

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxaliplatinum Winthrop, 5 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Po odtworzeniu 1 ml roztworu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 5 mg oksaliplatyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Zbrylony proszek lub proszek koloru białego do białawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy stopnia III (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego
- leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Roztwory środków cytotoksycznych do wstrzykiwań lub wlewów dożylnych mogą być przygotowywane jedynie przez odpowiednio przeszkolony personel, posiadający wiedzę o stosowanych produktach, oraz w warunkach zapewniających właściwe podanie produktu. Konieczne jest zachowanie warunków zapewniających ochronę otoczenia, a szczególnie osób przygotowujących produkty cytotoksyczne. Wymaga to przygotowania specjalnego miejsca, przeznaczonego tylko do tego celu. Nie wolno w tym miejscu palić tytoniu, jeść, ani pić.

Dawkowanie

DO STOSOWANIA WYŁĄCZNIE U DOROSŁYCH

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

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

Dawkę należy dostosować w zależności od tolerancji na produkt (patrz punkt 4.4).

Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropirymidyny, np. 5-fluorouracylem (5-FU).

Oksaliplatynę podaje się we wlewie dożylnym trwającym od 2 do 6 godzin. Roztwór do wlewu dożylnego przygotowuje się w 250 ml do 500 ml roztworu 5% (50 mg/ml) glukozy, do uzyskania stężenia między 0,2 mg/ml i 0,7 mg/ml; stężenie 0,7 mg/ml jest największym stężeniem w praktyce klinicznej przy stosowaniu dawki oksaliplatyny wynoszącej 85 mg/m² pc.

Oksaliplatyna była stosowana głównie w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU), podawanym w ciągłym wlewie dożylnym. Produkt podawany w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU), w schemacie dawkowania co dwa tygodnie, stosowano zarówno w bolusie, jak i w ciągłym wlewie dożylnym.

Szczególne grupy pacjentów

- Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań ze stosowaniem 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 zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

- Niewydolność wątroby

W badaniu I fazy z udziałem pacjentów z różnego stopnia zaburzeniami czynności wątroby, jak się wydaje, częstość występowania oraz nasilenie zaburzeń ze strony wątroby i dróg żółciowych zależały od progresji choroby i stopnia pogorszenia wyników testów czynnościowych wątroby na początku obserwacji.

Nie zmieniano dawki produktu w trakcie badań klinicznych u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby.

- Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano zwiększonej częstości występowania ciężkiego działania toksycznego u pacjentów w wieku ponad 65 lat po zastosowaniu oksaliplatyny w monoterapii lub w leczeniu połączonym z 5-fluorouracylem (5 FU). Oznacza to, że nie ma konieczności szczególnego dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

- Dzieci i młodzież

Brak istotnego wskazania do stosowania oksaliplatyny u dzieci. Skuteczność oksaliplatyny w monoterapii stosowanej w populacji dzieci i młodzieży z guzami litymi nie została ustalona (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Oksaliplatynę podaje się w postaci wlewu dożylnego.

Przed podawaniem oksaliplatyny nie jest potrzebne nadmierne nawodnienie pacjenta.

Oksaliplatynę rozcieńcza się z użyciem 250 ml do 500 ml roztworu 5% (50 mg/ml) glukozy tak, aby stężenie produktu było nie mniejsze niż 0,2 mg/ml. Roztwór podaje się w postaci wlewu dożylnego, przez kaniulę wprowadzoną do żyły głównej lub obwodowej, w czasie od ponad 2 do 6 godzin. Wlew oksaliplatyny należy podawać zawsze przed podaniem 5-fluorouracylu (5-FU).

W razie wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie leku.

Instrukcja stosowania

Przed użyciem produktu należy go rozcieńczyć. Do rozcieńczenia koncentratu w celu przygotowania roztworu do wlewu dożylnego należy stosować wyłącznie 5% (50 mg/ml) roztwór glukozy (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Oksaliplatyna jest przeciwwskazana u pacjentów:

- ze znaną nadwrażliwością na oksaliplatynę;
- w okresie karmienia piersią;
- z objawami zahamowania czynności szpiku kostnego przed pierwszym cyklem leczenia: liczba neutrofilów $< 2 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$;
- z obwodową neuropatią czuciową z zaburzeniem czynnościowym przed pierwszym cyklem leczenia;
- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Oksaliplatynę należy stosować wyłącznie w wyspecjalizowanych oddziałach onkologicznych. Produkt powinien być podawany pod nadzorem doświadczonego lekarza onkologa.

Ze względu na ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, podanie oksaliplatyny należy rozważyć po odpowiedniej ocenie stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

W takich przypadkach należy ściśle kontrolować czynność nerek i dostosować dawkę produktu w zależności od jego działania toksycznego.

Pacjentów z reakcją alergiczną na związki platyny w wywiadzie, należy obserwować w kierunku pojawienia się objawów alergii. W razie wystąpienia reakcji przypominającej anafilaksję po podaniu oksaliplatyny, należy natychmiast przerwać wlew dożylny i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. U tych pacjentów przeciwwskazane jest ponowne podanie oksaliplatyny.

W razie wynaczynienia roztworu oksaliplatyny należy natychmiast przerwać wlew dożylny produktu i zastosować zwykle stosowane miejscowe leczenie objawowe.

Należy ściśle obserwować pacjenta w kierunku toksycznego działania oksaliplatyny na układ nerwowy. Dotyczy to szczególnie osób, którym jednocześnie podaje się inne produkty o swoistym działaniu neurotoksycznym. Każdorazowo przed podaniem kolejnej dawki oksaliplatyny oraz okresowo po podaniu należy przeprowadzić badanie neurologiczne.

U niektórych pacjentów, którym podawano wlew dożylny oksaliplatyny trwający 2 godziny, w trakcie trwania wlewu lub kilka godzin po podaniu produktu wystąpiły ostre zaburzenia czucia w gardle i krtani

(patrz punkt 4.8). W takim przypadku następną dawkę oksaliplatyny należy podać we wlewie dożylnym trwającym ponad 6 godzin.

W razie wystąpienia objawów ze strony układu nerwowego (przeczulica, zaburzenia czucia), należy zmodyfikować dawkę oksaliplatyny, w zależności od czasu trwania i nasilenia tych objawów:

- Jeżeli objawy utrzymują się dłużej niż siedem dni i są uciążliwe, następną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (w leczeniu raka z przerzutami) lub 75 mg/m² pc. (w leczeniu uzupełniającym).
- W razie utrzymywania się przeczulicy bez zaburzenia czynnościowego do następnego cyklu leczenia, kolejną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (w leczeniu raka z przerzutami) lub 75 mg/m² pc. (w leczeniu uzupełniającym).
- Jeżeli przeczulica z zaburzeniem czynnościowym utrzymuje się do następnego cyklu leczenia, podawanie oksaliplatyny należy przerwać.
- W razie ustąpienia tych objawów po przerwaniu leczenia oksaliplatyną, można rozważyć ponowne podawanie produktu.

Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia nieprzemijających objawów obwodowej neuropatii czuciowej po zakończeniu leczenia. Umiejscowione parestezje o umiarkowanym nasileniu lub parestezje, które mają wpływ na aktywność pacjenta, mogą utrzymywać się przez okres do 3 lat po zakończeniu leczenia uzupełniającego.

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy, objawiające się nudnościami i wymiotami, wymaga profilaktycznego i (lub) terapeutycznego podawania leków przeciwwymiotnych (patrz punkt 4.8).

Ciężka biegunka lub wymioty, szczególnie przy podawaniu oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU), mogą być przyczyną odwodnienia, porażennej niedrożności jelit, innego rodzaju niedrożności jelit, hipokaliemii, kwasicy metabolicznej i zaburzenia czynności nerek.

W razie wystąpienia toksycznego działania na krew i układ krwiotwórczy (liczba neutrofilów < 1,5x10⁹/l lub liczba płytek krwi < 50 x 10⁹/l) należy opóźnić podanie następnego cyklu leczenia do czasu, gdy parametry hematologiczne powrócą do wartości, które można uznać za właściwe. Przed rozpoczęciem podawania oksaliplatyny oraz przed każdym następnym cyklem leczenia należy wykonać pełne badanie morfologii krwi z rozmazem.

Należy odpowiednio poinformować pacjentów o ryzyku wystąpienia biegunki i (lub) wymiotów, zapalenia błon śluzowych i (lub) zapalenia jamy ustnej oraz neutropenii po podaniu oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) tak, aby pacjent mógł natychmiast zgłosić się do lekarza prowadzącego, który podejmie odpowiednie leczenie.

W razie wystąpienia zapalenia błon śluzowych i (lub) zapalenia jamy ustnej z lub bez neutropenii, należy opóźnić podanie kolejnego cyklu leczenia do częściowego ustąpienia objawów zapalenia błon śluzowych i (lub) zapalenia jamy ustnej (do stopnia 1. lub mniej) i (lub) zwiększenia liczby neutrofilów do $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Stosując oksaliplatynę w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) (z FA lub bez FA), należy przestrzegać zasad modyfikowania dawki w zależności od pojawienia się objawów działania toksycznego 5-fluorouracylu (5-FU).

W razie wystąpienia biegunki stopnia 4., neutropenii 3. do 4. stopnia (liczba neutrofilów < 1,0 x 10⁹/l) lub małopłytkowości 3. do 4. stopnia (liczba płytek < 50 x 10⁹/l) należy zmniejszyć dawkę oksaliplatyny z 85 do 65 mg/m² pc. (w leczeniu raka z przerzutami) lub 75 mg/m² pc. (w leczeniu uzupełniającym). Ponadto, należy odpowiednio zmniejszyć dawkę 5-fluorouracylu (5-FU).

W razie wystąpienia niewyjaśnionych objawów ze strony układu oddechowego, takich jak kaszel bez wydzieliny, duszność, trzeszczenia lub w badaniu radiograficznym nacieki w płucach, należy przerwać podawanie oksaliplatyny do czasu przeprowadzenia dalszych badań płuc, które wykluczą obecność choroby śródmiąższowej płuc lub zwłóknienia płuc (patrz punkt 4.8).

W razie wystąpienia nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby albo nadciśnienia wrotnego, którego nie można przypisać obecności przerzutów do wątroby, należy wziąć pod uwagę bardzo rzadkie przypadki zaburzeń naczyniowych wątroby, wywołanych przez leki.

Stosowanie u kobiet w ciąży, patrz punkt 4.6.

W badaniach nieklinicznych zaobserwowano działanie genotoksyczne. Dlatego zaleca się aby mężczyźni leczeni oksaliplatyną nie planowali mieć dzieci w trakcie oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Należy przeanalizować możliwość porady o przechowywaniu nasienia zebranego przed leczeniem, ponieważ oksaliplatyna może nieodwracalnie wpływać na płodność.

Kobiety nie powinny zajść w ciążę w trakcie leczenia oksaliplatyną i powinny stosować skuteczną antykoncepcję (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

U pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę 85 mg/m² pc. oksaliplatyny bezpośrednio przed podaniem 5-fluorouracylu (5-FU), nie zaobserwowano zmian stopnia narażenia na 5-fluorouracyl (5-FU). W badaniach *in vitro* nie stwierdzono znamienego wypierania oksaliplatyny z połączeń z białkami osocza krwi po podaniu następujących leków: erytromycyna, salicylany, granisetron, paklitaksel i walproinian sodowy.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach zaobserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję. Dlatego nie zaleca się stosowania oksaliplatyny w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Podanie oksaliplatyny można rozważyć tylko po odpowiednim przedstawieniu pacjentowi ryzyka dla płodu i za zgodą pacjenta.

Odpowiednią antykoncepcję należy stosować podczas leczenia i przez 4 miesiące po zakończeniu leczenia u kobiet i 6 miesięcy u mężczyzn.

Nie przeprowadzono badań nad przenikaniem oksaliplatyny do mleka ludzkiego. Karmienie piersią w okresie podawania oksaliplatyny jest przeciwwskazane.

Oksaliplatyna może szkodliwie wpływać na płodność (patrz punkt 4.4).

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

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. W trakcie leczenia oksaliplatyną zwiększa się ryzyko zawrotów głowy, nudności i wymiotów i innych objawów neurologicznych, które wpływają na chód i utrzymanie równowagi i mogą prowadzić do słabego i umiarkowanego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Nieprawidłowości widzenia, w szczególności utrata wzroku (przemijająca po zakończeniu leczenia), mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych przez pacjenta. Należy ostrzec pacjentów o potencjalnym ryzyku takich objawów mających wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania oksaliplatyny w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i (lub) kwasem folinowym (FA), były zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia ze strony krwi i układu krwiotwórczego (neutropenia, małopłytkowość) oraz ze strony układu nerwowego (obwodowa neuropatia czuciowa - ostra i nasilająca się przy podawaniu kolejnych dawek). Ogólnie, działania niepożądane występowały częściej i były bardziej nasilone podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i z kwasem folinowym (FA), niż podczas stosowania 5-fluorouracylu (5 FU) i (lub) kwasu folinowego (FA) w monoterapii.

Przedstawione w tabeli poniżej dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych pochodzą z badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych w raku okrężnicy i odbytnicy z przerzutami lub poddanych leczeniu uzupełniającemu [odpowiednio 416 oraz 1108 pacjentów w grupie otrzymującej oksaliplatynę + 5-fluorouracyl (5-FU) i (lub) kwas folinowy (FA)] oraz z obserwacji zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych została zdefiniowana wg następujących zasad: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznane (nie mogą być ocenione na podstawie dostępnych danych).

Szczegółowe dane przedstawiono pod tabelą.

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Badania diagnostyczne	- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych - zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi - zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi - zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi - zwiększenie masy ciała (leczenie uzupełniające)	- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi - zmniejszenie masy ciała (leczenie raka z przerzutami)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	- niedokrwistość - neutropenia - trombocytopenia - leukopenia - limfopenia			- małopłytkowość immunoalergiczna - niedokrwistość hemolityczna

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
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 pogorszenie się ostrości wzroku - zaburzenia pola widzenia - zapalenie nerwu wzrokowego - przemijająca po zakończeniu leczenia utrata wzroku
Zaburzenia ucha i błędnika			- ototoksyczność	- głuchota
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	- duszność - kaszel	- czkawka		- śródmiąższowa choroba płuc, czasami śmiertelna - zwłóknienie płuc**
Zaburzenia żołądka i jelit*	- nudności - biegunka - wymioty - zapalenie jamy ustnej (lub) zapalenie błon śluzowych - ból brzucha - zaparcie	- niestrawność - refluks żołądkowo-przełykowy - krwawienie z żołądka i jelit - krwotok z odbytnicy	- niedrożność jelita - zacinanie jelit	- zapalenie okrężnicy, w tym biegunka wywołana przez <i>Clostridium difficile</i>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		- krwiomocz - bolesne, utrudnione oddawanie moczu - zaburzenia częstości oddawania moczu		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	- choroba skóry - łysienie	- złuszczenie się skóry (zespół dłoniowo-podeszwowy) - wysypka z rumieniem - wysypka - nasilone pocenie się - zmiany w obrębie paznokci		

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	- ból pleców	- ból stawów - ból kości		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	- anoreksja (jadłowstręt) - nieprawidłowe stężenia glukozy we krwi - hipokaliemia - nieprawidłowe stężenia sodu we krwi	- odwodnienie	- kwasica metaboliczna	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	- zakażenie	- zapalenie błony śluzowej nosa - zakażenie górnych dróg oddechowych - neutropenia z gorączką i (lub) posocznica z neutropenią		
Zaburzenia naczyniowe	- krwawienie z nosa	- krwotok - nagłe zaczerwienienie twarzy - zakrzepica żył głębokich - zatorowość płucna - nadciśnienie		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	- uczucie zmęczenia - gorączka++ - osłabienie - ból - reakcja w miejscu wstrzyknięcia+++			
Zaburzenia układu immunologicznego*	- alergia i (lub) reakcje alergiczne+			
Zaburzenia psychiczne		- depresja - bezsenność	- nerwowość	

* Patrz szczegółowy opis poniżej

** Patrz punkt 4.4.

+ Często reakcje alergiczne, takie jak wysypka skórna (szczególnie pokrzywka), zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej nosa.

Często reakcje anafilaktyczne, w tym skurcz oskrzeli, uczucie bólu w klatce piersiowej, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie i wstrząs anafilaktyczny.

++ Bardzo często gorączka i dreszcze (drżenia) z powodu zakażenia (z neutropenią lub bez neutropenii) lub ewentualnie o mechanizmie odpornościowym.

+++ Zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym miejscowy ból, zaczerwienienie, obrzęk i zakrzepicę. Wynaczynienie może także prowadzić do miejscowego bólu i zapalenia, które może być ciężkie i prowadzić do powikłań, w tym martwicy, szczególnie po podawaniu oksaliplatyny w postaci wlewu dożylnego,

podawanego do żyły obwodowej (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość występowania u pacjentów (%), według stopnia nasilenia

Oksaliplatyna i (lub) 5-FU i (lub) FA 85 mg/m² co 2 tygodnie	Leczenie raka z przerzutami			Leczenie uzupełniające		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Niedokrwistość	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropenia	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Małopłytkowość	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Gorączka neutropeniczna	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Posocznica z neutropenią	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Działanie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu o nieznanej częstości występowania
Zespół hemolityczno-mocznicowy.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość występowania reakcji alergicznych u pacjentów (%), według stopnia nasilenia

Oksaliplatyna i (lub) 5-FU i (lub) FA 85 mg/m² co dwa tygodnie	Leczenie raka z przerzutami			Leczenie uzupełniające		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Reakcje alergiczne i (lub) alergia	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Zaburzenia układu nerwowego

Działanie toksyczne oksaliplatyny na układ nerwowy jest czynnikiem ograniczającym możliwą do zastosowania dawkę tego produktu. Działanie oksaliplatyny na układ nerwowy obejmuje czuciową neuropatię obwodową, która charakteryzuje się zaburzeniami czucia i (lub) przeczulicą kończyn, z występowaniem skurczów mięśni lub bez, często czynnikiem wywołującym skurcze mięśni jest zimno. Opisane objawy występują u nie więcej niż 95% pacjentów. Okres występowania tych objawów, które zwykle ustępują pomiędzy cyklami leczenia, wydłuża się po większej ilości cykli leczenia.

Wystąpienie bólu i (lub) zaburzeń czynnościowych, w zależności od czasu trwania tych objawów, wskazują na konieczność zmiany dawki produktu lub nawet przerwania jego podawania (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynnościowe obejmują trudności przy wykonywaniu precyzyjnych ruchów oraz ewentualne następstwa upośledzenia czucia. Ryzyko wystąpienia utrzymujących się objawów po dawce skumulowanej 850 mg/m² pc. (10 cykli leczenia) wynosi około 10%, a po dawce skumulowanej 1020 mg/m² pc. (12 cykli) wynosi około 20%.

W większości przypadków neurologiczne objawy podmiotowe i przedmiotowe ulegają poprawie albo całkowicie ustępują po przerwaniu podawania leku. W leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy, po 6 miesiącach od zakończenia podawania preparatu, u 87% pacjentów objawy te już nie występowały albo były łagodne. Po okresie obserwacji do 3 lat, u około 3% pacjentów występowały utrzymujące się, umiejscowione parestezje o umiarkowanym nasileniu (2,3%) lub parestezje, które mogą mieć wpływ na wykonywanie codziennych czynności przez pacjenta (0,5%).

Zgłaszano ostre objawy zaburzeń czucia (patrz punkt 5.3). Pojawiają się one w okresie kilku godzin po podaniu produktu i często występują przy narażeniu pacjenta na zimno. Zwykle mają one postać przemijających parestezji, zaburzeń czucia, niedoczulicy lub ostrego zespołu zaburzeń czucia w gardle i krtani. Ostry zespół zaburzeń czucia w gardle i krtani po stosowaniu oksaliplatyny występował u 1% do 2% pacjentów i charakteryzuje go subiektywne uczucie zaburzeń połykania lub duszności (lub) duszenia się, bez obiektywnych cech zaburzeń oddychania (sinicy lub hipoksji), skurczu krtani lub skurczu oskrzeli (świstu krtaniowego lub sapania). W takich przypadkach podawano leki przeciwhistaminowe i leki rozszerzające oskrzela. Niemniej jednak, objawy były szybko odwracalne nawet bez stosowania takiego leczenia. Wydłużenie czasu podawania wlewu dożylnego zmniejsza częstość występowania tego zespołu (patrz punkt 4.4). Sporadycznie obserwowano inne objawy, w tym kurcz szczęki i (lub) kurcze mięśni i (lub) mimowolne skurcze mięśni i (lub) drżenia mięśni i (lub) mioklonię, zaburzenia koordynacji i (lub) zaburzenia chodu i (lub) niezdolność i (lub) zaburzenia równowagi i (lub) uczucie ucisku, dyskomfort lub ból w krtani lub w klatce piersiowej. Ponadto, mogą wystąpić zaburzenia czynności nerwów czaszkowych - w połączeniu z opisanymi wyżej zaburzeniami albo osobno: opadanie powieki, podwójne widzenie, bezgłos, zaburzenia głosu i (lub) chrypka, niekiedy opisywane jako porażenie strun głosowych, nieprawidłowe czucie języka lub dyzartria, niekiedy opisywana jako afazja, porażenie nerwu trójdzielnego i (lub) ból twarzy i (lub) ból oka, pogorszenie ostrości wzroku, zaburzenia pola widzenia.

Podczas leczenia oksaliplatyną zgłaszano także inne objawy neurologiczne, takie jak dyzartria, brak odruchu ze ścięgna głębokiego oraz objaw Lhermitte'a. Zgłaszano pojedyncze przypadki zapalenia nerwu wzrokowego.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu o nieznanej częstości występowania Drgawki

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość występowania u pacjentów (%), według stopnia nasilenia

Oksaliplatyna i (lub) 5-FU i (lub) FA 85 mg/m² co dwa tygodnie	Leczenie raka z przerzutami			Leczenie uzupełniające		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie	Stopień 3	Stopień 4
Nudności	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Biegunka	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Wymioty	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Zapalenie śluzówki i (lub) zapalenie jamy ustnej	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Wskazane jest podawanie profilaktyczne i (lub) terapeutyczne silnie działających leków przeciwwymiotnych.

Ciężka biegunka i (lub) wymioty, szczególnie przy podawaniu oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracyłem (5-FU), może spowodować odwodnienie, porażenną niedrożność jelit, innego rodzaju niedrożność jelit, hipokaliemię, kwasicę metaboliczną i zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zespół niedrożności zatok wątrobowych, czyli choroba z niedrożnością żylną wątroby (ang.

veno-occlusive disease of liver) albo objawy patologiczne, związane z takimi zaburzeniami ze strony wątroby, w tym plamica wątroby, regeneracyjny przerost guzkowy, zwłóknienie wokół zatok wątrobowych. Objawy kliniczne takich zaburzeń mogą obejmować nadciśnienie wrotne i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko ($\leq 1/10000$)

Ostra nefropatia cewkowo-śródmiąższowa, prowadząca do ostrej niewydolności nerek.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum dla oksaliplatyny. W razie wystąpienia przedawkowania można się spodziewać objawów podobnych do działań niepożądanych produktu, jednak są one bardziej nasilone. Należy rozpocząć regularną kontrolę parametrów hematologicznych i zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe leki przeciwnowotworowe, pochodne platyny

Kod ATC: L01XA 03

Oksaliplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym, należącym do nowej grupy leków, pochodnych platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem oraz grupą szczawianową.

Oksaliplatyna jest pojedynczym enancjomerem. Nazwa chemiczna leku jest następująca: (SP-4-2-)-[(1R,2R)-cykloheksano-1,2-diamino-kN, kN'] [szczawiano(2-)-kO', kO²] platyna.

Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego *in vitro* oraz działa przeciwnowotworowo *in vitro* w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytnicy u człowieka. Ponadto, oksaliplatyna wykazuje aktywność *in vitro* oraz *in vivo* w różnych modelach opornych na cisplatynę.

Zarówno *in vitro*, jak *in vivo* obserwowano synergistyczne działanie cytotoksyczne podczas stosowania produktu w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU).

Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo, że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że pochodne uwodnione, powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny, wchodzi w interakcje z DNA. Powstające przy tym połączenia krzyżowe (cross-links), zarówno wewnątrz, jak i pomiędzy łańcuchami DNA, powodują przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi 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 (5-FU) i kwasem folinowym (FA):

- W badaniu porównawczym III fazy o numerze EFC2962 oksaliplatynę stosowano jako lek pierwszego rzutu. 420 pacjentów w tym badaniu randomizowano do dwóch grup: jednej otrzymującej 5-fluorouracyl (5-FU) z kwasem folinowym (FA) (LV5FU2, n=210) lub drugiej leczonej oksaliplatyną w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) (FOLFOX4, n=210).
- W innym badaniu III fazy o numerze EFC4584 podawano oksaliplatynę 821 pacjentom po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z użyciem irynotekanu (CPT-11) w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA). Pacjentów randomizowano do trzech ramion

badania: pacjenci otrzymujący 5-fluorouracyl (5-FU) z kwasem folinowym (FA) (LV5FU2, n=275), oksaliplatynę w monoterapii (n=275) lub oksaliplatynę w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) (FOLFOX4, n=271).

- W badaniu II fazy o numerze EFC2964, bez grupy kontrolnej, wzięli udział pacjenci, u których nie było odpowiedzi na leczenie 5-fluorouracylem (5-FU) z kwasem folinowym (FA). Pacjentom tym podawano następnie oksaliplatynę w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) (FOLFOX4, n=57).

W dwóch badaniach klinicznych z randomizacją: EFC2962 (z udziałem pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej leków przeciwnowotworowych) oraz EFC4584 (z udziałem pacjentów, którzy byli leczeni wcześniej lekami przeciwnowotworowymi), stwierdzono znamienne większy wskaźnik odpowiedzi i dłuższy czas przeżycia bez progresji i (lub) dłuższy czas do progresji choroby w grupie otrzymującej oksaliplatynę w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA), w porównaniu z grupą otrzymującą jedynie 5-fluorouracyl (5-FU) i kwas folinowy (FA).

W badaniu EFC4584 z udziałem pacjentów, u których nie było odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lekami przeciwnowotworowymi, nie uzyskano znamiennej statystycznie różnicy w medianie ogólnego przeżycia pomiędzy grupą otrzymującą oksaliplatynę w skojarzeniu, w porównaniu z grupą otrzymującą 5-fluorouracyl (5-FU) i kwas folinowy (FA).

Wskaźniki odpowiedzi po stosowaniu FOLFOX4 w porównaniu z LV5FU2

Wskaźnik odpowiedzi, % (95% przedział ufności) niezależna ocena radiologiczna analizy populacji zgodnej z zamierzonym leczeniem (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu EFC2962	22 (16-27)	49 (42-46)	Nie dotyczy
Ocena odpowiedzi co 8 tygodni	p = 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
(oporni na CPT-11 + 5-FU i (lub) FA) Ocena odpowiedzi co 6 tygodni	p < 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964	Nie dotyczy	23 (13-36)	Nie dotyczy
(oporni na 5-FU i (lub) FA) Ocena odpowiedzi co 12 tygodni			

Mediana przeżycia bez progresji (ang. Progression Free Survival, PFS) i (lub) mediana czasu do wystąpienia progresji (ang. Time to Progression, TTP) po stosowaniu schematu FOLFOX4 w porównaniu z LV5FU2

Mediana PFS i (lub)TTP, miesiące (95% przedział ufności) niezależna ocena radiologiczna analizy populacji zgodnej z zamierzonym leczeniem (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	Nie dotyczy
	p (log-rank) = 0,0003		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584 (TTP) (oporni na CPT-11 + 5-FU i (lub) FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	p (log-rank) < 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964 (oporni na 5-FU i (lub) FA)	Nie dotyczy	5,1 (3,1-5,7)	Nie dotyczy

Mediana ogólnego przeżycia (ang. Overall Survival, OS) po stosowaniu schematu FOLFOX4 w porównaniu z L5FU2

Mediana OS, miesiące (95% przedział ufności) analiza populacji zgodnej z zamierzonym leczeniem (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	Nie dotyczy
	p (log-rank) = 0,12		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584* (oporni na CPT-11 + 5-FU i (lub) FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	p (log-rank) = 0,09		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964 (oporni na 5-FU i (lub) FA)	Nie dotyczy	10,8 (9,3-12,8)	Nie dotyczy

U pacjentów, u których stosowano wcześniej inne leczenie przeciwnowotworowe (EFC4584), z objawami na początku leczenia, stwierdzano znamienne wyższy odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę w wyniku zastosowanego leczenia oksaliplatyną w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) w porównaniu z pacjentami, którym podawano jedynie 5-fluorouracyl

(5-FU) i kwas folinowy (FA) (27,7% w porównaniu z 14,6%, $p < 0,0033$). Wśród pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni (EFC2962), nie stwierdzano statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy dwoma grupami, w odniesieniu do kryteriów oceny jakości życia. Niemniej, wskaźniki jakości życia były na ogół lepsze w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia oraz bólu w grupie kontrolnej, natomiast gorsze w odniesieniu do nudności i wymiotów w grupie otrzymującej oksaliplatynę.

Po stosowaniu oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym, w porównawczym badaniu klinicznym III fazy o nazwie MOSAIC (EFC3313) u 2246 pacjentów (w tym u 899 z guzem w stadium II/Duke B2 oraz 1347 z guzem w stadium III/Duke C) możliwa była resekcja guza pierwotnego raka okrężnicy z dalszym stosowaniem jedynie 5-FU i (lub) FA (LV5FU2; N=1123; B2/C: 448/675) lub z dalszym stosowaniem oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-FU i (lub) FA (FOLFOX 4; N=1123; B2/C: 451/672).

Badanie EFC 3313: 3-letnie przeżycie bez objawów choroby (analiza populacji zgodnej z zamierzonym leczeniem ITT)* w całej populacji

Grupa badana	LV5FU2	FOLFOX4
Odsetek przeżycia 3-letniego bez objawów choroby (95% przedział ufności)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Wskaźnik ryzyka (95% przedział ufności)	0,76 (0,64-0,89)	
Stratyfikowany test log-rank	p=0,0008	

* mediana okresu obserwacji wynosiła 44,2 miesiące (wszyscy pacjenci podlegali obserwacji przez co najmniej 3 lata)

Badanie wykazało ogólną zmienną korzyść w zakresie 3-letniego przeżycia bez objawów choroby w grupie pacjentów przyjmujących oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU i (lub) FA (FOLFOX4), w porównaniu do stosowania jedynie 5-FU i (lub) FA (LV5FU2).

Badanie EFC 3313: 3-letnie przeżycie bez objawów choroby (analiza populacji zgodnej z zamierzonym leczeniem ITT)* z podziałem według stopnia zaawansowania

Stopień zaawansowania	Stopień II (Duke B2)		Stopień III (Duke C)	
Grupa badana	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Odsetek przeżycia 3-letniego bez objawów choroby (95% przedział ufności)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Wskaźnik ryzyka (95% przedział ufności)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Test log-rank	p=0,151		p=0,002	

* mediana okresu obserwacji wynosiła 44,2 miesiące (wszyscy pacjenci podlegali obserwacji przez co najmniej 3 lata)

Ogólne przeżycie (analiza populacji zgodnej z zamierzonym leczeniem ITT)

W czasie analizy 3-letniego przeżycia bez objawów choroby, co stanowiło podstawowy punkt końcowy w badaniu klinicznym MOSAIC, stwierdzono że 85,1 % pacjentów pozostawało przy życiu w grupie leczonych schematem FOLFOX4 w porównaniu do 83,8 % w grupie LV5FU2. Oznacza to ogólne zmniejszenie ryzyka zgonu o 10% na korzyść schematu FOLFOX4. Różnica nie była jednak znamieną statystycznie (współczynnik ryzyka = 0,90).

Odpowiednie wskaźniki w grupach przyjmujących schematy FOLFOX4 oraz LV5FU2 były następujące:

92,2% w porównaniu z 92,4% w podgrupie w stadium II (Duke B2) (współczynnik ryzyka = 1,01) oraz 80,4% w porównaniu z 78,1% w podgrupie w stadium III (Duke C) (współczynnik ryzyka = 0,87).

Stosowanie oksaliplatyny w monoterapii było oceniane w populacji dzieci i młodzieży w dwóch badaniach I fazy (69 pacjentów) i dwóch badaniach II fazy (90 pacjentów). Ogółem leczono 159 pacjentów pediatrycznych tej grupy (w wieku od 7 miesięcy do 22 lat) z guzami litymi. Skuteczność oksaliplatyny stosowanej w monoterapii w populacji dzieci i młodzieży z guzami litymi nie została ustalona. Włączenie większej liczby pacjentów do badań II fazy zatrzymano ze względu na brak odpowiedzi ze strony guza.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie określono właściwości farmakokinetycznych poszczególnych składników czynnych. Właściwości farmakokinetyczne platyny podlegającej ultrafiltracji, stanowiącej mieszaninę wszystkich rodzajów platyny niezwiązanej, czynnej i nieaktywnej, po podaniu trwającego dwie godziny wlewu dożylnego oksaliplatyny w dawce 130 mg/m² pc., co trzy tygodnie, w 1 do 5 cykli, oraz oksaliplatyny w dawce 85 mg/m² pc. podawanej co dwa tygodnie, w 1 do 3 cykli, przedstawia poniższa tabela:

Zestawienie szacunkowych parametrów farmakokinetycznych platyny w ultrafiltracji po wielokrotnym podaniu oksaliplatyny w dawce 85 mg/m² pc. co dwa tygodnie lub w dawce 130 mg/m² pc. co trzy tygodnie

Dawka	C _{max} μg/ml	AUC ₀₋₄₈ μg•godz./m l	AUC μg•godz./m l	t _{1/2α} godz.	t _{1/2β} godz.	t _{1/2γ} godz.	V _{ss} litry	CL l/godz.
85 mg/m² pc.								
Średnia	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
Odchylenie standardowe	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
Odchylenie standardowe	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Średnie wartości AUC₀₋₄₈ i wartości C_{max} określano w 3. cyklu (85 mg/m² pc.) lub 5. w cyklu (130 mg/m² pc.).

Średnie wartości AUC, V_{ss}, CL oraz CL_{R0-48} określano w 1. cyklu.

Wartości C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} i CL określano w analizie nie-kompartmentowej.

t_{1/2α}, t_{1/2β}, t_{1/2γ} określano w analizie kompartmentowej (połączenie cykli 1-3).

Na zakończenie wlewu dożylnego, trwającego 2 godziny, 15% podanej platyny znajduje się w krążeniu układowym, zaś pozostałe 85% szybko przenika do tkanek lub jest wydalone w moczu. Nieodwracalne wiązanie się z krwinkami czerwonymi i osoczem krwi powoduje, że okresy półtrwania w tych macierzach są bliskie naturalnemu okresowi przemiany krwinek czerwonych lub albumin osocza surowicy krwi. Nie obserwowano gromadzenia się leku w ultrafiltracie osocza po podawaniu leku w dawce 85 mg/m² pc. co dwa tygodnie lub 130 mg/m² pc. co trzy tygodnie. Stan równowagi uzyskiwano w tej macierzy po pierwszym cyklu podawania leku. Zmienność wewnątrz- i międzyosobnicza jest na ogół mała.

Uważa się, że biotransformacja *in vitro* jest wynikiem rozkładu bez udziału enzymów. Nie ma dowodów na to, że układ cytochromu P450 uczestniczy w metabolizmie pierścienia diaminocykloheksanu.

Oksaliplatyna podlega w znacznym stopniu biotransformacji w organizmie pacjenta. Na zakończenie wlewu dożylnego, trwającego dwie godziny, w ultrafiltracie osocza krwi nie stwierdzano leku w postaci niezmienionej. W krążeniu układowym, w późniejszym czasie po podaniu leku, wykryto wiele cytotoksycznych produktów biotransformacji, w tym monochloro-, dichloro- i diwodziano-diaminocykloheksanowe pochodne platyny oraz liczne nieaktywne związki sprzężone.

Platyna jest głównie wydalana w moczu, z klirensiem nerkowym głównie w okresie 48 godzin po podaniu produktu.

Po 5 dobach około 54% całkowitej dawki było wykrywane w moczu, a < 3% w kale.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stwierdzano statystycznie znaczne zmniejszenie klirensu z $17,6 \pm 2,18$ l/godz. do $9,95 \pm 1,91$ l/godz. Jednocześnie obserwowano statystycznie znaczne zmniejszenie objętości dystrybucji z $330 \pm 40,9$ do $241 \pm 36,1$ litra. Nie przeprowadzono badań nad wpływem ciężkich zaburzeń czynności nerek na klirens platyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na różnych gatunkach zwierząt (myszy, szczury, psy i (lub) małpy), którym podawano oksaliplatynę w dawkach pojedynczych lub wielokrotnych, określono, że produkt ten ma szczególne działanie toksyczne na następujące narządy: szpik kostny, przewód pokarmowy, nerki, jądra, układ nerwowy i serce. Stwierdzenie to jest zgodne z danymi, dotyczącymi innych produktów zawierających platynę oraz produktów cytotoksycznych uszkadzających DNA, stosowanych w leczeniu nowotworów złośliwych u ludzi. Wyjątek stanowi działanie toksyczne na serce. Wpływ toksyczny na serce zaobserwowano jedynie u psów. Stwierdzono między innymi zaburzenia elektrofizjologiczne z występowaniem migotania komór, które prowadziło do zgonu. Uznano, że działanie kardiotoksyczne jest swoiste gatunkowo. Nie tylko występowało ono jedynie u psów, lecz ponadto dawki produktu o letalnym działaniu kardiotoksycznym u psów ($150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) były dobrze tolerowane u ludzi. Badania kliniczne na modelu neuronów czuciowych u szczurów wskazują na to, że ostre objawy zaburzeń czucia podczas podawania oksaliplatyny mogą obejmować interakcję z kanałami sodowymi zależnymi od potencjału błonowego.

W testach na komórkach ssaków stwierdzono, że oksaliplatyna ma działanie mutagenne i klastogenne. W badaniach na szczurach stwierdzono toksyczne działanie tego leku na zarodek i płód. Uważa się, że oksaliplatyna prawdopodobnie ma działanie rakotwórcze. Niemniej, nie przeprowadzono badań oceniających działanie rakotwórcze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Rozcieńczonego roztworu produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi lekami w tym samym worku do wlewu lub dodawać do przewodów do wlewu. Zgodnie z instrukcją użycia opisaną w punkcie 6.6, oksaliplatynę można podawać z kwasem folinowym (FA) przez łącznik w kształcie litery Y.

- NIE mieszać z produktami lub roztworami o odczynie zasadowym, w szczególności z 5-fluorouracylem (5-FU), produktami kwasu folinowego (FA) zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą i solami trometamolu w innych lekach. Leki lub roztwory o odczynie zasadowym wpływają negatywnie na stabilność oksaliplatyny (patrz punkt 6.6).
- NIE rozcieńczać roztworu oksaliplatyny z użyciem roztworu soli fizjologicznej lub innych roztworów zawierających jony chlorkowe (w tym chlorki wapnia, potasu lub sodu).
- NIE dodawać żadnych innych produktów do tego samego worka do wlewu albo przewodów do wlewu (patrz punkt 6.6 „Instrukcja dotycząca stosowania z kwasem folinowym (FA)”).
- NIE używać wyposażenia do wstrzykiwań zawierającego aluminium.

6.3 Okres ważności

3 lata

Roztwór po odtworzeniu w oryginalnej fiolce

Roztwór po odtworzeniu należy natychmiast rozcieńczyć.

Roztwór do wlewu

Po rozcieńczeniu odtworzonego roztworu w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy, wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 24 godziny od sporządzenia w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do wlewu należy podawać natychmiast.

W przypadku, gdyby roztwór nie był podany natychmiast, osoba podająca produkt jest odpowiedzialna za czas przechowywania i warunki przechowywania przed podaniem produktu. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, nawet jeśli roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach jałowych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt leczniczy w opakowaniu do sprzedaży

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przy przechowywaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 36 ml z bezbarwnego szkła (typ I) z korkiem chlorobutylovym zawiera oksaliplatynę w postaci proszku (50 mg).

Fiolka o pojemności 50 ml z bezbarwnego szkła (typ I) z korkiem chlorobutylovym zawiera oksaliplatynę w postaci proszku (100 mg).

Wielkość opakowania: 1 fiolka w pudełku tekturowym.

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 substancji potencjalnie toksycznych, należy zachować ostrożność podczas używania i przygotowywania roztworów oksaliplatyny.

Instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Używanie niniejszego środka cytotoksycznego przez osoby z personelu medycznego wymaga zachowania szczególnych środków ostrożności w celu zapewnienia bezpieczeństwa osoby używającej produkt oraz jej otoczenia.

Roztwory środków cytotoksycznych do wstrzykiwań lub wlewów mogą być przygotowywane jedynie przez odpowiednio przeszkolony personel, posiadający wiedzę o stosowanych produktach oraz w warunkach zapewniających właściwe podanie produktu. Konieczne jest zachowanie warunków zapewniających ochronę otoczenia, a szczególnie osób przygotowujących produkty cytotoksyczne. Wymaga to przygotowania specjalnego miejsca, przeznaczonego tylko do tego celu. Nie wolno w tym miejscu palić tytoniu, jeść, ani pić. Osoby przygotowujące leki cytotoksyczne muszą być zaopatrzone w odpowiednie środki ochrony

osobistej, w szczególności w fartuchy z długimi rękawami, maski ochronne, ochronne nakrycia głowy, okulary ochronne, jałowe rękawiczki jednorazowego użytku. Należy stosować odpowiednie nakrycia ochronne w obszarze roboczym, pojemniki i worki na odpady.

Należy zachować ostrożność podczas kontaktu z wydzielinami lub wymiocinami.

Kobiety w ciąży należy ostrzec, aby unikały kontaktu z produktami cytotoksycznymi.

Uszkodzone opakowania należy traktować z taką samą ostrożnością, jak zanieczyszczone odpady.

Zanieczyszczone odpady należy spalać po ich umieszczeniu w odpowiednio oznakowanych sztywnych pojemnikach. Patrz poniżej, podpunkt „Usuwanie pozostałości”.

W przypadku kontaktu ze skórą koncentratu oksaliplatyny lub rozcieńczonego roztworu do wlewu dożylnego, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast obficie zmyć wodą.

W przypadku kontaktu z błonami śluzowymi koncentratu oksaliplatyny lub rozcieńczonego roztworu do wlewu dożylnego, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast obficie przepłukać wodą.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące podawania leku

- NIE używać wyposażenia do wstrzykiwań zawierającego aluminium.
- NIE podawać nie rozcieńczonych roztworów.
- Jako rozcieńczalnik stosować tylko 5% (50 mg/ml) roztwór glukozy do wlewów. NIE rozcieńczać roztworu do podawania we wlewie z użyciem roztworu chlorku sodu lub roztworów zawierających chlorki.
- NIE dodawać żadnych innych produktów do tego samego worka do wlewu albo przewodów do wlewu.
- NIE mieszać z produktami lub roztworami o odczynie zasadowym, w szczególności z 5-fluorouracyłem (5-FU), produktami kwasu folinowego (FA) zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą i solami trometamolu w innych lekach. Leki lub roztwory o odczynie zasadowym wpływają negatywnie na stabilność oksaliplatyny.

Instrukcja dotycząca stosowania z kwasem folinowym (FA) (jako folinian wapnia lub folinian dwusodowy)

Oksaliplatynę w dawce 85 mg/m² pc. w postaci wlewu dożylnego 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 ponad 2 godziny do 6 godzin, przy zastosowaniu łącznika w kształcie litery Y umieszczonego bezpośrednio przed miejscem wlewu. Nie należy mieszać obydwu produktów leczniczych w tym samym worku do wlewu dożylnego. 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 stosować do rozcieńczania roztworów zasadowych, roztworu chlorku sodowego lub roztworów zawierających chlorki.

Instrukcja dotycząca stosowania z 5-fluorouracyłem (5-FU)

Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropirydyny, np. 5-fluorouracyłem (5-FU).

Po podaniu oksaliplatyny przewody do wlewu dożylnego należy przepłukać, a następnie podać 5-fluorouracyl (5-FU).

W celu uzyskania dodatkowych informacji o lekach stosowanych jednocześnie z oksaliplatyną, patrz odpowiednie charakterystyki produktów leczniczych.

- Nie należy stosować roztworu, który po odtworzeniu wykazuje cechy precypitacji. Roztwór taki należy zniszczyć, z zachowaniem wymagań przepisów dotyczących usuwania niebezpiecznych odpadów (patrz poniżej).

Odtworzenie roztworu

- Do odtworzenia roztworu należy użyć wody do wstrzykiwań lub 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy.
- Do fiolki 50 mg: dodać 10 ml rozpuszczalnika w celu uzyskania stężenia oksaliplatyny 5 mg/ml.
- Do fiolki 100 mg: dodać 20 ml rozpuszczalnika w celu uzyskania stężenia oksaliplatyny 5 mg/ml.

Przed użyciem należy obejrzeć roztwór. Należy stosować jedynie przezroczyste roztwory, bez jakichkolwiek cząstek.

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie pozostałości niezaużytego roztworu należy zniszczyć (patrz podpunkt „Usuwanie pozostałości” poniżej).

Rozcieńczenie do podania we wlewie dożylnym

Pobrać wymaganą ilość odtworzonego roztworu z fiolki(-ek), a następnie rozcieńczyć z użyciem 250 ml do 500 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy, w celu uzyskania stężenia roztworu oksaliplatyny pomiędzy nie mniej niż 0,2 mg/ml i 0,7 mg/ml. Zakres stężeń, dla których wykazano stabilność fizyko-chemiczną oksaliplatyny to 0,2 mg/ml do 2,0 mg/ml.

Podawać we wlewie dożylnym.

Po rozcieńczeniu w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy, wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do wlewu dożylnego należy podawać natychmiast. W przypadku, gdyby roztwór nie był podany natychmiast, osoba podająca produkt jest odpowiedzialna za czas przechowywania i warunki przechowywania przed podaniem produktu. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, nawet jeśli roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach jałowych.

Roztwór przed użyciem należy obejrzeć. Należy stosować jedynie przezroczyste roztwory, bez jakichkolwiek cząstek.

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie pozostałości niezaużytego roztworu należy zniszczyć (patrz podpunkt „Usuwanie pozostałości” poniżej).

NIGDY nie stosować roztworów chlorku sodu lub zawierających chlorki, zarówno do odtworzenia roztworu, jak i do jego rozcieńczenia.

Zgodność roztworu oksaliplatyny do wlewu była testowana z użyciem zestawów do podawania wlewów wykonanych z PCW.

Wlew dożylny

Przy podawaniu oksaliplatyny nie jest potrzebne nadmierne nawodnienie pacjenta.

Oksaliplatynę rozcieńcza się w 250 ml do 500 ml roztworu 5% (50 mg/ml) glukozy tak, aby stężenie oksaliplatyny było nie mniejsze niż 0,2 mg/ml. Roztwór podaje się w postaci wlewu dożylnego przez kaniulę wprowadzoną do żyły centralnej lub obwodowej, przez ponad 2 godziny do 6 godzin. Jeśli oksaliplatyna jest podawana z 5-fluorouracylem (5-FU), wlew oksaliplatyny zawsze należy podawać przed podaniem 5-fluorouracylu (5-FU).

Usuwanie pozostałości

Pozostałości produktu leczniczego, jak również wszystkie materiały, których użyto do sporządzenia, rozcieńczenia i podania produktu, należy zniszczyć zgodnie ze stosowanymi w szpitalu standardowymi procedurami dotyczącymi postępowania ze środkami cytotoksycznymi, z uwzględnieniem lokalnych przepisów w zakresie usuwania odpadów niebezpiecznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis France
1-13 Bd. Romain Rolland
75014 Paryż
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12205

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

14.04.2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO