

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

**Oxaliplatin Pliva 50 mg/10ml**  
**Oxaliplatin Pliva 100mg/20ml**

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 5 mg oksaliplatina.

10 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 50 mg oksaliplatina.  
20 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 100 mg oksaliplatina.

Pomoćna tvar: laktoza hidrat.

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 45 mg laktoze hidrata.

10 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 450 mg laktoze hidrata.  
20 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 900 mg laktoze hidrata.

Za potpuni popis pomoćnih tvari vidi odlomak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra, bezbojna ili gotovo bezbojna otopina.

pH: 4.0 -6.0

Osmolarnost: 0.200 osmol/kg

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Oxaliplatin u kombinaciji s 5 – fluorouracilom (5 – FU) i folinskom kiselinom (FA) indiciran je za:

- adjuvantnu terapiju karcinoma kolona stadija III (Duke C) nakon potpune resekcije primarnog tumora
- terapiju metastatskog kolorektalnog karcinoma

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Priprema citotoksičnih otopina za parenteralnu primjenu mora biti provedena od strane školovanog specijaliziranog osoblja koje poznaje način primjene lijeka, u uslovima koji osiguravaju integritet lijeka, zaštitu okoliša i posebno zaštitu osoblja koji rukuju lijekom, a u skladu s propisima bolnice. Mjesto pripreme mora biti određeno samo za ovu svrhu. Na tom prostoru zabranjeno je pušiti, jesti ili piti.

## Doziranje

### **Oksaliplatin se primjenjuje samo u odraslih.**

Preporučena doza u adjuvantnom liječenju je 85 mg/m<sup>2</sup> intravenski svake 2 sedmice u 12 ciklusa (6 mjeseci).

Preporučena doza u terapiji metastatskog kolorektalnog karcinoma je 85 mg/m<sup>2</sup> intravenski svake 2 sedmice.

Doziranje treba prilagoditi ovisno o podnošljivosti (vidi odlomak 4.4).

### **Oksaliplatin treba davati uvijek prije primjene fluoropirimidina.**

Oksaliplatin se primjenjuje kao 2- do 6-satna intravenska infuzija u 250 do 500 ml 5% otopine glukoze, u koncentraciji između 0.20 mg/ml i 0.70 mg/ml; 0.70 mg/ml je najviša koncentracija u kliničkoj praksi za oksaliplatin u dozi od 85 mg/m<sup>2</sup>.

Oksaliplatin se uglavnom koristi u režimu baziranom na kombinaciji s kontinuiranom infuzijom 5-fluorouracila (5-FU). U dvosedmičnoj terapijskoj shemi 5-fluorouracil (5-FU) se primjenjuje kao kombinacija bolusa i kontinuirane infuzije.

## Posebne skupine bolesnika

### *Bolesnici s oštećenjem bubrega*

Oksaliplatin nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (vidi odlomak 4.3). U bolesnika s umjerenim bubrežnim oštećenjem, liječenje treba započeti s uobičajenom preporučenom dozom (vidi odlomak 4.4.). Dozu nije potrebno modificirati ukoliko bolesnik ima blago oštećenje bubrega.

### *Bolesnici s oštećenjem jetre*

Tokom kliničkih ispitivanja faze I u kojima su bili uključeni i bolesnici s različitim stepenima oštećenja jetre, uočeno je da su frekvencija i težina hepato-bilijarnih poremećaja najvjerojatnije povezani s progresijom bolesti i stepenom oštećenja jetrene funkcije na početku liječenja. Tokom kliničkog razvoja nisu provedene posebne prilagodbe doze kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom.

### *Stariji bolesnici*

Nije primijećeno povećanje učestalosti teže toksičnosti u bolesnika iznad 65 godina kada je oksaliplatin primijenjen kao monoterapija ili u kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU). Zbog toga u starijih bolesnika dozu nije potrebno posebno prilagođavati.

## Način primjene

Oksaliplatin se primjenjuje intravenskom infuzijom. Davanje oksaliplatina ne zahtjeva prethodnu hidraciju bolesnika.

Oksaliplatin Pliva se razrijedi u 250 do 500 ml 5% otopine glukoze da daje koncentraciju ne manju od 0.2 mg/ml i mora se infundirati putem centralnog venskog katetera ili periferne vene tokom 2 do 6 sati.

Infuzija oksaliplatina treba uvijek prethoditi onoj 5-fluorouracila (5-FU).

U slučaju ekstravazacije, davanje se mora odmah prekinuti.

### Uputstvo za upotrebu

Oxaliplatin Pliva mora biti razrijeđen prije primjene. Za razrjeđenje koncentrata za otopinu za infuziju se smije koristiti samo 5% otopina glukoze.

Kao što je to slučaj i s ostalim potencijalno toksičnim tvarima, potreban je oprez kada se rukuje i priprema otopina oksaliplatina.

### Uputstva za rukovanje

Rukovanje ovim citotoksičnim agensom od strane medicinskih sestara i medicinskog osoblja zahtijeva pridržavanje svih mjera opreza kako bi se osigurala zaštita rukovatelja i njegove okoline.

Priprema otopine za infuziju citotoksičnog lijeka mora biti provedena od strane educiranog osoblja koje je dobro upoznato s načinom primjene lijeka, uslovima koji jamče zaštitu okoline i posebno zaštitu osoblja koji rukuju lijekom. Isto tako priprema ovakovih otopina zahtijeva pripremanje u prostoru posebno namijenjenom za tu svrhu. Zabranjeno je pušiti, jesti ili piti u tom prostoru.

Osoblje mora biti opremljeno odgovarajućim materijalom za rad, što podrazumijeva halje s dugim rukavima, zaštitna maska, kapa, zaštitne navlake, sterilne jednokratne rukavice, zaštitna presvlaka za radni prostor, kontejneri i vreće za otpad.

S izlučevinama i povraćanim sadržajem treba se postupati s oprezom.

Trudnice se mora upozoriti da izbjegavaju rukovanje s citotoksičnim agensima.

Sa svakim oštećenim kontejnerom treba postupati s istim oprezom i potrebno ga je smatrati kontaminiranim otpadom. Takav kontaminirani otpad je potrebno uništiti spaljivanjem u posebno označenom krutom kontejneru (vidjeti tačku 6.6.).

Ukoliko bi koncentrat oksaliplatina za pripremu otopine za infuziju ili sama infuzijska otopina došli u kontakt s kožom, potrebno je kožu odmah dobro isprati vodom.

Ukoliko bi koncentrat oksaliplatina za pripremu otopine za infuziju ili sama infuzijska otopina došli u kontakt sa sluznicom, potrebno je sluznicu odmah dobro isprati vodom.

### **Posebna upozorenja prilikom primjene**

- NE upotrebljavati injekcijski materijal koja sadrži aluminij
- NE davati nerazrijeđeno
- Razrjeđivati SAMO s 5% otopinom glukoze. NE razrjeđivati za infuziju otopinama koje sadrže soli ili hloride
- NE miješati s lijekovima u istoj infuzijskoj vrećici ili primjenjivati istovremeno po istoj infuzijskoj liniji.
- NE miješati s alkalnim lijekovima ili otopinama, posebno ne s pripravcima 5-fluorouracila (5-FU), i folinske kiseline (FA) koji sadrže trometamol kao pomoćnu tvar i trometamolske soli drugih aktivnih supstanci. Alkalni lijekovi ili alkalne otopine nepovoljno utječu na stabilnost oksaliplatine.

### Uputstva za primjenu s folatnom kiselinom (FA) (kalcijev folinat ili natrijev folinat)

Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. u 250 do 500 ml otopine 5%-tne glukoze može se davati zajedno s infuzijom folatne kiseline (FA) tokom 2 do 6 sati, upotrebom Y-nastavka koji se postavlja neposredno prije samog mjesta injekcije. Ova dva lijeka ne smiju se miješati u istoj infuzijskoj

vrećici. Folatna kiselina (FA) ne smije sadržavati trometamol kao pomoćnu tvar i smije biti razrijeđena samo s izotoničnom otopinom kao što je 5% glukoza, ali NIKAKO s otopinom natrijevog hlorida, otopinama koje sadrže hloride ili alkalnim otopinama.

#### Uputstva za primjenu s 5-fluorouracilom (5-FU)

Oksaliplatin uvijek treba davati prije fluoropirimidina (npr. 5-fluorouracila(5-FU)). Obavezno treba isprati infuzijsku liniju nakon davanja oksaliplatina i tek onda se može započeti s davanjem 5-fluorouracila (5-FU).

#### Koncentrat za otopinu za infuziju

Prije upotrebe potrebno je vizualno pregledati pripravak. Samo prozirna otopina bez vidljivih čestica smije biti upotrijebljena.

Lijek je za jednokratnu upotrebu. Svaka neupotrijebljena otopina mora biti zbrinuta.

#### Otopina za intravensku infuziju

Navucite potrebnu količinu koncentrata iz bočice (bočica) i potom ga razrijedite s 250 ml do 500 ml 5% otopine glukoze da se dobije koncentracija oksaliplatina između 0.2 mg/ml i 0.7 mg/ml. Raspon koncentracije u kojem je potvrđena fizikalno-hemijska stabilnost oksaliplatina je od 0.2 mg/ml do 2.0 mg/ml.

Davati putem intravenske infuzije.

Nakon razrjeđenja u 5% glukozi, hemijska i fizička stabilnost otopine ostat će očuvana 24 sata na temperaturi 2-8°C, odnosno 6 sati na temperaturi 25°C.

S mikrobiološkog gledišta, pripremljena infuzija bi odmah trebala biti upotrijebljena. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uslovi pohrane nakon pripreme infuzije su odgovornost onog tko lijek upotrebljava, no u svakom slučaju ne smije biti duže od 24 sata na 2-8°C, osim ukoliko se priprema vršila na mjestu s kontroliranim i aseptičkim uslovima.

Prije upotrebe potrebno je vizualno pregledati pripravak. Samo prozirna otopina bez vidljivih čestica smije biti upotrijebljena.

Lijek je za jednokratnu upotrebu. Svaka neupotrijebljena otopina mora biti zbrinuta.

NIKADA nemojte upotrijebiti natrij hlorid ili druge otopine koje sadrže hlorid za pripremu razrijeđene otopine.

Kompatibilnost otopine oksaliplatine za infuziju ispitana je na odgovarajućim PVC setovima za primjenu.

#### Infuzija

Davanje oksaliplatine ne zahtijeva prethodnu hidraciju bolesnika.

Oksaliplatin razrijeđen s 250 do 500 ml 5%-tne otopine glukoze tako da koncentracija ne bude manja od 0.2 mg/ml mora se infundirati perifernim ili centralnim venskim putem tokom perioda od 2 do 6 sati. Kada se oksaliplatin daje u kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU), infuzija oksaliplatina uvijek treba prethoditi onoj 5-fluorouracila (5-FU).

## Način primjene

Lijekom je potrebno rukovati u skladu s lokalnom legislativom o načinu rukovanja lijekovima koji sadrže citotoksične supstancije

### *4.3 Kontraindikacije*

Oksaliplatin je kontraindiciran u bolesnika/bolesnica koji/koje:

- su preosjetljivi/e na oksaliplatin ili bilo koju od navedenih pomoćnih tvari
- doje
- imaju perifernu senzitivnu neuropatiju s funkcionalnim oštećenjem već prije prvog ciklusa
- imaju mijelosupresiju prije početka prvog ciklusa, koja se očituje početnim nalazom neutrofila od  $<2 \times 10^9/l$  i/ili brojem trombocita  $<100 \times 10^9/l$
- imaju teško oštećenu bubrežnu funkciju (klirens kreatinina manji od 30 ml/min)

### *4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi*

Oksaliplatin se smije primjenjivati samo u specijaliziranim onkološkim odjelima i davati samo pod nadzorom iskusnog onkologa.

Zbog ograničenih informacija o sigurnosti kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije, s davanjem treba započeti tek nakon prikladne ocjene dobrobiti i rizika za bolesnika. U takvoj situaciji, bubrežnu funkciju treba pažljivo nadzirati i prilagoditi dozu ovisno o toksičnosti.

Kod bolesnika s anamnezom preosjetljivosti na sastojke platine treba pratiti eventualnu pojavu simptoma alergije. U slučaju anafilaksije sličnoj reakciji na oksaliplatin, infuziju treba odmah prekinuti i započeti s odgovarajućom simptomatskom terapijom. *Rechallenge* oksaliplatina (ponovna primjena) je u ovoj situaciji kontraindicirana.

U slučaju ektravazacije, infuziju treba odmah zaustaviti i započeti s uobičajenom lokalnom simptomatskom terapijom.

Neurološku toksičnost treba pažljivo nadzirati, posebno ako se daje s drugim potencijalno neurotoksičnim lijekovima. Neurološki pregled je potrebno učiniti prije svakog davanja te periodički nakon toga.

Kod bolesnika koji razviju akutnu laringofaringealnu disesteziju (vidi odlomak 4.8) tokom ili nekoliko sati nakon 2-satne infuzije, sljedeću infuziju oksaliplatina treba davati tokom 6 sati.

U slučaju pojave neuroloških simptoma (parestezija, dizestezija), sljedeće preporučene doze oksaliplatina trebaju biti bazirane na trajanju i težini ovih simptoma:

- ukoliko simptomi traju duže od 7 dana i ako bolesniku prave probleme, sljedeću dozu oksaliplatina treba smanjiti s 85 na 65 mg/m<sup>2</sup> (u liječenju metastatske bolesti) ili 75 mg/m<sup>2</sup> (u adjuvantnoj terapiji)
- ukoliko parestezija bez funkcionalnih ispada traju sve do početka sljedećeg ciklusa, sljedeću dozu je potrebno reducirati s 85 na 65 mg/m<sup>2</sup> (u liječenju metastatske bolesti) ili 75 mg/m<sup>2</sup> (u adjuvantnoj terapiji)
- ukoliko parestezija s funkcionalnim oštećenjem potraju sve do početka sljedećeg ciklusa, oksaliplatin treba prekinuti.
- ukoliko se navedeni simptomi povuku nakon prekida terapije s oksaliplatinom, potrebno je razmotriti ponovni nastavak terapije.

Bolesnici trebaju biti upoznati na mogućnost trajnih simptoma periferne senzorne neuropatije nakon završetka terapije. Lokalizirane umjereno teške parestezije ili parestezije koje imaju utjecaj na

funkcionalne aktivnosti mogu perzistirati do 3 godine nakon prekida liječenja kao adjuvantne terapije.

Gastrointestinalna toksičnost, koja se manifestira u vidu mučnine i povraćanja, zahtjeva profilaktičku i/ili terapijsku primjenu antiemetika (vidi odlomak 4.8).

Dehidracija, paralitički ileus, opstrukcija crijeva, hipokalemija, metabolička acidoza i oštećenje bubrega mogu nastati kao posljedica teških proljeva/povraćanja posebno kada se oksaliplatin kombinira s 5-fluorouracilom (5-FU).

U slučaju razvoja hematološke toksičnosti (neutrofili  $< 1.5 \times 10^9/l$  ili trombociti  $< 50 \times 10^9/l$ ) primjenu sljedećeg ciklusa terapije treba odgoditi sve dok se hematološke vrijednosti ne vrate na prihvatljivu razinu. Stoga je svakako, potrebno prekontrolirati kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom bijelom krvnom slikom prije početka same terapije i prije početka svakog pojedinog ciklusa.

Bolesnike je potrebno odgovarajuće upoznati s rizikom proljeva/povraćanja, zatim mukozitisa/stomatitisa i neutropenije koji se mogu javiti nakon primjene oksaliplatina i 5-fluorouracila (5-FU) kako bi se mogu hitno obratiti svom liječniku za potrebnu pomoć.

Ukoliko dođe do pojave mukozitisa/stomatitisa sa ili bez neutropenije, nastavak liječenja treba odgoditi dok ne dođe do njihovog oporavka na 1. stepen ili manji i/ili da broj neutrofila bude  $\geq 1.5 \times 10^9/l$ .

Kada se oksaliplatin kombinira s 5-fluorouracilom (sa ili bez folinske kiseline (FA)), potrebno je provesti uobičajeno prilagođavanje doze 5-fluorouracila (5-FU) zbog s njime povezane toksičnosti.

Ukoliko dođe do pojave proljeva 4. stepena po SZO, zatim 3-4 stepena neutropenije (neutrofili  $< 1.0 \times 10^9/l$ ) ili 3-4 stepena trombocitopenije (trombociti  $< 50 \times 10^9/l$ ), dozu oksaliplatina treba smanjiti sa 85 na 65  $mg/m^2$  (u liječenju metastatske bolesti) ili 75  $mg/m^2$  (u adjuvantnoj terapiji), bez obzira na potrebnu redukciju doze 5-fluorouracila (5-FU).

U slučaju neobjašnjivih respiratornih simptoma kao što su neproduktivni kašalj, dispneja, krepitacije ili radiološke pulmonalne infiltracije, oksaliplatin treba prekinuti sve dok se detaljnijom pulmološkom obradom ne isključi intersticijsku bolest pluća ili pulmonalna fibroza (vidi odlomak 4.8).

U slučaju abnormalnih nalaza jetrenih funkcija ili portalne hipertenzije za koju nismo sigurni da je posljedica jetrenih metastaza, treba u obzir uzeti i mogućnost vrlo rijetkih slučajeva lijekom izazvanih jetrenih vaskularnih poremećaja.

Za primjenu u trudnica vidi odlomak 4.6.

U predkliničkim studijama uočeni su genotoksični učinci. Zbog toga, se muškim bolesnicima, koji se liječe oksaliplatinom, savjetuje ne začeti dijete tokom liječenja kao i do 6 mjeseci nakon završetka liječenja oksaliplatinom. Bolesnika bi trebalo savjetovati da bi bilo dobro da pohrani spermiju jer oksaliplatin može uzrokovati i trajnu neplodnost.

Žene ne bi smjele zatrudnjeti tokom liječenja oksaliplatinom te do 4 mjeseca nakon završetka liječenja pa je zbog toga tokom tog perioda preporučljivo provoditi kontraceptivne mjere (vidi odlomak 4.6).

#### *4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija*

Kod bolesnika koji su primili jednu dozu od 85  $mg/m^2$  oksaliplatina, neposredno prije primjene 5-fluorouracila (5-FU) nisu uočeni znakovi koji bi ukazivali da je došlo do promjene stepena izloženosti 5-fluorouracilu (5-FU).

*In vitro*, nije uočeno značajnije istiskivanje oksaliplatina s proteina plazme u kombinaciji sa sljedećim lijekovima: salicilatima, paklitakselom, eritromicinom, granisetronom i natrijevim valproatom.

#### *4.6 Upotreba tokom trudnoće i dojenja*

##### Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija

U pretkliničkim studijama dokazani su genotoksični učinci oksaliplatina. Zbog toga se muškim bolesnicima, koji se liječe oksaliplatinom, savjetuje ne začeti dijete tokom terapije kao niti do 6 mjeseci nakon završetka terapije oksaliplatinom.

Žene ne bi smjele zatrudnjeti tokom terapije oksaliplatinom te do 4 mjeseca nakon završetka terapije pa je zbog toga potrebno provoditi kontraceptivne mjere.

##### Trudnoća

Do danas nema podataka o sigurnosti primjene oksaliplatina u trudnica (vidi odlomak 5.3). Studije na eksperimentalnim životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (vidi odlomak 5.3.). Na temelju tih rezultata iz studija na životinjama i farmakološkog djelovanja ovog lijeka, upotreba oksaliplatina tokom trudnoće se ne savjetuje, posebno ne tokom prvog trimestra.

Terapiju oksaliplatinom treba uzeti u obzir samo nakon odgovarajuće procjene rizika za plod i uz pristanak bolesnice.

##### Dojenje

Nije ispitano izlučivanje oksaliplatina u majčino mlijeko. Oksaliplatin je kontraindiciran kod žena koje doje.

##### Plodnost

Utvrđeno je oštećenje testisa kod pasa nakon primjene oksaliplatina u dozama nižim od humane terapijske doze temeljene na površini tijela.

S obzirom na farmakološki učinak aktivne tvari, oksaliplatin može izazvati neplodnost kod muškaraca. Stoga muške bolesnike treba savjetovati o pohrani sperme.

#### *4.7 Uicaj na sposobnost upravljanjima vozilima i rada na mašinama*

Nisu provedene posebne studije o uticaju na sposobnost upravljanjima vozilima i mašinama. Liječenje oksaliplatinom doduše, može izazvati omaglicu, mučninu i povraćanje kao i druge neurološke simptome koji mogu uticati na hod i ravnotežu. To može biti razlog manjeg ili umjerenog smanjenja sposobnosti upravljanja vozilima i mašinama.

#### *4.8 Neželjeni efekti*

Najčešći neželjeni efekti oksaliplatina primjenjenog zajedno s kombinacijom 5-fluorouracila i folatne kiseline (5-FU/FA) bile su gastrointestinalne (proljevi, mučnina, povraćanje i mukozitis), hematološke (neutropenija, trombocitopeniji) i neurološke (periferne senzorne neuropatije, akutne i one uslijed kumulacije doze).

Općenito uzevši, ovi neželjeni efekti su bili češći i teži kod primjene oksaliplatina s kombinacijom 5-fluorouracila i folatne kiseline nego kada su 5-fluorouracil/folatna kiselina (5-FU/FA) davani sami.

U daljnjem tekstu je prikazana učestalost pojedinih neželjenih efekata na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja u metastatskim i adjuvantnim protokolima (u kojima je bilo 416 bolesnika u metastatskom, odnosno 1108 bolesnika u adjuvantnom protokolu primjene oksaliplatina i 5-fluorouracil/folatna kiselina (5-FU/FA)) te iz post-marketinških podataka primjene oksaliplatina.

Učestalost u tekstu navodi se po sljedećoj konvenciji:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ )

Vrlo rijetko (< 1/10000), nije poznato (ne može se odrediti iz postojećih podataka)

### **Infekcije i infestacije**

*Vrlo često*

Infekcija.

*Često*

Rinitis, upala gornjih dišnih puPliva, febrilna neutropenija, neutropenijska sepsa.

### **Poremećaji krvi i limfnog sistema**

*Vrlo često*

Anemija, neutropenija, trombocitopenija, leukopenija, limfopenija.

*Rijetko*

Imunoalergijska trombocitopenija, hemolitička anemija.

Incidenca po bolesniku (%), po stepenima

Oksaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> i 5 FA/FA svake 2 sedmice	Metastatski protokol			Adjuvantni protokol		
	Svi stepeni	Stepen 3	Stepen 4	Svi stepeni	Stepen 3	Stepen 4
Anemija	82.2	3	<1	75.6	0.7	0.1
Neutropenija	71.4	28	14	78.9	28.8	12.3
Trombocitopenija	71.6	4	<1	77.4	1.5	0.2
Febrilna neutropenija	5.0	3.6	1.4	0.7	0.7	0.0
Neutropenijska sepsa	1.1	0.7	0.4	1.1	0.6	0.4

### **Poremećaji imunološkog sistema**

*Vrlo često*

Alergija/alergijska reakcija.

*Često*

Osip kože (posebno urtikarija), konjuktivitis, rinitis, anafilaktička reakcija, uključujući bronhospazam, osjećaj bolova u prsima, angioedem, hipotenzija i anafilaktički šok.

Incidenca po bolesniku (%), po stepenima

Oksaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> i 5 FA/FA svake 2 sedmice	Metastatski protokol			Adjuvantni protokol		
	Svi stepeni	Stepen 3	Stepen 4	Svi stepeni	Stepen 3	Stepen 4
Alergijska reakcija/alergija	9.1	1	<1	10.3	2.3	0.6

### **Poremećaji metabolizma i prehrane**

*Vrlo često*

Anoreksija, poremećaji glikemije, hipokalemija, poremećaji koncentracije natrija u serumu.

*Često*

Dehidracija.

*Manje često*

Metabolička acidoza.

### **Psihijatrijski poremećaji**

*Često*

Depresija, nesanic.