

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxaliplatin BMM Pharma, 5 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu koncentratu po odtworzeniu zawiera 5 mg oksaliplatyny.

Fiolka 50 mg: jedna fiolka zawiera 50 mg oksaliplatyny do odtworzenia w 10 ml rozpuszczalnika.

Fiolka 100 mg: jedna fiolka zawiera 100 mg oksaliplatyny do odtworzenia w 20 ml rozpuszczalnika.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub białawy proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana do:

- Leczenia adjuwantowego III stadium (stopień Duke C) raka okrężnicy po całkowitej resekcji pierwotnego guza.
- Leczenia raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Roztwory środków cytotoksycznych do wstrzykiwań muszą być przygotowywane przez odpowiednio przeszkolony personel, posiadający wiedzę o stosowanych produktach, w warunkach gwarantujących w warunkach gwarantujących integralność produktu aseptyczne przygotowanie produktu, ochronę środowiska i, w szczególności, ochronę personelu mającego styczność z produktem, zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w szpitalu. Wymaga to wyznaczenia miejsca przeznaczonego do tego celu. Nie wolno w tym miejscu palić tytoniu, jeść ani pić (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie

TYLKO DLA OSÓB DOROSŁYCH.

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu adjuwantowym wynosi 85 mg/m² pc. dożylnie, powtarzana co 2 tygodnie przez 12 cykli (6 miesięcy).

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami wynosi 85 mg/m² pc. dożylnie, powtarzana co 2 tygodnie.

Dawkowanie należy dostosować w zależności od tolerancji leku przez pacjenta (patrz punkt 4.4).

Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed fluoropirymidynami – tj. 5-fluorouracylem.

Oksaliplatynę podaje się w dożylniej infuzji trwającej od 2 do 6 h, w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy (50 mg/ml), co daje stężenie w zakresie od 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml; stężenie 0,7 mg/ml jest największym stężeniem stosowanym w praktyce klinicznej dla dawki oksaliplatyny wynoszącej 85 mg/m² pc.

Oksaliplatynę stosowano głównie w schematach leczenia skojarzonego z ciągłą infuzją 5-fluorouracylu (5-FU). W dwutygodniowym cyklu leczenia stosuje się schematy podawania 5-fluorouracylu (5-FU) obejmujące podawanie w bolusie i infuzji ciągłej.

Szczególne grupy pacjentów

- Zaburzenia czynności nerek

Nie badano oksaliplatyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczenie można rozpocząć od zwykle zalecanej dawki (patrz punkt 4.4). Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

- Zaburzenia czynności wątroby

Podczas badań I fazy, w tym u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia, częstość występowania oraz nasilenie zaburzeń wątroby i dróg żółciowych wydawały się być związane z progresją choroby oraz zaburzeniami wyników badań czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem leczenia. Podczas klinicznych badań rozwojowych nie dostosowywano specjalnie dawki dla pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań czynnościowych wątroby.

- Osoby w podeszłym wieku

Podczas stosowania oksaliplatyny w monoterapii lub w skojarzeniu z 5-fluorouracylem u pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie stwierdzono zwiększenia ciężkiej toksyczności. W konsekwencji, nie jest wymagane specjalne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

- Dzieci

Brak odpowiednich wskazań do stosowania oksaliplatyny u dzieci. Nie ustalono skuteczności stosowania oksaliplatyny w monoterapii u dzieci z guzami litymi (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Oksaliplatyna jest podawana w infuzji dożylniej.

Podawanie oksaliplatyny nie wymaga dodatkowego nawodnienia pacjenta.

Produkt Oxaliplatin BMM Pharma rozcieńczony w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy (50 mg/ml) tak, by uzyskać stężenie nie mniejsze niż 0,2 mg/ml, należy podawać w infuzji do żyły obwodowej lub do przez dożycie w żyłę centralnej przez 2 do 6 h. Infuzja oksaliplatyny musi zawsze poprzedzać podanie 5-fluorouracylu.

W przypadku wycieku, należy natychmiast przerwać podawanie.

Instrukcja stosowania

Przed zastosowaniem, oksaliplatynę należy odtworzyć, a następnie rozcieńczyć. Do odtworzenia i następnie rozcieńczenia liofilizowanego produktu leczniczego, należy stosować tylko 5% roztwór glukozy (50 mg/ml) (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Oksaliplatyna jest przeciwwskazana u następujących pacjentów/pacjentek:

- Z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- W okresie karmienia piersią.
- Z zahamowaniem czynności szpiku przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia, udokumentowanym wyjściową liczbą granulocytów obojętnochłonnych $< 2 \times 10^9/l$ i (lub) liczbą płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$.
- Z obwodową neuropatią czuciową z zaburzeniami czynnościowymi, występującą przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia.
- Z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Oksaliplatynę należy stosować wyłącznie w wyspecjalizowanych oddziałach onkologicznych i należy ją podawać pod nadzorem doświadczonego onkologa.

Z powodu ograniczonych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek, podanie oksaliplatyny należy rozważyć tylko po odpowiedniej ocenie stosunku korzyści do ryzyka dla danego pacjenta. W takich przypadkach, należy ściśle monitorować czynność nerek i dostosować dawkę w zależności od działania toksycznego.

Należy obserwować, czy u pacjentów z reakcjami alergicznymi na związki platyny w wywiadzie nie wystąpią objawy alergiczne. W przypadku wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznej na oksaliplatynę należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć właściwe leczenie objawowe. Przeciwwskazane jest ponowne podanie oksaliplatyny.

W przypadku wynaczynienia oksaliplatyny, należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć zwykle stosowane miejscowe leczenie objawowe.

Należy ściśle obserwować objawy toksycznego działania oksaliplatyny na układ nerwowy, zwłaszcza podczas leczenia skojarzonego z innymi produktami leczniczymi, o swoistym działaniu neurotoksycznym. Należy przeprowadzać badanie neurologiczne przed każdym podaniem oksaliplatyny oraz okresowo po jej podaniu.

Jeśli podczas infuzji lub wkrótce po 2-godzinnej infuzji u pacjenta wystąpią ostre dysestezje (zaburzenia czucia) w krtani i gardle (patrz punkt 4.8), następną infuzję produktu należy podawać przez 6 godzin.

Jeśli wystąpią objawy neurologiczne (parestezje, dysestezja), mają zastosowanie następujące zalecenia dostosowania dawki oksaliplatyny uwzględniające czas trwania i stopień ciężkości objawów:

- Jeśli objawy utrzymują się dłużej niż 7 dni i są uciążliwe, następną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (w leczeniu przerzutów) lub 75 mg/m² pc. (w leczeniu adjuwantowym);
- Jeśli występują parestezje bez zaburzeń czynnościowych, które utrzymują się do następnego cyklu leczenia, kolejną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (w leczeniu przerzutów) lub 75 mg/m² pc. (w leczeniu adjuwantowym);
- Jeśli występują parestezje z zaburzeniami czynnościowymi, które utrzymują się do następnego cyklu leczenia, należy przerwać stosowanie oksaliplatyny;
- Jeśli po przerwaniu leczenia oksaliplatyną objawy ustępują, można rozważyć wznowienie leczenia.

Pacjentów należy poinformować o możliwości utrzymywania się objawów obwodowej neuropatii czuciowej po zakończeniu terapii. Do 3 lat po zakończeniu leczenia adjuwantowego mogą się utrzymywać ograniczone, umiarkowane parestezje lub parestezje, które mogą zaburzać czynności pacjenta.

Objawy toksyczności żołądkowo-jelitowej, w postaci nudności i wymiotów, uzasadniają profilaktyczne i (lub) terapeutyczne zastosowanie leków przeciwwymiotnych (patrz punkt 4.8).

Ciężka biegunka i wymioty mogą powodować odwodnienie, niedrożność jelit porażenną, niedrożność jelit, hipokaliemię, kwasicę metaboliczną i niewydolność nerek, zwłaszcza, jeśli oksaliplatyna jest stosowana w leczeniu skojarzonym z 5-fluorouracylem.

Jeśli wystąpi toksyczność hematologiczna (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/l$ lub płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$) należy odroczyć następny cykl leczenia do czasu powrotu parametrów hematologicznych do wartości, które można zaakceptować. Przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym cyklem należy wykonać pełne badanie morfologiczne krwi wraz ze wzorem białokrwinkowym.

Pacjentów otrzymujących oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, należy odpowiednio poinformować o ryzyku wystąpienia biegunki i wymiotów, zapalenia błon śluzowych i jamy ustnej oraz neutropenii, tak aby mogli pilnie skontaktować się z lekarzem prowadzącym, w celu podjęcia właściwego leczenia. Jeśli wystąpi zapalenie błon śluzowych i jamy ustnej, z neutropenią lub bez neutropenii, kolejny cykl terapii należy odroczyć do czasu wyleczenia zapalenia błon śluzowych/ zapalenia jamy ustnej do stopnia 1. lub mniejszego i (lub) do czasu aż liczba granulocytów obojętnochłonnych wyniesie $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Podczas leczenia skojarzonego oksaliplatyną i 5-fluorouracylem (z lub bez kwasu folinowego) należy zastosować standardowe zasady dostosowania dawki 5-fluorouracylu, w zależności od jego toksyczności.

Jeśli wystąpi biegunka 4. stopnia, neutropenia 3 – 4 stopnia (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1,0 \times 10^9/l$), małopłytkowość 3 – 4. stopnia (liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$), dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc., dodatkowo do wymaganego zmniejszenia dawki 5-fluorouracylu.

W przypadku niewyjaśnionych objawów ze strony układu oddechowego, takich jak suchy kaszel, duszność, trzeszczenia lub w badaniu radiologicznym nacieki płucne, należy przerwać stosowanie oksaliplatyny do czasu wykluczenia dalszymi badaniami choroby śródmiąższowej płuc (patrz punkt 4.8).

W przypadku nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby lub nadciśnienia wrotnego, które niekoniecznie wynikają z obecności przerzutów w wątrobie, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia bardzo rzadkich przypadków zaburzeń naczyń wątrobowych spowodowanych podaniem leku.

Stosowanie produktu u kobiet w ciąży, patrz punkt 4.6.

W badaniach nieklinicznych obserwowano działanie genotoksyczne oksaliplatyny. W związku z powyższym zaleca się, aby mężczyźni w trakcie leczenia oksaliplatyną i do 6 miesięcy po jego zakończeniu unikali zapłodnienia. Przed rozpoczęciem leczenia należy uzyskać informację dotyczącą zachowania nasienia, ponieważ leczenie oksaliplatyną może powodować niepłodność, która może być nieodwracalna.

Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas leczenia i powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

U pacjentów, którzy otrzymali jednorazową dawkę oksaliplatyny wynoszącą 85 mg/m² pc. bezpośrednio przed podaniem 5-fluorouracylu, nie obserwowano zmian stopnia ekspozycji na 5-fluorouracyl.

In vitro nie stwierdzono znamienego wypierania oksaliplatyny z połączeń z białkami osocza przez następujące środki: erytromycyna, salicylany, granisetron, paklitaksel i walproinian sodu.

4.6 Cięża i laktacja

Dotychczas brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu u kobiet w ciąży. W badaniach u zwierząt obserwowano działanie toksyczne na reprodukcję. W związku z powyższym nie zaleca się stosowania oksaliplatyny podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących antykoncepcji. Stosowanie oksaliplatyny należy rozważyć tylko po właściwej ocenie pacjentki ryzyka dla płodu i po wyrażeniu zgody na leczenie przez pacjentkę. Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz po jego zakończeniu przez 4 miesiące u kobiet oraz przez 6 miesięcy u mężczyzn. Nie badano, czy oksaliplatyna wydziela się do mleka kobiecego. Podczas leczenia oksaliplatyną karmienie piersią jest przeciwwskazane.

Oksaliplatyna może powodować niepłodność (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże, leczenie oksaliplatyną zwiększa ryzyko wystąpienia zawrotów głowy, nudności i wymiotów oraz innych objawów neurologicznych, które upośledzają sposób chodzenia i równowagę i mogą w niewielkim lub umiarkowanym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Zaburzenia widzenia, szczególnie przemijająca utrata widzenia, mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. W związku z powyższym pacjentów należy uprzedzić o możliwym wpływie tych działań niepożądanych na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi oksaliplatyny stosowanej w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA) były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błony śluzowej), hematologiczne (neutropenia, małopłytkowość) i neurologiczne (ciężka i zależna od kumulacji dawki obwodowa neuropatia czuciowa). Ogólnie, wymienione działania niepożądane występowały częściej i miały większe nasilenie podczas leczenia skojarzonego oksaliplatyną i 5-FU/FA niż podczas leczenia wyłącznie 5-FU/FA.

Częstości występowania działań niepożądanych podane w tabeli poniżej pochodzą z badań klinicznych raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami oraz leczenia adjuwantowego (przeprowadzonych z udziałem odpowiednio 416 i 1108 pacjentów w grupach (ramionach) z zastosowaniem oksaliplatyny + 5-FU/FA) oraz z doświadczeń po wprowadzeniu leku do obrotu.

Częstość występowania podaną w tej tabeli określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Więcej informacji podano w tabeli poniżej.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
Zakażenia i zarażenia	Zakażenie	Nieżyt nosa, zakażenie		

pasożytnicze*		górnych dróg oddechowych posocznica z neutropenią		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	Niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, limfopenia	Gorączka z neutropenią		Małopłytkowość immunologiczna, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego *	Alergia/reakcje alergiczne ⁺			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt, zaburzenia glikemii, hipokaliemia, zaburzenia natremii	Odwodnienie	Kwasica metaboliczna	
Zaburzenia psychiczne		Depresja, bezsenność	Nerwowość	
Zaburzenia układu nerwowego*	Obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, ból głowy	Zawroty głowy, zapalenie nerwów ruchowych, odczyn oponowy		Dyzartria
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia		Przemijające zmniejszenie ostrości widzenia, zaburzenia pola widzenia, zapalenie nerwu wzrokowego, przemijająca utrata widzenia, odwracalna po przerwaniu stosowania produktu
Zaburzenia ucha i błędnika			Ototoksyczność	Głuchota
Zaburzenia naczyniowe	Krwawienie z nosa.	Krwotok, nagłe zaczerwienienie, zakrzepica żył głębokich, zator płucny, nadciśnienie tętnicze		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel	Czkawka		Choroba śródmiąższowa płuc, niekiedy prowadząca do zgonu, zwłóknienie płuc**.
Zaburzenia żołądka i jelit*	Nudności, biegunka, wymioty, zapalenie żołądka/błony śluzowej, ból	Dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, krwawienie z	Niedrożność jelita, zaccopowanie jelita	Zapalenie okrężnicy w tym biegunka spowodowana przez

	brzucha, zaparcie	żołądka i jelit, krwawienie z odbytnicy		<i>Clostridium difficile</i>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zaburzenia skóry, wyłysienie	Złuszczenie skóry (np. zespół dłoniowo- podeszwowy), wysypka rumieniowata, wysypka, zwiększone pocenie się, zmiany w obróbie paznokci.		
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Ból stawów, ból kości		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz, bolesne lub trudne oddawanie moczu, nieprawidłowa częstość oddawania moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia, gorączka ⁺⁺ , astenia, ból, reakcje w miejscu podania produktu ⁺⁺⁺ .	Ból w klatce piersiowej		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczajowej we krwi, zwiększenie masy ciała (leczenie adjuwantowe)	Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zmniejszenie masy ciała (leczenie raka z przerzutami)		

*Patrz szczegółowy opis poniżej

** Patrz punkt 4.4

⁺ Reakcje alergiczne występujące często, takie jak wysypka skórna (zwłaszcza pokrzywka), zapalenie spojówek, zapalenie śluzówki nosa. Często występujące reakcje anafilaktyczne, w tym skurcz oskrzeli, uczucie bólu w klatce piersiowej, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie tętnicze i wstrząs anafilaktyczny.

⁺⁺ Bardzo często gorączka, dreszcze (drżenie), spowodowana zakażeniem (z neutropenią lub bez) lub o podłożu immunologicznym.

⁺⁺⁺Zgłaszano występowanie reakcji w miejscu podania leku, jak ból w miejscu podania, zaczerwienienie, obrzęk i zakrzepica. Wynaczynienie może także powodować ból w miejscu podania i zapalenie, które może być ciężkie i powodować powikłania, w tym martwicę, zwłaszcza jeśli oksaliplatyna jest podawana do żyły obwodowej (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)

Obserwowano zespół niedrożności zatok naczyniowych wątroby, znany także jako choroba okluzyjna żylnych naczyń wątrobowych (z ang. VOD – veno-occlusive disease) lub patologiczne objawy związane z takimi zaburzeniami wątroby, w tym plamica wątrobowa, regeneracyjny przerost guzkowy, włóknienie okołozatokowe. Objawem klinicznym może być nadciśnienie wrotne i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Zaburzenia nerek i dróg moczowego:

Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)

Obserwowano ostrą nefropatię cewkowo-śródmiąższową powodującą ostrą niewydolność nerek.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Częstość występowania według pacjentów (w %), według stopnia

Oksaliplatyna i 5FU/FA 85 mg/m² pc. co 2 tygodnie	Leczenie przerzutów			Leczenie adjuwantowe			
	Wszystkie stopnie	3 st.	4 st.	Wszystkie stopnie	3 st.		4 st.
Niedokrwistość	82,2	3		75,6			0,1
Neutropenia	71,4	28		78,9	28,8		12,3
Małopłykowość	71,6	4		77,4			0,2
Neutropenia z gorączką	5,0	3,6		0,7			0,0
Posocznica z neutropenią	1,1	0,7		1,1			0,4

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu, częstość nie znana:

zespół hemolityczno-mocznicowy.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Częstość występowania według pacjentów (w %), według stopnia

Oksaliplatyna i 5FU/FA 85 mg/m² pc. co 2 tygodnie	Leczenie przerzutów			Leczenie adjuwantowe		
	Wszystkie stopnie	3 st.	4 st.	Wszystkie stopnie	3 st.	4 st.
Nudności	69,9	8		73,7	4,8	
Biegunka	60,8	9		56,3	8,3	
Wymioty	49,0	6		47,2	5,3	
Zapalenie błony śluzowej/ jamy ustnej	39,9	4		42,1	2,8	

Wskazane jest zapobiegawcze i (lub) terapeutyczne podawanie silnych preparatów przeciwwymiotnych.

Odwodnienie, niedrożność porażenna, niedrożność jelit, hipokaliemia, kwasica metaboliczna

i zaburzenie czynności nerek mogą być spowodowane przez ciężką biegunkę lub wymioty, szczególnie przy podawaniu oksaliplatyny w skojarzeniu z 5- fluorouracylem (5-FU) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego:

Toksyczność neurologiczna ogranicza dawkę oksaliplatyny. Obejmuje ona czuciową neuropatię obwodową, charakteryzującą się dysestezją i (lub) parestezjami w kończynach, ze skurczami mięśni lub bez, często wywołowanymi zimnem. Te objawy występują u 95% leczonych pacjentów. Czas trwania tych objawów, które zwykle ustępują pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia, wydłuża się wraz z liczbą cykli terapii.

Wystąpienie bólu i (lub) zaburzeń czynnościowych, zależnie od czasu trwania objawów, jest wskazaniem do dostosowania dawki lub nawet przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Te zaburzenia czynnościowe obejmują utrudnienie wykonywania precyzyjnych ruchów i są prawdopodobnie następstwem upośledzenia czuciowego. Ryzyko wystąpienia przetrwałych objawów po skumulowanej dawce 850 mg/m² pc. (10 cykli) wynosi około 10%, a po skumulowanej dawce 1020 mg/m² pc. (12 cykli) – 20%.

W większości przypadków neurologiczne objawy obiektywne i subiektywne częściowo lub całkowicie ustępują po przerwaniu leczenia. U 87 % pacjentów poddawanych leczeniu adjuwantowemu raka okrężnicy po 6 miesiącach od zakończenia leczenia objawy nie występowały lub miały łagodne nasilenie. Po okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat, u około 3 % pacjentów występowały albo przetrwałe miejscowe parestezje o umiarkowanym nasileniu (2,3 %) lub parestezje, mogące zakłócać czynności pacjenta (0,5 %).

Opisano występowanie ostrych objawów nerwowo-czuciowych (patrz punkt 5.3). Objawy rozpoczynały się w ciągu kilku godzin po podaniu produktu i często występowały po ekspozycji na zimno. Występują zwykle jako przemijające parestezje, dysestezja i hipoestezja. Ostry zespół dysestezji gardła i krtani występuje u 1 do 2% pacjentów cechuje się subiektywnie odczuwanym utrudnieniem przełykania lub dusznością i uczuciem duszenia się, bez jakichkolwiek obiektywnych dowodów zaburzeń oddechowych (bez sinicy lub hipoksji), skurczu krtani lub skurczu oskrzeli (bez świstu krtaniowego ani sapania). Chociaż w takich przypadkach stosowano leki przeciwhistaminowe i rozszerzające oskrzela, to jednak opisane objawy szybko ustępowały, nawet bez leczenia. Przedłużenie czasu infuzji pomaga zmniejszyć częstość występowania opisanych objawów (patrz punkt 4.4). Niekiedy obserwowano inne objawy, w tym skurcz mięśni żuchwy/skurcz mięśni/skurcze mięśni mimowolne, drżenia mięśni/drgawki kloniczne mięśni, nieprawidłową koordynację/nieprawidłowy chód/ataksję/zaburzenia równowagi, ściskanie/ucisk/dyskomfort/ból w gardle lub klatce piersiowej. Dodatkowo, zaburzenia czynności nerwu czaszkowego mogą być połączone lub występować jako zdarzenie odrębne takie, jak: opadanie powiek, bezgłos/dysfonia/chrypka, niekiedy opisywane jako porażenie strun głosowych, nieprawidłowe odczucia w języku lub dyzartria, czasem opisywane jako afazja, zapalenie nerwu trójdzielnego/ból twarzy/ból oka, zmniejszenie ostrości wzroku, zaburzenia pola widzenia.

Podczas stosowania oksaliplatyny zgłaszano inne objawy neurologiczne, takie jak zanik głębokich odruchów ścięgniastych i objaw Lhermitte'a. Zgłaszano również odosobnione przypadki zapalenia nerwu wzrokowego.

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu, częstość nie znana:

Drgawki.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Częstość występowania według pacjentów (w %), według stopnia

Oksaliplatyna i 5FU/FA 85 mg/m² pc. co 2 tygodnie	Leczenie przerzutów			Leczenie adjuwantowe		
	Wszystkie stopnie	3 st. i 4 st.		Wszystkie stopnie	3 st.	4 st.

Reakcje alergiczne/alergia	9,1	1		10,3		0,6
-------------------------------	-----	---	--	------	--	-----

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum dla oksaliplatyny. W przypadku przedawkowania można się spodziewać zaostrzenia objawów niepożądanych. Należy rozpocząć monitorowanie parametrów hematologicznych i zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne środki przeciwnowotworowe, związki platyny.
Kod ATC: L01X A03

Oksaliplatyna jest przeciwnowotworową substancją czynną, należącą do nowej grupy związków pochodnych platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem (DACH) i grupą szczawianową.

Oksaliplatyna jest pojedynczym enancjomerem, Cis-[szczawiano (trans-1-1,2-DACH) platyną].

Oksaliplatyna wykazuje *in vitro* szerokie spektrum działania cytotoksycznego oraz *in vivo* aktywności przeciwnowotworowej w różnorodnych modelach guzów, w tym modelach ludzkiego raka okrężnicy i odbytnicy. Oksaliplatyna wykazuje też aktywność *in vitro* i *in vivo* w różnych modelach opornych na cisplatynę.

W skojarzeniu z 5-fluorouracylem, *in vitro* oraz *in vivo* zaobserwowano synergiczne działanie cytotoksyczne.

Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że pochodne uwodnione, pochodzące z biotransformacji oksaliplatyny, wchodzą w interakcje z DNA tworząc wiązania krzyżowe (cross-links), zarówno wewnątrz, jak i pomiędzy łańcuchami DNA, powodując przerwanie syntezy DNA, prowadzące do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.

Skuteczność oksaliplatyny oceniano w trzech badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, którym podawano oksaliplatynę (w dawce 85 mg/m² pc. co dwa tygodnie), w połączeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5 FU/FA).

- W 2-ramiennym badaniu porównawczym III fazy, EFC2962, 420 pacjentów którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia, randomizowano do dwóch grup: jednej otrzymującej jedynie 5 FU/FA (LV5FU2, n=210) lub drugiej leczonej oksaliplatyną w połączeniu z 5 FU/FA (FOLFOX4, n=210).
- W 3-ramiennym badaniu porównawczym III fazy, EFC4548, z udziałem pacjentów wcześniej leczonych i opornych na leczenie irynotekaniem (CPT-11) w połączeniu z 5 FU/FA, 821 pacjentów randomizowano do trzech ramion badania: pacjenci otrzymujący 5 FU/FA (LV5FU2, n=275), oksaliplatynę w monoterapii (n=275) lub oksaliplatynę w połączeniu z 5 FU/FA (FOLFOX4, n=271).
- Wreszcie, niekontrolowane badanie II fazy, EFC2964, objęło pacjentów opornych na leczenie wyłącznie 5 FU/FA, którzy leczeni byli oksaliplatyną w połączeniu z 5 FU/FA (FOLFOX4, n=57).

W dwóch badaniach klinicznych z randomizacją: dotyczącym leczenia pierwszego rzutu (EFC2962) oraz z udziałem pacjentów wcześniej leczonych (EFC4584), wykazano znamienne większy wskaźnik odpowiedzi i wydłużony okres przeżycia bez progresji (PFS) oraz wydłużony czas do wystąpienia progresji (TTP) w grupie otrzymującej oksaliplatynę w połączeniu z 5 FU/FA, w porównaniu z grupą otrzymującą jedynie 5 FU/FA. W badaniu EFC4584 z udziałem pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie różnica w medianie całkowitego przeżycia (OS) pomiędzy grupą otrzymującą oksaliplatynę w połączeniu, w porównaniu z grupą otrzymującą 5 FU/FA nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Wskaźnik odpowiedzi na leczenie w FOLFOX4 vs. LV5FU2

Wskaźnik odpowiedzi, % (95% CI*) Niezależna ocena radiologiczna analiza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu EFC2962 <i>Ocena odpowiedzi co 8 tygodni</i>	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
	wartość p = 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584 (oporni na CPT-11 + 5FU/FA) <i>Ocena odpowiedzi co 6 tygodni</i>	0,7 (0.0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
	wartość p = 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964 (oporni na 5-FU/FA) <i>Ocena odpowiedzi co 12 tygodni</i>	NA*	23 (13-36)	NA*

NA: nie dotyczy (ang. Not Applicable)

Mediana przeżycia bez progresji (PFS)/ Mediana czasu do wystąpienia progresji (TTP) w FOLFOX4 vs. LV5FU2

Średnie PFS/TTP, miesiące (95% CI) Niezależna ocena radiologiczna analiza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu EFC2962 (PFS)	6,0 (5.5-6.5)	8,2 (7.2-8.8)	NA*
	Log-rank, wartość p = 0,0003 (logarytmiczny test rang)		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584(TTP) (oporni na CPT-11 + 5FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Log-rank, wartość p < 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964 (oporni na 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

NA: nie dotyczy

Mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) w FOLFOX4 vs. LV5FU2

Średnie OS, miesiące (95% CI) Analiza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
---	--------	---------	--------------------------------

Leczenie pierwszego rzutu EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
	Log-rank , wartość p = 0,12		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584(TTP) (oporni na CPT-11 + 5FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Log-rank , wartość p < 0,09		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964 (oporni na 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

NA : nie dotyczy

Wśród pacjentów wcześniej leczonych (EFC4584), z objawami w momencie rozpoczęcia badania, odsetek odczuwających istotne zmniejszenie dolegliwości związanych z chorobą był wyższy wśród otrzymujących oksaliplatynę z 5-FU/FA w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali tylko 5-FU/FA (27,7 vs. 14,6%; p = 0,0033).

U pacjentów wcześniej nie leczonych (EFC2962) nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy żadnego z parametrów jakości życia pomiędzy dwiema grupami. Jednakże wyniki oceny jakości życia były ogólnie lepsze w grupie kontrolnej, w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia i odczuwania bólu, a gorsze w grupie oksaliplatyny w odniesieniu do nudności i wymiotów.

W leczeniu adjuwantowym, do badania porównawczego III fazy, MOSAIC)EFC3313 randomizowano 2246 pacjentów (899 w stadium II/ klasyfikacja wg.Duke'a B2 oraz 1347 w stadium III/ klasyfikacja wg. Duke'a C) w uzupełnieniu całkowitej resekcji guza pierwotnego okrężnicy albo do grupy otrzymującej tylko 5-FU/FA (LV5FU2 n=1123, B2/C=448/675) lub do grupy otrzymującej oksaliplatynę i 5-FU/FA (FOLFOX4 n=1123, B2/C=451/672) w leczeniu skojarzonym.

EFC3313, Trzyletnie przeżycie bez choroby (analiza ITT)* dla całkowitej populacji

Grupa leczona	LV5FU2	FOLFOX4
Odsetek 3-letnich przeżyć bez choroby (95% CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,76 (0,64-0,89)	
Warstwowy test logarytmiczny rang	P = 0,0008	

* mediana czasu trwania obserwacji po badaniu do 44,2 miesiąca (wszyscy pacjenci byli objęci obserwacją przez co najmniej 3 lata)

Badanie wykazało całościową znamienne przewagę w odniesieniu do 3-letniego okresu przeżycia bez choroby w grupie otrzymującej oksaliplatynę i połączenie 5-FU/FA (FOLFOX4) w porównaniu z grupą otrzymującą tylko 5-FU/FA (LV5FU2).

EFC3313, Trzyletnie przeżycie bez choroby (analiza ITT)* w zależności od stadium choroby

Stadium choroby	Stadium II (Duke B2)		Stadium III (Duke C)	
Grupa leczona (ramię)	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Odsetek 3-letnich przeżyć bez choroby (95% CI)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)

Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,79 (0,57-1,09)	0,75 (0,62-0,90)
Warstwowy test logarytmiczny rang	P = 0,151	P = 0,002

- mediana czasu trwania obserwacji po badaniu do 44,2 miesiąca (wszyscy pacjenci byli objęci obserwacją przez co najmniej 3 lata)

Całkowity czas przeżycia (analiza ITT):

W chwili przeprowadzania analizy 3-letniego przeżycia bez choroby, które było pierwszorzędnym punktem końcowym oceny badania MOSAIC, 85,1% pacjentów z grupy FOLFOX4 pozostawało przy życiu wobec 83,8% w grupie LV5FU2.

Przekłada się to na ogólne zmniejszenie współczynnika umieralności o 10% na korzyść FOLFOX4, bez osiągnięcia istotności statystycznej (współczynnik ryzyka = 0,90). Wartości liczbowe, odpowiednio dla FOLFOX4 i LV5FU2, wynosiły 92,2% *versus* 92,4% w podgrupie pacjentów w stadium II (Duke B2) (współczynnik ryzyka = 1,01) oraz 80,4% *versus* 78,1% w podgrupie pacjentów w stadium III (Duke C) (współczynnik ryzyka = 0,87).

W badaniach klinicznych II fazy 1 (69 pacjentów) i II fazy 2 (90 pacjentów) oceniano skuteczność oksaliplatyny stosowanej w monoterapii u dzieci. Leczeniu poddano 159 dzieci (w wieku od 7 miesięcy do 22 lat) z guzami litymi. Nie ustalono skuteczności oksaliplatyny stosowanej w monoterapii u dzieci z guzami litymi (patrz punkt 5.1). Ze względu na brak odpowiedzi ze strony guza, rekrutacja w obu badaniach II fazy została wstrzymana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie oceniano właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych. Poniżej przedstawiono farmakokinetykę platyny podlegającej ultrafiltracji, stanowiącej mieszaninę wszystkich rodzajów platyny niezwiązanej, czynnej i nieaktywnej po 2-godzinnej infuzji oksaliplatyny w dawce 130 mg/m² pc. podawanej co 3 tygodnie w 1 do 5 cyklach, oraz oksaliplatyny w dawce 85 mg/m² pc. podawanej co 2 tygodnie w 1 do 3 cykli.

Podsumowanie oszacowanych parametrów farmakokinetycznych platyny w ultrafiltracji po wielokrotnym podawaniu oksaliplatyny w dawce 85 mg/m² pc. co dwa tygodnie lub w dawce 130 mg/m² pc. co trzy tygodnie

Dawka	C_{max}	AUC₀₋₄₈	AUC	t_{1/2α}	t_{1/2β}	t_{1/2γ}	V_{ss}	CL
	μg/ml	μg•h/ml	μg•h/ml	h	h	h	l	l/h
85 mg/m² pc.								
Średnio	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
SD	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m² pc.								
Średnia	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
SD	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Wartości średnie AUC₀₋₄₈ i C_{max} oznaczano podczas cyklu 3 (85 mg/m² pc.) lub cyklu 5 (130 mg/m² pc.).

Wartości średnie AUC, V_{ss}, CL i CL_{R0-48} oznaczano podczas cyklu 1.

Wartości C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} i CL oznaczano w analizie modelu bezkompartimentowego. t_{1/2α}, t_{1/2β}, and t_{1/2γ} oznaczano w analizie modelu kompartimentowego (cykle 1-3 razem).

Pod koniec 2-godzinnej infuzji w krążeniu ogólnym znajduje się 15% podanej platyny, podczas gdy pozostałe 85% jest szybko dystrybuowane do tkanek lub wydalone z moczem. Nieodwracalne wiązanie z krwinkami czerwonymi i osoczem powoduje, że okresy półtrwania w tych macierzach są zbliżone do naturalnego obrotu metabolicznego krwinek czerwonych i albumin surowicy. Nie obserwowano kumulacji w ultrafiltracie osocza po stosowaniu 85 mg/m² pc. co 2 tygodnie ani 130 mg/m² pc. co 3 tygodnie; w macierzy tej uzyskiwano stan równowagi dynamicznej już w

po pierwszym cyklu. Zmienność międzyosobnicza i wewnątrzosobnicza jest na ogół niska.

Uważa się, że biotransformacja *in vitro* jest wynikiem rozkładu bez udziału enzymów. Nie ma dowodu na udział układu cytochromu P450 w metabolizmie pierścienia diaminocykloheksanu (DACH).

Oksaliplatyna ulega w organizmie pacjentów w znacznym stopniu biotransformacji, a pod koniec 2-godzinnej infuzji w ultrafiltracie osocza nie wykrywa się niezmienionej substancji czynnej. W krążeniu ogólnym, w późniejszym czasie po podaniu leku, wykryto wiele cytotoksycznych produktów biotransformacji, w tym monochloro-, dichloro- i diwodziano- diaminocykloheksanowe pochodne platyny razem z licznymi nieaktywnymi związkami sprzężonymi pojawiającymi się w późniejszych punktach czasowych.

Platyna jest wydalana głównie z moczem, przy czym jej klirens następuje głównie w ciągu 48 godzin po podaniu.

Do 5 dnia około 54% całkowitej dawki wykrywa się w moczu, a <3% w kale.

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stwierdzano statystycznie znamienne zmniejszenie klirensu z $17,6 \pm 2,18$ l/godz. do $9,95 \pm 1,91$ l/godz. Jednocześnie obserwowano statystycznie znamienne zmniejszenie objętości dystrybucji z $330 \pm 40,9$ do $241 \pm 36,1$ litra. Nie oceniano wpływu ciężkiego zaburzenia czynności nerek na klirens platyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Narządy docelowe oceniane u zwierząt w badaniach nieklinicznych (myszy, szczury, psy i (lub) małpy) po jednorazowych jak i wielokrotnych dawkach obejmowały szpik kostny, przewód pokarmowy, nerki, jądra, układ nerwowy i serce. Obserwowane u zwierząt działanie toksyczne na narządy docelowe było zgodne z działaniem wywieranym przez inne środki zawierające platynę i uszkadzające DNA oraz preparaty cytotoksyczne stosowane w leczeniu nowotworów u ludzi; wyjątek stanowiło działanie na serce. Wpływ toksyczny na serce zaobserwowano jedynie u psów. Stwierdzono między innymi zaburzenia elektrofizjologiczne ze śmiertelnym migotaniem komór. Kardiotoxyczność uważa się za swoistą dla psów, nie tylko dlatego, że stwierdzano go właśnie u tych zwierząt, ale także dlatego, że dawki stosowane u psów powodujące śmiertelne objawy kardiotoxyczności ($150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) były dobrze tolerowane u ludzi. Badania niekliniczne na modelu neuronów czuciowych szczurów wskazują na to, że ostre objawy zaburzeń czucia podczas podawania oksaliplatyny mogą obejmować interakcję z kanałami sodowymi zależnymi od potencjału błonowego.

Podczas badań w układach testowych z użyciem linii komórek ssaków, oksaliplatyna wykazywała właściwości mutagenne i klastogenne oraz działała toksycznie na rozwój zarodka (embriotoksyczne) i płodu (fetotoksyczne) u szczurów. Oksaliplatyna jest uważana za potencjalny karcynogen, chociaż badania dotyczące działania rakotwórczego nie były prowadzone.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać rozcieńczonego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi w tym samym worku do infuzji i zestawie do infuzji. Instrukcje są opisane w punkcie 6.6. Oksaliplatyna może być podawana jednocześnie z kwasem folinowym (FA) przez linię infuzyjną w kształcie litery Y.

NIE WOLNO mieszać oksaliplatyny z produktami leczniczymi lub roztworami o odczynie zasadowym, zwłaszcza z 5-fluorouracylem, roztworami kwasu folinowego zawierającymi trometamol, jako substancję pomocniczą, solami trometamolu innych substancji czynnych. Produkty lecznicze lub roztwory o odczynie zasadowym mogą niekorzystnie wpływać na stabilność oksaliplatyny (patrz punkt 6.6).

NIE ODTWARZAĆ LUB NIE ROZCIEŃCZAĆ roztworem soli fizjologicznej lub innymi roztworami zawierającymi jony chlorkowe (w tym chlorki wapnia, potasu lub sodu).

NIE WOLNO MIESZAĆ oksaliplatyny z innymi produktami leczniczymi w tym samym worku do infuzji i nie podawać przez ten sam zestaw do infuzji (patrz punkt 6.6, instrukcje dotyczące równoczesnego podawania z kwasem folinowym (FA)).

NIE stosować sprzętu do wstrzykiwań zawierającego aluminium.

6.3 Okres ważności

Produkt leczniczy w oryginalnym opakowaniu
2 lata.

Odtworzony roztwór w oryginalnej fiolce
Z mikrobiologicznego punktu widzenia odtworzony roztwór należy natychmiast rozcieńczyć.

Rozcieńczony roztwór przygotowany do infuzji
Chemiczną i fizyczną stabilność wykazano przez 24 h w temperaturze od 2°C do 8°C.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie jest podany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania produktu, które wynoszą 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt w opakowaniu przeznaczonym do sprzedaży
Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Tuż przed podaniem produktu należy wzrokowo ocenić wygląd roztworu. Należy stosować tylko przezroczysty roztwór.
Produkt leczniczy jest przeznaczony do jednorazowego użycia. Nie zużyty roztwór do infuzji należy usunąć.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z bezbarwnego szkła (typu I) z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off.

Wielkości opakowań:
1 fiołka zawierająca 50 mg
1 fiołka zawierająca 100 mg

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Podobnie jak w przypadku innych produktów cytotoksycznych, należy zachować ostrożność podczas postępowania z produktem oraz przygotowania roztworu oksaliplatyny.

Instrukcja postępowania

Posługiwanie się tym środkiem cytotoksycznym przez personel medyczny wymaga zachowania wszelkich możliwych środków ostrożności dla zagwarantowania ochrony osobie posługującej się lekiem i jej otoczeniu.

Roztwór do podania produktów cytotoksycznych powinien być przygotowywany przez wykwalifikowany personel, zaznajomiony ze stosowanym produktem leczniczym, w warunkach gwarantujących aseptyczne przygotowanie produktu, ochronę środowiska i, w szczególności, ochronę personelu przygotowującego produkt do stosowania, zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w szpitalu. Wymaga to wyznaczenia miejsca do tego celu. Palenie tytoniu, spożywanie posiłków lub picie napojów jest w tym miejscu zabronione.

Personel należy wyposażyć w odpowiednie środki ochronne do postępowania z produktem, szczególnie w fartuchy ochronne z długimi rękawami, maski ochronne, nakrycia głowy, okulary ochronne, jałowe rękawice jednorazowego użytku, ochronne przykrycia stanowiska roboczego, pojemniki i zbiorcze worki na odpady.

Należy zachować ostrożność w obchodzeniu się z wydaliniami i wymiocinami.

Należy ostrzec kobiety w ciąży, żeby unikały czynności związanych z postępowaniem z lekami cytotoksycznymi.

Takie same środki ostrożności należy zachować w przypadku rozbitych pojemników, które należy traktować jak skażone odpady. Skażone odpady należy spalić w odpowiednio oznakowanych, sztywnych pojemnikach. Patrz też poniżej „Usuwanie”.

Jeśli dojdzie do kontaktu ze skórą proszku oksaliplatyny, odtworzonego roztworu lub rozcieńzonego roztworu do infuzji, należy natychmiast i dokładnie umyć skórę wodą.

Jeśli dojdzie do kontaktu z błoną śluzową proszku oksaliplatyny, odtworzonego roztworu lub rozcieńzonego roztworu do infuzji, należy natychmiast i dokładnie umyć błonę śluzową wodą.

Specjalne środki ostrożności dotyczące podawania leku

- NIE używać sprzętu do wstrzykiwań zawierającego aluminium.
- NIE podawać odtworzonego roztworu bez uprzedniego rozcieńczenia.
- Jako rozcieńczalnika do sporządzania roztworu do infuzji można użyć tylko 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy.
- NIE stosować do odtwarzania lub rozcieńczenia roztworu przed infuzją roztworów chlorku sodu lub zawierających chlorki.
- NIE mieszać z innymi produktami leczniczymi w tym samym worku do infuzji ani nie podawać jednocześnie przez ten sam zestaw do infuzji.
- NIE mieszać z produktami leczniczymi lub roztworami o odczynie zasadowym, zwłaszcza z 5-fluorouracylem, roztworami kwasu folinowego zawierającymi trometamol, jako substancję pomocniczą, solami trometamolu innych substancji czynnych. Produkty lecznicze lub roztwory o odczynie zasadowym niekorzystnie wpływają na stabilność oksaliplatyny.

Instrukcja dotycząca stosowania z kwasem folinowym (FA) (w postaci folinianu wapnia lub folinianu disodu)

Oksaliplatynę w dawce 85 mg/m² pc. podawanej jako wlew dożylny w 250 ml do 500 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy, podaje się w tym samym czasie co wlew dożylny kwasu folinowego (FA) w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy, przez 2 do 6 godzin, przy zastosowaniu linii infuzyjnej w kształcie litery Y, umieszczonego bezpośrednio przed miejscem infuzji.

Nie należy mieszać tych obydwu produktów leczniczych w tym samym worku infuzyjnym. Kwas folinowy (FA) nie może zawierać trometamolu jako substancji pomocniczej i należy go rozcieńczyć

tylko z użyciem izotonicznego 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy, nigdy nie wolno go rozcieńczać roztworami o odczynie zasadowym, roztworami chlorku sodu lub roztworami zawierającymi chlorki.

Instrukcja stosowania z 5-fluorouracylem (5-FU)

Oksaliplatynę należy podawać zawsze przed fluoropirymidymani – tj. 5-fluorouracylem (5-FU). Po podaniu oksaliplatyny należy przepłukać linię i następnie podawać 5-fluorouracyl (5-FU).

W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z oksaliplatyną, patrz odpowiednia Charakterystyka Produktu Leczniczego danego wytwórcy.

- Należy STOSOWAĆ TYLKO zalecane rozpuszczalniki.
- Roztwór, który po odtworzeniu wykazuje cechy precypitacji nie nadaje się do użycia i należy go zniszczyć, stosując się do przepisów dotyczących usuwania niebezpiecznych odpadów (patrz poniżej).

Odtworzenie roztworu

- Do odtworzenia roztworu należy używać wody do iniekcji lub 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy.
- Do fiolki zawierającej 50 mg produktu: dodać 10 ml rozpuszczalnika uzyskując stężenie 5 mg oksaliplatyny w 1 ml.
- Do fiolki zawierającej 100 mg produktu: dodać 20 ml rozpuszczalnika uzyskując stężenie 5 mg oksaliplatyny w 1 ml.

Z mikrobiologicznego i chemicznego punktu widzenia, odtworzony roztwór należy natychmiast rozcieńczyć 5% (50 mg/ml) roztworem glukozy do infuzji.

Tuż przed podaniem produktu należy obejrzeć roztwór. Należy stosować tylko przezroczyste roztwory, bez wytrąconych cząstek stałych.

Produkt leczniczy jest przeznaczony do jednorazowego zastosowania. Niewykorzystane pozostałości roztworu należy usunąć.

Rozcieńczanie roztworu przed infuzją dożylną

Z fiolki (lub fiolek) należy pobrać potrzebną ilość odtworzonego roztworu i rozcieńczyć w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy tak, by uzyskać stężenie oksaliplatyny nie mniejsze niż 0,2 mg/ml i 0,7 mg/ml. Zakres stężeń, dla których wykazano stabilność fizyko-chemiczną oksaliplatyny wynosi od 0,2 mg/ml do 2 mg/ml.

Podawać w infuzji dożylniej.

Po rozcieńczeniu w 5% roztworu glukozy chemiczną i fizyczną stabilność wykazano przez 24 h w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór należy podać natychmiast. Jeśli produkt nie jest podany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania produktu, które prawidłowo nie powinny być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, jeśli rozcieńczenie było przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach.

Przed podaniem roztwór należy skontrolować wzrokowo. Podawać można jedynie przezroczysty roztwór, który nie zawiera żadnych cząstek stałych.

Produkt leczniczy jest przeznaczony do jednorazowego zastosowania. Niewykorzystane pozostałości roztworu należy usunąć (patrz „Usuwanie” poniżej).

NIGDY nie należy stosować roztworów chlorku sodu lub roztworów zawierających chlorki do odtwarzania ani do rozcieńczania produktu.

Infuzja

Podanie oksaliplatyny nie wymaga uprzedniego nawodnienia pacjenta.

Oksaliplatynę rozcieńczoną w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy, tak by stężenie leku wynosiło nie mniej niż 0,2 mg/ml, należy podawać przez 2 do 6 godzin w postaci infuzji do żyły obwodowej lub do cewnika umieszczonego w jednej z żył centralnych. Jeśli oksaliplatyna jest stosowana z 5-fluorouracylem, infuzja oksaliplatyny musi być podana przed infuzją 5-fluorouracylu.

Usuwanie

Nie zużytą część produktu leczniczego oraz materiały użyte w trakcie jego rozpuszczania, rozcieńczania i podawania, muszą być zniszczone zgodnie ze standardowymi procedurami szpitala, dotyczącymi preparatów cytotoksycznych i z uwzględnieniem aktualnych przepisów dotyczących niszczenia niebezpiecznych odpadów.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BMM Pharma AB, Blasieholmsgatan 2, S-111 48 Stockholm, Szwecja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr: 16715

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA/WZNOWIENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2010-04-13

10. DATA ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010-04-13