche

Le manifestazioni di tossicità gastrointestinale, quali nausea e vomito, giustificano un trattamento antiemetico profilattico e/o terapeutico (vedere paragrafo 4.8).

Diarrea/vomito gravi possono causare disidratazione, ileo paralitico, ostruzione intestinale, ipokaliemia, acidosi metabolica e insufficienza renale, in particolare in caso di somministrazione concomitante di oxaliplatino e 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 di tipo ematologico (neutrofili <1,5x10<sup>9</sup>/l o piastrine <50x10<sup>9</sup>/l), deve essere ritardato il ciclo seguente di terapia fino al ritorno dei valori ematologici a valori accettabili. Deve essere effettuata una completa conta del sangue con formula leucocitaria prima di iniziare il trattamento con oxaliplatino e prima di ogni nuovo ciclo. 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 devono essere informati in modo adeguato riguardo il rischio di diarrea/vomito, mucosite/stomatite e neutropenia dopo somministrazione di oxaliplatino/5-fluorouracile in modo da poter contattare con urgenza il medico che li ha in cura, per un adeguato trattamento.

Se si presenta mucosite/stomatite con o senza neutropenia, il trattamento seguente deve essere rimandato fino a che la mucosite/stomatite è di grado 1 o inferiore e/o fino a che la conta dei neutrofili è ≥1,5x10<sup>9</sup>/l.

Per oxaliplatino somministrato in associazione a 5-fluorouracile (con o senza acido folinico), bisogna comunque effettuare l'usuale aggiustamento di dose per il 5-fluorouracile in relazione alla tossicità di quest'ultimo.

In caso di comparsa di diarrea di grado 4, di neutropenia di grado 3 o 4 (neutrofili <1,0x10<sup>9</sup>/l), neutropenia febbrile (febbre di origine sconosciuta senza un'infezione documentata

cl clinicamente o microbiologicamente con una conta assoluta dei neutrofili  $<1,0 \times 10^9/l$ , una temperatura superiore ai  $38,3^\circ C$  in una singola misurazione o una temperatura confermata superiore ai  $38^\circ C$  per più di un'ora), o di trombocitopenia di grado 3 o 4 (piastrine  $<50 \times 10^9/l$ ), bisogna ridurre da 85 a 65  $mg/m^2$  (nel metastatico) o 75  $mg/m^2$  (nella terapia adiuvante) la dose di oxaliplatino e in aggiunta adattare quella di 5-fluorouracile.

#### Reazioni polmonari

In caso di sintomi respiratori inspiegati, quali tosse non produttiva, dispnea, crepitii o infiltrati polmonari radiologici, si deve interrompere il trattamento con oxaliplatino, fino a quando ulteriori indagini polmonari escludano una malattia polmonare interstiziale (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.

Nel caso in cui la DIC sia stata diagnosticata, il trattamento con oxaliplatino deve essere interrotto, e deve essere instaurato un adeguato trattamento (vedere paragrafo 4.8). Si deve prestare cautela in pazienti con condizioni che sono associate a DIC, come infezione, sepsi, ecc.

#### 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 alterazione dei test di funzionalità epatica o di ipertensione portale, che non deriva ovviamente da metastasi epatiche, si deve pensare a casi molto rari di alterazioni vascolari epatiche indotte dal farmaco.

#### Gravidanza

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

#### Fertilità

Negli studi preclinici con oxaliplatino sono stati osservati effetti genotossici. Quindi si devono informare i pazienti maschi trattati con oxaliplatino di non concepire un figlio durante il trattamento e fino a sei mesi dopo la fine del trattamento e di chiedere un parere riguardo alla conservazione di liquido seminale prima del trattamento poiché oxaliplatino può portare a sterilità che può essere irreversibile.

Le donne devono evitare la gravidanza durante il trattamento con oxaliplatino e devono usare un efficace metodo contraccettivo (vedere paragrafo 4.6).

Quando oxaliplatino è somministrato per via intraperitoneale (via di somministrazione *off label*) può verificarsi emorragia peritoneale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non si è osservata modifica del livello di esposizione al 5-fluorouracile nei pazienti che hanno ricevuto un'unica dose di 85 mg/m<sup>2</sup> di oxaliplatino immediatamente prima della somministrazione di 5-fluorouracile.

In vitro non si è osservato alcuno spiazzamento significativo del legame di oxaliplatino alle proteine plasmatiche con i seguenti farmaci: 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 questimedicali, 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 rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non sono finora disponibili informazioni sulla sicurezza d'impiego di oxaliplatino in gravidanza. In studi sugli animali si è osservata tossicità riproduttiva. Di conseguenza oxaliplatino non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi.

L'uso di oxaliplatino deve essere preso in considerazione solo con il consenso della paziente e dopo averla informata in modo adeguato sul rischio per il feto.

Devono essere utilizzati metodi contraccettivi appropriati durante e dopo la fine della terapia, per le donne fino a 4 mesi dopo la fine della terapia.

##### Allattamento

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

##### Fertilità

Oxaliplatino può avere un effetto anti-fertilità (vedere paragrafo 4.4).

A causa dei potenziali effetti genotossici dell'oxaliplatino devono essere utilizzati metodi contraccettivi appropriati durante e dopo la fine della terapia, fino a 4 mesi per le donne e fino a 6 mesi per gli uomini.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Comunque, poiché il trattamento con oxaliplatino causa un aumento del rischio di capogiri, nausea e vomito e altri sintomi neurologici che influiscono su andatura ed equilibrio, questo può portare ad una leggera o moderata influenza sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Sintesi del profilo di sicurezza

Gli eventi avversi più frequenti di oxaliplatino in associazione a 5-fluorouracile/acido folinico sono stati di tipo gastrointestinale (diarrea, nausea, vomito e mucositi), ematologico (neutropenia, trombocitopenia) e neurologico (neuropatia sensoriale periferica acuta e da accumulo). In generale questi eventi avversi sono stati più frequenti e gravi con oxaliplatino in associazione a 5-FU/AF che con i soli 5-FU/AF.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze segnalate nella tabella sottostante derivano da studi clinici effettuati nel metastatico e nella terapia adiuvante (che comprendevano rispettivamente 416 e 1108 pazienti nel gruppo di

trattamento oxaliplatino più 5-FU/AF) e dall'esperienza post-marketing.

In questa tabella le frequenze sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Ulteriori dettagli sono forniti dopo la tabella.

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>molto comune</b>	<b>comune</b>	<b>non comune</b>	<b>raro</b>
<b>Infezioni e infestazioni*</b>	- Infezioni	Rinite - Infezioni del tratto respiratorio superiore - Sepsì neutropenica <sup>+</sup>	Sepsì <sup>+</sup>	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico*</b>	- Anemia - Neutropenia - Trombocitopenia - Leucopenia - Linfopenia	- Neutropenia febbrile		- Trombocitopenia immunoallergica - Anemia emolitica
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Allergia/reazione allergica <sup>++</sup>			
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Anoressia - iperglicemia - Ipotassiemia - ipernatriemia	- Disidratazione - Ipocalcemia	Acidosi metabolica	
<b>Disturbi psichiatrici</b>		- Depressione - Insonnia	- Nervosismo	
<b>Patologie del sistema nervoso*</b>	- Neuropatia sensoriale periferica - Disturbi sensoriali - Disgeusia - Cefalea	- Capogiri - Nevrite motoria - Meningismo		- Disartria - Sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS o PRES) (vedere par. 4.4)
<b>Patologie dell'occhio</b>		- Congiuntivite - Disturbi visivi		- Riduzione transitoria dell'acuità visiva - Difetti al campo visivo - Neurite ottica - Perdita transitoria della visione, reversibile dopo sospensione della terapia

<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			- Ototossicità	- Sordità
<b>Patologie vascolari</b>		Emorragia - Vampate - Trombosi venosa profonda - Ipertensione		
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	- Dispnea - Tosse - Epistassi	- Singhiozzi - Embolia polmonare		- Malattia interstiziale al polmone, talvolta fatale - Fibrosi polmonare**
<b>Patologie gastrointestinali*</b>	-Nausea -Diarrea -Vomito -Stomatite/Mucosite -Dolore addominale -Stipsi	-Dispepsia -Reflusso gastroesofageo -emorragia gastrointestinale -Emorragia rettale	-Ileo -Ostruzione intestinale	- Colite compresa diarrea da Clostridium difficile - Pancreatite
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	-Alterazioni della cute -Alopecia	-Esfoliazione della cute (cioè sindrome mano e piede) -Eruzione cutanea eritematosa - Eruzione cutanea -Iperidrosi -Alterazioni delle unghie		
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	-Dolore alla schiena	-Artralgia -Dolore osseo		
<b>Patologie renali ed urinarie</b>		- Ematuria - Disuria - Frequenza della minzione anormale		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	-Affaticamento -Febbre+++ -Astenia -Dolore -Reazioni al sito di iniezione++++			

<b>Esami diagnostici</b>	-Aumento degli enzimi epatici -Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue -Aumento della bilirubina nel sangue -Aumento della lattato deidrogenasi nel sangue -Aumento di peso (nella terapia adiuvante)	-Aumento della creatinina nel sangue -Diminuzione di peso (nella patologia metastatica)		
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>		<u>- Caduta</u>		

- \* Vedere la sezione dettagliata sotto
- \*\* Vedere paragrafo 4.4
- + Comune: Sepsi neutropenica, incluso esito fatale
- ++ Molto comuni Allergie/reazioni allergiche che si verificano principalmente durante l'infusione, talvolta fatali. Comuni reazioni allergiche comprendenti rash cutaneo, in particolare orticaria, congiuntiviti e riniti. Comuni reazioni anafilattiche o anafilattoidi, comprendenti broncospasmo, angioedema, ipotensione, sensazione di dolore toracico e shock anafilattico. Con oxaliplatino è stata inoltre segnalata ipersensibilità ritardata ore o addirittura giorni dopo l'infusione.
- +++ Molto comune febbre, brividi febbrili (tremori) sia da infezione (con o senza neutropenia febbrile) che forse da meccanismi immunologici
- ++++ Sono state segnalate reazioni al sito di iniezione che includono dolore locale, rossore, gonfiore e trombosi. Travaso può anche dare luogo a dolore locale e infiammazione che può essere grave e portare a complicazioni che includono necrosi, specialmente quando oxaliplatino è infuso attraverso una vena periferica (vedere paragrafo 4.4)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Patologie del sistema emolinfopoietico*

**Incidenza per paziente (%), per grado**

Oxaliplatino e 5-FU/AF 85mg/m <sup>2</sup> ogni 2 settimane	setting Metastatico			setting 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

Esperienza post-marketing con frequenza non nota

Sindrome emolitico-uremica

Pancitopenia autoimmune

Pancitopenia

Leucemia secondaria

Infezione e infestazioni

Incidenza per paziente (%).

Oxaliplatino e 5-FU/AF 85 mg/m <sup>2</sup> ogni 2 settimane	setting Metastatico	setting Adiuvante
	Tutti i gradi	Tutti i gradi
Sepsi ( <i>inclusa sepsi e sepsi neutropenica</i> )	1,5	1,7

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

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

*Esperienza post-marketing con frequenza non nota*

Shock settico, incluso esito fatale.

*Disturbi del sistema immunitario*

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

Oxaliplatino e 5 FU/AF 85 mg/m <sup>2</sup> ogni 2 settimane	Setting Metastatico			Setting Adiuvante		
	Tutti i gradi	Gr. 3	Gr. 4	Tutti i gradi	Gr. 3	Gr. 4
<b>Reazioni allergiche / Allergie</b>	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

#### *Patologie del sistema nervoso*

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

La comparsa di dolore e/o di un disturbo funzionale e la loro durata danno delle indicazioni per aggiustare la dose o anche per interrompere il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Il disturbo funzionale comprende difficoltà nell'esecuzione di movimenti fini ed è una possibile conseguenza della diminuzione sensoriale. Il rischio di comparsa di sintomi persistenti per una dose complessiva di 850 mg/m<sup>2</sup> (cioè 10 cicli) è circa 10% e 20% per una dose complessiva di 1020 mg/m<sup>2</sup> (12 cicli). Nella maggioranza dei casi i segni e i sintomi neurologici migliorano o scompaiono completamente con l'interruzione del trattamento. Nel trattamento adiuvante del tumore al colon sei mesi dopo la fine del trattamento l'87% dei pazienti non aveva più sintomi o aveva sintomi lievi. Al follow up fino a 3 anni dopo, circa il 3% dei pazienti presentava parestesie localizzate persistenti di intensità moderata (2,3%) o parestesie che possono interferire con le attività funzionali (0,5%).

Sono state segnalate reazioni neurosensoriali acute (vedere paragrafo 5.3). Queste reazioni iniziano entro l'ora di somministrazione e spesso si verificano con l'esposizione al freddo. Di solito si manifestano come parestesia transitoria, disestesia e ipoestesia. Una sindrome acuta di disestesia faringolaringea si manifesta nei pazienti con una incidenza dell'1%-2%, ed è caratterizzata da sensazioni soggettive di disfagia o dispnea/sensazione di soffocamento, senza evidenze oggettive di turbe respiratorie (nessuna cianosi o ipossia) o di laringospasmo o broncospasmo (nessuno stridore o sibilo). Sebbene in questi casi siano stati somministrati antistaminici e broncodilatatori, anche senza trattamento i sintomi sono rapidamente reversibili. Il prolungamento dell'infusione aiuta a ridurre l'incidenza di queste sindromi (vedere paragrafo 4.4). Sono stati occasionalmente osservati altri sintomi come spasmo della mandibola/crampi muscolari/contrazioni muscolari involontarie/spasmi muscolari/mioclono, coordinazione anormale/andatura anormale/atassia/alterazioni dell'equilibrio,

oppressione alla gola o al petto/ pressione/ disagio/dolore.

In aggiunta, disfunzioni del nervo cranico possono essere associate agli eventi sopra menzionati oppure presentarsi come evento isolato quale ptosi, diplopia, afonia/disfonia/raucedine, qualche volta descritta come paralisi delle corde vocali, sensazione di lingua anormale o disartria, talvolta descritta come afasia, nevralgia trigeminale/dolore facciale/dolore agli occhi, diminuzione della vista, alterazioni del campo visivo.

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

Esperienza post-marketing con frequenza non nota

Convulsioni

Disturbo cerebrovascolare ischemico o emorragico

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).

Sindrome coronarica acuta, inclusi infarto del miocardio e arteriospasma coronarico e angina pectoris in pazienti trattati con oxaliplatino in combinazione con 5-FU e bevacizumab.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Esperienza post-marketing con frequenza non nota

Laringospasmo

Polmonite e broncopolmonite, anche con esito fatale

Patologie gastrointestinali

**Incidenza per paziente (%), per grado**

Oxaliplatino e 5 FU/AF 85 mg/m <sup>2</sup> ogni 2 settimane	setting Metastatico			setting 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 profilassi e/o trattamento con agenti antiemetici potenti.

Diarrea/vomito gravi possono causare disidratazione, ileo paralitico, ostruzione intestinale, ipokalemia, acidosi metabolica e insufficienza renale, in particolare in caso di somministrazione concomitante di oxaliplatino e 5 fluorouracile (5 FU). (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).

Esofagite

Patologie epatobiliari

*Molto raro (< 1/10000):*

Sindrome da ostruzione sinusoidale epatica, nota anche come malattia veno-occlusiva del fegato, o manifestazioni patologiche correlate a tale alterazione epatica, che comprendono peliosi epatica, iperplasia nodulare rigenerativa, 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 renali ed urinarie

Molto raro (< 1/10000):

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

### Patologie della cute e del sottocutaneo

Esperienza post-marketing con frequenza non nota

### **Vasculite da ipersensibilità**

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 rischio/beneficio del medicinale stesso. 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Non esistono antidoti noti per oxaliplatino. In caso di sovradosaggio ci si può aspettare un'esacerbazione degli effetti indesiderati.

### Gestione

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri antineoplastici, composti del platino - Codice ATC: L01XA03

### Meccanismo d'azione

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

Oxaliplatino è un unico enantiomero, (SP-4-2)-[(1R,2R)-cicloesano-1,2-diamino-kN, kN'] [etandioato(2-)-kO<sup>1</sup>, kO<sup>2</sup>] platino.

Oxaliplatino presenta un ampio spettro sia di citotossicità *in vitro* che di attività antitumorale *in vivo* in diversi sistemi di modelli tumorali, compresi i modelli di cancro coloretale umano.

Oxaliplatino inoltre dimostra attività, *in vitro* e *in vivo*, in vari modelli resistenti al cisplatino.

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

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

### Efficacia e sicurezza clinica

In pazienti con cancro coloretale metastatico, l'efficacia di oxaliplatino (85 mg/m<sup>2</sup> ogni due settimane) in associazione con 5-fluorouracile (5-FU)/acido folinico (5-FU/AF) è riportata in tre studi clinici:

- nel trattamento front-line, lo studio EFC2962, di fase III, con due gruppi di comparazione, ha randomizzato 420 pazienti, nel gruppo con i soli 5-FU/AF (LV5FU2, N=210) e nel gruppo di oxaliplatino in associazione a 5-FU/AF (FOLFOX4, N=210)
- nei pazienti pretrattati, lo studio EFC4584, di fase III e tre gruppi di comparazione, ha randomizzato 821 pazienti refrattari all'associazione di irinotecan (CPT-11) + 5-FU/AF, nel gruppo con i soli 5-FU/AF (LV5FU2, N=275), nel gruppo con oxaliplatino da solo (N=275) e nel gruppo oxaliplatino in associazione a 5-FU/AF (FOLFOX4, N=271)
- lo studio EFC 2964, di fase II e non controllato ha incluso i pazienti refrattari ai soli 5-FU/AF, che sono stati trattati con oxaliplatino in associazione a 5-FU/AF (FOLFOX4, N=57).

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

#### Tasso di risposta con FOLFOX4 contro LV5FU2

<b>Tasso di risposta (%) (95% IC) da parere radiologico indipendente analisi ITT</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>Oxaliplatino agente singolo</b>
<b>Trattamento Front-line EFC2962</b> Valutazione della risposta ogni 8 settimane	22 (16-27)	49 (42-56)	NA*
P=0,0001			
<b>Pazienti pretrattati EFC4584 (refrattari a CPT-11 + 5-FU/AF)</b> Valutazione della risposta ogni 6 settimane	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
P < 0,0001			
<b>Pazienti pretrattati EFC2964 (refrattari a 5-FU/AF)</b> Valutazione della risposta ogni 12 settimane	NA*	23 (13-36)	NA*

\* NA: Non applicabile

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

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

\* NA: Non applicabile

#### Mediana della sopravvivenza totale (OS) con FOLFOX4 contro LV5FU2

<b>Mediana della sopravvivenza totale</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>Oxaliplatino</b>
---	---------------	----------------	---------------------

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

\* NA:Non applicabile

Nei pazienti pretrattati (EFC4584), sintomatici al basale, una percentuale più alta dei pazienti trattati con oxaliplatino e 5-FU/AF ha avuto un miglioramento significativo dei sintomi correlati alla malattia in confronto a quelli trattati solo con 5-FU/AF (27,7% vs 14,6% p=0,0033).

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

Nella terapia adiuvante, lo studio comparativo di Fase III MOSAIC (EFC3313) ha randomizzato 2.246 pazienti (899 stadio II/Duke's B2 e 1347 stadio III/Duke's C) trattati o con i soli 5-FU/AF (LV5FU2, N=1123 B2/C = 448/675) o con oxaliplatino in associazione a 5-FU/AF (FOLFOX4, N=1123 B2/C = 451/672), dopo resezione completa del tumore primario al colon.

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

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

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

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

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

<b>Stadio del paziente</b>	<b>Stadio II (Duke's B2)</b>		<b>Stadio III (Duke's C)</b>	
	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>
<b>Percentuale di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni (95% IC)</b>	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)

<b>Hazard ratio (95% IC)</b>	0,79 (0,57-1,09)	0,75 (0,62-0,90)
<b>Log-rank test</b>	P= 0,151	P= 0,002

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

#### Sopravvivenza totale (ITT analisi):

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

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

#### Popolazione pediatrica

Oxaliplatino, somministrato in monoterapia, è stato valutato in pazienti in età 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 mesi e 22 anni) affetti da tumori solidi. L'attività di oxaliplatino in monoterapia non è stata determinata nelle popolazioni pediatriche trattate. L'arruolamento dei pazienti è stato sospeso in entrambi gli studi di Fase II per mancanza di risposta tumorale.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e distribuzione

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

Qui di seguito sono riportati i parametri farmacocinetici del platino ultrafiltrabile, costituito da un insieme di tutte le specie di platino attive e inattive non legate, dopo infusione di 2 ore di 130 mg/m<sup>2</sup> di oxaliplatino, ogni 3 settimane per 1-5 cicli e oxaliplatino a 85 mg/m<sup>2</sup> ogni due settimane per 1 fino a 3 cicli:

### RIASSUNTO DEI PARAMETRI DI FARMACOCINETICA DEL PLATINO STIMATI NELL'ULTRAFILTRATO IN SEGUITO A DOSI MULTIPLE DI OXALIPLATINO A 85 mg/m<sup>2</sup> OGNI DUE SETTIMANE O 130 mg/m<sup>2</sup> OGNI TRE SETTIMANE

Dose	C <sub>max</sub> µg/ml	AUC <sub>0-48</sub> µg.h/ml	AUC µg.h/ml	t <sub>1/2α</sub> h	t <sub>1/2β</sub> h	t <sub>1/2γ</sub> h	V <sub>ss</sub> l	CL l/h
<b>85 mg/m<sup>2</sup></b>								
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
<b>130 mg/m<sup>2</sup></b>								
Media	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
DS	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Valori medi di AUC<sub>0-48</sub>, e C<sub>max</sub> sono stati determinati nel Ciclo 3 (85 mg/m<sup>2</sup>) o nel Ciclo 5 (130 mg/m<sup>2</sup>)

Valori medi di AUC, V<sub>ss</sub> e CL sono stati determinati nel Ciclo 1

Valori di C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0-48</sub>, V<sub>ss</sub> and CL sono stati determinati tramite analisi non-compartimentale

t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub>, and t<sub>1/2γ</sub> sono stati determinati tramite analisi compartimentale (Cicli 1-3 combinati)

Al termine di un'infusione di 2 ore, nella circolazione sistemica si ritrova il 15% del platino somministrato, mentre il restante 85% si distribuisce rapidamente nei tessuti o viene eliminato con le urine. Il legame irreversibile con le emazie ed il plasma determina in questi ambienti un'emivita vicina al tempo di ricambio naturale delle emazie e dell'albumina sierica. Non si è osservato accumulo nell'ultrafiltrato plasmatico dopo dosaggi di 85 mg/m<sup>2</sup> ogni 2 settimane o 130 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane

e lo “steady-state” è stato raggiunto al primo ciclo in questa matrice. La variabilità inter- e intra-individuale è in genere bassa.

Biotrasformazione *In vitro*, i metaboliti derivano da una degradazione non enzimatica e non si osserva biotrasformazione dell’anello diaminocicloesano (DACH), tramite il citocromo P450.

Nei pazienti oxaliplatino è soggetto ad un’estesa biotrasformazione e, nell’ultrafiltrato plasmatico alla fine di un’infusione di 2 ore, non si rileva traccia della sostanza attiva immodificata. Nella circolazione sistemica sono stati identificati parecchi prodotti citotossici di biotrasformazione comprendenti il monocloro, il dicloro e la specie diaquo-DACH platino insieme, nei successivi prelievi, a coniugati inattivi.

**Eliminazione**

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

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

**Popolazione speciali**

**Danno renale**

L’effetto dell’ danno renale sulla disposizione di oxaliplatino è stato studiato in pazienti con vari gradi di funzionalità renale. Oxaliplatino è stato somministrato alla dose di 85 mg/m<sup>2</sup> nel gruppo di controllo con funzionalità renale normale (CLCr > 80 ml/min, n=12) e nei pazienti con danno lieve della funzionalità renale (CLCr = 50 to 80 ml/min, n=13) e moderata (CLCr = 30 to 49 ml/min, n=11) ed alla dose di 65mg/m<sup>2</sup> nei pazienti con insufficienza renale grave (CLCr < 30 ml/min, n=5). L’esposizione mediana è stata rispettivamente di 9, 4, 6 e 3 cicli e sono stati ottenuti dati farmacocinetici relativi al 1° ciclo rispettivamente in 11, 13, 10, and 4 pazienti.

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

L’eliminazione di oxaliplatino è correlata in modo significativo alla clearance della creatinina. La clearance totale di platino PUF è stata rispettivamente di 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) e 0,21 (0,15, 0,29) e per la Vss rispettivamente di 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) e 0,27 (0,20, 0,36) nei pazienti con danno renale lieve, moderata e grave.

La clearance corporea totale di platino PUF è risultata pertanto ridotta del 26% nella compromissione renale lieve, del 57% nella moderata e del 79% nella compromissione renale grave rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale.

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

È stato osservato un aumento dell’emivita beta di platino PUF con l’aumentare della gravità della compromissione renale principalmente nel gruppo con compromissione grave.

Tali dati sono rilevanti nei pazienti con grave insufficienza renale e, nonostante il numero ridotto di pazienti con grave disfunzione renale, devono essere presi in considerazione al momento della prescrizione di oxaliplatino ai pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli organi bersaglio identificati nelle specie precliniche (topi, ratti, cani e/o scimmie), in studi con dose singola e con dosi ripetute, includono midollo osseo, sistema gastrointestinale, reni, testicoli, sistema nervoso e cuore. La tossicità degli organi bersaglio osservata negli animali è coerente con quella causata da altri medicinali a base di platino e DNA-lesivi, medicinali citotossici utilizzati nel trattamento antitumorale nell’uomo, ad eccezione degli effetti prodotti sul cuore. Gli effetti sul cuore sono stati osservati soltanto nel cane e comprendevano disturbi elettrofisiologici con fibrillazione ventricolare letale. La cardiotoxicità è considerata specifica per il cane, non solo perché è stata osservata solo nel cane, ma anche perché dosi simili a quelle che producono nel cane una

cardiotossicità letale (150 mg/m<sup>2</sup>) sono state ben tollerate nell'uomo. Studi preclinici sui neuroni sensoriali del ratto suggeriscono che i sintomi neurosensoriali acuti correlati con oxaliplatino possono comprendere una interazione con i canali Na<sup>+</sup> voltaggio-dipendenti.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acqua per preparazioni iniettabili.

### **2 Incompatibilità**

Il medicinale diluito non deve essere miscelato con altri farmaci nella stessa sacca di infusione o linea di infusione. Secondo le istruzioni per l'uso descritte nel paragrafo 6.6, oxaliplatino può essere somministrato con acido folinico attraverso una linea ad Y.

NON miscelare con medicinali o soluzioni alcalini, in particolare il 5-fluorouracile, preparazioni a base di acido folinico contenenti trometamolo come eccipiente e sali di trometamolo di altri farmaci.

Soluzioni o farmaci alcalini influiscono sfavorevolmente sulla stabilità di oxaliplatino (vedere paragrafo 6.6).

NON diluire oxaliplatino con soluzione fisiologica o altre soluzioni contenenti ioni cloruro (compresi cloruri di calcio, potassio e sodio).

NON miscelare con altri medicinali nella stessa sacca o nella stessa linea di infusione (vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni concernenti la somministrazione simultanea con l'acido folinico).

- NON utilizzare materiali per iniezione contenenti alluminio.

### **6.3 Periodo di validità:**

3 anni

Dopo diluizione in glucosio 5%, si è dimostrato che la stabilità chimica e fisica, nelle correnti condizioni di utilizzo, è di 48 ore a 2-8°C e di 24 ore a 25°C.

Per esigenze di natura microbiologica la soluzione per infusione deve essere usata immediatamente.

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

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare il flaconcino nella confezione originale, in modo da proteggerlo dalla luce.

Non congelare.

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

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

1 flaconcino contenente 10 ml di concentrato (vetro chiaro Tipo I) con tappo in gomma bromobutilica.

1 flaconcino contenente 20 ml di concentrato (vetro chiaro Tipo I) con tappo in gomma bromobutilica

1 flaconcino contenente 40 ml di concentrato (vetro chiaro Tipo I) con tappo in gomma bromobutilica

Confezione: 1 flaconcino per scatola.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Come per ogni agente potenzialmente tossico, oxaliplatino deve essere preparato e maneggiato con precauzione.

#### Istruzioni per la manipolazione

La manipolazione di questo agente citotossico da parte del personale sanitario richiede un insieme di precauzioni per assicurare la protezione di chi compie la manipolazione e dell'ambiente in cui lavora.

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

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

Gli escrementi e il vomito devono essere maneggiati con precauzione.

Le donne in gravidanza devono essere avvertite di evitare di maneggiare gli agenti citotossici.

Tutti i contenitori rotti devono essere trattati con le stesse precauzioni e considerati come rifiuti contaminati. I rifiuti contaminati devono essere inceneriti in contenitori rigidi predisposti all'uso. Vedere oltre il sottoparagrafo "Smaltimento dei rifiuti"

In caso di contatto accidentale della cute con il concentrato o con la soluzione per infusione, sciacquare, immediatamente e accuratamente, con acqua la cute.

In caso di contatto accidentale delle membrane mucose con il concentrato o con la soluzione per infusione sciacquare, immediatamente e abbondantemente, con acqua le mucose.

#### **Speciali precauzioni per la somministrazione**

- NON utilizzare MAI dispositivi per iniezione contenenti alluminio;
- NON somministrare MAI il prodotto non diluito;
- Come diluente utilizzare soltanto soluzione per infusione di glucosio 5%. NON diluire per l'infusione con soluzioni di sodio cloruro o contenenti ioni cloruro;
- NON miscelare con qualsiasi altro medicinale nella stessa sacca di infusione e non somministrare MAI contemporaneamente ad altri farmaci nella stessa linea di infusione.
- NON miscelare con farmaci o soluzioni alcalini, in particolare 5-fluorouracile, preparazioni a base di acido folinico contenenti trometamolo come eccipiente e sali di trometamolo di altri farmaci.

Soluzioni o medicinali alcalini influiscono sfavorevolmente sulla stabilità di oxaliplatino.

#### **Istruzioni per l'utilizzo con acido folinico (come calcio folinato o disodio folinato)**

L'infusione endovenosa di oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> in 250 –500 ml di soluzione glucosata al 5% è praticata nello stesso momento dell'infusione endovenosa di acido folinico in soluzione glucosata al 5%, in 2-6 ore, utilizzando una linea a Y posta immediatamente prima del sito di infusione. Queste due specialità medicinali non devono essere messe insieme nella stessa sacca di infusione. L'acido folinico non deve contenere trometamolo come eccipiente e deve essere diluito utilizzando soltanto soluzioni isotoniche di glucosio 5%, mai soluzioni alcaline o soluzioni contenenti sodio cloruro o cloruri.

#### **Istruzioni per l'utilizzo con il 5-fluorouracile**

**La somministrazione di oxaliplatino deve sempre precedere quella delle fluoropirimidine – cioè il 5-fluorouracile.**

Dopo somministrazione di oxaliplatino, lavare la linea di infusione e poi somministrare il 5-fluorouracile.

Per ulteriori informazioni riguardanti i farmaci da utilizzare con oxaliplatino, vedere i corrispondenti Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

#### **Concentrato per soluzione per infusione**

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

Il prodotto medicinale è da usarsi una sola volta. Qualsiasi parte di concentrato non utilizzato deve essere eliminata.

#### **Diluizione per l'infusione endovenosa**

Prelevare dal(i) flaconcino(i) la quantità richiesta di concentrato e poi diluire con 250-500 ml di una soluzione glucosata al 5% in modo da ottenere una concentrazione di oxaliplatino compresa tra 0,2

mg/ml e 2 mg/ml; intervallo di concentrazione per il quale è stata dimostrata la stabilità fisico-chimica di oxaliplatino.

Somministrare per infusione endovenosa.

Dopo diluizione in glucosio 5%, si è dimostrato che la stabilità chimica e fisica, nelle correnti condizioni di utilizzo, è di 48 ore a 2-8°C e di 24 ore a 25°C in sacche da infusione PVC.

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

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

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

Il prodotto medicinale è da usarsi una sola volta. Qualsiasi parte di soluzione per infusione non utilizzata deve essere eliminata (vedere paragrafo "Smaltimento dei rifiuti").

NON utilizzare MAI soluzioni contenenti sodio cloruro o cloruri per la diluizione.

La compatibilità della soluzione per infusione di oxaliplatino è stata testata con dispositivi di somministrazione rappresentativi a base di PVC.

#### Infusione

La somministrazione di oxaliplatino non richiede pre-idratazione.

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

#### Smaltimento dei rifiuti

I residui del prodotto medicinale e qualsiasi materiale utilizzato per la diluizione e la somministrazione devono essere distrutti conformemente alle procedure standard ospedaliere di smaltimento dei rifiuti citotossici e in osservanza ai requisiti locali riguardanti lo smaltimento dei rifiuti pericolosi.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi S.p.A. – Viale L. Bodio, 37/B - Milano

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n.

034411037 - "5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 10 ml

034411049 - "5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 20 ml

034411052 - "5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 40 ml

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione:

Flaconcino da 10 ml - Flaconcino da 20 ml: 18.09.2006

Flaconcino da 40 ml: 18.06.2007

Data dell'ultimo rinnovo: 31.07.2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**