

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Oxaliplatină AqVida 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 5 mg oxaliplatină.

10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conțin 50 mg oxaliplatină.
20 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conțin 100 mg oxaliplatină.
40 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conțin 200 mg oxaliplatină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.
Lichid limpede, incolor, fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Oxaliplatină în asociere cu 5-fluorouracil (5-FU) și acid folinic (AF) este indicat pentru:

- tratamentul adjuvant al neoplasmului de colon stadiul III (stadiul C conform clasificării Duke), după rezecția completă a tumorii primare;
- tratamentul neoplasmului colorectal metastatic.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza de Oxaliplatină AqVida recomandată în tratamentul adjuvant este 85 mg/m², administrată intravenos, repetată la intervale de 2 săptămâni timp de 12 cicluri terapeutice (6 luni).

Doza de oxaliplatină recomandată în tratamentul neoplasmului colorectal metastatic este 85 mg/m², administrată intravenos, repetată la intervale de 2 săptămâni, până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Dozele administrate trebuie ajustate în funcție de tolerabilitate (vezi pct. 4.4).

Oxaliplatină trebuie administrată întotdeauna înaintea fluoropirimidinelor, de exemplu 5-fluorouracil.

Oxaliplatină se administrează în perfuzie intravenoasă cu durată de 2 până la 6 ore, diluată în 250 până

la 500 ml soluție de glucoză 5%, pentru a obține o concentrație cuprinsă între 0,2 mg/ml și 0,70 mg/ml; 0,7 mg/ml este concentrația maximă în practica clinică pentru o doză de oxaliplatină de 85 mg/m². Oxaliplatină este administrată, în principal, în asociere cu scheme de tratament pe bază de 5-fluorouracil în perfuzie continuă. Pentru schema de tratament de 2 săptămâni a fost utilizat tratamentul cu 5-fluorouracil care combină administrarea în *bolus* cu perfuzia continuă.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Oxaliplatină AqVida nu trebuie administrată la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3 și 5.2). La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată tratamentul poate fi inițiat cu doza uzuală recomandată 85 mg/m² (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

În cadrul unui studiu de fază I care a inclus pacienți cu grade diferite de insuficiență hepatică, frecvența și severitatea tulburărilor hepatobiliare au fost în legătură cu caracterul progresiv al bolii și testele funcției hepatice afectate la momentul inițial.

Nu a fost efectuată nicio ajustare specifică a dozei pentru pacienții cu teste funcționale hepatice anormale în timpul dezvoltării clinice.

Pacienți vârstnici

Nu s-a observat creșterea efectelor toxice severe atunci când oxaliplatină a fost utilizată în monoterapie sau în asociere cu 5-fluorouracil la pacienții cu vârsta peste 65 ani. În consecință, nu este necesară ajustarea specifică a dozelor la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Nu există indicații relevante pentru utilizarea oxaliplatinei la copii și adolescenți. Eficacitatea oxaliplatinei în monoterapie la copii și adolescenți cu tumori solide nu a fost stabilită (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Oxaliplatină AqVida se administrează în perfuzie intravenoasă.

Administrarea de Oxaliplatină AqVida nu necesită hiperhidratare.

Oxaliplatină diluată în 250 până la 500 ml soluție de glucoză 5% pentru a obține o concentrație de minimum 0,2 mg/ml, trebuie administrată în perfuzie printr-o linie venoasă centrală sau într-o venă periferică, în decurs de 2 până la 6 ore. Perfuzia de Oxaliplatină AqVida trebuie să preceadă întotdeauna administrarea de 5-fluorouracil.

În cazul în care se produce extravazare, administrarea trebuie întreruptă imediat.

Instrucțiuni pentru utilizare

Oxaliplatină AqVida trebuie diluată înainte de utilizare. Diluarea concentratului pentru soluție perfuzabilă trebuie utilizată numai cu soluție de glucoză 5% (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Oxaliplatină AqVida este contraindicată la pacienții care:

- au hipersensibilitate cunoscută la oxaliplatină.
- alăptează.
- prezintă, înainte de inițierea primului ciclu terapeutic, mielosupresie evidențiată de numărul inițial al neutrofilelor < 2 x 10⁹/l și/sau al trombocitelor < 100 x 10⁹/l.
- au neuropatie periferică senzitivă însoțită de deficit funcțional înainte de primul ciclu terapeutic.
- au insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/minut) (vezi pct. 5.2).

4.4 Atenționări și precauții pentru utilizare

Oxaliplatină AqVida trebuie utilizată numai în secțiile specializate de oncologie și trebuie administrată sub supravegherea unui medic oncolog cu experiență.

Insuficiența renală

Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată trebuie atent monitorizați pentru reacțiile adverse și doza trebuie ajustată în funcție de toxicitate (vezi pct. 5.2).

Reacții de hipersensibilitate

Pacienții cu antecedente de reacții alergice la compuși care conțin platină trebuie supravegheați în mod special. În caz de reacții de tip anafilactic perfuzia trebuie întreruptă imediat și trebuie început tratamentul simptomatic corespunzător. Este contraindicată reluarea administrării oxaliplatinei la acești pacienți. Reacțiile încrucișate, uneori letale, au fost raportate la toți compușii pe bază de platină.

În cazul extravazării oxaliplatinei, perfuzia trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat tratamentul local simptomatic uzual.

Extravazare

În cazul extravazării oxaliplatinei, perfuzia trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat tratamentul local simptomatic uzual.

Simptome neurologice

Toxicitatea neurologică a oxaliplatinei trebuie atent monitorizată, în special dacă se administrează în asocieră cu alte medicamente cu toxicitate neurologică specifică. Trebuie efectuat un examen neurologic înainte de fiecare administrare și, ulterior, în mod periodic.

La pacienții la care apare disestezie laringofaringiană acută (vezi pct. 4.8) în timpul sau în câteva ore după perfuzia cu durată de 2 ore, următoarea perfuzie cu oxaliplatină trebuie administrată în decurs de 6 ore.

Neuropatie periferică

Dacă apar simptome neurologice (parestezie, disestezie), următoarele doze recomandate de oxaliplatină trebuie ajustate în funcție de durata și severitatea simptomelor existente:

- dacă simptomele durează mai mult de șapte zile și sunt supărătoare, următoarea doză de oxaliplatină trebuie scăzută de la 85 la 65 mg/m² (în tratamentul neoplasmului metastatic) sau 75 mg/m² (în tratamentul adjuvant).
- dacă paresteziile **fără** deficit funcțional persistă până la următorul ciclu terapeutic, următoarea doză de oxaliplatină trebuie scăzută de la 85 la 65 mg/m² (în tratamentul neoplasmului metastatic) sau 75 mg/m² (în tratamentul adjuvant).
- dacă paresteziile **însoțite de** deficit funcțional persistă până la următorul ciclu terapeutic, tratamentul cu oxaliplatină trebuie întrerupt.
- dacă aceste simptome se ameliorează după întreruperea terapiei cu oxaliplatină, poate fi luată în considerare reluarea tratamentului.

Pacienții trebuie informați asupra posibilității persistenței simptomelor de neuropatie periferică senzitivă după terminarea tratamentului. Paresteziile localizate moderate sau paresteziile care pot interfera cu activitățile funcționale pot persista până la 3 ani după încetarea tratamentului în terapia adjuvantă.

Sindromul leucoencefalopatiei reversibile posterioare (SLRP)

S-au raportat cazuri de sindrom leucoencefalopatic reversibil superior (SLRP) la pacienții cărora li s-a administrat oxaliplatină în asocieră cu alte chimioterapice. SLRP se manifestă rar, este reversibil și evoluează rapid către un sindrom neurologic care poate include crize convulsive, hipertensiune arterială, cefalee, confuzie, orbire și alte tulburări vizuale și neurologice (vezi pct. 4.8).

Diagnosticul de SLRP se realizează cu ajutorul imagisticii cerebrale, de preferat RMN (Rezonanță Magnetică Nucleară).

Greutăți, vărsături, diaree, deshidratare și modificări hematologice

Toxicitatea gastro-intestinală a oxaliplatinăi, de exemplu simptome precum greață și vărsături, necesită utilizare profilactică și/sau curativă a antiemeticelelor (vezi pct. 4.8).

Diareea/vărsăturile severe pot determina deshidratare, ileus paralytic, ocluzie intestinală, hipokaliemie, acidoză metabolică și insuficiență renală, în special în cazul asocierii oxaliplatinăi cu 5-fluorouracil.

În timpul tratamentului cu oxaliplatină au fost raportate cazuri de ischemie intestinală, inclusiv cazuri letale. În cazul apariției ischemiei intestinale, tratamentul cu oxaliplatină trebuie întrerupt și trebuie inițiate măsuri adecvate (vezi pct. 4.8).

Dacă apar semne de toxicitate hematologică (număr de neutrofile $< 1,5 \times 10^9/l$ sau număr de trombocite $< 50 \times 10^9/l$), administrarea următorului ciclu terapeutic trebuie amânată până când valorile analizelor hematologice revin la valori acceptabile. Înainte de inițierea tratamentului și înainte de fiecare ciclu terapeutic ulterior, trebuie efectuată hemoleucograma completă. Efectele mielosupresive pot fi aditive celor determinate de chimioterapia concomitentă. Pacienții cu mielosupresie severă și persistentă au un risc crescut de complicații infecțioase. La pacienții tratați cu oxaliplatină au fost raportate sepsis, sepsis neutropenic și șoc septic, inclusiv cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). Dacă apare oricare dintre aceste reacții adverse, administrarea oxaliplatinăi trebuie întreruptă.

Pacienții trebuie informați în mod corespunzător despre riscul apariției diareei/vărsăturilor, mucozitei/stomatitei și neutropeniei după administrarea oxaliplatinăi în asociere cu 5-fluorouracil, astfel încât să se poată adresa de urgență medicului curant pentru măsurile terapeutice necesare.

Dacă apare mucozită/stomatită însoțită sau nu de neutropenie, următorul ciclu terapeutic trebuie amânat până la remisia mucozitei/stomatitei la gradul I sau mai puțin și/sau până când numărul neutrofilelor este $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

În cazul administrării oxaliplatinăi în asociere cu 5-fluorouracil (cu sau fără acid folinic), trebuie să se aplice ajustările uzuale ale dozei în funcție de toxicitatea asociată 5-fluorouracilului.

Dacă apar diaree de gradul 4, neutropenie de gradul 3-4 (numărul neutrofilelor $< 1,0 \times 10^9/l$), neutropenie febrilă (febră de etiologie necunoscută fără infecție documentată clinic sau microbiologic, cu valoarea absolută a numărului neutrofilelor $< 1,0 \times 10^9/l$, o singură valoare a temperaturii mai mare de $38,3^\circ\text{C}$ sau o temperatură persistentă mai mare de 38°C timp de mai mult de o oră), sau trombocitopenie de gradul 3-4 (numărul trombocitelor $< 50 \times 10^9/l$), doza de oxaliplatină trebuie scăzută de la 85 la 65 mg/m^2 (în tratamentul neoplasmului metastatic) sau 75 mg/m^2 (în tratamentul adjuvant), asociat oricărei reduceri necesare a dozei de 5-fluorouracil.

Funcția pulmonară

În cazul apariției unor simptome respiratorii inexplicabile, cum sunt tuse neproductivă, dispnee, raluri sau infiltrate pulmonare evidențiate radiologic, tratamentul cu oxaliplatină trebuie întrerupt până când investigațiile pulmonare ulterioare exclud o pneumopatie interstițială sau o fibroză pulmonară (vezi pct. 4.8).

Tulburări hematologice

Sindromul hemolitic-uremic (SHU) este o reacție adversă (cu frecvență necunoscută) care pune în pericol viața. Tratamentul cu oxaliplatină trebuie întrerupt la apariția primelor semne de anemie hemolitică microangiopatică, cum sunt scăderea rapidă a valorilor hemoglobinei și trombocitopenie concomitentă, creșterea valorilor bilirubinemiei, creatininemiei, uremiei, sau LDH. Este posibil ca insuficiența renală să nu fie reversibilă la întreruperea tratamentului și poate fi necesară dializa.

În asociere cu tratamentul cu oxaliplatină, a fost raportată apariția coagulării intravasculare diseminate (CID), inclusiv cu evoluție letală. Dacă apare CID, trebuie întrerupt tratamentul cu oxaliplatină și trebuie administrat tratamentul adecvat (vezi pct. 4.8). Trebuie luate măsuri de precauție la pacienții cu afecțiuni care se asociază cu CID, cum sunt infecțiile sau sepsisul.

Prelungirea intervalului QT

Prelungirea intervalului QT poate duce la creșterea riscului de aritmii ventriculare, inclusiv de torsada vârfulor, care pot fi letale (vezi pct. 4.8). Înainte de și după administrarea oxaliplatinăi, intervalul QT

trebuie monitorizat cu atenție, în mod regulat. Trebuie luate măsuri de precauție la pacienții cu antecedente sau cu predispoziție pentru prelungirea intervalului QT și la cei cu dezechilibre electrolitice, cum sunt hipokaliemia, hipocalcemia sau hipomagneziemia. În caz de prelungire a intervalului QT, trebuie întrerupt tratamentul cu oxaliplatină (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Rabdomioliză

La pacienții tratați cu oxaliplatină, a fost raportată rabdomioliză, inclusiv cazuri cu evoluție letală. În cazul apariției de dureri sau edeme musculare, asociate cu slăbiciune, febră sau urină hiperchromă, trebuie întrerupt tratamentul cu oxaliplatină. Dacă se confirmă prezența rabdomiolizei, trebuie luate măsurile adecvate. Se recomandă prudență în cazul în care se administrează concomitent cu oxaliplatină medicamente asociate cu rabdomioliză (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Ulcer gastrointestinal/ hemoragie și perforație gastrointestinală

Tratamentul cu oxaliplatină poate provoca ulcer gastrointestinal și posibile complicații, cum sunt hemoragia și perforația gastrointestinală, care pot fi letale. În caz de ulcer gastrointestinal, trebuie întrerupt tratamentul cu oxaliplatină și trebuie luate măsurile adecvate (vezi pct. 4.8).

Funcția hepatică

În cazul unor rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice splenomegalie sau hipertensiune portală, care nu sunt determinate în mod evident de metastaze hepatice, trebuie avute în vedere cazuri foarte rare de tulburări vasculare hepatice induse de medicament.

Hemoragie peritoneală

Poate apărea hemoragie peritoneală atunci când oxaliplatină se administrează pe cale intraperitoneală (cale de administrare în afara indicațiilor de prescriere).

Efecte imunosupresoare/Susceptibilitate crescută la infecții

Administrarea de vaccinuri vii sau vii atenuate la pacienții imunocompromiși de agenți chimioteraputici poate duce la infecții grave sau fatale. Vaccinarea cu un vaccin viu trebuie evitată la pacienții cărora li se administrează oxaliplatină. Pot fi administrate inactivate; cu toate acestea, răspunsul la astfel de vaccinuri poate fi diminuat.

4.5 Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La pacienții cărora li s-a administrat o doză unică de 85 mg/m² Oxaliplatină AqVida imediat înainte de administrarea de 5-fluorouracil, nu au fost observate modificări a nivelului de expunere la 5-fluorouracil.

In vitro, nu s-a observat deplasarea semnificativă a Oxaliplatină AqVida de pe situs-urile de legare ale proteinelor plasmatică, de către următoarele medicamente: eritromicină, salicilați, granisetron, paclitaxel și valproat de sodiu.

Se recomandă prudență atunci când tratamentul cu Oxaliplatină AqVida se administrează concomitent cu alte medicamente cunoscute că determină prelungirea intervalului QT. În cazul asocierii cu astfel de medicamente, trebuie monitorizat cu atenție intervalul QT (vezi pct. 4.4). Se recomandă prudență atunci când tratamentul cu Oxaliplatină AqVida se administrează concomitent cu alte medicamente cunoscute a fi asociate cu rabdomioliză (vezi pct. 4.4).

Vaccinarea cu vaccinuri vii sau vii atenuate trebuie evitată la pacienții cărora li se administrează Oxaliplatină AqVida (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Până în prezent, nu sunt disponibile date privind siguranța administrării medicamentului la gravide. În studiile la animale, a fost observată toxicitate asupra funcției de reproducere. În consecință, nu se recomandă administrarea Oxaliplatină AqVida în timpul sarcinii, și nici femeilor aflate la vârsta fertilă care nu folosesc metode contraceptive.

Administrarea Oxaliplatină AqVida poate fi luată în considerare numai după evaluarea raportului beneficiu/risc pentru făt și după consimțământul pacientei.

Alăptarea

Nu a fost studiată excreția oxaliplatină în laptele uman. Alăptarea este contraindicată pe durata terapiei cu oxaliplatină.

Fertilitatea

În studiile preclinice au fost observate efecte genotoxice ale oxaliplatină. Ca urmare, pacienților de sex masculin tratați cu oxaliplatină li se recomandă să nu procreze în timpul tratamentului și timp de 12 luni după tratament și să solicite informații privind conservarea spermei înainte de tratament, deoarece oxaliplatină poate determina infertilitate care poate fi ireversibilă.

Datorită potențialelor efecte genotoxice ale Oxaliplatină AqVida, femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu oxaliplatină. Trebuie luate măsuri contraceptive adecvate în timpul și după încetarea terapiei timp de 15 luni pentru femei și 12 luni pentru bărbați.

După tratamentul cu oxaliplatină, pacientele care planifică o sarcină sunt sfătuite să efectueze teste genetice.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, deoarece tratamentul cu Oxaliplatină AqVida poate determina creșterea riscului de apariție a amețelilor, stării de greați și vărsăturilor și a altor simptome neurologice care afectează mersul și echilibrul, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată ușor până la moderat. Tulburările de vedere, în special cecitatea tranzitorie (reversibilă după întreruperea tratamentului) pot afecta capacitatea pacienților de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Prin urmare, pacienții trebuie avertizați despre posibilitatea ca aceste evenimente adverse să influențeze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse ale administrării Oxaliplatină AqVida în asociere cu 5-fluorouracil /acid folinic (5-FU /AF) au fost cele gastrointestinale (diaree, greață, vărsături și mucozită), hematologice (neutropenie, trombocitopenie) și neurologice (neuropatie periferică senzitivă după doză unică și după doze repetate).

În general, aceste reacții adverse au fost mai frecvente și mai severe atunci când 5-FU/AF a fost administrat în asociere cu Oxaliplatină AqVida, în comparație cu administrarea în monoterapie a 5-FU/AF.

Lista reacțiilor adverse

Frecvențele raportate în tabelul de mai jos sunt rezultate din studiile clinice în care oxaliplatină a fost administrată în indicațiile de neoplasm metastatic și tratament adjuvant (ce au inclus 416 și respectiv 1108 pacienți în brațele de tratament cu Oxaliplatină AqVida + 5-FU/FA) și din experiența de după punerea pe piață.

Frecvențele din acest tabel sunt definite utilizând următoarea convenție:

foarte frecvente ($\geq 1/10$)

frecvente ($\geq 1/100, < 1/10$)

mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

foarte rare ($< 1/10\ 000$)

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Detalii suplimentare sunt oferite după tabel.

Clasificare	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin	Rare
-------------	------------------	-----------	-----------	------

MedDRA pe aparate, organe și sisteme			frecvente	
Infecții și infestări*	Infecție	Rinită Infecții ale tractului respirator superior Sepsis neutropenic ⁺	Sepsis ⁺	
Tulburări hematologice și limfatice*	Anemie Neutropenie Trombocitopenie Leucopenie Limfopenie	Neutropenie febrilă ⁺		Trombocitopenie imunoalergică Anemie hemolitică ^{***}
Tulburări ale sistemului imunitar*	Alergie, reacții alergice ⁺⁺			
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie Hiperglicemie Hipokaliemie Hipernatremie	Deshidratare Hipocalcemie	Acidoză metabolică	
Tulburări psihice		Depresie Insomnie	Nervozitate	
Tulburări ale sistemului nervos*	Neuropatie periferică senzorială Tulburări senzoriale Disgeuzie Dureri de cap	Amețeli Nevrită motorie Meningism		Disartrie Sindromul leucoencefalopatiei reversibile posterioare (SLRP sau PRES) (vezi pct. 4.4.)
Tulburări oculare		Conjunctivită Tulburări de vedere		Reducerea tranzitorie a acuității vizuale Tulburări ale câmpului vizual Nevrită optică Cecitate tranzitorie (reversibilă după întreruperea tratamentului)
Tulburări acustice și vestibulare			Ototoxicitate	Surditate
Tulburări vasculare		Hemoragii Hiperemie facială Tromboză venoasă profundă Hipertensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee Tuse Epistaxis	Sughit Embolie pulmonară		Boală interstițială pulmonară, uneori letală Fibroză pulmonară ^{**}
Tulburări gastrointestinale*	Greață Diaree	Dispepsie Reflux	Ileus Obstrucție	Colită inclusiv diaree determinată

	Vărsături Stomatită/mucozită Dureri abdominale Constipație	gastroesofagian Hemoragie gastrointestinală Hemoragie rectală	intestinală	de <i>Clostridium difficile</i> Pancreatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Afecțiuni cutanate Alopecie	Exfoliere cutanată (adică sindrom mână- picior) Erupție cutanată eritematoasă Erupție cutanată tranzitorie Hiperhidroză Afecțiuni la nivelul unghiilor		
Tulburări musculo- scheletice, ale țesutului conjunctiv	Durere de spate	Artralgie Dureri osoase		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Hematurie Disurie Frecvență anormală a micțiunilor		
Tulburări hepato-biliare	Creșterea concentrației plasmatice a enzimelor hepatice Creșterea bilirubinemiei			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate Febră ⁺⁺⁺ Astenie Durere Reacție la nivelul locului de injectare ⁺⁺⁺⁺			
Investigații diagnostice	Creșterea concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline Creșterea valorilor lactatdehidrogenazei Creștere ponderală (în tratamentul adjuvant)	Creșterea creatininemiei Scădere ponderală (în cazurile de metastază)		

* Vezi informații detaliate mai jos.

** Vezi pct. 4.4

*** Anemia hemolitică microangiopatică asociată cu sindromul hemolitic uremic (SHU) sau cu anemie hemolitică Coombs pozitivă, vezi pct. 4.4).

+ Sepsis neutropenic frecvent, inclusiv cu evoluție letală.

++ Reacții alergice/alergii foarte frecvente, care apar, în principal, în timpul perfuziei, uneori letale. Reacțiile alergice frecvente includ erupție cutanată, în special urticarie, conjunctivită și rinită. Reacții anafilactice sau anafilactoide frecvente care includ bronhospasm, angioedem, hipotensiune arterială, senzație de durere toracică și șoc anafilactic. Hipersensibilitatea

întârziată a fost, de asemenea, raportată în timpul tratamentului cu oxaliplatină, la ore sau chiar zile după administrarea perfuziei.

+++ Febră, frisoane (tremor) sunt foarte frecvente, fie de origine infecțioasă (cu sau fără neutropenie febrilă), fie prin mecanism imunologic.

++++ Au fost raportate reacții la nivelul locului de administrare, inclusiv durere locală, înroșire, umflare și tromboză. De asemenea, extravazarea poate determina durere locală și inflamații care pot fi severe și pot duce la complicații, inclusiv necroză, în special atunci când Oxaliplatină AqVida este perfuzat printr-o venă periferică (vezi pct. 4.4).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări hematologice și limfatice

Incidența la pacienți (%) în funcție de grad

Oxaliplatină AqVida și 5-FU/AF, 85 mg/m² la fiecare 2 săptămâni	Tratamentul metastazelor			Tratament adjuvant		
	Toate gradele	Gradul 3	Gradul 4	Toate gradele	Gradul 3	Gradul 4
Anemie	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1
Neutropenie	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocitopenie	71,6	4	< 1	77,4	1,5	0,2
Neutropenie febrilă	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Rare (>1/10000, <1/1000)

Coagulare intravasculară diseminată (CID), inclusiv cazuri cu evoluție letală (vezi pct. 4.4).

Experiența după punerea pe piață, cu frecvență necunoscută:

Sindrom hemolitic-uremic

Pancitopenie autoimună

Pancitopenie

Leucemie secundară

Infecții și infestări

Incidența în funcție de numărul de pacienți (%)

Oxaliplatină AqVida și 5-FU/AF, 85 mg/m², la fiecare 2 săptămâni	Tratamentul metastazelor Toate gradele	Tratamentul adjuvant Toate gradele
Sepsis (incluzând sepsis și sepsis neutropenic)	1,5	1,7

Din experiența după punerea pe piață, cu frecvență necunoscută:

Șoc septic, inclusiv cu evoluție letală.

Tulburări ale sistemului imunitar:

Incidența reacțiilor alergice la pacienți (%), în funcție de grad

Oxaliplatină AqVida și 5-FU / AF, 85 mg/m² la fiecare 2 săptămâni	Tratamentul metastazelor			Tratament adjuvant		
	Toate gradele	Gradul 3	Gradul 4	Toate gradele	Gradul 3	Gradul 4
Reacții alergice/Alergii	9,1	1,0	< 1	10,3	2,3	0,6

Leziuni, intoxicații și complicații procedurale

Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

Cădere.

Tulburări ale sistemului nervos

Toxicitatea neurologică limitează doza de Oxaliplatină AqVida. Aceasta constă în neuropatie senzitivă periferică caracterizată prin disestezie și/sau parestezie la nivelul extremităților însoțită sau nu de crampe, frecvent declanșate de frig. Aceste simptome apar până la 95% dintre pacienții tratați. Durata acestor simptome, care, de regulă, regresează între ciclurile terapeutice, crește odată cu numărul acestor cicluri.

Apariția durerilor și/sau a unei tulburări funcționale reprezintă indicații pentru ajustarea dozei sau chiar pentru întreruperea tratamentului, în funcție de durata acestor simptome (vezi pct. 4.4).

Aceste tulburări funcționale includ dificultăți în executarea unor mișcări fine și este o consecință posibilă a deficitului senzorial. Pentru o doză cumulativă de 850 mg/m² (10 cicluri) riscul de apariție a simptomelor persistente este de aproximativ 10% și de 20% pentru o doză cumulativă de 1020 mg/m² (12 cicluri terapeutice).

În majoritatea cazurilor, semnele și simptomele neurologice s-au atenuat sau au dispărut complet când tratamentul a fost întrerupt. În tratamentul adjuvant al neoplasmului de colon, la 6 luni după întreruperea tratamentului, 87% dintre pacienți prezentau simptome ușoare sau nu prezentau niciun simptom. După o perioadă de monitorizare de până la 3 ani, aproximativ 3% dintre pacienți au prezentat fie parestezie locală persistentă de intensitate medie (2,3%), fie parestezie care poate interfera cu insuficiențele funcționale (0,5%).

Au fost raportate manifestări neurosenzoriale acute (vezi pct. 5.3). Acestea debutează în primele ore după administrare și deseori apar ca urmare a expunerii la frig. De obicei se manifestă sub formă de parestezii, disestezie și hipoestezie tranzitorii. Sindromul acut de disestezie faringo-laringiană apare la 1% până la 2% dintre pacienți, fiind caracterizat prin senzații subiective de disfagie sau dispnee/senzație de sufocare, fără nicio dovadă obiectivă de insuficiență respiratorie (fără cianoză sau hipoxie) sau de laringospasm sau bronhospasm (fără stridor sau wheezing). Deși, în astfel de cazuri s-au administrat antihistaminice și bronhodilatatoare, simptomele au fost rapid reversibile chiar în absența tratamentului. Prolungirea duratei de perfuzare ajută la reducerea incidenței acestui sindrom (vezi pct. 4.4). Ocazional, au fost observate simptome, incluzând spasm al maxilarului/spasme musculare/contractii musculare involuntare/întinderi musculare/mioclonii, tulburări de coordonare/tulburări de mers/ataxie/tulburări de echilibru/senzație de constricție faringiană sau toracică/senzație de presiune/disconfort/durere.

În plus, pot fi asociate cu evenimentele menționate mai sus disfuncții ale nervilor cranieni sau pot apărea ca un eveniment izolat cum sunt ptoză, diplopie, afonie, disfonie, răgușeală, uneori descrise ca paralizie a corzilor vocale, senzații anormale la nivelul limbii sau dizartrie, uneori descrise ca afazie, nevralgie de trigemen, durere facială, durere oculară, scăderea acuității vizuale, tulburări la nivelul câmpului vizual.

Alte simptome neurologice, cum ar fi disartria, pierderea reflexului tendinos profund și semnul Lhermitte au fost raportate în timpul tratamentului cu Oxaliplatină AqVida. Au fost raportate cazuri izolate de nevrita optică.

Din experiența după punerea pe piață, cu frecvență necunoscută:

Convulsii

Tulburare cerebrovasculară ischemică sau hemoragică

Tulburări cardiace

Din experiența după punerea pe piață, cu frecvență necunoscută:

Prolungirea intervalului QT, care poate determina aritmii ventriculare, inclusiv torsada vârfurilor, care pot fi letale (vezi pct. 4.4).

Sindromul coronarian acut (incluzând infarctul miocardic și arteriospasmul coronarian și angina pectorală la pacienții tratați cu Oxaliplatină AqVida în asociere cu 5-FU și bevacizumab.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Din experiența după punerea pe piață, cu frecvență necunoscută:

Laringospasm
Pneumonie și bronhopneumonie, inclusiv cu evoluție letală

Tulburări gastrointestinale

Incidența la pacienți (%), în funcție de grad

Oxaliplatină AqVida și 5-FU /AF, 85 mg/m ² la fiecare 2 săptămâni	Tratamentul metastazelor			Tratament adjuvant		
	Toate gradele	Gradul 3	Gradul 4	Toate gradele	Gradul 3	Gradul 4
Greață	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Diaree	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Vărsături	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mucozită/Stomatită	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Este indicată profilaxia și/sau tratamentul cu antiemetice puternice.

Diareea/vărsăturile severe pot determina deshidratare, ileus paralytic, ocluzie intestinală, hipokaliemie, acidoză metabolică și insuficiență renală, în special în cazul asocierii Oxaliplatină AqVida cu 5-fluorouracil (5-FU) (vezi pct. 4.4).

Din experiența după punerea pe piață, cu frecvență necunoscută:

Ischemie intestinală, inclusiv cu evoluție letală (vezi pct. 4.4).

Ulcer și perforație gastrointestinală, care pot fi letale (vezi pct. 4.4).

Esofagită.

Tulburări hepatobiliare

Foarte frecvente ($\geq 1/10$):

Creșterea concentrației plasmatice a enzimelor hepatice, creșterea bilirubinemiei

Foarte rare ($< 1/10000$):

Sindrom de obstrucție a canaliculelor sinusoide de la nivel hepatic, cunoscut, de asemenea, ca hepatopatie veno-ocluzivă sau manifestări patologice determinate de astfel de afecțiuni ale ficatului, incluzând peliosis hepatis, hiperplazie nodulară regenerativă și fibroză perisinusoidală. Manifestările clinice pot consta în hipertensiune portală și/sau creșterea concentrațiilor plasmatice a transaminazelor.

Din experiența după punerea pe piață, cu frecvență necunoscută:

Hiperplazia nodulară focală.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Din experiența după punerea pe piață, cu frecvență necunoscută:

Rabdomioliză, inclusiv cazuri cu evoluție letală (vezi pct. 4.4).

Tulburări renale și urinare

Foarte rare ($< 1/10000$):

Necroză tubulară acută, nefrită interstițială acută și insuficiență renală acută.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Din experiența după punerea pe piață, cu frecvență necunoscută

Vasculită de hipersensibilitate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru

permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,
București 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște un antidot pentru Oxaliplatină AqVida. În caz de supradozaj, este de așteptat o exacerbare a reacțiilor adverse. Trebuie inițiată monitorizarea parametrilor hematologici și trebuie administrat tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antineoplazice, compuși ai platinei, cod ATC: L01XA03.

Mecanismul de acțiune

Oxaliplatină AqVida este un medicament antineoplazic care aparține unei clase noi de compuși pe bază de platină, în care atomul de platină formează un complex cu 1,2-diaminociclohexan („DACH”) și o grupare oxalat.

Oxaliplatina este un enantiomer unic, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Ciclohexan-1,2-diamină-kN, kN'] [etandioato(2-)-kO¹, kO²] platină.

Oxaliplatina prezintă un spectru larg, atât de citotoxicitate *in vitro* cât și în ceea ce privește activitatea antineoplazică *in vivo* asupra unei varietăți de sisteme de modele tumorale, inclusiv modele de neoplasm colorectal uman. De asemenea, oxaliplatina prezintă activitate atât *in vitro* cât și *in vivo* asupra diverselor modele rezistente la cisplatină.

Prin asocierea cu 5-fluorouracil a fost observată o acțiune citotoxică sinergică atât *in vitro* cât și *in vivo*. Studii asupra mecanismului de acțiune a oxaliplatinei, deși acesta nu este pe deplin elucidat, arată faptul că hidroderivații rezultați din metabolizarea oxaliplatinei interacționează cu ADN-ul pentru a forma legături atât inter-, cât și intracatenare, rezultând întreruperea sintezei ADN, ceea ce determină efecte citotoxice și antineoplazice.

Eficacitate și siguranță clinică

La pacienții cu neoplasm colorectal metastatic, eficacitatea oxaliplatinei (85 mg/m² repetat la intervale de două săptămâni) asociat cu 5-fluorouracil/acid folinic (5-FU/AF) este raportată în trei studii clinice:

- În cazul tratamentului de primă linie, într-un studiu de fază III, EFC2962 comparativ, cu 2 brațe de tratament, au fost repartizați randomizat 420 pacienți, tratați fie cu 5-FU/AF în monoterapie (LV5FU2, N = 210 pacienți), fie cu asocierea de oxaliplatină și 5-FU/AF (FOLFOX4, N = 210 pacienți).

- La pacienți tratați anterior: într-un studiu de fază III, EFC4584 comparativ, cu 3 brațe de tratament, au fost repartizați randomizat 821 pacienți refractari la asocierea irinotecan (CPT-11) + 5-FU/AF, tratați fie cu 5-FU/AF în monoterapie (LV5FU2, N = 275 pacienți), fie cu oxaliplatină în monoterapie (N = 275 pacienți), fie cu oxaliplatină în asociere cu 5-FU/AF (FOLFOX4, N = 271 pacienți).

- În final, într-un studiu de fază II, EFC2964 necontrolat, care a inclus pacienți refractari la 5-FU/AF în monoterapie, care au fost tratați cu oxaliplatină în asociere cu 5-FU/AF (FOLFOX4, N = 57 pacienți).

Cele două studii clinice randomizate, EFC2962 în terapia de primă linie și EFC4584 la pacienții pretratați, au demonstrat o rată de răspuns semnificativ mai mare și o prelungire a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP)/timpului până la progresia bolii (TPP), comparativ cu tratamentul cu 5-FU/AF în monoterapie. În studiul EFC4584, efectuat la pacienți tratați anterior, refractari la tratament, diferența privind supraviețuirea globală mediană (SG) dintre asocierea de oxaliplatină și 5-FU/AF comparativ cu monoterapia cu 5-FU/AF nu a atins valori semnificative statistice.

Rata de răspuns sub tratamentul cu FOLFOX4 comparativ cu LV5FU2.

Rata de răspuns % (ÎI 95%) Control radiologic independent cu analiză ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatină AqVida în monoterapie
<u>Tratament de primă linie</u> EFC2962	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
Evaluarea răspunsului la intervale de 8 săptămâni	Valoarea p = 0,0001		
<u>Pacienți tratați anterior</u> EFC4584 (refractari la CPT-11 + 5-FU/AF)	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Evaluarea răspunsului la intervale de 6 săptămâni	Valoarea p < 0,0001		
<u>Pacienți tratați anterior</u> EFC2964 (refractari la 5-FU/AF)	NA*	23 (13-36)	NA*
Evaluarea răspunsului la intervale de 12 săptămâni			

*NA = nu este cazul.

Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP)/Timpul median până la progresia bolii (TPP) sub tratamentul cu FOLFOX4 comparativ cu LV5FU2

Valoarea mediană a SFP/TPP Luni (ÎI 95%) Evaluare radiologică independentă cu analiză ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatină AqVida în monoterapie
<u>Tratament de primă linie</u> EFC2962 (SFP)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
	Valoarea logaritmică a valorii P = 0,0003		
<u>Pacienți tratați anterior</u> EFC4584 (TPP) (refractari la CPT-11 + 5-FU/AF)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Valoarea logaritmică a valorii P < 0,0001		
<u>Pacienți tratați anterior</u> EFC2964 (refractari la 5-FU/AF)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

NA* = nu este cazul

Valoarea mediană a supraviețuirii globale (SG) sub tratamentul cu FOLFOX4 comparativ cu LV5FU2

Valoarea mediană a SG, luni (ÎI 95%) Analiză ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatină AqVida în monoterapie
<u>Tratament de primă linie</u> EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*

	Valoarea logaritmică a valorii P = 0,12		
<u>Pacienți tratați anterior</u> EFC4584 (refractari la CPT-11 + 5-FU/AF)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Valoarea logaritmică a valorii P = 0,09		
<u>Pacienți tratați anterior</u> EFC2964 (refractari la 5-FU/AF)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

NA* = nu este cazul.

La pacienții tratați anterior (EFC4584), care au fost inițial simptomatici, un procent mai mare dintre cei tratați cu oxaliplatină și 5-FU/AF au prezentat o ameliorare semnificativă a simptomelor determinate de boală, comparativ cu cei tratați cu 5-FU/AF în monoterapie (27,7% comparativ cu 14,6%; p = 0,0033).

La pacienții netratați anterior (EFC2962), între cele două grupuri de tratament nu s-a observat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește calitatea vieții. Cu toate acestea, scorurile de evaluare a calității vieții au fost, în general, mai mari în brațul de control, în ceea ce privește starea de sănătate generală și durerea, și mai mici în brațul de tratament cu oxaliplatină, în ceea ce privește greața și vărsăturile.

În tratamentul adjuvant, în studiul comparativ de fază III MOSAIC, au fost repartizați randomizat 2246 pacienți (EFC3313) (899 stadiul II/Duke's B2 și 1347 stadiul III/Duke's C) urmând să completeze rezecția chirurgicală a tumorii primare maligne de colon prin administrarea fie de 5-FU/AF în monoterapie (LV5FU2, N = 1123 pacienți (B2/C) = 448/675), fie de oxaliplatină în asociere cu 5-FU/AF (FOLFOX4, N = 1123 pacienți, (B2/C) = 451/672).

EFC 3313, supraviețuire după 3 ani fără semne de boală (analiză ITT)* pentru populația globală

Brațul de tratament	LV5FU2	FOLFOX4
Procent de supraviețuire după 3 ani fără semne de boală (ÎÎ 95%)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,76 (0,64-0,89)	
Valoarea logaritmică stratificată	P = 0,0008	

*urmărirea mediană timp de 44,2 luni (toți pacienții urmăriți timp de cel puțin 3 ani).

Studiul a demonstrat un avantaj global semnificativ în ceea ce privește supraviețuirea după 3 ani fără semne de boală în favoarea asocierii de oxaliplatină și 5-FU/AF (FOLFOX4) față de monoterapia cu 5-FU/AF (LV5FU2).

EFC 3313, supraviețuire după 3 ani fără semne de boală (analiză ITT) în funcție de stadiul bolii

Stadiul bolii	Stadiul II (Duke B2)		Stadiul III (Duke C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Brațul de tratament	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Procent de supraviețuire la 3 ani fără semne de boală (ÎÎ 95%)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Valoarea logaritmică stratificată	p = 0,151		p = 0,002	

* urmărirea mediană timp de 44,2 luni (toți pacienții urmăriți timp de cel puțin 3 ani)

Supraviețuirea globală (analiză ITT)

În momentul analizei supraviețuirii după 3 ani fără semne de boală, care a fost criteriul principal de evaluare a studiului MOSAIC, 85,1% dintre pacienți erau încă în viață în brațul de tratament FOLFOX4, comparativ cu 83,8% în brațul de tratament LV5FU2. Aceasta se interpretează printr-o reducere globală de 10% a riscului de deces în favoarea FOLFOX4, fără a avea o semnificație statistică (risc relativ = 0,90).

Procentele au fost 92,2%, comparativ cu 92,4% la subgrupul din Stadiul II (Duke B2) (risc relativ = 1,01) și 80,4%, comparativ cu 78,1% la subgrupul din Stadiul III (Duke C) (risc relativ = 0,87), pentru FOLFOX4, respectiv LV5FU2.

Copii și adolescenți

Oxaliplatină în monoterapie a fost evaluată la copii și adolescenți în 2 studii de fază I (69 pacienți) și 2 studii de fază II (166 pacienți). Au fost tratați 235 pacienți (cu vârsta cuprinsă între 7 luni – 22 ani) cu tumori solide. Eficacitatea oxaliplatină în monoterapie la copii și adolescenți tratați nu a fost stabilită. În ambele studii de fază II, tratamentul a fost oprit din cauza lipsei de răspuns al tumorii.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica individuală a compușilor activi nu a fost determinată. Farmacocinetica platinei ultrafiltrabile, reprezentând un amestec al tuturor speciilor de platină nelegate, active și inactive, după administrarea unei perfuzii cu Oxaliplatină AqVida cu durata de două ore în doză de 130 mg/m² la intervale de trei săptămâni timp de 1 până la 5 cicluri și Oxaliplatină AqVida în doză de 85 mg/m² la intervale de două săptămâni timp de 1 până la 3 cicluri este prezentată în continuare.

Rezumatul estimărilor parametrilor farmacocinetici ai platinei în ultrafiltrat după administrarea de doze repetate de Oxaliplatină AqVida de 85 mg/m² la intervale de două săptămâni sau de 130 mg/m² la intervale de trei săptămâni

Doză	C _{max}	ASC ₀₋₄₈	ASC	t _{1/2α}	t _{1/2β}	t _{1/2γ}	V _{ss}	Cl
	μg/ml	μg*ore/ml	μg*ore/ml	ore	ore	ore	l	l/oră
85 mg/m²								
Media	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
DS	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m²								
Media	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
DS	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Valorile medii ale ASC₀₋₄₈, și C_{max} au fost determinate în ciclul 3 (85 mg/m²) sau ciclul 5 (130 mg/m²).

Valorile medii ale ASC, V_{ss}, și Cl au fost determinate în ciclul 1.

Valorile C_{max}, ASC, ASC₀₋₄₈, V_{ss} și Cl au fost determinate prin analiză necompartimentală.

t_{1/2α}, t_{1/2β}, t_{1/2γ} au fost determinați prin analiză compartimentală (ciclurile 1-3 combinate).

Absorbție și distribuție

După administrarea unei perfuzii cu durata de 2 ore, 15% din platina administrată este prezentă în circulația sistemică, restul de 85% fiind distribuită rapid în țesuturi sau eliminată în urină. Legarea ireversibilă de eritrocite și proteinele plasmatică determină un timp de înjumătățire plasmatică pe aceste suporturi apropiat de turn-over-ul fiziologic al hematiilor și al albuminei serice. Nu a fost observată acumularea în ultrafiltratul plasmatic în urma administrării a 85 mg/m² la intervale de două săptămâni sau 130 mg/m² la intervale de trei săptămâni și starea de echilibru a fost atinsă la ciclul 1 în această matrice. Variabilitatea inter- și intraindividuală este, în general, mică.

Metabolizare

Se consideră că metabolizarea *in vitro* este rezultatul degradării neenzimatică și nu există dovezi privind metabolizarea inelului diaminociclohexan (DACH) mediată de citocromul P450.

Oxaliplatină AqVida este metabolizată în proporție mare la pacienți și nu a fost detectată substanță activă nemetabolizată în ultrafiltratul plasmatic la sfârșitul administrării unei perfuzii cu durată de 2 ore. Câțiva produși de metabolizare citotoxici, inclusiv speciile de platină monocloro-, dicloro- și dihidro-DACH au fost ulterior identificați în circulația sistemică împreună cu un număr de conjugați inactivi.

Excreție

Platina este excretată predominant în urină, eliminându-se, în principal, în primele 48 ore după administrare. Până în ziua a 5-a, aproximativ 54% din doză totală a fost regăsită în urină și < 3% în materiile fecale.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii oxaliplatinei a fost studiat la pacienții cu grade diferite de funcție renală. Oxaliplatină AqVida a fost administrată la o doză de 85 mg / m² în grupul de control cu funcție renală normală ($Cl_{CR} > 80$ ml/minut, n=12) și moderată ($Cl_{CR}=30$ până la 49 ml/minut, n=11) la pacienți cu insuficiență renală ușoară ($Cl_{CR}=50$ până la 80 ml/minut, n=13) și la o doză de 65 mg/m² la pacienții cu insuficiență renală severă ($Cl_{CR} < 30$ ml/minut, n=5). Expunerea medie a fost de 9, 4, 6 și, respectiv, 3 cicluri, iar datele farmacocineticii la ciclul 1 au fost obținute la 11, 13, 10 și, respectiv, 4 pacienți.

S-a observat o creștere a ASC a platinei în ultrafiltratul plasmatic, a ASC/doză și o scădere a Cl și V_{ss} totale și renale împreună cu agravarea insuficienței renale, în special în grupul (mic) de pacienți cu insuficiență renală severă: pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, punctele de estimare (Î 90%) a ratelor medii ale ASC/doză, estimate în funcție de starea renală comparativ cu funcția renală normală, au fost de 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) și respectiv 4,81 (3,49, 6,64).

Eliminarea Oxaliplatinei AqVida este corelată în mod semnificativ cu clearance-ul creatininei. Valoarea totală clearance-ul platinei din ultrafiltratul plasmatic a fost 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) și 0,21 (0,15, 0,29) și pentru V_{ss} respectiv 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) și 0,27 (0,20, 0,36) pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă. În consecință, clearance-ul total al platinei din ultrafiltratul plasmatic a fost redus, respectiv, cu 26% la pacienții cu insuficiență renală ușoară, 57% la pacienții cu insuficiență renală moderată și 79% la pacienții cu insuficiență renală severă comparativ cu pacienții cu funcție normală.

Clearance-ul renal al platinei din ultrafiltratul plasmatic a fost redus cu 30% la pacienții cu insuficiență renală ușoară, cu 65% la pacienții cu insuficiență renală moderată și 84% la pacienții cu insuficiență renală severă în comparație cu pacienții cu funcție normală.

A existat o creștere a timpului de înjumătățire beta a platinei din ultrafiltratul plasmatic cu creșterea gradului de insuficiență renală, în special în grupul cu insuficiență renală severă. În ciuda numărului mic de pacienți cu insuficiență renală severă, aceste date sunt îngrijorătoare la pacienții cu insuficiență renală severă și trebuie luate în considerare la prescrierea Oxaliplatinei AqVida la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Organele țintă identificate în studiile preclinice pe modelele animale (șoareci, șobolani, câini și/sau maimuțe) în care s-au administrat doze unice sau repetate au inclus măduva osoasă, tractul gastrointestinal, rinichii, testiculele, sistemul nervos și inima. Toxicitatea la nivelul organului țintă observată la animale este concordantă cu cea produsă de alte medicamente care conțin platină și care afectează ADN-ul, medicamente citotoxice utilizate în tratamentul neoplasmelor la om, cu excepția efectelor produse la nivelul inimii. Efectele asupra inimii au fost observate numai la câini și au inclus tulburări electrofiziologice cu fibrilație ventriculară cu efect letal. Cardiotoxicitatea este considerată ca fiind specifică câinilor, nu numai din cauza faptului că a fost observată numai la câini, dar și pentru că doze similare celor care au produs cardiotoxicitate letală la câini (150 mg/m²) au fost bine tolerate la om. Studii preclinice care au utilizat neuroni senzitivi de șobolan sugerează că simptomele neurosenzitive acute determinate de Oxaliplatină AqVida pot implica interacțiunea cu canalele de Na⁺ voltaj-dependente.

Oxaliplatină AqVida a avut efecte mutagene și clastogene în cadrul sistemelor de teste efectuate la mamifere și a produs toxicitate embriofetală la șobolani. Oxaliplatină AqVida este considerată a avea potențial carcinogen, deși nu au fost efectuate studii de carcinogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament diluat nu trebuie amestecat cu alte medicamente în aceeași pungă de perfuzie sau prin aceeași linie de perfuzare. În conformitate cu instrucțiunile de utilizare descrise la punctul 6.6, Oxaliplatină AqVida poate fi administrat concomitent cu acidul folinic se utilizează o linie de perfuzare în Y.

- A NU se amesteca cu medicamente sau soluții alcaline în special 5-fluorouracil, preparate de acid folinic care conțin trometamol ca excipient și săruri de trometamol ale altor substanțe active. Medicamentele sau soluțiile alcaline afectează negativ stabilitatea Oxaliplatină AqVida (vezi pct. 6.6).
- A NU se dilua Oxaliplatină AqVida cu soluții saline sau alte soluții care conțin ioni de clor (incluzând clorură de calciu, potasiu sau sodiu).
- A NU se amesteca cu alte medicamente în aceeași pungă sau linie de perfuzare (vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni privind administrarea concomitentă cu acidul folinic).
- A NU se utiliza echipamente de perfuzare care conțin aluminiu.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

După diluare în soluție de glucoză 5%, stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 ore la o temperatură cuprinsă între 2°C și 8°C și pentru 6 ore la o temperatură de 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat.

Dacă nu este utilizată imediat, perioada și condițiile de păstrare înainte de administrare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluție, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă transparentă (tip I) cu capacitatea de 10 ml, 20 ml și 40 ml cu dop din cauciuc clorobutil-izopren acoperit cu politetrafluoretilenă și sigilat cu capsă din aluminiu cu capac din plastic.

Mărimi de ambalaj:

Este disponibil în cutii cu 1, 2, 3, 5, 10, 20, 50, 100 flacoane conținând 10 ml, 20 ml sau 40 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Similar altor compuși cu potențial toxic, este necesară precauție la manipularea și prepararea soluțiilor de Oxaliplatină AqVida.

Instrucțiuni de manipulare

Manipularea acestui medicament citotoxic de către personalul medical necesită orice precauție pentru a garanta protecția celui care-l manipulează și a mediului înconjurător.

Prepararea soluțiilor injectabile de citotoxice trebuie efectuată de către personal specializat instruit, având cunoștințe despre medicamentele utilizate, în condiții care să garanteze integritatea medicamentului, protejarea mediului înconjurător și, în special, protecția personalului care manipulează medicamentul, în conformitate cu procedurile standard ale spitalului. Este necesar să existe o zonă de preparare rezervată acestui scop. În această zonă sunt interzise fumatul, consumul de alimente sau băuturi.

Personalul trebuie să aibe la dispoziție materiale adecvate destinate manipulării, în special îmbrăcăminte cu mâneci lungi, mască de protecție, bonete, ochelari de protecție, mănuși de unică folosință sterile, câmpuri de protecție pentru zona de lucru, containere și saci pentru colectarea deșeurilor.

Materialele excretate și conținutul vărsăturilor trebuie manipulate cu atenție.

Gravidele trebuie avertizate să evite manipularea citotoxicelor.

Orice recipient spart trebuie manipulat cu aceleași precauții și considerat deșeu contaminat. Deșeurile contaminate trebuie incinerate în containere rigide marcate corespunzător. A se vedea pct. „Eliminarea”, de mai jos.

În cazul în care Oxaliplatină AqVida concentratul sau soluția perfuzabilă intră în contact cu pielea, spălați imediat cu apă din abundență.

În cazul în care Oxaliplatină AqVida concentratul sau soluția perfuzabilă intră în contact cu mucoasele, spălați imediat cu apă din abundență.

PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ADMINISTRARE

- A NU se utiliza pentru injectare materiale care conțin aluminiu.
- A NU se administra nediluat.
- Se va utiliza ca solvent numai soluția de Glucoză 5% soluție perfuzabilă. A NU se utiliza pentru diluare soluție de clorură de sodiu sau soluții care conțin cloruri.
- A NU se amesteca cu niciun alt medicament în aceeași pungă de perfuzie și a NU se administra simultan prin aceeași linie de perfuzie.
- A NU se amesteca cu medicamente sau soluții alcaline, în special 5-fluorouracil, preparate cu acid folic care conțin trometamol ca excipient și sărurile de trometamol ale altor substanțe active. Medicamentele sau soluțiile alcaline afectează în mod negativ stabilitatea Oxaliplatină AqVida.

Instrucțiuni pentru utilizarea în asociere cu acidul folic (sub formă de folinat de calciu sau folinat de sodiu)

Oxaliplatină AqVida 85 mg/m² soluție perfuzabilă administrată i.v. în 250 până la 500 ml soluție de glucoză 5% se administrează concomitent cu soluția perfuzabilă i.v. de acid folic în soluție de glucoză 5%, în decurs de 2 până la 6 ore, utilizând o piesă în Y plasată imediat înaintea locului de perfuzare.

Aceste două medicamente nu trebuie amestecate în aceeași pungă de perfuzie. Acidul folic nu trebuie să conțină trometamol ca excipient și trebuie diluat numai cu soluție izotonă de glucoză 5%, niciodată cu soluții alcaline sau soluții care conțin clorură de sodiu sau cloruri.

Instrucțiuni privind utilizarea cu 5-fluorouracil

Oxaliplatină AqVida trebuie administrată întotdeauna înaintea fluoropirimidinelor - adică 5-fluorouracil.

După administrarea Oxaliplatină AqVida, spălați linia de perfuzie și apoi administrați 5-fluorouracilul. Pentru informații suplimentare referitoare la medicamentele care se administrează concomitent cu Oxaliplatină AqVida, a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentele respective.

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

A se inspecta vizual înainte de utilizare. Numai soluțiile limpezi, fără particule vizibile trebuie utilizate. Acest medicament este destinat numai pentru o singură utilizare. Orice soluție concentrată neutilizată trebuie eliminată (vezi pct. „Eliminarea”)

Diluarea în vederea administrării în perfuzie intravenoasă

Se extrage din flacon (flacoane) cantitatea necesară de soluție reconstituită și apoi se diluează cu 250 ml până la 500 ml soluție de glucoză 5% pentru a obține o concentrație de oxaliplatină de minimum 0,2 mg/ml, intervalul de concentrație pentru care a fost demonstrată stabilitatea fizico-chimică a Oxaliplatină AqVida.

Administrare prin perfuzie intravenoasă.

După diluare în glucoză 5 %, stabilitatea fizică-chimică a medicamentului și în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore la 2 °C până la 8 °C și timp de 6 ore la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, acest preparat de perfuzie trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare în timpul utilizării înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar depăși 24 de ore la 2°C până la 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

A se inspecta vizual înainte de utilizare. Numai soluțiile limpezi, fără particule vizibile trebuie utilizate. Acest medicament este destinat numai pentru o singură utilizare. Orice soluție perfuzabilă neutilizată trebuie eliminată (vezi pct. “Eliminare”).

A nu se utiliza **NICIODATĂ** soluție de clorură de sodiu pentru diluare.

Perfuzia

Administrarea de Oxaliplatină AqVida nu necesită hidratare prealabilă.

Oxaliplatină AqVida diluată în 250 ml până la 500 ml soluție de glucoză 5% pentru a se obține o concentrație de minimum 0,2 mg/ml trebuie perfuzată fie într-o venă periferică, fie printr-o linie venoasă centrală, în decurs de 2 până la 6 ore. Atunci când Oxaliplatină AqVida se administrează în asociere cu 5-fluorouracil, perfuzia cu oxaliplatină trebuie să preceadă administrarea de 5-fluorouracil.

Eliminare

Resturile de medicament, precum și toate materialele utilizate pentru diluare și administrare trebuie distruse în conformitate cu procedurile standard ale spitalului referitoare la medicamentele citotoxice și în conformitate cu respectarea reglementărilor locale în vigoare privind eliminarea deșeurilor toxice.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AqVida GmbH
Kaiser-Wilhelm-Str. 89
20355 Hamburg
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16545/2026/01-24

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2026