

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rezidol® 5mg/ml Powder for solution for infusion

Rezidol 5mg/ml прах за инфузионен разтвор.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100060
Разрешение №	9001 / 11. 03. 10
Одобрение №	/

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от готовия инфузионен разтвор съдържа 5 mg oxaliplatin.

50 mg флакон: Всеки флакон съдържа 50 mg оксалиплатин за разтваряне в 10 ml разтворител.

100 mg флакон: Всеки флакон съдържа 100 mg оксалиплатин за разтваряне в 20 ml разтворител.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бял до белезникав на цвят прах.

### 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 рак на дебелото черво, III-ти стадий (Duke's C), след радикална резекция на първичния тумор.
- Лечение на метастатичен колоректален карцином.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Подготовката на инжекционните разтвори на цитотоксичните лекарства трябва да бъде осъществявана от обучен специализиран персонал с познания за използваните лекарствени продукти, при условия гарантиращи интегритета на лекарствения продукт, опазването на околната среда и особено предпазване на персонала работещ с него и в съответствие с болничната политика. Необходимо е наличието на място за подготовка, специално за тази цел. На това място е забранено тютюнопушенето и приемът на храни и напитки.

### **Дозировка**

Само за възрастни.

Препоръчаната доза оксалиплатин при адювантно лечение е  $85 \text{ mg/m}^2$  интравенозно на всеки две седмици за 12 цикъла (6 месеца).

Препоръчаната доза оксалиплатин при лечение на метастатичен колоректален карцином е  $85 \text{ mg/m}^2$  интравенозно на всеки две седмици.

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

**Оксалиплатин трябва да се въвежда винаги преди флуоропиримидините – напр. 5-флуороурацил.**

Оксалиплатин се прилага под формата на 2- до 6-часова венозна инфузия в 250 до 500 ml 5% разтвор на глюкоза (50 mg/ml), така че да се получи концентрация между 0.2 mg/ml и 0.70 mg/ml, като 0.70 mg/ml е най-високата концентрация в клиничната практика за доза на оксалиплатин от  $85 \text{ mg/m}^2$ .

В повечето случаи, оксалиплатин е прилаган в комбинация с терапевтични схеми, базирани на продължителна инфузия на 5-флуороурацил. При схемата на лечение на две седмици 5-флуороурацил е прилаган като комбинация от болус и продължителна инфузия.

### **Специални групи пациенти**

*Пациенти с нарушена бъбречна функция:*

Оксалиплатин не е проучван при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. т. 4.3).

При пациенти с умерено изразено бъбречно увреждане, лечението може да бъде започнато с обичайната препоръчвана доза (вж. т. 4.4). Не е необходимо адаптиране на дозировката при пациенти с леко изразена бъбречна дисфункция.

*Пациенти с чернодробна недостатъчност:*

При проучване във фаза I, включващо пациенти с тежко чернодробно увреждане, честотата и тежестта на хепатобилиарните нарушения изглежда беше свързана с прогресивно заболяване и нарушена чернодробна функция в началото на лечението. Не е провеждано специално адаптиране на дозата при пациенти с отклонения в чернодробните показатели по време на клиничното проследяване.

*Пациенти в старческа възраст:*

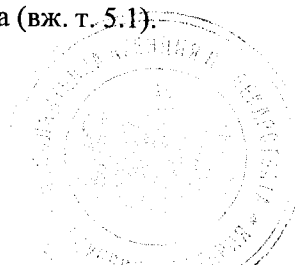
Не е наблюдавана повишена остра токсичност при използването на оксалиплатин като монотерапия или в комбинация с 5-флуороурацил при пациенти на възраст над 65 г. Следователно не е необходимо специално адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

*Деца:*

Не съществува съответна индикация за употреба на оксалиплатин при деца. Ефективността на монотерапия с оксалиплатин при деца със солидни тумори не е установена (вж. т. 5.1).

### **Начин на приложение**

Оксалиплатин се прилага чрез интравенозна инфузия.



Приложението на оксалиплатин не изисква хиперхидратация.

Оксалиплатин, разреден с 250 до 500 ml 5% разтвор на глюкоза (50 mg/ml) за получаване на концентрация не по-ниска от 0.2 mg/ml, трябва да бъде въведен чрез инфузия или в периферна вена, или в централен венозен път за период от 2 до 6 часа. Инфузията на оксалиплатин трябва винаги да предхожда приложението на 5-флуороурацил.

При попадане на инфузионния разтвор извън венозния съд, инфузията трябва да бъде веднага преустановена.

*Инструкции за употреба:*

Оксалиплатин трябва да се разтвори и доразреди преди употреба. Трябва да се използват само 5% глюкозни (50 mg/ml) разтворители за разтваряне и по-нататъшно разреждане на сухо замразеното лекарствено вещество (вж. т. 6.6).

#### 4.3 Противопоказания

Оксалиплатин е противопоказан при пациенти, които:

- са свръхчувствителни към оксалиплатин или към помощните вещества,
- кърмят,
- са с миелосупресия преди започване на първия курс при брой на неутрофилите преди лечението  $< 2.10^9 / l$  и/или на тромбоцитите  $< 100.10^9 / l$ ,
- имат периферна сензорна невропатия с функционално увреждане преди първия курс на лечение,
- са с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс под 30 ml/min)

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

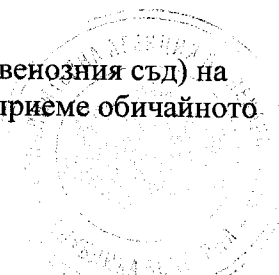
Оксалиплатин трябва да се използва само в специализирани онкологични отделения и да се прилага под наблюдението на опитен онколог.

Поради ограничената информация относно безопасността при пациенти с умерено нарушена бъбречна функция, приложението му може да се има предвид само след съответна преценка на съотношението полза/риск за пациента.

В тези случаи трябва стриктно да се следи бъбречната функция и дозата да се адаптира според проявената токсичност.

Пациентите с анамнестични данни за алергични реакции към съединения на платината трябва да бъдат наблюдавани за поява на алергични симптоми. В случай на анафилактична реакция към оксалиплатин, инфузията трябва веднага да се преустанови и да се започне подходящо симптоматично лечение. Възобновяване на въвеждането на оксалиплатин е противопоказано.

В случай на екстравазация (попадане на инфузионния разтвор извън венозния съд) на оксалиплатин, инфузията трябва да се прекрати веднага и да се предприеме обичайното локално симптоматично лечение.



Необходим е строг контрол относно появата на симптоми на неврологична токсичност от оксалиплатин, особено при едновременно приложение с други лекарствени продукти със специфична невротоксичност. Преди всяко приложение на оксалиплатин и периодично след това трябва да се провежда неврологичен преглед.

На пациентите при които се появи остра ларинго-фарингеална дизестезия (вж. т. 4.8) по време на 2-часовата инфузия или в рамките на няколко часа след нея, следващата инфузия на оксалиплатин трябва да се проведе в продължение на 6 часа.

Ако възникнат неврологични симптоми (парестезии, дизестезии), се препоръчва следното коригиране на дозата на оксалиплатин, което трябва да се базира на продължителността и тежестта на тези симптоми:

- В случай че симптомите продължат повече от седем дни и са мъчителни, следващата доза оксалиплатин следва да бъде намалена от 85 на 65 mg/m<sup>2</sup> (при лечение на метастатично заболяване) или на 75 mg/m<sup>2</sup> (при адювантно лечение).
- В случай че парестезиите, които не са съпроводени от функционални нарушения, персistirат до следващия цикъл, следващата доза оксалиплатин трябва да се намали от 85 на 65 mg/m<sup>2</sup> (при лечение на метастатично заболяване) или на 75 mg/m<sup>2</sup> (при адювантно лечение).
- В случай че парестезиите с функционални нарушения персistirат до следващия цикъл, приложението на оксалиплатин трябва да бъде преустановено.
- Ако тези симптоми намалееят след спиране на лечението с оксалиплатин, може да се обмисли възобновяване на терапията.

Пациентите трябва да бъдат информирани относно възможността за персistirане на симптомите на периферна сетивна невропатия след края на лечението. Локализирано умерено изразени парестезии или парестезии, влошаващи функционалната активност, могат да персistirат за период до 3 години след прекъсване на адювантното лечение.

Стомашно-чревната токсичност, която се проявява с гадене и повръщане е основание за провеждане на профилактична и/или терапевтична антиеметична терапия (вж. т. 4.8).

Тежката диария/повръщане, особено при комбинация на оксалиплатин с 5-FU, може да предизвика дехидратация, паралитичен илеус, чревна непроходимост, хипокалиемия, метаболитна ацидоза и бъбречно увреждане.

В случай на настъпване на хематологична токсичност (неутрофили  $<1,5 \times 10^9/l$  или тромбоцити  $<50 \times 10^9/l$ ), провеждането на следващия терапевтичен курс следва да бъде отложено до възстановяване на хематологичните показатели до приемливи стойности. Преди началото на лечението и преди всеки следващ курс трябва да се прави пълна кръвна картина с диференциално броење.

Пациентите трябва да бъдат съответно информирани за риска от диария/повръщане, мукозит/стоматит и неутропения след прилагане на оксалиплатин и 5-FU, за да могат спешно да се свържат с лекуващия си лекар за подходящо лечение.

При появата на мукозит/стоматит с или без неутропения, последващото лечение с оксалиплатин трябва да се отложи до възстановяването на мукозита/стоматита до степен 1 или по-малка и/или докато броят на неутрофилите стане  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ .

Когато оксалиплатин се комбинира с 5-флуороурацил (с или без фолинова

киселина), следва да се прилага обичайното коригиране на дозата за свързаната с 5-флуороурацил токсичност.

В случай на възникване на 4<sup>та</sup> степен диария, 3<sup>та</sup>-4<sup>та</sup> степен неутропения (неутрофили  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) или 3<sup>та</sup>-4<sup>та</sup> степен тромбоцитопения (тромбоцити  $< 50 \times 10^9/l$ ), дозата на оксалиплатин трябва да се намали от 85 на 65 mg/m<sup>2</sup> (при лечение на метастатично заболяване) или на 75 mg/m<sup>2</sup> (при адювантно лечение), в допълнение към необходимото намаляване на дозата на 5-флуороурацил.

В случай на неясни респираторни симптоми, като непродуктивна кашлица, диспнея, влажни хрипове или рентгенологични данни за белодробни инфилтрати, прилагането на оксалиплатин трябва да се прекъсне до изключване на интерстициален пневмонит и белодробна фиброза с помощта на допълнителни изследвания на белите дробове (вж. т. 4.8)

За приложение при бременни вж. т. 4.6.

В предклинични проучвания на оксалиплатин са наблюдавани генотоксични ефекти. Поради това мъжете се съветват да не стават бащи по време на и до 6 месеца след лечението и да потърсят съвет относно съхраняването на сперма преди терапията, тъй като оксалиплатин може да има отрицателен ефект по отношение на фертилитета, който може да се окаже необратим.

Жените не трябва да забременяват по време на лечението с оксалиплатин и следва да използват ефективен метод на 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/m<sup>2</sup> оксалиплатин непосредствено преди прилагането на 5-флуороурацил, не се установява промяна в концентрацията на 5-флуороурацил.

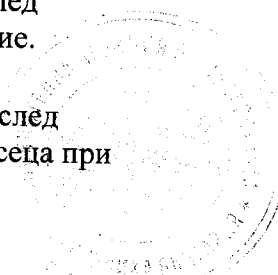
При проучвания *in vitro* не е установено значимо изместване на оксалиплатин от местата на свързване с плазмените протеини от страна на следните лекарствени продукти: еритромицин, салицилати, гаранисетрон, паклитаксел и натриев валпроат.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

До момента няма данни относно безопасната употреба на оксалиплатин при бременни жени. Наблюдавана е репродуктивна токсичност при изследвания върху животни. Следователно не се препоръчва приложението на оксалиплатин по време на бременност и при жени в детородна възраст, които не използват ефективни методи на контрацепция.

Приложението на лекарствения продукт следва да се има предвид само след съответстваща оценка на пациента за риска за фетуса и с неговото съгласие.

Следва да се прилагат подходящи методи за контрацепция по време на и след прекратяване на терапията в продължение на 4 месеца при жените и 6 месеца при мъжете.



Няма проучвания относно екскрецията на лекарствения продукт в кърмата. Кърменето е противопоказано по време на лечение с оксалиплатин.

Оксалиплатин може да има отрицателен ефект върху фертилитета (вж. т. 4.4).

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

Не са провеждани изследвания относно способността за шофиране и работа с машини. Лечението с оксалиплатин, обаче, водещо до повишен риск от замаяност, гадене, повръщане и други неврологични симптоми, които засягат походката и равновесието, може да окаже слабо или умерено изразено въздействие върху способността за шофиране и работа с машини. Нарушенията на зрението, по-специално преходната загуба на зрение (обратима след прекратяване на терапията), може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини на пациентите. Затова те следва да бъдат предупредени за възможния ефект на тези събития върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции по време на комбинираното 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-кумулятивна периферна сетивна невропатия). Като цяло тези странични реакции се срещат по-често и са по-тежки при прилагането на оксалиплатин в комбинация с 5-FU/FA, отколкото при самостоятелното приложение на 5-FU/FA.

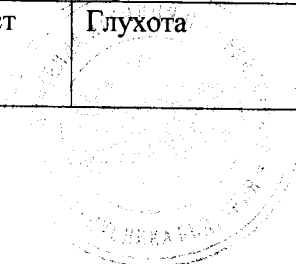
Честотите на нежеланите лекарствени реакции, съобщени в таблицата по-долу, са получени от клинични проучвания, проведени за лечение на метастатично заболяване и за адювантно лечение (включващи съответно 416 и 1108 пациенти, лекувани с оксалиплатин + 5-FU/FA) и от пост-маркетингов опит.

Честотите на нежеланите реакции в тази таблица се измерват със следните критерии: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10,000$ ,  $\leq 1/1,000$ ), много редки ( $< 1/10,000$ ), с неизвестна честота (честотата им не може да бъде определена от наличните данни).



Допълнителна информация е дадена след таблицата.

Нежелани лекарствени реакции по органи и системи (MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации*	Инфекции	Ринит Инфекции на горните дихателни пътища Фебрилна неутропения /Неутропеничен сепсис		
Нарушения на кръвната и лимфна система*	Анемия Неутропения Тромбоцитопения Левкопения Лимфопения			Имуноалергична тромбоцитопения Хемолитична анемия
Нарушения на имунната система*	Алергия / алергична реакция+			
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия Промени в нивата на кръвната захар Хипокалиемия Промени в нивата на натрия	Дехидратация	Метаболитна ацидоза	
Психиатрични разстройства		Депресия Инсомния	Нервност	
Нарушения на нервната система*	Периферна сетивна невропатия Нарушения на сетивността Дисгеузия Главоболие	Замаяност Моторен неврит Менингизъм		Дизартрия
Нарушения на окото		Конюнктивит Нарушение на зрението		Преходно намаляване на зрителната острота Нарушение на зрителното поле Неврит на очния нерв Преходна загуба на зрението, възстановима след прекратяване на терапията
Засягане на ушите и лабиринтни смущения			Ототоксичност	Глухота



Съдови нарушения	Епистаксис	Хеморагия Зачервяване Дълбока венозна тромбоза Белодробна емболия		
Нарушения на дихателната система, гръдния кош и медиастинума	Диспнея Кашлица	Хълцане		Интерстициален пневмонит, понякога с фатален край Белодробна фиброза**
Гастроинтестинални заболявания*	Гадене Диария Повръщане Стоматит / Мукозит Коремна болка Запек	Диспепсия Гастроезофагеален рефлукс Ректорагия	Илеус Чревна непроходимост	Колит, вкл. диария, причинена от Clostridium difficile
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кожни лезии Алопеция	Ексфолиация на кожата (т.е. синдром крак- ръка) Еритематозен обрив Обрив Хиперхидроза Нарушения на ноктите		
Нарушения на мускулно- скелетната система, съединителната тъкан и костите	Болка в гърба	Артралгия Болки по костите		
Засягане на бъбреците и уринарния тракт		Хематурия Дизурия Силни позиви за уриниране Абнормна честота на микциите		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Уморяемост Температура++ Астения Болка Реакция на мястото на инжектиране+++			





<b>Изследвания</b>	Повишаване на чернодробните ензими Повишена алкална фосфатаза Повишен билирубин Повишена ЛДХ Нарастване на теглото (при адювантна терапия)	Повишаване на креатинина Намаляване на теглото (при лечение на метастатично заболяване)		
--------------------	--	--	--	--

\* Вж. подробностите, посочени по-долу.

\*\* Вж. т. 4.4.

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

Чести анафилактични реакции, в това число бронхоспазъм, болка в гърдите, ангиоедем, хитотония и анафилактичен шок.

++ Много чести: повишена температура, ригор (тремор) поради инфекция (с или без фебрилна неутропения) или поради възможен имунологичен механизъм.

+++ Съобщава се за реакции на мястото на инжектирането, вкл. болка на мястото, зачервяване, оток и тромбоза. Екстравазацията също може да доведе до болка и възпаление на мястото, които могат да бъдат тежки и да доведат до усложнения, включително некроза, особено когато оксиплатин се инфузира през периферна вена (вж. т. 4.4).

#### **Хепатобилиарни нарушения:**

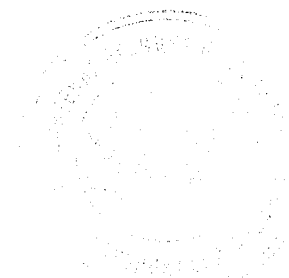
*Много редки ( $\leq 1/10,000$ ):*

Синдром на синусоидална обструкция, известен също като венооклузивна болест на черния дроб, или патологични симптоми, свързани с такова чернодробно заболяване, вкл. чернодробна пелиоза, нодуларна регенеративна хиперплазия, перисинусоидална фиброза. Клиничните прояви могат да бъдат портална хипертония и/или повишени трансaminaзи.

#### **Засягане на бъбреците и уринарния тракт:**

*Много редки ( $\leq 1/10,000$ ):*

Остра тубулоинтерстициална нефропатия, водеща до остра бъбречна недостатъчност.



**Хематологична токсичност:***Честотата по пациенти (%) и по степен на изразеност*

Oxaliplatin в комбинация с 5-FU/фолинова киселина 85 mg/m <sup>2</sup> на всеки 2 седмици	Лечение при метастатично			Адювантно лечение		
	Всички степени	Степен 3	Степен 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

**Гастроинтестинална токсичност:***Честотата по пациенти (%) и по степен на изразеност*

Oxaliplatin в комбинация с 5-FU/фолинова киселина 85 mg/m <sup>2</sup> на всеки 2 седмици	Лечение при метастатично			Адювантно лечение		
	Всички степени	Степен 3	Степен 4	Всички степени	Степен 3	Степен 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
Мукозити/стоматит	39.9	4	<1	42.1	2.8	0.1

Показано е профилактично и/или терапевтично приложение на мощни антиеметични лекарствени продукти.

Тежката диария/повръщане, особено при комбинация на оксалиплатин с 5-FU, може да предизвика дехидратация, паралитичен илеус, чревна непроходимост, хипокалиемия, метаболитна ацидоза и бъбречно увреждане (вж. т. 4.4).

**Нервна система**

Дозо-лимитиращата токсичност на оксалиплатин е неврологична. Тя включва сетивна периферна невропатия, характеризираща се с дизестезия и/или парестезия на крайниците, с или без крампи, често провокирани от студено. Тези симптоми възникват при до 95% от лекуваните пациенти. Продължителността на тези симптоми, които обикновено търпят обратно развитие между курсовете на лечение, нараства с броя на терапевтичните курсове.

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

Функционалното нарушение включва затруднения при извършването на фини движения и е възможно следствие от сензорно увреждане. Рискът от поява на персистиращи симптоми при кумулативна доза от 850 mg/m<sup>2</sup> (10 цикъла) е около 10%, докато рискът при кумулативна доза от 1020 mg/m<sup>2</sup> (12 цикъла) е приблизително 20%.

В повечето случаи, неврологичните симптоми се подобряват или изцяло изчезват след прекъсване на лечението. При адювантно лечение на рак на дебелото черво, 6 месеца след преустановяване на лечението, при 87% от пациентите симптоми не се наблюдават или те са леки. При проследяване до 3 години, около 3 % от пациентите имат персистиращи локализирани парестезии с умерена интензивност (2,3%) или парестезии, които да пречат на функционалната активност (0.5%).

Докладвани са случаи на остри невросензорни прояви (вж. т. 5.3). Те започват в рамките на часове след прилагането на лекарствения продукт и често възникват при излагане на студ. Обикновено се представят под формата на транзиторна парестезия, дизестезия или хипоестезия. При 1-2% от пациентите настъпва остър синдром на фаринголарингеална дизестезия; той се характеризира със субективно усещане за дисфагия или диспнея/чувство на задушаване, без каквито и да е обективни данни за респираторен дистрес (без цианоза или хипоксия), ларингоспазм или бронхоспазм (без стридор или свирене на гърдите). Независимо че в такива случаи са прилагани антихистамини и бронходилататори, симптомите са бързо обратими, дори при липса на лечение. Удължаването на времето на инфузията помага да се редуцира честотата на този синдром (вж. т. 4.4). Други симптоми, наблюдавани понякога, са спазъм на челюстите/мускулни спазми/неволеви мускулни контрактури/мускулни потрепвания/миоклонус, нарушена координация/смутена походка/атаксия/нарушения на равновесието, стягане в гърлото или гърдите/натиск/дискомфорт/болка.

Допълнително може да има асоциирани дисфункции на черепномозъчните нерви; те също могат да възникнат и като изолирани събития, напр. птоза, диплопия, афония/дисфония/дрезгав глас, понякога описвани като парализа на гласните връзки, ненормални усещания на езика или дизартрия, понякога описвани като афазия, невралгия на тригеминус/лицева болка/болка в очите, намаляване на зрителната острота, нарушение на зрителните полета.

Описани са и други неврологични симптоми по време на лечение с оксалиплатин като дизартрия, загуба на дълбоките сухожилни рефлексии и симптом на Lhermitte. Съобщава се за изолирани случаи неврит на очния нерв.

### Алергични реакции

Честотата по пациенти (%) и по степен на изразеност

Oxaliplatin в комбинация с 5-FU/фолинова киселина 85 mg/m <sup>2</sup> на всеки 2 седмици	Лечение при метастатично			Адювантно лечение		
	Всички степени	Степен 3	Степен 4	Всички степени	Степен 3	Степен 4
Алергични реакции/алергии	9.1	1	<1	10.3	2.3	0.6

### 4.9 Предозиране

Не е известен антидот за оксалиплатин. При предозиране може да се очаква влошаване на нежеланите реакции. Трябва да се започне мониториране на хематологичните показатели и симптоматично лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични агенти, съединения на платината.

АТС код: L01X A03

Оксалиплатин е антинеопластично средство, 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)-[(1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamine-kN, kN'] [ethanedioato(2-)-kO<sup>1</sup>, kO<sup>2</sup>] платина.

Оксалиплатин проявява широк спектър на *ин витро* цитотоксичност и на *ин vivo* противотуморна активност при различни туморни модели, включително при модели на човешки колоректален карцином. Оксалиплатин притежава също така *ин витро* и *ин vivo* активност при различни модели, резистентни на цисплатина.

Наблюдавано е синергично цитотоксично действие при комбинация с 5-флуороурацил *ин витро* и *ин vivo*.

Проучвания върху механизма на действие на оксалиплатин, макар и не напълно изяснен, показват, че водните производни, получени от биотрансформацията на оксалиплатин, взаимодействат с ДНК, при което се образуват вътреверижни и междувверижни напречни връзки, водещи до нарушение синтезата на ДНК, което от своя страна води до цитотоксични и противотуморни ефекти.

При пациенти с метастатичен колоректален карцином, ефективността на оксалиплатин (85 mg/m<sup>2</sup> на всеки две седмици) в комбинация с 5-флуороурацил/фолинова киселина (5-FU/FA) е съобщена в три клинични проучвания:

- При лечение от първа линия, сравнителното проучване с две рамена във фаза III EFC2962 рандомизира 420 пациенти или само на 5-флуороурацил/фолинова киселина (LV5FU2, N=210) или на комбинацията от оксалиплатин с 5-флуороурацил/фолинова киселина (FOLFOX 4, N =210).
- При предварително лекувани пациенти, сравнителното проучване с три рамена във фаза III EFC4584 рандомизира 821 пациенти, които са рефрактерни на irinotecan (CPT-11) + комбинацията 5-флуороурацил/фолинова киселина или само към 5-флуороурацил/фолинова киселина (LV5FU2, N=275), монотерапия с оксалиплатин (N=275), или комбинирана терапия на оксалиплатин с 5-флуороурацил/фолинова киселина (FOLFOX4, N=271).
- И накрая, неконтролираното проучване във фаза II EFC2964 включва пациенти, рефрактерни на самостоятелно приложените 5-флуороурацил/фолинова киселина, които са лекувани с комбинацията оксалиплатин и 5-флуороурацил/фолинова киселина (FOLFOX4, N=57).

Двете рандомизирани клинични проучвания EFC2962 за терапия на първа линия и EFC4584 при вече лекувани пациенти показват значително по-висок отговор и удължена преживяемост без прогресия (progression free survival — PFS)/ време до прогресия (time to progression - TTP), в сравнение с пациенти, лекувани само с 5-флуороурацил/фолинова киселина. При EFC4584, проведено при вече лекувани пациенти, които са рефрактерни на лечението, разликата в средната обща преживяемост (OS) между комбинацията на оксалиплатин и 5-флуороурацил/фолинова киселина не достигна статистическа значимост.

**Отговор при FOLFOX4 в сравнение с LV5FU2**

Отговор, % (95% доверителен интервал) Независимо радиологично изследване „Намерение за лечение” (ITT) анализ	LV5FU2	FOLFOX4	Монотерапия с оксалиплатин
Лечение на първа линия EFC2962	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
Проследяване на отговора на всеки 8 седмици	P = 0.0001		
Предварително лекувани пациенти EFC 4584 (рефрактерни към СРТ-11 + 5-флуороурацил/фолинова киселина)	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	P < 0.0001		
Предварително лекувани пациенти EFC 2964 (рефрактерни към 5-FU/фолинова киселина)	NA*	23 (13-36)	NA*
Проследяване на отговора на всеки 12 седмици			

NA — не е приложимо

**Средна преживяемост без прогресия (PFS)/ Средно време до прогресия (TTP)  
FOLFOX4 в сравнение с LV5FU2**

Средно PFS/TTP, Месеци (95% доверителен интервал) Независимо радиологично изследване „Намерение за лечение” (ITT) анализ	LV5FU2	FOLFOX4	Монотерапия с оксалиплатин
Терапия на първа линия EFC2962 (PFS)	6.0 (5.5-6.5)	8.2 (7.2-8.8)	NA*
	Log-rank P = 0.0003		
Предварително лекувани пациенти EFC4584 (TTP) (рефрактерни на СРТ-11 + 5- флуороурацил/фолинова киселина)	2.6 (1.8-2.9)	5.3 (4.7-6.1)	2.1 (1.6-2.7)
	Log-rank P < 0.0001		
Предварително лекувани пациенти EFC 2964 (рефрактерни на 5- FU/фолинова киселина)	NA*	5.1 (3.1-5.7)	NA*

NA — не е приложимо

**Средна обща преживяемост (OS) при FOLFOX4 в сравнение с LV5FU2**

Средна преживяемост (OS), Месеци (95% доверителен интервал) „Намерение за лечение” (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Монотерапия с оксалиплатин
Терапия на първа линия EFC2962	14.7 (13.0-18.2)	16.2 (14.7-18.2)	NA*
Log-rank P = 0.12			
Предварително лекувани пациенти EFC4584 (рефрактерни на СРТ-11 + 5- FU/фолинова киселина)	8.8 (7.3-9.3)	9.9 (9.1-10.5)	8.1 (7.2-8.7)
Log-rank P = 0.09			
Предварително лекувани пациенти EFC2964 (рефрактерни на 5-FU/FA)	NA*	10.8 (9.3 -12.8)	NA*

NA — не е приложимо

При предварително третираните пациенти (EFC4584), при които е имало симптоми в началото, по-голям процент от тези, лекувани с оксалиплатин + 5-флуороурацил/фолинова киселина изпитаха значително подобрене на свързаните със заболяването симптоми в сравнение с тези, лекувани само с 5-флуороурацил/фолинова киселина (27.7 % спрямо 14.6 %,  $p=0.0033$ ).

При нелекуваните пациенти (EFC2962) не беше установена статистически значима разлика между двете групи по отношение на което и да е измерение на качеството на живот. Резултатите относно качеството на живот, обаче, по принцип бяха по-добри в контролната група що се отнася до цялостното здравословно състояние и болката и по-лоши в групата с оксалиплатин що се отнася до гаденето и повръщането.

В адювантен аспект, сравнителното проучване във фаза III MOSAIC (EFC3313) рандомизира 2246 пациенти (899 в стадий II/Duke's B2 и 1347 в стадий III/Duke's C), след радикална резекция на първичния тумор на дебелото черво или само на 5-флуороурацил/фолинова киселина (LV5FU2, N=1123 (B2/C = 448/675) или на комбинацията от оксалиплатин с 5-FU/фолинова киселина (FOLFOX4, N=1123 (B2/C=451/672)).

**EFC 3313: 3-годишна преживяемост без заболяване („Намерение за лечение” - ITT анализ)\* за цялата популация**

Рамо	LV5FU2	FOLFOX4
Процент 3-годишна преживяемост без заболяване (95% доверителен интервал)	73.3 (70.6 - 75.9)	78.7 (76.2-81.1)
Коефициент на риска (95% доверителен интервал)	0.76 (0.64 - 0.89)	
Стратифициран log rank тест	P=0.0008	

\*Среден период на проследяване 44.2 месеца (всички пациенти са проследявани за най-малко 3 години).

Проучването показва общо значително предимство по отношение на 3-годишната преживяемост без заболяване при лечение с комбинацията оксалиплатин + 5-флуороурацил/фолинова киселина (FOLFOX4) в сравнение с 5-FU/фолинова киселина, приложени самостоятелно (LV5FU2).

**EFC 3313: 3-годишна преживяемост без заболяване („Намерение за лечение” - ИТТ анализ)\* в зависимост от стадия на заболяването.**

Стадий на заболяването	Стадий II (Duke's B2)		Стадий III (Duke's C)	
	LV5FU2	FOLFOX 4	LV5FU2	FOLFOX4
Процент 3-годишна преживяемост без заболяване (95% доверителен)	84.3 (80.9 - 87.7)	87.4 (84.3 -90.5)	65.8 (62.2 -69.5)	72.8 (69.4 - 76.2)
Коефициент на риска (95% доверителен интервал)	0.79 (0.57-1.09)		0.75 (0.62 - 0.90)	
Log rank тест	P=0.151		P=0.002	

\*Среден период на проследяване 44.2 месеца (всички пациенти са проследявани най-малко 3 години).

**Обща преживяемост (ИТТ анализ):**

По време на анализа на 3-годишната преживяемост без заболяване, която беше първичната крайна цел на проучването MOSAIC, 85.1% от пациентите от FOLFOX4 рамото бяха живи в сравнение с 83.3 % в LV5FU2 рамото. Това означава общо намаляване на риска от смъртност с 10% в полза на FOLFOX4, без да достига статистическа значимост (коефициент на риска =0.90).

Стойностите са 92.2% спрямо 92.4% в подгрупата в стадий II (Duke's B2) (коефициент на риска = 1.01) и 80.4% спрямо 78.1% в подгрупата в стадий III (Duke's C) (коефициент на риска = 0.87), съответно за FOLFOX4 и LV5FU2.

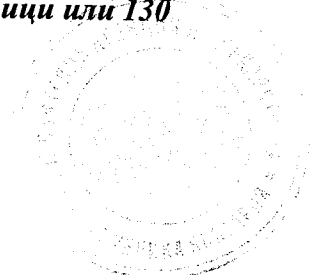
Монотерапията с оксалиплатин е изследвана при деца в две проучвания във фаза I (69 пациента) и две проучвания във фаза II (90 пациента). Лекувани са общо 159 деца (на възраст от 7 месеца до 22 години) със солидни тумори. Не е установена ефективността на монотерапията с оксалиплатин при лекуваните деца. Набирането на пациенти и в двете проучвания във фаза II е прекратено поради липса на отговор на лечението.

**5.2 Фармакокинетични свойства**

Не е установена фармакокинетиката на отделните активни вещества.

Фармакокинетиката на ултрафилтруемата платина, представляваща смес от всичката несвързана, активна и неактивна платина, след двучасова инфузия на оксалиплатин в доза 130 mg/m<sup>2</sup> на всеки три седмици за 1 до 5 цикъла и оксалиплатин в доза 85 mg/m<sup>2</sup> на всеки две седмици за 1 до 3 цикъла са следните:

**Обобщение на фармакокинетичните параметри на ултрафилтрираната платина, след многократно приложение на оксалиплатин 85 mg/m<sup>2</sup> на всеки две седмици или 130 mg/m<sup>2</sup> на всеки три седмици**



Доза	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	AUC <sub>0-48</sub> ( $\mu\text{g.h/mL}$ )	AUC ( $\mu\text{g.h/mL}$ )	$T_{1/2\alpha}$ (h)	$T_{1/2\beta}$ (h)	$T_{1/2\gamma}$ (h)	$V_{ss}$ (L)	CL (L/h)
<b>85 mg/m<sup>2</sup></b>	0.814	4.19	4.68	0.43	16.8	391	440	17.4
Средно SD	0.193	0.647	1.40	0.35	5.74	406	199	6.35
<b>130 mg/m<sup>2</sup></b>	1.21	8.20	11.9	0.28	16.3	273	582	10.1
Средно SD	0.10	2.40	4.60	0.06	2.90	19.0	261	3.07

Средните стойности на AUC<sub>0-48</sub> и  $C_{max}$  са изчислени при цикъл 3 (при 85 mg/m<sup>2</sup>) или цикъл 5 (при 130 mg/m<sup>2</sup>).

Средните стойности на AUC,  $V_{ss}$ , CL и CL<sub>RO-48</sub> са изчислени за цикъл 1.

$C_{std}$ ,  $C_{max}$ , AUC, AUC<sub>0-48</sub>,  $V_{ss}$  и CL стойностите са изчислени чрез не-компартиментен анализ.  $T_{1/2\alpha}$ ,  $T_{1/2\beta}$  и  $T_{1/2\gamma}$  са изчислени чрез компартиментен анализ (комбиниране на цикли 1-3).

В края на двучасовата инфузия, 15% от въведената платина е налична в системното кръвообращение, останалите 85% са се разпределили бързо в тъканите или са екскретирани с урината. Необратимото свързване с еритроцитите и плазмата води до полуживот на платината в тях, който е близък до естествения жизнен цикъл на еритроцитите и серумния албумин. Не е наблюдавано натрупване в плазмения ултрафилтрат след приложение на 85 mg/m<sup>2</sup> на всеки две седмици или на 130 mg/m<sup>2</sup> на всеки три седмици и равновесно състояние (steady state) в тази среда се постига при първия цикъл. Вариабилността при един индивид и между отделните индивиди обикновено е ниска.

Биотрансформацията *in vitro* се разглежда като резултат от неензимно разграждане и няма данни за медирано от цитохром P450 метаболизиране на диаминоциклохексановия (DACH) пръстен.

Оксалиплатин претърпява интензивна биотрансформация в организма и не се открива като непроменено лекарство в плазмения ултрафилтрат в края на двучасовата инфузия. Някои цитотоксични биотрансформационни продукта, включително монохлоро-, дихлоро- и диакво-DACH платинови продукти, са идентифицирани в системната циркулация заедно с редица неактивни конюгати на по-късни етапи във времето.

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

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

Било е отчетено значително понижение на клирънса от 17.6±2.18 L/h до 9.95±1.91 L/h при бъбречни нарушения, заедно със статистически значимо намаление на обема на разпределение от 330±40.9 до 241±36.1 L. Ефектът на тежкото бъбречно увреждане върху клирънса на платината не е бил проучван.





### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Таргетните органи, идентифицирани в предклинично изследваните видове (мишки, плъхове, кучета и/или маймуни) в проучвания с единична доза и при многократно дозиране, включват костния мозък, храносмилателната система, бъбреците, тестисите, нервната система, и сърцето. Токсичността по отношение на таргетните органи при животни е сходна с тази, предизвикана от другите съдържащи платина лекарства и ДНК-увреждащите, цитотоксични продукти, използвани в лечението на злокачествени заболявания при хора; изключение правят ефектите върху сърцето. Те се наблюдават само при кучета и включват електрофизиологични нарушения с летално камерно мъждане. Кардиотоксичността се приема за специфична за кучетата, не само понеже се наблюдава само при тях, но също и защото близки дози до тези, които предизвикват летална кардиотоксичност при кучета ( $150 \text{ mg/m}^2$ ), се понасят добре от хората. Предклиничните проучвания, използващи сетивни неврони на плъхове, предполагат, че острите невросензорни симптоми, свързани с оксалиплатин, е вероятно да включват взаимодействие с потенциал-зависимите  $\text{Na}^+$ -канални.

Оксалиплатин проявява мутагенни и кластогенни ефекти при тестове, проведени с бозайници и води до ембрио-фетална токсичност при плъхове. Оксалиплатин се смята за вероятен канцероген, въпреки че не са провеждани проучвания за канцерогенност.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Лактозен монохидрат

### 6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти с изключение на споменатите в т.6.6. Оксалиплатин може да се прилага едновременно с фолинова киселина (ФА) чрез Y-канюла.

- ДА НЕ СЕ смесва с алкални лекарства или разтвори (и по-специално 5-флуороурацил, препарати на фолиновата киселина, съдържащи трометамол като помощно вещество и трометамолови соли на други активни вещества). Алкалните медикаменти или разтвори ще повлияят отрицателно на стабилността на оксалиплатин (вж. т. 6.6).

- ДА НЕ СЕ разтваря или разрежда за инфузия с физиологичен разтвор или други разтвори, съдържащи хлорни йони [вкл. калциев ( $\text{CaCl}_2$ ), калиев (KCl) или натриев хлорид ( $\text{NaCl}$ )].

- ДА НЕ СЕ смесва с други лекарствени продукти в една и съща банка за инфузия или в една и съща система (вж. т. 6.6 за инструкции относно едновременното приложение с фолинова киселина (ФА)).

- ДА НЕ СЕ използват инжекционни материали, съдържащи алуминий.



### 6.3 Срок на годност

За лекарствения продукт в оригиналната му опаковка: 36 месеца.

Подготовка на разтвора: разтворът, разреден в 5% глюкоза е химически и физически стабилен за 12 часа при  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ . От микробиологична гледна точка инфузионният разтвор трябва да бъде приложен веднага. Ако не се използва веднага, времето на съхранение след разтваряне и условията на съхранение преди приложението му са отговорност на медицинския персонал и не бива да превишават 24 часа при  $2^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$ , освен ако приготвянето на разтвора се прави при контролирана и верифицирана асептична обстановка.

### 6.4 Специални условия на съхранение

За лекарствения продукт в оригиналната му опаковка: този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Да не се замразява.

За условията на съхранение на лекарствения продукт след разтваряне и разреждане вж. т. 6.3.

### 6.5 Данни за опаковката

25 ml флакони (тип I безцветно стъкло), затворени с каучукова запушалка, направена от хлоробутилов еластомер с алуминиеви капсули.

50 ml флакони (тип I безцветно стъкло), затворени с каучукова запушалка, направена от хлоробутилов еластомер с алуминиеви капсули.

Опаковка: 1 флакон в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

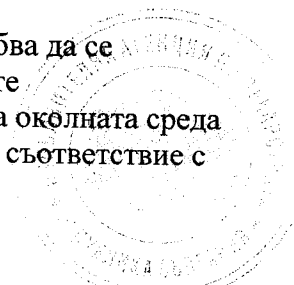
### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Както при другите потенциално токсични съединения, трябва да се внимава при приготвянето и работата с разтвора на оксалиплатин.

#### ***Препоръки при употреба***

Работата на медицинските сестри или друг медицински персонал с този цитотоксичен продукт изисква особено внимание за гарантиране на защитата на работещите с него и околната обстановка.

Приготвянето на инжекционните разтвори на цитотоксични агенти трябва да се извършва от обучен специализиран персонал с познания за използваните лекарства, при условия, гарантиращи целостта на продукта, защита на околната среда и особено защита на персонала, работещ с тези лекарствени продукти в съответствие с



болничната политика. Наложително е за тази цел да е осигурено специално помещение. В него е забранено да се пуши, яде и пие.

Персоналът трябва да е подсигурен с необходимите материали за работа, по-специално престилки с дълги ръкави, защитни маски, шапки, защитни очила, стерилни ръкавици за еднократна употреба, защитни покривала за работното място, контейнери и торби за отпадъците.

Внимателно се отстраняват екскретите и повърнатите материали.

Бременните жени следва да бъдат предупредени да избягват боравенето с цитотоксични агенти.

Всеки счупен контейнер трябва да бъде смятан за контаминиран отпадък и да бъде третиран със същите предпазни мерки. Контаминираният отпадък трябва да се изгарят в подходящо означени твърди контейнери (вж. по-долу "Отстраняване").

При контакт на концентрата или на инфузионния разтвор на оксалиплатин с кожата незабавно измийте мястото обилно с вода.

При контакт на концентрата или на инфузионния разтвор на оксалиплатина с лигавици незабавно измийте мястото обилно с вода.

#### ***Специални препоръки за приложение***

-ДА НЕ СЕ ползват инжекционни пособия, съдържащи алуминий.

-ДА НЕ СЕ прилага неразреден.

-Като разтворител трябва да се използва само 5% глюкоза. ДА НЕ СЕ разрежда за инфузия с натриев хлорид или хлор-съдържащи разтвори.

-ДА НЕ СЕ смесва с никакви други лекарствени продукти в една и съща банка за инфузия и да не се прилага едновременно през една и съща инфузионна система.

-ДА НЕ СЕ смесва с алкални лекарства или разтвори (и по-специално 5-флуороурацил, препарати на фолиновата киселина, съдържащи трометамол като помощно вещество и трометамолови соли на други медикаменти). Алкалните лекарства или разтвори ще повлияят отрицателно на стабилността на оксалиплатин

#### ***Инструкции за употреба с фолинова киселина (FA) (като калциев фолинат или динатриев фолинат)***

Венозната инфузия на оксалиплатин 85mg/m<sup>2</sup> в 250 до 500 ml 5% глюкоза се прилага едновременно с венозната инфузия на фолинова киселина в 5% глюкоза, за 2 до 6 часа, използвайки Y-канюла, поставена непосредствено пред мястото на инфузията.

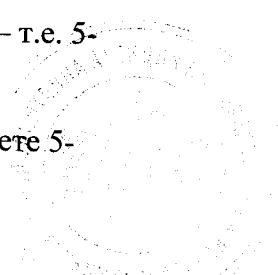
Тези два лекарствени продукта не трябва да се смесват в една и съща банка за инфузия.

Фолиновата киселина не трябва да съдържа трометамол като помощно вещество и трябва да се разтваря само с изотоничен 5% глюкозен разтвор, никога в алкални разтвори, натриев хлорид или хлор-съдържащи разтвори.

#### ***Инструкции за употреба с 5-флуороурацил (5-FU)***

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

След прилагането на оксалиплатин промийте системата и тогава приложете 5-флуороурацила.



За допълнителна информация относно комбинирането на лекарства с оксалиплатин, вижте съответните кратки характеристики на продуктите от производителя.

- **ИЗПОЛЗВАЙТЕ САМО** препоръчаните разтворители (вж. по-долу).
- Всеки разтворен продукт, който показва признаци на преципитация, не трябва да се употребява и следва да се унищожи при съответно зачитане на законовите изисквания за отстраняване на опасните отпадъци (вж. по-долу).

#### ***Разтваряне на продукта***

За разтваряне на продукта следва да се използва вода за инжекции или 5% глюкоза.  
За флакон от 50 mg: добавете 10 ml разтворител за получаване на концентрация от 5 mg оксалиплатин/ml.  
За флакон от 100 mg: добавете 20 ml разтворител за получаване на концентрация от 5 mg оксалиплатин/ml.

От микробиологична и химична гледна точка разтвореният продукт следва незабавно да бъде разреден с 5% глюкоза.

Проверете разтвора визуално преди употреба. Трябва да се използват само бистри разтвори, без частици в тях.

Този лекарствен продукт е предназначен за еднократна употреба. Всяко неизползвано количество инфузионен разтвор трябва да се изхвърли.

#### ***Разреждане за венозна инфузия***

Изтеглете необходимото количество от разтворения препарат от флакона (флаконите) и го разредете с 250 до 500 ml 5% глюкоза за получаване на концентрация на оксалиплатин между не по-малко от 0.2 mg/ml и 0.7 mg/ml. Физико-химичната стабилност на оксалиплатин е демонстрирана при 0.2 mg/ml.

Въведете лекарството чрез венозна инфузия.

Доказана е химическа и физическа стабилност на разтвора за 12 часа при  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ . От микробиологична гледна точка инфузионният разтвор трябва да бъде приложен веднага. Ако не се използва веднага, времето на съхранение след разтваряне и условията на съхранение преди приложението му са отговорност на медицинския персонал и не бива да превишават 24 часа при  $2^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$ , освен ако приготвянето на разтвора се прави при контролирана и верифицирана асептична обстановка.

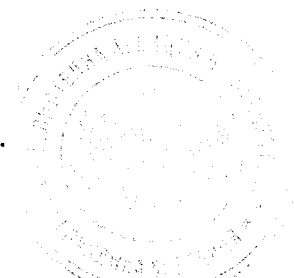
Проверете разтвора визуално преди употреба. Трябва да се използват само бистри разтвори, без частици в тях.

Този лекарствен продукт е предназначен за еднократна употреба. Всяко неизползвано количество инфузионен разтвор трябва да се изхвърли.

**НИКОГА** не използвайте за разтваряне или разреждане разтвор на натриев хлорид или хлор-съдържащи разтвори.

#### ***Инфузия***

Приложението на оксалиплатин не изисква предварителна хидратация.



Оксалиплатин, разреден с 250 до 500 ml 5% глюкоза за постигане на концентрация не по-ниска от 0.2 mg/ml, трябва да се въвежда в периферна вена или през централен венозен път в продължение на 2 до 6 часа. Когато оксалиплатин се прилага с 5-флуороурацил, инфузията с оксалиплатина трябва да предхожда тази на 5-флуороурацил.

***Отстраняване на отпадъците***

Остатъчните количества от лекарствения продукт, както и всички материали, които са били използвани при разтварянето, разреждането и приложението му, трябва да бъдат унищожени съгласно стандартните болнични процедури за цитотоксични агенти, в съответствие с местните разпоредби за отстраняване на опасните отпадъци.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EGIS Pharmaceuticals PLC  
H-1106, Keresztúri út 30-38.  
BUDAPEST, УНГАРИЯ

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Март, 2010 г.

