# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Oxaliplatin Alvogen 5 mg/ml concentrate for solution for infusion

Оксалиплатин Алвоген 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 5 mg оксалиплатин *(oxaliplatin).*

10 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 50 mg оксалиплатин.

20 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 100 mg оксалиплатин.

40 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 200 mg оксалиплатин.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистър, безцветен разтвор без видими частици, с pH в интервала от 3,5 до 6,5 и осмоларитет от 125 mosm/1 до 175 mosm/L

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Оксалиплатин в комбинация с 5-флуороурацил (5-FU) и фолинова киселина (FA) е показан при:

* Адювантно лечение на карцином на дебелото черво, стадий III (Duke С), след пълно отстраняване на първичния тумор.
* Лечение на метастатичен колоректален карцином.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

**Дозировка**

САМО ЗА ВЪЗРАСТНИ

Препоръчителната доза оксалиплатин при адювантно лечение е 85 mg/m2 интравенозно, прилагана на всеки две седмици за 12 цикъла (6 месеца).

Препоръчителната доза оксалиплатин при лечение на метастатичен колоректален карцином е 85 mg/m2 интравенозно, прилагана на всеки две седмици.

Дозировката трябва да бъде определена в зависимост от поносимостта (вж. т. 4.4).

Оксалиплатин трябва да се прилага винаги преди флуоропиримидините - т.е. 5 флуороурацил (5-FU).

Оксалиплатин концентрат за инфузионен разтвор се прилага като два- до шестчасова интравенозна инфузия с 250 до 500 ml 5% разтвор на глюкоза, така че да се достигне концентрация между 0,2 mg/ml и 0,70 mg/ml; най-високата концентрация в клиничната практика е 0,70 mg/ml за доза оксалиплатин от 85 mg/m2.

Оксалиплатин концентрат за инфузионен разтвор се използва основно в комбинация със схеми на лечение с 5-флуороурацил като продължителна инфузия. *При* схемата на лечение през две седмици, 5-флуороурацил е прилаган като комбинация на болус и продължителна инфузия.

**Специални групи пациенти**

* Бъбречно увреждане:

Не са провеждани проучвания за Оксалиплатин при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. т. 4.3).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане, лечението може да започне с обичайната препоръчвана доза (вж. т.4.4). Не е необходима промяна на дозата при пациенти с леко изразена бъбречна дисфункция.

* Чернодробна недостатъчност:

При проучване фаза I, включващо пациенти с различна степен на чернодробно увреждане, честотата и сериозността на хепато-билиариите нарушения са били свързани с прогресията на заболяването и данните за нарушена чернодробна функция от първоначално проведените тестове. По време на клиничното проследяване не е коригирана дозата при пациенти с нарушени чернодробни функционални тестове.

* Пациенти в старческа възраст:

Не е наблюдавано повишаване на острата токсичност на оксалиплатин при използването му като монотералия или в комбинация с 5 -флуороурацил при пациенти на възраст над 65 години. Следователно, не е необходимо специално адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

* Педиатрични пациенти: Няма подходящо показание за използването на оксалиплатин при деца. Ефективността на оксалиплатин като монотерапия при педиатрични популации със солидни тумори не е установена (вж. т. 5.1).

Начин на приложение

Оксалиплатин концентрат за инфузионен разтвор се прилага чрез интравенозна инфузия.

Приложението на оксалиплатин концентрат за инфузионен разтвор не изисква хиперхидратация.

Оксалиплатин концентрат за инфузионен разтвор, разреден с 250 до 500 ml 5% разтвор на глюкоза до достигане на концентрация не по-ниска от 0.2 mg/ml, трябва да се въвежда чрез инфузия в периферна вена или в централен венозен път в продължение на 2 до 6 часа. Инфузията на оксалиплатин трябва винаги да предхожда прилагането на 5- флуороурацил.

В случай на екстравазация, прилагането трябва да се прекрати веднага.

Инструкции за употреба:

Оксалиплатин концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разреди преди приложение. За разреждане на концентрата за инфузионен разтвор трябва да се използва само 5% разтвор на глюкоза. (вж. т. 6.6).

## 4.3. Противопоказания

Оксалиплатин е противопоказан при пациенти, които

* са с анамнеза за свръхчувствителност към оксалиплатин или към някое от помощните вещества.
* кърмят.
* имат миелосупресия преди започване на първия курс, потвърждаваща се от броя на неутрофилите <2x109/1 и/или на тромбоцитите <100х 109/1 при първоначалното изследване.
* имат периферна сензорна невропатия с функционално увреждане преди първия курс на лечение.
* имат тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс по-малък от 30 ml/min).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

|  |
| --- |
| Оксалиплатин концентрат за инфузионен разтвор трябва да се използва само в специализирани отделения по онкология и трябва да се прилага под наблюдението на опитен онколог. |

Поради ограничената информация за безопасността на продукта при пациенти с умерено увреждане на бъбречната функция, приложението му трябва да се осъществява само след внимателна оценка на съотношението полза/риск за пациента.

В тези случаи е необходимо стриктно проследяване на бъбречната функция и корекция на дозата в зависимост от токсичността.

Пациентите с анамнеза за алергична реакция към съединения на платината трябва да бъдат наблюдавани за алергични симптоми. В случай на анафилактоидна реакция към оксалиплатин, инфузията трябва да бъде прекратена незабавно и да се започне подходящо симптоматично лечение. Повторно въвеждане на оксалиплатин е противопоказано.

В случай на екстравазация на оксалиплатин, инфузията трябва незабавно да се преустанови и да се предприеме обичайното локално симптоматично лечение.

Неврологичната токсичност на оксалиплатин трябва да се проследява внимателно, особено при едновременно приложение с други лекарствени продукти със специфична неврологична токсичност. Необходимо е провеждането на неврологичен преглед преди

всяко приложение и периодично след това.

При пациенти, при които се наблюдава развитие на остра ларинго-фарингеална дизестезия (вж.т. 4.8) по време на или няколко часа след 2-часовата инфузия, следващата инфузия на оксалиплатин трябва да се приложи с продължителност 6 часа.

Ако се появят неврологични симптоми (парестезия, дизестезия), се препоръчва следното коригиране на дозата на оксалиплатин в зависимост от продължителността и тежестта на тези симптоми:

* ако симптомите продължават повече от седем дни и са обезпокоителни, следващата доза оксалиплатин трябва да бъде намалена от 85 на 65 mg/m2 (метастатично лечение) или 75 mg/m2 (адювантно лечение).
* ако парестезия, която не е съпроводена с функционални нарушения, продължава до следващия цикъл, следващата доза оксалиплатин трябва да бъде намалена от 85 на 65 mg/m2 (метастатично лечение) лли 75 mg/m2 (адювантно лечение).
* ако парестезия, съпроводена с функционални нарушения, продължава до следващия цикъл, приложението на оксалиплатин трябва да бъде преустановено.
* ако тези симптоми отзвучат след преустановяване на лечението с оксалиплатин, може да се обмисли възможността за възобновяване на терапията.

Пациентите трябва да бъдат информирани за вероятността от персистиращи симптоми на периферна сензорна невропатия след края на лечението. Локализирани, умерени парестезии или парестезии, засягащи функционалната активност, могат да продължат до 3 години след прекратяване на терапията при адювантно лечение.

При пациенти, получаващи оксалиплатина с химиотерапия, са съобщени случаи на синдром на обратима задна левкоенцефалопатия (RPLS известна също като PRES, синдром на обратима задна енцефалопатия). RPLS е рядко, обратимо, бързо развиващо се неврологично състояние, което може да включва гърчове, главоболие, объркване, слепота и други визуални и неврологични нарушения (вж. точка 4.8). Диагнозата на RPLS се базира на потвърждаване чрез образно изследване на мозъка за предпочитане чрез ЯМР (ядрено-магнитен резонанс).

Гастроинтестиналната токсичност, която се проявява с гадене и повръщане, се контролира с профилактична и/или терапевтична анти-еметична терапия (виж т. 4.8).

Тежката диария /повръщане могат да предизвикат дехидратация, паралитичен илеус, интестинална обструкция. хипокалиемия; метаболитна ацидоза и бъбречно увреждане, особено при комбинирането на оксалиплатин с 5-флуороурацил.

При поява на хематологична токсичност (неутрофили < 1,5х 109/1 или тромбоцити < 50x109/1), провеждането на следващия курс на лечение трябва да се отложи, докато хематологичните показатели се възстановят до приемливи нива. Трябва да се направи пълна кръвна картина с диференциално броене на белите кръвни клетки преди началото на терапията и преди всеки следващ курс на лечение.

Пациентите трябва да бъдат своевременно информирани за риска от поява на диария/повръщане, мукозит/стоматит и неутропения след прилагането на оксалиплатин и 5-флуороурацил, за да могат спешно да се свържат със своя лекуващ лекар за назначаване на подходящо лечение.

При поява на мукозит/стоматит с или без неутропения, следващото лечение трябва да се отложи до възстановяване на пациента от мукозит/стоматит до степен 1 или по- ниска и/или докато броят на неутрофилите е > 1,5х109/1.

Когато оксалиплатин се комбинира с 5-флуороурацил (с или без фолинова киселина), трябва да се приложат обичайните корекции на дозата поради свързаната с 5- флуороурацил токсичност.

При поява на диария 4 степен, неутропения степен 3-4 (неутрофили < 1,0 х 109/1) или тромбоцитопения 3-4 степен (тромбоцити < 50x109/1), дозата на оксалиплатин трябва да се намали от 85 на 65 mg/m2 (метастатично лечение) или на 75 mg/m2 (адювантно лечение) като допълнение към необходимото намаляване на дозата на 5-флуороурацил. В случай на неясни респираторни симптоми, като непродуктивна кашлица, диспнея, хрипове, или радиологично диагностицирани белодробни инфилтрати, приложението на оксалиплатин трябва да се прекрати, докато допълнителни изследвания на белия дроб не изключат интерстициално белодробно заболяване (вж. т. 4.8).

В случаи на нарушени стойности на чернодробните функционални тестове или портална хипертония, която очевидно не е резултат от чернодробни метастази, трябва да се вземат под внимание предизвикани от лекарството чернодробни съдови нарушения, които са много редки.

За приложението при бременни жени, вижте т. 4.6.

В предклиничните проучвания с оксалиплатин са установени генотоксични ефекти. Поради това, мъжете, лекувани с оксалиплатин е препоръчително да не създават потомство по време на лечението и до 6 месеца след преустановяване на лечението и да потърсят съвет за консервиране на сперма преди лечението, тъй като оксалиплатин може да има увреждащ фертилността ефект, който може да е необратим.

Жените не трябва да забременяват по време на лечение с оксалиплатин и е необходимо да използват ефективен метод за контрацепция (вж т. 4.6).

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При пациенти, които са получили еднократна доза от 85 mg/m2 оксалиплатин,

непосредствено преди прилагането на 5-флуороурацил, не се наблюдава промяна в нивото на експозиция на 5-флуороурацил.

При проучвания *in vitro* не е установено значително изместване на свързването на оксалиплатин с плазмените протеини при следните продукти: еритромицин, салицилати, гранисетрон. паклитаксел и натриев валпроат.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

**Жени е детероден потенциал/Кон i рацепция**

В предклиничните проучвания са наблюдавани генотоксични ефекти. Поради това, мъжете, лекувани с оксалиплатин е препоръчително да не създават потомство по време на лечението и до 6 месеца след преустановяване на лечението с оксалиплатин.

Жените не трябва да забременяват по време на лечение с оксалиплатин и до 4 месеца след преустановяване на лечението, поради което трябва да вземат мерки за контрацепция.

### **Бременност**

Към настоящия момент не са налични данни относно безопасното приложение на оксалиплатин по време на бременност (вж. т.5.3). При проучвания върху животни е установена репродуктивна токсичност (вж. т.5.3). Въз основа на резултатите от проучвания при животни и фармакологичното действие на продукта, не се препоръчва приложение на оксалиплатин по време на бременност, особено през първите три месеца. Лечение с оксалиплатин е възможно, само ако пациентът е напълно информиран за съществуващите рискове за плода и е дал своето съгласие.

### **Кърмене**

Няма проучвания относно екскрецията на оксалиплатин в майчиното мляко. Кърменето трябва да се преустанови по време лечение с оксалиплатин.

### **Фертилитет**

Тестикуларни нарушения са установени при кучета в дози, по-ниски от терапевтичната доза при хора, определена въз основа на телесната повърхност.

Изхождайки от фармакологичното действие на оксалиплатин, той може да причини безплодие. Мъжете, лекувани с оксалиплатин трябва да бъдат консултирани относно възможността за консервиране на сперма.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, лечението с оксалиплатин е съпроводено с повишен риск от замаяност, гадене и повръщане, и други неврологични симптоми, които засягат походката и равновесието и може в малка или умерена степен да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Нарушения на зрението, в частност преходна загуба на зрение (обратима след преустановяване на терапията) може да засегне способността на пациентите да шофират и да работят с машини. Поради това, пациентите трябва да бъдат информирани за потенциалния ефект на тези събития върху способността за шофиране или работа с машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции при комбинирано лечение с оксалиплатин и 5-флуороурацил/фолинова киселина (5-FU/FA) са стомашно-чревни (диария, гадене, повръщане и мукозит), хематологични (неутропения. тромбоцитопения) и неврологични (остра и дозо-кумулативна периферна сензорна невропатия). Като цяло, тези нежелани реакции се по-чести и по-тежки при прилагане на оксалиплатин в комбинация с 5-FU/FA, отколкото при самостоятелно приложение на 5-FU/FA.

Честотата на описаните в таблицата по-долу нежелани лекарствени реакции е получена по време на клинични проучвания при метастатично и адювантно лечение (включващи съответно 416 и 1108 пациенти, лекувани с оксалиплатин + 5-FU/FA) и от постмаркетингов опит.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, описани в таблицата по-долу е определена като е използвана следната конвенция: много чести (≥1/10), чести (≥1/100, <1/10), нечести (≥1/1000, <1/100), редки (≥1/10000, <1/1000), много редки (<1 /10000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Допълнителна информация е посочена след таблицата.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA- системо- оргаини класове** | **Много чести** | **Чести** | **Нечести** | **Редки** |
| Изследвания | -Увеличаване на чернодробните ензими  -Увеличаване на алкалната фосфатаза в кръвта  -Увеличаване на билирубина в кръвта  -Увеличаване на лактат дехидрогеназата в кръвта  - Увеличаване на теглото (адювантно лечение) | -Увеличаване на креатинина в кръвта  - Намаляване на теглото (метастатично състояние) |  |  |
| Нарушения на кръвта и лимфната система\* | - Анемия -Неутропения - Тромбоцито пения  - Левкопения -Лимфопения | Фебрилна неутропения |  | -Имуноалергична тромбоцитопения -Хемолитична  анемия |
| Нарушения на нервната система\* | - Периферна сензорна невропатия - Сензорни нарушения - Дисгезия - Главоболие | - Замаяност  - Моторен неврит - Менингит |  | -Дизартрия  - Синдром на обратима задна левкоенцефалопат ия (RPLS или PRES) (вж.т. 4.4) |
| Нарушения на очите |  | - Конюнктивит - Нарушения на зрението |  | * Временно намаляване на зрителната острота   Нарушения на зрителното поле - Неврит на зрителния нерв - Преходна загуба на зрение, обратима след спиране на лечението |
| Нарушения на ухото и лабиринта |  |  | Ототоксичност | - Глухота |
| Респираторни ,гръдни и медиастиналн и нарушения | - Диспнея  - Кашлица  **- Епистаксис** | - Хълцане -Белодробна емболия |  | - Интерстициална белодробна болест, понякога с фатален край - Белодробна фиброза\*\* |
| Стомашно- чревни нарушения\* | - Гадене,  - Диария  - Повръщане  - Стоматит/ Мукозит  - Коремна болка - Запек | - Диспепсия  - Гастроезофа гиален рефлукс  - Гастроинте стинално кървене  - Ректално кървене | - Илеус  - Интестинална обструкция | - Колит, включително диария, причинена от *Clostridium difficile*  - Панкреатити |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища |  | - Хематурия  -Дизурия  - Нарушена честота на уриниране |  |  |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | - Нарушения на кожата  - Алопеция | - Ексфолиация на кожата (синдром ръка и крак)  - Еритематозен обрив  - Обрив -Хиперхидроза - Заболяване на ноктите |  |  |
| Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната  тъкан | - Болки в гърба | - Артралгия  - Болка в костите |  |  |
| Нарушения на метаболизма и храненето | -Анорексия  -Хипергликемия  -Хипокалиемия  Хипернатриемия | - Дехидратация | - Метаболитна ацидоза |  |
| Инфекции и инфестации\* \*\* | - Инфекции | - Ринит  - Инфекции на горните дихателни пътища  - Неутропеничен сепсис |  |  |
| Съдови нарушения | - Кръвотечение от носа | - Хеморагия  - Зачервяване  - Дълбока венозна тромбоза - Хипертония |  |  |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | - Умора  - Треска ++  - Астения  - Болка  Реакция на мястото на инжектира не+++ |  |  |  |
| Нарушения на имунната система\* | Алергия/алергич на реакция+ |  |  |  |
| Психични нарушения |  | - Депресия  - Безсъние | - Нервност |  |

\*Виж детайлна информация по-долу

\*\*Вижте т. 4.4

+ Често срещани алергични реакции като кожен обрив (особено уртикария). конюнктивит, ринит.

Често срещани анафилактични реакции, включително бронхоспазъм, усещане за болка в гърдите, ангиоедем, хипотония и анафилактичен шок.

++ Много често треска, тръпки (тремор), както в резултат на инфекции (с или без фебрилна неутропения), така и с възможен имунологичен произход.

+++ Реакция на мястото на инжектиране, включваща локална болка, зачервяване, подуване и тромбоза. Екстравазацията също може да причини локална болка и възпаление, които да са сериозни и да доведат до усложнения, включително некроза, особено при прилагане на оксалиплатин в периферна вена (вж. т. 4.4).

**Нарушения на кръвта и лимфната система**

**Честота при пациенти (%) и според степента на заболяването**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оксалиплатин и 5 FU/FA** | **Метастатично лечение** | | | **Адювантно лечение** | | |
| **85 mg/m2**  **на всеки 2 седмици** | **Всички степени** | **Степен**  **3** | **Стенен 4** | **Всички степени** | **Степен**  **3** | **Степен 4** |
| **Анемия** | 82.2 | 3 | <1 | 75.6 | 0.7 | 0.1 |
| **Неутропения** | 71.4 | 28 | 14 | 78.9 | 28.8 | 12.3 |
| **Тромбоцитопения** | 71.6 | 4 | <1 | 77.4 | 1.5 | 0.2 |
| **Фебрилна неутропения** | 5.0 | 3.6 | 1.4 | 0.7 | 0.7 | 0.0 |
| **Неутропеничен сепсис** | 1.1 | 0.7 | 0.4 | 1.1 | 0.6 | 0.4 |

Нарушения с неизвестна честота, възникнали по време на пост-маркетинговото наблюдение

Хемолитично-уремичен синдром

**Нарушения на имунната система**

**Честота на алергичните реакции при пациенти (%) и според степента на заболяването**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оксалиплатин и 5 FU/FA**  **85 mg/m2**  на всеки 2 седмици | **Метастатично лечение** | | | **Адювантно лечение** | | |
| **Всички степени** | **Степен 3** | **Степен 4** | **Всички степени** | **Степен 3** | **Степен 4** |
| Алергични реакции/Алергия | 9,1 | 1 | <1 | 10,3 | 2,3 | 0,6 |

**Нарушения на нервната система**

Дозолимитиращата токсичност на оксалиплатин е неврологична. Включва сензорна периферна невропатия, характеризираща се с дизестезия и/или парестезия на крайниците, с или без крампи, често провокирана от студено. Тези симптоми се наблюдават при почти 95% от лекуваните пациенти. Продължителността на тези симптоми, които обикновено регресират между курсовете на лечение, нараства с броя на терапевтичните курсове.

Появата на болка и/или функционални нарушения, в зависимост от продължителността на тези симптоми, са индикации за коригиране на дозата или дори за прекъсване на лечението (вж. т. 4.4).

Функционалните нарушения включват затруднения в извършването на фини движения и са възможно следствие от сензорно увреждане. Рискът от поява на повтарящи се симптоми при кумулативна доза от 850 mg/m2 (10 цикъла) е приблизително 10%, докато рискът при кумулативна доза от 1020 mg/m2 (12 цикъла) е 20%.

В повечето случаи неврологичните симптоми се подобряват или отзвучават напълно след преустановяване на лечението. При адювантно лечение на карцином на дебелото черво, при 87% от пациентите тези симптоми не се наблюдават или са леки 6 месеца след преустановяване на лечението. След тригодишно проследяване, около 3% от пациентите имат персистираща локализирана парестезия с умерена интензивност (2,3%) или парестезия, която може да повлияе функционалната активност (0,5%). Докладвани са случаи на остри невросензорни прояви (вж т. 5,3). Те започват няколко часа след прилагането на лекарствения продукт и често се наблюдават при излагане на студено. Те обикновено се изразяват в транзиторна парестезия, дизестезия и хипоестезия. Остър синдром на фаринголарингеална дизестезия се появява при 1 % - 2% от пациентите и се характеризира със субективно усещане на дисфагия или диспнея/чувство за задушаване без обективни данни за респираторно нарушение (липса на цианоза или хипоксия) или за ларингоспазъм или бронхоспазъм (липса на шум при дишане или хрипове). В тези случаи са прилагани антихистаминови лекарствени продукти и бронходилататори, но симптомите са бързо обратими, дори при липса на лечение. Удължаването на инфузията спомага да се редуцира честотата на този синдром (вж. т. 4.4.). Понякога са наблюдавани и други симптоми, включително спазъм на челюстите, мускулни спазми, неволни мускулни контракции, мускулни потрепвания, миоклонус, нарушена координация, неестествена походка, атаксия, нарушения в равновесието, стягане в гърлото или гърдите, чувство за напрежение, дискомфорт, болка. В допълнение, следните нарушения на черепно-мозъчните нерви могат да бъдат свързани с приложението на продукта или да възникнат в изолирани случаи - птоза, двойно виждане, афония/дисфония, дрезгавост, понякога описвана като парализа на гласните връзки, нарушена чувствителност на езика или дизартрия. понякога описвана като афазия, тригеминална невралгия/лицева болка, болка в очите, намаление на зрителната острота, нарушения на зрителното поле.

По време на лечение с оксалиплатин са описани и други неврологични симптоми като дизартрия, загуба на дълбоки сухожилни рефлекси и симптом на Lhermitte. Докладвани са изолирани случаи на оптичен неврит.

Нарушения с неизвестна честота, възникнали по време на пост-маркетинговото наблюдение Конвулсии

**Стомашно-чревни нарушения**

**Честота при пациенти (%)к според степента на заболяването**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оксалиплатин и 5-FU/FA 85 mg/m2** на всеки 2 седмици | **Метастатично лечение** | | | **Адювантно лечение** | | |
| Всички степени | Степен 3 | Степен  4 | Всички степени | Степен 3 | Степе  н 4 |
| Гадене | 69,9 | 8 | <1 | 73,7 | 4.8 | 0,3 |
| Диария | 60.8 | 9 | 2 | 56.3 | 8,3 | 2,5 |
| Повръщане | 49.0 | 6 | 1 | 47.2 | 5.3 | 0,5 |
| Мукозит/Стомати т | 39,9 | 4 | <1 | 42,1 | 2.8 | 0,1 |

Препоръчва се профилактично/терапевтично приложение на мощни антиеметични лекарствени продукти.

Тежката диария/повръщане, особено при комбинация на оксалиплатин с 5- флуороурацил (5-FU) могат да предизвикат дехидратация, паралитичен илеус, интестинална обструкция. хипокалиемия; метаболитна ацидоза и бъбречно увреждане (вж. т. 4.4).

**Хепато-билиарни нарушении**

*Много редки (<1/10 000):*

Чернодробен синусоидален обструктивен синдром, известен още като вено-оклузивно чернодробно заболяване или патологични прояви, свързани с чернодробни нарушения, включително peliosis hepatis, нодуларна регенеративна хиперплазия, перисинусоидална фиброза. Клиничните прояви могат да бъдат портална хипертония и/или повишени трансаминази.

**Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**

*Много редки (<1/10 000):*

Остра тубулна некроза, остър интерстициален нефрит и остра бъбречна недостатъчност.

## 4.9. Предозиране

Няма известен антидот при предозиране с оксалиплатин. В случаи на предозиране може да се очаква влошаване на нежеланите реакции. Необходимо е проследяване на хематологичните показатели и прилагане на симптоматично лечение.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група: Съединения на платината**

АТС код: L01XA03

Оксалиплатин е антинеопластично активно вещество принадлежащо към нов клас съединения на основата на платина, в които платиновият атом образува комплекс с 1,2- диаминоциклохексан ("DACH") и оксалатна група.

Оксалиплатин е единичен енантиомер. (SP-4-2)-[( 1 R,2R)-циклохексан-1,2-диамин-кN, kN'] [етандиоато(2-)-кО1, кО2] платина.

Оксалиплатин притежава широк спектър, както на *in vitro* цитотоксичност, така и на *in vivo* противотуморна активност при различни модели на туморни системи, включително модели на човешки колоректален карцином. Оксалиплатин притежава също *in vitro* и *in vivo* активност при различни модели резистентни на цисплатин.

Синергично цитотоксично действие е наблюдавано при комбинация с 5-флуороурацил, както *in vitro,* така и *in vivo.*

Изучаването на механизма на действие на оксалиплатин, макар и не напълно изяснен, показва, че водните деривати, получени при биотрансформацията на оксалиплатин, взаимодействат с ДНК и образуват вътре- и междуверижни напречни връзки, в резултат на което се нарушава синтезата на ДНК и това води до цитотоксичен и противотуморен ефект.

При пациенти с метастатичен колоректален карцином, ефикасността на оксалиплатин (85 mg/m2 на всеки две седмици) в комбинация с 5- флуороурацил/фолинова киселина (5-FU/FA) се съобщава в три клинични проучвания:

- При първа линия терапия: две рамена, фаза III на рандомизирано сравнително проучване EFC2962, включва 420 пациенти, лекувани с 5-FU/FA самостоятелно (LV5FU2, 210 пациенти) или с комбинация на оксалиплатин и 5-FU/FA (FOLFOX4, 210 пациенти)

- При предварително лекувани пациенти: три рамена, фаза III на рандомизирано сравнително проучване ЕРС4584, включва 821 пациенти, които са рефрактерни на комбинирана терапия с иринотекан (СРТ-11) + 5-FU/FA и са лекувани с 5-FU/FA самостоятелно (LV5FU2, 275 пациенти), с оксалиплатин като самостоятелна терапия (275 пациенти) или с комбинация на оксалиплатин и 5-FU/FA (FOLFOX4, 271 пациента);

-При неконтролирано фаза II проучване (EFC2964), включващо пациенти рефрактерни към 5-FU/FA самостоятелно и лекувани с комбинация на оксалиплатин и 5-FU/FA (FOLFOX4, 57 пациенти).

Двете рандомизирани клинични проучвания, ЕРС2962 при първа линия на терапия и EFC4584 при предварително лекувани пациенти, показват значително по-висока степен на отговор и удължена преживяемост без прогресия (РFS)/време до прогресия (ТТР), в сравнение с пациенти лекувани с 5-FU/FA самостоятелно. При проучването EFC4584 включващо рефрактерни, предварително лекувани пациенти, разликата в средната обща преживяемост (OS) при пациентите, лекувани с комбинация на оксалиплатин и 5- FU/FA спряма тези, лекувани с 5-FU/FA, не е статистически значима.

*Степен на отговор при FOLFOX4 спрямо LV5FU2*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Степен на отговор %**  **(Доверителен интервал 95%)**  **Независимо радиологично изследване с ITT анализ** | **LV5FU2** | **FOLFOX4** | **Оксалиплатин самостоятелно** |
| **Първа линия терапия**  EFC2962 | 22 (16-27) | 49 (42-46) | NA\* |
| Проследяване на отговора на всеки 8 седмици | Стойност на Р = 0.0001 | |  |
| **Предварително лекувани пациенти**  EFC4584  (рефрактерни към СРТ-11 +  5FU/FA) | 0,7 (0,0-2,7) | 11,1 (7,6-15,5) | 1,1 (0,2-3,2) |
| Проследяване на отговора на всеки 6 седмици | Стойност на Р < 0,0001 | |  |
| **Предварително лекувани пациенти**  EFC2964 (рефрактерни към 5-  FU/FA)  Проследяване на отговора на всеки 12 седмици | NA\* | 23 (13-36) | NA\* |

*\*NA: Не е приложимо*

**Средна преживяемост без прогресия (PFS) / Средно време до прогресия (ТТР), FOLFOX4 спрямо LV5FU2**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Средно PFS/TTP,**  **Месеци (доверителен интервал 95%)**  **Независимо радиологично изследване с ITT анализ** | **LV5FU2** | **FOLFOX4** | **Оксалиплатин самостоятелно** |
| **Първа линия терапия**  EFC2962 (PFS) | 6,0 (5,5-6,5) | 8,2 (7,2-8,8) | NA\* |
| Log-rank Р стойност = 0.0003 | |
| **Предварително лекувани пациенти**  EFC4584 (ТТР)  (рефрактерни към СРТ-11 + 5FU/FA) | 2,6 (1.8-2,9) | 5,3 (4.7-6.1) | 2,1 (1,6-2,7) |
| Log-rank Р стойност < 0,0001 | |
| **Предварително лекувани пациенти**  EFC2964  (рефрактерни към 5-FU/FA) | NA\* | 5,1 (3,1-5,7) | NA\* |

*\*NA: Не е приложимо*

**Средна обща нреживяемост (OS) при FOLFOX4 спрямо LV5FU2**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Средна OS,**  **Месеци (доверителен интервал 95%)**  **ITT анализ** | **LV5FU2** | **FOLFOX4** | **Оксалиплатин самостоятелно** |
| **Първа линия терапия**  EFC2962 | 14,7(13,0-18,2) | 16,2(14.7-18,2) | NA\* |
| Log-rank Р стойност = 0.12 | |  |
| **Предварително лекувани пациенти**  EFC4584  (рефрактерни към СРТ-11 +  5-FU/FA) | 8.8 (7,3-9,3) | 9,9 (9,1-10,5) | 8,1 (7,2-8,7) |
| Log-rank Р стойност = 0,09 | |  |
| **Предварително лекувани пациенти**  EFC2964  (рефрактерни към 5-FU/FA) | NA\* | 10,8 (9,3-12,8) | NA\* |

*\*NA: He е приложимо*

При предварително лекувани пациенти (EFC4584), с наличие на симптоми при първоначалното изследване, е наблюдавано значително подобрение на симптомите, свързани със заболяването, в по-голяма степен при пациентите, лекувани с оксалиплатин и 5-FU/FA в сравнение с тези, лекувани с 5-FU/FA самостоятелно (27,7 % спрямо 14,6 %, р=О,ООЗЗ).

При предварително нелекувани пациенти (EFC2962), липсва статистически значима разлика между двете групи по отношение на някой от показателите за качество на живот. Въпреки това, показателите за качество на живот обикновено са по-добри в контролната група по отношение на общия здравен статус и болката и по-лоши в групата с оксалиплатин по отношение на гадене и повръщане. При адювантно лечение, сравнително проучване фаза III MOSAIC (EFC3313), рандомизира 2246 пациенти (899 пациенти във втори стадий/Duke В2 и 1347 пациенти в трети стадий/Duke С) с последващо пълно отстраняване на първичния тумор при колоректален карцином. лекувани с 5-FU/FA самостоятелно (LV5FU2, 1123 пациенти, В2/С = 448/675) или комбинация на оксалиплатин и 5-FU/FA (FOLFOX4, 1123 пациенти. В2/С=451/672).

**EFC 3313: Преживяемост без симптоми на заболяването до 3 години (ITT анализ)\* на общата популация**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лекувана група** | **LV5FU2** | **FOLFOX4** |
| **Процент преживяемост без симптоми на заболяването до 3 години (95 % доверителен интервал)** | 73,3 (70,6-75,9) | 78.7 (76,2-81,1) |
| **Съотношение иа риска (95 % доверителен интервал)** | 0.76 (0,64-0.89) | |
| **Стратифнциране на log-rank тест** | Р=0,0008 | |

\*средно проследяване 44.2 месеца (всички пациенти са

проследявани най-малко 3 години)

Проучването показва значително общо предимство по отношение на преживяемост без симптоми на заболяването до 3 години при лечение с оксалиплатин в комбинация с 5 FU/FA (FOLFOX4) спрямо 5-FU/FA самостоятелно (LV5FU2).

**EFC 3313: Преживяемост без симптоми на заболяването до 3 години (ITT анализ)\* според стадия на заболяването**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Стадий на заболяването** | **Стадий II (Duke В2)** | | **Стадий III (Duke С)** | |
| **Лекувана група** | LV5FU2 | FOLFOX4 | LV5FU2 | FOLFOX4 |
| Процент преживяемост без симптоми на заболяването | 84,3 | 87,4 | 65,8 | 72,8 |
| до 3 години (95 % доверителен интервал | (80,9-87,7) | (84.3-90.5) | (62,2-69,5) | (69.4-76.2) |
| **Съотношение на риска (95 % доверителен интервал)** | 0.79 (0,57-1.09) | | 0,75 (0.62-0.90) | |
| **Log-rank тест** | Р=0,151 | | Р=0,002 | |

\* средно проследяване 44,2 месеца (всички пациенти са проследявани най-малко 3 години)

**Обща преживяемост (ITT анализ)**

По време на провеждането на анализа на преживяемостта без симптоми на заболяването до 3 години, което е първичната крайна точка на проучването MOSAIC, 85,1 % от пациентите все още са били живи в групата FOLFOX4 спрямо 83,3 % в групата LV5FU2. Това представлява общо намаление на риска на смъртност с 10% в полза на FOLFOX4 и няма статистическа значимост (съотношение на риска = 0,90). Стойностите са 92,2% спрямо 92,4% в подгрупата със стадий II (Duke В2) (съотношение на риска = 1,01) и 80.4 % спрямо 78.1% в подгрупата със стадий 111 (Duke С) (съотношение на риска = 0,87), съответно за FOLFOX4 и LV5FU2.

Педиатрични пациенти:

Монотерапията с оксалиплатин е била оценена при педиатрични групи в две проучвания Фаза I (69 пациенти) и две проучвания Фаза II (90 пациенти). Лекувани са общо 159 педиатрични пациенти (от 7-месечни до 22 годишни) със солидни тумори. Ефективността на монотерапията с оксалиплатин в лекуваните педиатрични групи не е била установена. Двете проучвания във Фаза II са били прекратени, поради липса на отговор от страна на тумора.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните параметри на отделните активни съединения не са установени. Фармакокинетичните параметри на ултрафилтрираната платина, представляваща смес от всички несвързани активни и неактивни форми на платината, след двучасова инфузия на оксалиплатин в доза 130 mg/m2 на всеки три седмици за 1 до 5 цикъла и оксалиплатин в доза 85 mg/m2 на всеки две седмици за 1 до 3 цикъла са следните: **Обобщени фармакокинетични параметри на платина в ултрафилтрат след многократни дози оксалиплатин 85 mg/m2 на всеки две седмици или 130 mg/m2 на всеки три седмици**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Доза** | Cmax | **AUC0-48** | **AUC** | **t1/2** α | **t 1/2** β | **tl/2** γ | vss | **CL** |
|  | μg/ml | μg.h/ml | μg.h/ml | h | h | h | L | L/h |
| **85mg/m2** |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Средно | 0,814 | 4,19 | 4,68 | 0,43 | 16,8 | 391 | 440 | 17,4 |
| SD | 0,193 | 0,647 | 1,40 | 0,35 | 5,74 | 406 | 199 | 6,35 |
| **130 mg/m2** |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Средно | 1,21 | 8,20 | 11,9 | 0,28 | 16,3 | 273 | 582 | *10.1* |
| SD | 0,10 | 2,40 | 4,60 | 0,06 | 2,90 | 19,0 | 261 | 3,07 |

Средните стойности на AUC0-48 и Сmax са изчислени за цикъл 3 (85 mg/m ) или цикъл 5 (130 mg/m2).

Средните стойности за AUC, Vss, CL и CLR0-48 са изчислени за цикъл 1.

Стойностите на Cend,Cmax, AUC, AUC0-48. Vss и CL са изчислени чрез некомпартментен анализ, t1/2 α, t 1/2 β. and t1/2 γ, са изчислени чрез компартментен анализ (цикли 1-3 комбинирано).

В края на двучасовата инфузия. 15% от въведената доза платина се намира в системното кръвообращение, а останалите 85% се разпределят бързо в тъканите или се елиминират с урината. Необратимото свързване с червените кръвни клетки и плазмата прави времената на полуживот в тези среди близки до естественото време за регенерация на червените кръвни клетки и серумния албумин. Не се наблюдава кумулиране в плазмения ултрафилтрат след доза от 85 mg/m2 на всеки две седмици или 130 mg/m2 на всеки три седмици и равновесна концентрация в тази среда се постига по време на първия цикъл. Интер- и интра-индивидуалната вариабилност обикновено е ниска.

Биотрансформацията *in vitro* се разглежда като резултат от неензимно разграждане и няма доказателства за цитохром Р450-медииран метаболизъм на диаминоциклохексановия (DACH) пръстен.

Оксалиплатин претърпява активна биогрансформация в организма и не се открива като непроменено активно вещество в плазмения ултрафилтрат в края на двучасовата инфузия. Няколко цитотоксични продукти на биотрансформация включително монохлоро-, дихлоро- и диакво-DACH платинови продукти са идентифицирани в системната циркулация на по-късни етапи, едновременно с редица неактивни конюгати.

Платината се екскретира предимно с урината, с клирънс основно през първите 48 часа след приложението.

До петия ден приблизително 54% от общата доза се открива в урината и по-малко от 3% във фекалиите.

Наблюдава се значително намаляване на клирънса от 17,6± 2,18 1/h до 9,95±1,91 l/h при бъбречно увреждане, както и статистически значимо намаляване на обема на разпределение от 330±40,9 до 241 ±36,1 1. Въздействието на тежкото бъбречно увреждане върху клирънса на платината не е проучвано.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Таргетните органи, идентифицирани в предклинично проучваните видове (мишки, плъхове, кучета и/или маймуни) в проучвания с еднократна и многократна доза, са костен мозък, гастроинтестинална система, бъбреци, тестиси, нервна система и сърце. Токсичността по отношение на таргетните органи при животни е сходна с тази, предизвикана от други съдържащи платина лекарствени продукти и ДНК-увреждащи, цитотоксични лекарства използвани при лечението на злокачествени заболявания при хора, с изключение на ефектите върху сърцето. Тези ефекти се наблюдават само при кучета и включват електрофизиологични нарушения с летална камерна фибрилация. Кардиотоксичностга се приема като специфична за кучета, тъй като се наблюдава само при тях, и тъй като идентични дози на тези, които предизвикват летална кардиотоксичност при кучета (150 mg/m2) се понасят добре от хора. Предклиничните проучвания, извършени върху сетивни неврони на плъхове предполагат, че острите невросензорни симптоми, причинени от оксалиплатин, могат да включват взаимодействие с волтаж-зависимите Na+-канали.

Оксалиплатин е мутагенен и кластогенен при тестове, проведени с бозайници и

проявява ембрио-фетална токсичност при плъхове. Счита се, че оксалиплатии е вероятен канцероген, въпреки че проучвания за канцерогенност не са провеждани.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alvogen IP Co S.ar.l

412F Route d'Esch

L - 2086 Люксембург

# 8.НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА