

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eloxatin, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 5 mg oksaliplatyny (*Oxaliplatinum*).

10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg oksaliplatyny.

20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 100 mg oksaliplatyny.

40 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 200 mg oksaliplatyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Bezbarwny, przezroczysty płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana 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 produktów cytotoksycznych do wstrzykiwań muszą być przygotowywane przez odpowiednio przeszkolony, specjalistyczny personel, posiadający wiedzę o stosowanych produktach leczniczych, w warunkach zapewniających integralność produktu leczniczego, ochronę środowiska a w szczególności ochronę personelu przygotowującego produkty do użycia, zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w szpitalu. Wymaga to przygotowania miejsca przeznaczonego tylko do tego celu. Nie wolno w tym miejscu palić tytoniu, jeść ani pić.

Dawkowanie

DO STOSOWANIA WYŁĄCZNIE U OSÓB DOROSŁYCH

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym wynosi 85 mg/m² pc. podawana 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 do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Dawkowanie należy dostosować w zależności od tolerancji pacjenta na produkt leczniczy (patrz punkt 4.4).

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

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

Oksaliplatynę stosowano głównie według schematów leczenia opartych na skojarzeniu z ciągłą infuzją dożylną 5-fluorouracylu (5-FU). W schemacie leczenia co 2 tygodnie, 5-fluorouracyl (5-FU) podawano zarówno w bolusie, jak i w ciągłej infuzji dożylniej.

Specjalne grupy pacjentów

- Zaburzenia czynności nerek

Oksaliplatynę nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 5.2).

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, zalecana dawka oksaliplatyny wynosi 85 mg/m² pc. (patrz punkty 4.4 i 5.2).

- Niewydolność wątroby

W badaniu I fazy z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia, częstość występowania oraz nasilenie zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych było prawdopodobnie związane z progresją choroby i zaburzeniami wartości wyjściowych badań czynnościowych wątroby. W trakcie klinicznych badań rozwojowych nie dostosowywano specyficznie dawki u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby.

- Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65. lat nie obserwowano zwiększenia ciężkiej toksyczności podczas stosowania oksaliplatyny w monoterapii lub w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU). W związku z powyższym nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

- Dzieci i młodzież

Brak odpowiedniego 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 infuzji dożylniej.

Podawanie oksaliplatyny nie wymaga dodatkowego nawodnienia pacjenta.

Oksaliplatynę rozcieńczoną w 250 do 500 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy (tak aby uzyskać stężenie nie mniejsze niż 0,2 mg/ml), należy podawać w infuzji do żyły obwodowej lub centralnej przez ponad 2 do 6 godzin. Infuzja oksaliplatyny musi zawsze poprzedzać podanie 5-fluorouracylu (5-FU).

W przypadku wynaczynienia, należy natychmiast przerwać podawanie.

Instrukcja stosowania

Przed użyciem oksaliplatyny należy rozcieńczyć. Do rozcieńczenia koncentratu roztworu do infuzji należy używać wyłącznie 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Oksaliplatyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów z nadwrażliwością na oksaliplatynę w wywiadzie;
- u kobiet w okresie karmienia piersią;
- u pacjentów z zahamowaną czynnością szpiku kostnego przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia, wykazaną na podstawie wyjściowej liczby neutrofilów $< 2 \times 10^9/l$ i (lub) liczby płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$;
- u pacjentów z obwodową neuropatią czuciową z zaburzeniem czynnościowym przed pierwszym cyklem leczenia;
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Zaburzenia czynności nerek

Pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek należy ściśle obserwować w kierunku wystąpienia działań niepożądanych i dostosować dawkę produktu w zależności od występujących objawów działania toksycznego (patrz punkt 5.2).

Reakcje nadwrażliwości

Należy szczególnie nadzorować pacjentów z reakcją alergiczną na związki platyny w wywiadzie. W przypadku wystąpienia objawów reakcji anafilaktycznej, należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe. U tych pacjentów przeciwwskazane jest ponowne podanie oksaliplatyny. Po zastosowaniu wszystkich związków platyny zgłaszano alergiczne reakcje krzyżowe, czasami zakończone zgonem.

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

Objawy neurologiczne

Należy uważnie monitorować toksyczność neurologiczną oksaliplatyny szczególnie w przypadku jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych o swoistym działaniu neurotoksycznym. Każdorazowo przed kolejnym podaniem oksaliplatyny a następnie okresowo, należy przeprowadzać badanie neurologiczne.

U pacjentów, u których podczas infuzji lub kilka godzin po 2-godzinnej infuzji wystąpi ciężka dysestezja krtani i gardła (patrz punkt 4.8), kolejną infuzję oksaliplatyny należy podawać przez 6 godzin.

Neuropatia obwodowa

Jeśli wystąpią objawy neurologiczne (parestezja, dysestezja) należy dostosować dawkę oksaliplatyny, w zależności od czasu trwania i nasilenia tych objawów, zgodnie z poniższymi zaleceniami:

- Jeżeli objawy utrzymują się dłużej niż 7 dni i są uciążliwe, następną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (w leczeniu raka z przerzutami) lub do 75 mg/m² pc. (w leczeniu uzupełniającym).
- W przypadku utrzymywania się parestezji bez zaburzeń czynnościowych do następnego cyklu leczenia, kolejną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (w leczeniu raka z przerzutami) lub do 75 mg/m² pc. (w leczeniu uzupełniającym).
- Jeżeli parestezja z zaburzeniami czynnościowymi utrzymuje się do następnego cyklu leczenia, należy przerwać stosowanie oksaliplatyny.
- Jeśli po przerwaniu leczenia oksaliplatyną objawy ustępują, można rozważyć jej ponowne zastosowanie.

Należy poinformować pacjentów o możliwości utrzymywania się objawów obwodowej neuropatii czuciowej po zakończeniu leczenia. Umiejscowione parestezje o umiarkowanym nasileniu lub parestezje, które mogą zaburzać codzienne czynności pacjenta, mogą utrzymywać się do 3 lat po zaprzestaniu leczenia uzupełniającego.

Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS, ang. *Reversible Leukoencephalopathy Syndrome*)

Zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej leukoencefalopatii [RPLS, znanej także jako zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (PRES, ang. *Posterior Reversible Leukoencephalopathy Syndrome*)] u pacjentów otrzymujących oksaliplatynę w połączeniu z chemioterapią. RPLS jest rzadkim, odwracalnym, szybko zmieniającym się stanem neurologicznym, którego objawy mogą obejmować napady drgawek, nadciśnienie, ból głowy, stan splątania, ślepotę i inne zaburzenia widzenia i neurologiczne (patrz punkt 4.8). Rozpoznanie RPLS opiera się na potwierdzeniu za pomocą obrazowania mózgu, najlepiej za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego (MRI, ang. *Magnetic Resonance Imaging*).

Nudności, wymioty, biegunka, odwodnienie i zmiany hematologiczne

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy, którego objawami są nudności i wymioty, wymaga profilaktycznego i (lub) terapeutycznego podawania leków przeciwwymiotnych (patrz punkt 4.8).

Ciężka biegunka i (lub) wymioty mogą być przyczyną odwodnienia, porażennej niedrożności jelit, zaparcia, hipokaliemii, kwasicy metabolicznej i zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza jeśli oksaliplatyna jest stosowana w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU).

Jeśli wystąpi toksyczność hematologiczna (liczba neutrofilów $<1,5 \times 10^9/l$ lub płytek krwi $<50 \times 10^9/l$), należy odroczyć podanie następnego cyklu leczenia do czasu powrotu parametrów hematologicznych do akceptowalnych wartości. Przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym cyklem leczenia należy wykonać pełne badanie morfologiczne 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 mogli natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu podjęcia odpowiedniego leczenia.

W razie wystąpienia zapalenia błon śluzowych i (lub) zapalenia jamy ustnej, z neutropenią lub bez, należy opóźnić podanie kolejnego cyklu leczenia do czasu ustąpienia zapalenia błon śluzowych i (lub) zapalenia jamy ustnej do stopnia 1. lub mniejszego i (lub) do czasu gdy liczba neutrofilów wyniesie $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Stosując oksaliplatynę w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) [z kwasem folinowym (FA) lub bez], należy dostosować dawkę 5-fluorouracylu (5-FU) w zależności od występujących objawów toksyczności.

Jeśli wystąpi biegunka stopnia 4., neutropenia 3. do 4. stopnia (liczba neutrofilów $<1,0 \times 10^9/l$), małopłytkowość 3. do 4. stopnia (liczba płytek $<50 \times 10^9/l$) należy zmniejszyć dawkę oksaliplatyny z 85 do 65 mg/m² pc. (w leczeniu raka z przerzutami) lub do 75 mg/m² pc. (w leczeniu uzupełniającym), dodatkowo do jakiegokolwiek wymaganego zmniejszenia dawki 5-FU.

Płuca

W przypadku wystąpienia niewyjaśnionych objawów ze strony układu oddechowego, takich jak kaszel bez odkrztuszania, duszność, trzeszczenia lub nacieki w płucach widoczne w badaniu radiologicznym, należy przerwać podawanie oksaliplatyny do czasu przeprowadzenia dalszych badań płuc, które wykluczą chorobę śródmiąższową płuc lub zwłóknienie płuc (patrz punkt 4.8).

Wątroba

W przypadku nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub nadciśnienia wrotnego, które w sposób oczywisty nie są zależne od przerzutów do wątroby, należy rozważyć możliwość występowania bardzo rzadkich przypadków zaburzeń naczyń wątrobowych spowodowanych działaniem produktu leczniczego.

Ciąża

Stosowanie u kobiet w ciąży, patrz punkt 4.6.

Płodność

W badaniach nieklinicznych obserwowano działanie genotoksyczne oksaliplatyny. Dlatego mężczyźni leczeni oksaliplatyną nie powinni płodzić dzieci w trakcie i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia oraz przed rozpoczęciem leczenia powinni uzyskać poradę w sprawie przechowania swojego nasienia, ponieważ oksaliplatyna może powodować bezpłodność, która może być nieodwracalna.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę 85 mg/m² pc. oksaliplatyny bezpośrednio przed podaniem 5-fluorouracylu (5-FU), nie obserwowano zmian stopnia ekspozycji na 5-fluorouracyl (5-FU). W badaniach *in vitro* nie obserwowano znamienego wypierania oksaliplatyny związanej z białkami osocza krwi przez następujące produkty: erytromycyna, salicylany, granisetron, paklitaksel i walproinian sodu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dotychczas brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania oksaliplatyny u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach obserwowano 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 po odpowiedniej ocenie przez pacjentkę ryzyka dla płodu i za jej zgodą.

Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i po jego zakończeniu (przez 4 miesiące u kobiet i przez 6 miesięcy u mężczyzn).

Nie przeprowadzono badań nad przenikaniem oksaliplatyny do mleka ludzkiego. Karmienie piersią podczas leczenia oksaliplatyną jest przeciwwskazane.

Oksaliplatyna może powodować bezpłodność (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu oksaliplatyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże w trakcie leczenia oksaliplatyną zwiększa się ryzyko wystąpienia zawrotów głowy, nudności i wymiotów i innych objawów neurologicznych, które wpływają na chód i utrzymanie równowagi i mogą w niewielkim lub umiarkowanym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Nieprawidłowości widzenia, w szczególności utrata wzroku (przemijająca po zakończeniu leczenia), mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn przez pacjenta. Należy ostrzec pacjentów o potencjalnym wpływie takich objawów na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA), były zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia hematologiczne (neutropenia, małopłytkowość) oraz zaburzenia neurologiczne (ciężka i zależna od kumulacji dawki obwodowa neuropatia czuciowa). Ogólnie, te działania niepożądane występowały częściej i były bardziej nasilone podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA), niż w przypadku stosowania 5-fluorouracylu i kwasu folinowego (5-FU/FA) w monoterapii.

Częstość występowania działań niepożądanych podana w tabeli poniżej pochodzi z badań klinicznych dotyczących leczenia w fazie istniejących przerzutów i leczenia uzupełniającego (przeprowadzonych z udziałem odpowiednio 416 i 1108 pacjentów w grupie otrzymującej oksaliplatynę + 5-fluorouracyl (5-FU)/kwas folinowy (FA) oraz doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych podana w poniższej tabeli została zdefiniowana następująco: 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 ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Szczegółowe informacje 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)		

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	- Niedokrwistość - Neutropenia - Małopłytkowość - Leukopenia - Limfopenia	- Gorączka neutropeniczna		- Małopłytkowość immunoalergiczna - Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu nerwowego*	- Obwodowa neuropatia czuciowa - Zaburzenia czucia - Zaburzenia smaku - Ból głowy	- Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego - Zapalenie nerwów ruchowych - Odczyn oponowy		- Dyzartria - Zespół odwracalnej leukoencefalopatii (RPLS lub PRES)**(patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka		- Zapalenie spojówek - Zaburzenia widzenia		- Przemijające pogorszenie się ostrości widzenia - Zaburzenia pola widzenia - Zapalenie nerwu wzrokowego - Przemijająca utrata wzroku, odwracalna po zaprzestaniu leczenia
Zaburzenia ucha i błędnika			- Ototoksyczność	- Głuchota
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	- Dusznność - Kaszel - Krwawienie z nosa	- Czkawka - Zator tętnicy płucnej		- Śródmiąższowa choroba płuc, czasami prowadząca do zgonu - Zwłóknienie płuc**
Zaburzenia żołądka i jelit*	- Nudności - Biegunka - Wymioty - Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i (lub) zapalenie błon śluzowych - Ból brzucha - Zaparcie	- Niestrawność - Reflaks żołądkowo-przełykowy - Krwotok z żołądka i jelit - Krwotok z odbytnicy	- Niedrożność jelita - Zaczopowanie jelita	- Zapalenie okrężnicy, w tym biegunka wywołana przez <i>Clostridium difficile</i> - Zapalenie trzustki
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		- Krwiomocz - Bolesne, utrudnione oddawanie moczu - Zaburzenia częstości oddawania moczu		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	- Zaburzenia skóry - Łysienie	- Złuszczenie skóry (np. zespół dłoniowo-podeszwowy) - Wysypka z rumieniem - Wysypka - Nasilone pocenie się - Zaburzenia 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	- Jadłowstręt - Hiperglikemia - Hipokaliemia - Hipernatremia	- Odwodnienie	- Kwasica metaboliczna	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	- Zakażenie	- Zapalenie błony śluzowej nosa - Zakażenie górnych dróg oddechowych - Posocznica neutropeniczna		
Zaburzenia naczyniowe		- Krwotok - Nagłe zaczerwienie twarzy - Zakrzepica żył głębokich - Nadciśnienie		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	- Zmęczenie - 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.

+ Bardzo często: alergie i (lub) reakcje alergiczne, zwykle występujące podczas infuzji, czasami prowadzące do zgonu. Często reakcje alergiczne takie jak wysypka skórna, szczególnie pokrzywka, zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej nosa. Często reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, w tym skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie, uczucie bólu w klatce piersiowej i wstrząs anafilaktyczny.

++ Bardzo często gorączka, dreszcze (drżenia) spowodowane zakażeniem (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 powodować miejscowy ból i zapalenie, które może być ciężkie i prowadzić do powikłań, w tym martwicy zwłaszcza, jeśli oksaliplatyna jest podawana w infuzji do żyły obwodowej (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość występowania u pacjentów (%), według stopnia nasilenia

Oksaliplatyna/ 5-FU/FA 85 mg/m ² co 2 tygodnie	Leczenie przerzutów			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 neutropeniczna	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Doświadczenie 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/5-FU/FA 85 mg/m ² co 2 tygodnie	Leczenie przerzutów			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

Toksyczność na układ nerwowy ogranicza możliwą do zastosowania dawkę oksaliplatyny. Działanie to obejmuje czuciową neuropatię obwodową, która charakteryzuje się dysestezją i (lub) parestezją kończyn, ze skurczami mięśni lub bez, często wywoływanymi przez działanie zimna. Objawy te występują u nie więcej niż 95% leczonych pacjentów. Czas trwania tych objawów, które zwykle ustępują pomiędzy cyklami leczenia wydłuża się wraz z liczbą cykli leczenia.

Wystąpienie bólu i (lub) zaburzeń czynnościowych, w zależności od czasu trwania tych objawów, wskazuje na konieczność dostosowania dawki lub nawet przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynnościowe obejmują trudności w wykonywaniu delikatnych ruchów i są prawdopodobnie następstwem zaburzenia czucia. Ryzyko wystąpienia utrzymujących się objawów po skumulowanej dawce 850 mg/m² pc. (10 cykli) wynosi około 10%, a po skumulowanej dawce 1020 mg/m² pc. (12 cykli) - około 20%.

W większości przypadków neurologiczne objawy podmiotowe i przedmiotowe ulegają poprawie albo całkowicie ustępują po zaprzestaniu leczenia. W leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy, po 6 miesiącach od zakończenia leczenia, 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 zaburzać codzienne czynności pacjenta (0,5%).

Opisywano ostre objawy zaburzeń czucia (patrz punkt 5.3). Objawy występują w ciągu kilku godzin po podaniu produktu i często są wyzwalane przez działanie zimna. Zwykle mają postać przemijających parestezji, dysestezji i hipoestezji. Ostry zespół dysestezji gardła i krtani występuje u 1% do 2% pacjentów i charakteryzuje się subiektywnym odczuwaniem trudności w połykaniu lub duszności i (lub) uczuciem duszenia się, bez obiektywnych dowodów zaburzeń oddychania (bez sinicy lub hipoksji),

skurczu krtani lub skurczu oskrzeli (bez szorstkiego wysokiego świstu oddechowego lub rzężeń). Choć w takich przypadkach podawano leki przeciwhistaminowe i rozszerzające oskrzela, to jednak objawy ustępowały szybko, nawet przy braku leczenia. Wydłużenie czasu infuzji dożylnego pomaga zmniejszyć częstość występowania tego zespołu (patrz punkt 4.4). Sporadycznie obserwowano inne objawy, w tym skurcz szczęki i (lub) skurcze mięśni i (lub) mimowolne skurcze mięśni i (lub) drżenia mięśni i (lub) mioklonie, zaburzenia koordynacji i (lub) zaburzenia chodu i (lub) niezdarność i (lub) zaburzenia równowagi i (lub) uczucie ucisku, dyskomfort lub ból w krtani lub w klatce piersiowej. Ponadto, mogą wystąpić zaburzenia czynności nerwu czaszkowego, które mogą być związane z wyżej wymienionymi zaburzeniami, albo mogą wystąpić osobno jako 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 widzenia, zaburzenia pola widzenia.

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

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu o nieznaną częstość występowania Drgawki.

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość występowania u pacjentów (%), według stopnia nasilenia

Oksaliplatyna/5-FU/FA 85 mg/m ² co 2 tygodnie	Leczenie raka z przerzutami			Leczenie uzupełniające		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3.	Stopień 4.	Wszystkie stopnie	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 błony śluzowej i (lub) zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

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

Ciężka biegunka i (lub) wymioty mogą być przyczyną odwodnienia, porażennej niedrożności jelit, zaparcia, hipokaliemii, kwasicy metabolicznej i zaburzeń czynności nerek zwłaszcza, jeśli oksaliplatyna jest stosowana w skojarzeniu z 5-fluorouracyłem (5-FU) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zespół niedrożności zatok naczyniowych wątrobowy, znany jako zakrzepica żył wątrobowych (ang. *veno-occlusive disease of liver*), lub objawy patologiczne związane z takimi zaburzeniami wątroby, w tym plamica wątrobowa, przerost guzowaty regeneracyjny, zwłóknienie okołozatokowe. Objawem klinicznym może być nadciśnienie wrotne i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Ostra nefropatia cewkowo-śródmiąższowa, ostre śródmiąższowe zapalenie nerek i ostra niewydolność nerek.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny
Kod ATC: L01XA 03

Oksaliplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym, należącym do nowej grupy związków platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem (DACH) i grupą szczawianową. Oksaliplatyna jest pojedynczym enancjomerem, $(SP-4-2-)-[(1R,2R)\text{-cykloheksano-1,2-diamino-kN}, kN']$ [szczawiano(2-)- kO' , kO''] platyny.

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

In vitro i *in vivo* obserwowano synergistyczne działanie cytotoksyczne w skojarzeniu 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 i kwasem folinowym (5-FU/FA):

- W badaniu porównawczym III fazy (badanie EFC2962) oksaliplatynę stosowano jako lek pierwszego rzutu. 420 pacjentów w tym badaniu randomizowano do dwóch grup: jednej otrzymującej tylko 5-fluorouracyl i kwas folinowy (5-FU/FA) (LV5FU2, n=210) lub drugiej otrzymującej oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA) (FOLFOX4, n=210).
- W badaniu porównawczym III fazy (badanie EFC4584) z udziałem pacjentów uprzednio leczonych, 821 pacjentów opornych na leczenie irynotekaniem (CPT-11) + 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA) randomizowano do trzech grup badania: grupa otrzymująca tylko 5-fluorouracyl i kwas folinowy (5-FU/FA) (LV5FU2, n=275), grupa otrzymująca oksaliplatynę w monoterapii (n=275) lub oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA) (FOLFOX4, n=271).
- W niekontrolowanym badaniu II fazy (badanie EFC2964) z udziałem pacjentów opornych na leczenie samym 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA), którzy byli leczeni oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA) (FOLFOX4, n=57).

W dwóch badaniach klinicznych z randomizacją: EFC2962 (leczenie pierwszego rzutu) i EFC4584 (z udziałem pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni), stwierdzono znamienne większy wskaźnik odpowiedzi i dłuższy czas przeżycia bez progresji i (lub) dłuższy czas do progresji choroby w porównaniu z leczeniem tylko 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA).

W badaniu EFC4584 z udziałem pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w medianie ogólnego przeżycia pomiędzy grupą otrzymującą oksaliplatynę w skojarzeniu, w porównaniu z grupą otrzymującą 5-fluorouracyl i kwas foliowy (5-FU/FA).

Wskaźnik odpowiedzi na leczenie FOLFOX4 vs. 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 Ocena odpowiedzi co 8 tygodni	22 (16-27)	49 (42-56)	Nie dotyczy
	p = 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584 (oporni na CPT-11 + 5-FU/FA) Ocena odpowiedzi co 6 tygodni	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
	p <0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964 (oporni na 5-FU/FA) Ocena odpowiedzi co 12 tygodni	Nie dotyczy	23 (13-36)	Nie dotyczy

Mediana czasu przeżycia bez progresji (PFS, ang. *Progression Free Survival*)/mediana czasu do wystąpienia progresji (TTP, ang. *Time to Progression*) po zastosowaniu schematu FOLFOX4 vs. LV5FU2

progress (PFS), ang. Time to Progression) po zastosowaniu schematu FOLFOLX vs. LV5FU2			
Mediana PFS/TTP miesiące (95% przedział ufności) niezależna ocena radiologiczna, analiza 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/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/FA)	Nie dotyczy	5,1 (3,1-5,7)	Nie dotyczy

Mediana ogólnego przeżycia (OS, ang. Overall Survival) FOLFOX4 vs. LV5FU2

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/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/FA)	Nie dotyczy	10,8 (9,3-12,8)	Nie dotyczy

U pacjentów wcześniej leczonych (EFC4584) z objawami w momencie rozpoczęcia badania, odsetek odczuwających wyraźne zmniejszenie dolegliwości związanych z chorobą był większy w grupie otrzymującej oksaliplatynę w połączeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA) w porównaniu grupą, której podawano tylko 5-fluorouracyl i kwas folinowy (5FU/FA) (27,7% vs.14,6%, $p<0,0033$). U pacjentów wcześniej nieleczonych (EFC2962), nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy dwiema grupami, w odniesieniu do kryteriów oceny jakości życia. Niemniej, punktacja jakości życia była na ogół lepsza w grupie kontrolnej w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia i odczuwania bólu, natomiast gorsza w grupie otrzymującej oksaliplatynę w odniesieniu do nudności i wymiotów.

W leczeniu uzupełniającym, w badaniu porównawczym III fazy MOSAIC (EFC3313) 2246 pacjentów (899 z guzem w stadium II/Duke B2 i 1347 z guzem w stadium III/Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego raka okrężnicy randomizowano do grupy otrzymującej tylko 5-FU/FA (LV5FU2; $n=1123$; B2/C = 448/675) lub oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU/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 leczona	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 znaną korzyść w zakresie 3-letniego przeżycia bez objawów choroby w grupie pacjentów otrzymujących oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4), w porównaniu do grupy otrzymującej jedynie 5-FU/FA (LV5FU2).

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

Stopień zaawansowania	Stopień II (Duke B2)		Stopień III (Duke C)	
Grupa leczona	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)]

Podczas analizy 3-letniego przeżycia bez objawów choroby, co stanowiło podstawowy punkt końcowy w badaniu MOSAIC, 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 statystycznie znamienna (współczynnik ryzyka = 0,90).

Dane dla FOLFOX 4 i LV5FU2 wynosiły odpowiednio 92,2% w porównaniu z 92,4% w podgrupie w stadium II (Duke B2) (współczynnik ryzyka = 1,01) i 80,4% w porównaniu z 78,1% w podgrupie w stadium III (Duke C) (współczynnik ryzyka = 0,87).

Oksaliplatyna w monoterapii była oceniana w populacji dzieci i młodzieży w dwóch badaniach I fazy (69 pacjentów) i dwóch badaniach II fazy (166 pacjentów). Ogółem leczono 235 pacjentów z tej grupy (w wieku od 7 miesięcy do 22 lat) z guzami litymi. Skuteczność oksaliplatyny w monoterapii stosowanej w leczeniu populacji dzieci i młodzieży nie została ustalona. Włączenie większej liczby pacjentów do obu 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 niezwiązanych, czynnych i nieaktywnych odmian platyny, po 2-godzinnej infuzji oksaliplatyny w dawce 130 mg/m² pc., podawanej co trzy tygodnie przez 1 do 5 cykli, oraz oksaliplatyny w dawce 85 mg/m² pc. podawanej co dwa tygodnie przez 1 do 3 cykli, przedstawia poniższa tabela:

Zestawienie szacunkowych parametrów farmakokinetycznych platyny w ultrafiltracie 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./ml	AUC μg•godz./ml	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} oznaczano w 3. cyklu (85 mg/m² pc.) lub w 5. cyklu (130 mg/m² pc.).

Średnie wartości AUC, V_{ss}, i CL oznaczano w 1. cyklu.

Wartości C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} i CL oznaczano metodą analizy nie-kompartmentowej.

$t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2\gamma}$ oznaczano metodą analizy kompartmentowej (łącznie cykle 1-3).

Pod koniec 2-godzinnej infuzji, 15% podanej platyny znajduje się w krążeniu układowym, zaś pozostałe 85% jest szybko rozmieszczane w tkankach lub wydalone w moczu. Nieodwracalne wiązanie się z krwinkami czerwonymi i osoczem krwi powoduje, że okresy półtrwania w tych macierzach są zbliżone do naturalnego obrotu krwinek czerwonych i albumin w osoczu. Nie obserwowano kumulacji w ultrafiltracie osocza po stosowaniu dawki 85 mg/m² pc. co 2 tygodnie lub 130 mg/m² pc. co 3 tygodnie i stan równowagi uzyskiwano w tej macierzy po pierwszym cyklu. Zmienność wewnątrz- i międzyosobnicza jest na ogół mała.

Uważa się, że biotransformacja *in vitro* jest wynikiem rozkładu bez udziału enzymów. Brak dowodów, że układ cytochromu P450 uczestniczy w metabolizmie pierścienia diaminocykloheksanu (DACH). Oksaliplatyna w znacznym stopniu ulega biotransformacji w organizmie pacjenta i na zakończenie 2-godzinnej infuzji, 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 dowidziano-diaminocykloheksanowe pochodne platyny oraz liczne nieaktywne związki sprzężone.

Platyna jest zasadniczo wydalana z moczem, z klirensiem głównie po 48 godzinach od podania. Do 5. dnia około 54% całkowitej dawki było wykrywane w moczu, a < 3% w kale.

Wpływ zaburzeń czynności nerek na dyspozycję oksaliplatyny badano u pacjentów z różnymi stopniami zaburzeń czynności nerek. Oksaliplatynę w dawce 85 mg/m² pc. podawano grupie kontrolnej z prawidłową czynnością nerek ($CL_{cr} > 80$ ml/min, n=12) i pacjentom z łagodnymi ($CL_{cr} = 50$ do 80 ml/min, n=13) i umiarkowanymi ($CL_{cr} = 30$ do 49 ml/min, n=11) zaburzeniami czynności nerek oraz w dawce 65 mg/m² pc. pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} < 30$ ml/min, n=5). Mediana ekspozycji wynosiła odpowiednio 9, 4, 6 i 3 cykle a dane dotyczące PK w 1. cyklu uzyskano odpowiednio u 11, 13, 10 i 4 pacjentów. Zaobserwowano zwiększenie AUC platyny w ultrafiltracie osocza (PUF, ang. *plasma ultrafiltrate*), stosunku dawka/AUC oraz zmniejszenie całkowitego i nerkowego klirensu kreatyniny oraz objętości dystrybucji w stanie równowagi (V_{ss}) z nasileniem zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza w (małej) grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek: oszacowane punkty (90% CI) średnich oszacowanych współczynników na podstawie stopnia czynności nerek versus prawidłowa czynność nerek dla stosunku dawka/AUC wynosiły 1,36 (1,08; 1,71), 2,34 (1,82; 3,01), i 4,81 (3,49; 6,64), odpowiednio u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Wydalenie oksaliplatyny jest znamienne skorelowane z klirensiem kreatyniny. Klirens całkowity platyny w PUF u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wynosił odpowiednio 0,74 (0,59; 0,92), 0,43 (0,33; 0,55); i 0,21 (0,15; 0,29) a V_{ss} wynosiła odpowiednio 0,52 (0,41; 0,65), 0,73 (0,59; 0,91); 0,27 (0,20; 0,36).

Klirens nerkowy platyny w PUF był zmniejszony u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek o 30%, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek o 65% i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek o 84%, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Zaobserwowano zwiększenie okresu półtrwania beta platyny w PUF ze zwiększeniem stopnia zaburzeń czynności nerek, głównie w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Pomimo małej liczby pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, dane te dotyczą pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i należy je brać pod uwagę w przypadku przepisywania oksaliplatyny pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Narządy docelowe zidentyfikowane w badaniach przedklinicznych u zwierząt [myszy, szczury, psy i (lub) małpy] po zastosowaniu jednorazowych i wielokrotnych dawek obejmowały szpik kostny, przewód pokarmowy, nerki, jądra, układ nerwowy i serce. Obserwowane u zwierząt działanie toksyczne na narządy docelowe było zgodne z działaniem wywoływanym przez inne produkty zawierające platynę i

uszkadzające DNA, produkty cytotoksyczne stosowane w leczeniu nowotworów u ludzi, z wyjątkiem działania toksycznego na serce. Wpływ toksyczny na serce zaobserwowano jedynie u psów. Stwierdzono między innymi zaburzenia elektrofizjologiczne z migotaniem komór, które prowadziły do zgonu. Uważa się, że kardiotoxyczność jest swoista dla psów, nie tylko dlatego, że występowała jedynie u psów, ale także dlatego, że dawki powodujące śmiertelność kardiotoxyczną u psów ($150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) były dobrze tolerowane przez 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 badaniach systemowych u ssaków oksaliplatyna wykazywała działanie mutagenne i klastogenne oraz toksyczne na zarodki i płody szczurów. Uważa się, że oksaliplatyna ma prawdopodobnie działanie rakotwórcze, aczkolwiek nie przeprowadzono badań rakotwórczości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Rozcieńczonego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi lekami w tym samym worku do infuzji lub przewodzie do infuzji. Zgodnie z instrukcją dotyczącą stosowania opisaną w punkcie 6.6, oksaliplatynę można podawać jednocześnie 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. Produkty lecznicze 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 mieszać z innymi produktami leczniczymi w tym samym worku do infuzji lub przewodzie do infuzji (patrz punkt 6.6 „Instrukcja dotycząca stosowania z kwasem folinowym (FA)”).
- NIE używać sprzętu do wstrzykiwań zawierającego aluminium.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po rozcieńczeniu w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy, wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C i przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji należy podawać natychmiast. Jeśli roztwór nie jest podany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed podaniem. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach jałowych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml koncentratu w fiolce z bezbarwnego szkła (typ I) z korkiem bromobutylovym.

20 ml koncentratu w fiolce z bezbarwnego szkła (typ I) z korkiem bromobutylovym.

40 ml koncentratu w fiolce z bezbarwnego szkła (typ I) z korkiem bromobutylovym.

Wielkość opakowania: 1 fiołka w blistrze, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych związków, należy zachować ostrożność podczas postępowania z oksaliplatyną i przygotowania jej roztworów.

Instrukcja postępowania z produktem.

Postępowanie z tą substancją cytotoksyczną wymaga od personelu medycznego zachowania szczególnych środków ostrożności w celu ochrony pracownika i otoczenia.

Roztwory substancji cytotoksycznych do wstrzykiwań muszą być przygotowywane przez odpowiednio przeszkolony, specjalistyczny personel posiadający wiedzę o stosowanych produktach, w warunkach zapewniających integralność produktu, ochronę środowiska a w szczególności ochronę personelu przygotowującego produkty do użycia, zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w szpitalu. Wymaga to przygotowania miejsca przeznaczonego tylko do tego celu. Nie wolno w tym miejscu palić tytoniu, jeść, ani pić.

Personel należy wyposażyć w sprzęt niezbędny do postępowania z produktem, w szczególności w fartuchy z długimi rękawami, maski ochronne, nakrycia głowy, okulary ochronne, jałowe rękawiczki jednorazowego użytku, ochronne przykrycia stanowiska roboczego, pojemniki i zbiorcze worki na odpady.

Należy zachować ostrożność podczas kontaktu z odchodami lub wymiocinami.

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

Uszkodzone opakowania należy traktować z taką samą ostrożnością jak skażone odpady.

Skażone odpady należy spalić po umieszczeniu w odpowiednio oznakowanych, sztywnych pojemnikach.

Patrz poniżej punkt „Usuwanie pozostałości”.

Jeśli dojdzie do kontaktu ze skórą koncentratu oksaliplatyny lub roztworu do infuzji, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast dokładnie umyć wodą.

Jeśli dojdzie do kontaktu z błonami śluzowymi koncentratu oksaliplatyny lub roztworu do infuzji, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast dokładnie przepłukać wodą.

Specjalne środki ostrożności dotyczące podawania produktu

-NIE używać sprzętu do wstrzykiwań zawierającego aluminium.

-NIE podawać nierozcieńczonego produktu.

-Jako rozcieńczalnik stosować tylko 5% (50 mg/ml) roztwór glukozy do infuzji. NIE używać do rozcieńczania roztworów chlorku sodu lub roztworów zawierających chlorki.

-NIE mieszać z innymi produktami leczniczymi w tym samym worku do infuzji lub przewodzie do infuzji.

-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 innych produktów. Produkty lecznicze lub roztwory o odczynie zasadowym wpływają negatywnie na stabilność oksaliplatyny.

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

Oksaliplatynę w dawce 85 mg/m² pc. w infuzji dożylniej w 250 ml do 500 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy podaje się w tym samym czasie co infuzja dożylna 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 infuzji. Nie należy mieszać obydwu produktów leczniczych w tym samym worku do infuzji dożylniej. 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 z użyciem roztworów zasadowych, roztworu chlorku sodu lub roztworów zawierających chlorki.

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

Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropirymidyny, np. 5-fluorouracyłem (5-FU). Po podaniu oksaliplatyny przewody do infuzji dożylniej należy przepłukać, a następnie podać 5-fluorouracyl (5-FU).

Dodatkowe informacje o produktach leczniczych stosowanych jednocześnie z oksaliplatyną, patrz odpowiednie charakterystyki produktów leczniczych.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

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

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki koncentratu należy usunąć (patrz podpunkt „Usuwanie pozostałości” poniżej).

Rozcieńczenie do infuzji dożylniej

Z fiołki(-ek) należy pobrać potrzebną ilość koncentratu, 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 w infuzji dożylniej.

Po rozcieńczeniu w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy, wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 48 godzin w temperaturze od +2°C do +8°C i przez 24 godziny w temperaturze +25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji należy podawać natychmiast. Jeśli roztwór nie jest podany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed podaniem. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach jałowych (okres przechowywania nie powinien przekraczać 48 godzin).

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

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu do infuzji należy usunąć (patrz punkt „Usuwanie pozostałości” poniżej).

NIGDY nie stosować do rozcieńczania roztworów chlorku sodu lub zawierających chlorki.

Zgodność roztworu oksaliplatyny do infuzji była badana z użyciem reprezentatywnych zestawów do podawania wykonanych z PVC.

Infuzja roztworu

Podanie oksaliplatyny nie wymaga wstępnego nawodnienia pacjenta.

Oksaliplatynę rozcieńczoną w 250 ml do 500 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy (tak, aby stężenie oksaliplatyny było nie mniejsze niż 0,2 mg/ml), należy podawać przez ponad 2 do 6 godzin w postaci infuzji do żyły obwodowej lub żyły centralnej. Jeśli oksaliplatyna jest podawana z 5-fluorouracylem (5-FU), infuzja oksaliplatyny musi poprzedzać podanie 5-fluorouracylu (5-FU).

Usuwanie pozostałości

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego, jak również wszystkie materiały użyte do jego rozcieńczenia i podania, należy zniszczyć zgodnie ze stosowanymi w szpitalu standardowymi procedurami dotyczącymi postępowania z substancjami 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

12203

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

14.04.2006/21.04.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Maj 2011