

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oksaliplatyna medac 5 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg, 100 mg lub 150 mg oksaliplatyny (*Oxaliplatinum*).

Jeden ml roztworzonego stężonego roztworu zawiera 5 mg oksaliplatyny.

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.

Fiolka 150 mg: każda fiolka zawiera 150 mg oksaliplatyny do odtworzenia w 30 ml rozpuszczalnika.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub białawy proszek

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- Leczeniu wspomagającym III stadium (stopień Duke C) raka okrężnicy po całkowitej resekcji pierwotnego guza
- Leczeniu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

TYLKO DLA DOROSŁYCH

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu wspomagającym wynosi 85 mg/m² pc. podawana dożylnie w dawkach powtarzanych co dwa tygodnie przez 12 cykli (6 miesięcy).

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami wynosi 85 mg/m² pc. podawana dożylnie w dawkach powtarzanych co dwa tygodnie.

Dawkowanie powinno być dostosowane do tolerancji pacjenta (patrz punkt 4.4).

Oksaliplatyna powinna być zawsze podawana przed podaniem fluoropirymidyn.

Oksaliplatyna podawana jest w postaci infuzji dożylniej trwającej 2 do 6 godzin, w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy w celu uzyskania stężenia w zakresie od 0,2 mg/ml do 0,70 mg/ml. Stężenie 0,70 mg/ml jest najwyższym stężeniem stosowanym praktyce klinicznej w celu uzyskania dawki 85 mg/m² pc.

Oksaliplatyna była głównie stosowana w połączeniu ze schematami leczenia opartymi na ciągłej infuzji 5-fluorouracylu. W przypadku dwutygodniowego cyklu leczenia, stosowano schematy stosowania 5-fluorouracylu obejmujące podawanie leku w bolusie i wlewie ciągłym.

Specjalne populacje

- Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek:

Oksaliplatyna nie była badana u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3). U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek leczenie może być rozpoczęte od normalnej zalecanej dawki (patrz punkt 4.4). Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek.

- Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby:

W badaniach I fazy, do których włączono pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, częstość i nasilenie występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych zależy od stopnia zaawansowania choroby i nieprawidłowości wyników testów czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem leczenia. Podczas badań klinicznych nie stosowano specjalnego dostosowania dawki u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynnościowych wątroby.

- Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano wzrostu ciężkiej toksyczności, gdy oksaliplatyna była stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z 5-fluorouracylem u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. W związku z tym u pacjentów w podeszłym wieku nie ma potrzeby specjalnego dostosowania dawki

Sposób podawania

Oksaliplatyna podawana jest w postaci wlewu dożylnego.

Podawanie oksaliplatyny nie powoduje konieczności dodatkowego nawodnienia pacjenta.

Oksaliplatyna rozcieńczona w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy do stężenia nie mniejszego niż 0,2 mg/ml musi być podana we wlewie przez dożycie centralne lub do żyły obwodowej w ciągu 2 do 6 godzin. Podanie oksaliplatyny musi zawsze poprzedzać wlew 5-fluorouracylu.

W przypadku wynaczynienia podawanie leku musi być natychmiast przerwane.

Przygotowywanie roztworów produktów cytotoksycznych do wstrzykiwań musi być wykonywane przez specjalnie przeszkolony personel z wiedzą na temat przygotowywanego produktu leczniczego, w warunkach zapewniających: integralność produktu leczniczego, ochronę środowiska, a w szczególności ochronę osób zajmujących się produktem zgodnie z procedurami obowiązującymi w szpitalu. Wymaga to wydzielenia powierzchni przeznaczonej wyłącznie do tych czynności. W pomieszczeniach tych zabrania się palenia papierosów, picia napojów i spożywania posiłków.

Instrukcja przygotowania

Patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Karmienie piersią
- Mielosupresja przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia, z liczbą neutrofilów $< 2 \times 10^9/l$ i (lub) liczbą płytek $< 100 \times 10^9/l$
- Obwodowa neuropatia czuciowa z upośledzeniem czynnościowym przed pierwszym cyklem leczenia
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Oksaliplatyna powinna być stosowana wyłącznie w specjalistycznych oddziałach onkologicznych, i powinna być podawana pod nadzorem doświadczonego onkologa.

Z uwagi na ograniczone informacje na temat bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, podanie leku powinno być poprzedzone przez właściwe rozważenie zagrożeń i korzyści dla konkretnego pacjenta. W takiej sytuacji czynność nerek powinna być dokładnie kontrolowana, a dawka dostosowana w zależności od toksyczności.

Pacjenci z nadwrażliwością na związki platyny w wywiadzie powinni być obserwowani pod kątem objawów alergicznych. W przypadku reakcji typu anafilaktycznego na oksaliplatynę, infuzja powinna być natychmiast przerwana, i należy wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe. Powtórne podanie oksaliplatyny jest przeciwwskazane.

W przypadku wynaczynienia wlew dożylny oksaliplatyny musi być natychmiast przerwany, i powinno być wdrożone odpowiednie miejscowe leczenie objawowe.

Należy starannie monitorować pacjenta pod kątem neurologicznej toksyczności oksaliplatyny, zwłaszcza w przypadku podawania z innymi lekami o swoistej toksyczności neurologicznej. Przed każdym podaniem leku, i okresowo po jego podaniu powinno być przeprowadzone badanie neurologiczne. W przypadku pacjentów, u których dojdzie do ostrej dysestezji gardła i krtani (patrz punkt 4.8), podczas lub w ciągu kilku godzin po 2-godzinym wlewie, następny wlew oksaliplatyny powinien być podawany przez 6 godzin.

Jeżeli wystąpią objawy neurologiczne (parestezje, dysestezje), należy zastosować jeden z poniższych schematów dostosowania dawki w zależności od czasu trwania i nasilenia objawów:

- Jeżeli objawy trwają dłużej niż siedem dni i są dokuczliwe, następna dawka oksaliplatyny powinna być zmniejszona z 85 do 65 mg/m² (leczenie przerzutów) lub 75 mg/m² (leczenie wspomagające).
- Jeżeli parestezja bez upośledzenia czynnościowego utrzymuje się do następnego cyklu leczenia, następna dawka oksaliplatyny powinna być zmniejszona z 85 do 65 mg/m² (leczenie przerzutów) lub 75 mg/m² (leczenie wspomagające).
- Jeżeli parestezja z upośledzeniem czynnościowym utrzymuje się do następnego cyklu leczenia, podawanie oksaliplatyny powinno być przerwane.
- Jeżeli objawy te ustąpią po przerwaniu leczenia oksaliplatyną, można rozważyć wznowienie terapii.

Należy poinformować pacjentów o możliwości utrzymywania się objawów obwodowej neuropatii czuciowej po zakończeniu leczenia. Ograniczone umiarkowane parestezje lub parestezje, które mogą zaburzać czynności pacjenta mogą występować do 3 lat od zakończenia leczenia wspomagającego.

Toksyczność żołądkowo-jelitowa, objawiająca się nudnościami i wymiotami, uzasadnia profilaktyczne i (lub) terapeutyczne zastosowanie leczenia przeciwwymiotnego (patrz punkt 4.8.)

Ciężka biegunka i (lub) wymioty mogą spowodować odwodnienie, porażenną niedrożność jelita, niedrożność jelit, hipokaliemię, kwasicę metaboliczną i niewydolność nerek, zwłaszcza w przypadku połączenia oksaliplatyny z 5-fluorouracylem. Donoszono o pojedynczych przypadkach zapalenia trzustki.

Jeżeli wystąpią objawy toksyczności ze strony układu krwiotwórczego (liczba neutrofilów $< 1,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek $< 50 \times 10^9/l$), podanie następnego cyklu leczenia powinno być odłożone do czasu powrotu parametrów hematologicznych do dopuszczalnych wartości. Przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym cyklem leczenia powinna być wykonana morfologia krwi z rozmazem. Pacjenci muszą być dokładnie poinformowani o ryzyku wystąpienia biegunki i (lub) wymiotów, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej oraz neutropenii w następstwie zastosowania oksaliplatyny i 5-fluorouracylu, tak aby mogli natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu uzyskania właściwej opieki. Jeżeli wystąpi zapalenie błony śluzowej jamy ustnej z neutropenią lub bez, następny cykl leczenia powinien być odłożony do czasu wyleczenia zapalenia do stopnia 1. lub mniej i (lub) do czasu aż liczba neutrofilów osiągnie $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

W przypadku oksaliplatyny stosowanej w połączeniu z 5-fluorouracylem (z kwasem folinowym lub bez) należy dostosować dawki zależnie od toksyczności związanej z podawaniem 5-fluorouracylu.

Jeżeli wystąpi biegunka stopnia 4., neutropenia stopnia 3.-4. (liczba neutrofilów $< 1,0 \times 10^9/l$), trombocytopenia stopnia 3.-4. (liczba płytek $< 50 \times 10^9/l$), dawka oksaliplatyny powinna być zmniejszona z $85 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ do $65 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ (leczenie przerzutów) lub do $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ (leczenie wspomagające), oprócz wymaganego zmniejszenia dawki 5-fluorouracylu.

W przypadku potwierdzenia w badaniach zaburzeń czynności wątroby lub nadciśnienia wrotnego, które niekoniecznie wynikają z przerzutów nowotworowych do wątroby, należy brać pod uwagę, w bardzo rzadkich przypadkach, możliwość rozwoju zaburzeń czynności naczyń wątrobowych wyniku zastosowanego leczenia.

W przypadku wystąpienia niewyjaśnionych objawów ze strony układu oddechowego, jak kaszel bez odkrztuszania, duszność, trzeszczenia w płucach lub nacieki płucne widoczne w badaniu RTG, podawanie oksaliplatyny powinno być przerwane do czasu, aż dalsze badania wykluczą śródmiąższową chorobę płuc (patrz punkt 4.8)

Stosowanie w okresie ciąży – patrz punkt 4.6.

W badaniach nieklinicznych obserwowano działanie genotoksyczne oksaliplatyny. Z tego względu należy pouczyć mężczyzn leczonych oksaliplatyną o konieczności stosowania przez nich metod zapobiegających zapłodnieniu w czasie leczenia i do 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Zaleca się przechowywanie nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na to, że oksaliplatyna może powodować nieodwracalną bezpłodność. Kobiety nie powinny być w ciąży w czasie leczenia oksaliplatyną oraz powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6). Należy stosować odpowiednie środki zapobiegania ciąży w trakcie leczenia oraz 4 miesiące po zakończeniu terapii w przypadku kobiet i 6 miesięcy w przypadku mężczyzn.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

U pacjentów otrzymujących pojedynczą dawkę 85 mg/m^2 pc. oksaliplatyny bezpośrednio przed podaniem 5-fluorouracylu, nie zaobserwowano zmian w reakcji na leczenie 5-fluorouracylem.

W badaniach *in vitro* nie zaobserwowano znaczącej zmiany w zakresie wiązania oksaliplatyny z białkami osocza w przypadku stosowania z następującymi lekami: erytromycyna, salicylany, granisetron, paklitaksel i walproinian sodu.

4.6 Ciąża i laktacja

Aktualnie nie ma dostępnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania oksaliplatyny u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ na rozrodczość. W związku z tym oksaliplatyna nie jest zalecana do stosowania w okresie ciąży, oraz u kobiet mogących zajść w ciążę, które nie stosują odpowiednich metod antykoncepcji. Zastosowanie oksaliplatyny powinno być poprzedzone dokładnym rozważeniem zagrożenia dla pacjentki i płodu oraz wyrażeniem zgody przez pacjentkę.

Należy stosować odpowiednią antykoncepcję w trakcie leczenia oraz 4 miesiące dla kobiet i 6 miesięcy u mężczyzn po zakończeniu terapii.

Nie przeprowadzono badań nad przenikaniem leku do mleka matki. Podczas leczenia oksaliplatyną karmienie piersią jest przeciwwskazane.

Oksaliplatyna może powodować bezpłodność (patrz punkt 4.4).

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

Nie przeprowadzono badań wpływu terapii oksaliplatyną na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże stosowanie oksaliplatyny związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zawrotów głowy, nudności i wymiotów, a także innych objawów neurologicznych wpływających na sposób chodzenia i utrzymanie równowagi, co może mieć w stopniu łagodnym lub średnim wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane związane z oksaliplatyną w połączeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (5-FU/FA) to objawy żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błony śluzowej), hematologiczne (neutropenia, trombocytopenia) oraz neurologiczne (obwodowa neuropatia czuciowa, ostra i kumulacyjna związana z dawką). Generalnie, wymienione działania niepożądane są częstsze i cięższe w przypadku oksaliplatyny podawanej w kombinacji z 5-FU/FA, niż w przypadku samego 5-FU/FA.

Częstości występowania podane w poniższej tabeli pochodzą z badań klinicznych nad zastosowaniem oksaliplatyny w połączeniu z 5-FU/FA w leczeniu przerzutów i leczeniu wspomagającym, obejmujących odpowiednio 416 i 1108 pacjentów, oraz z doświadczeń po wprowadzeniu leku do obrotu.

Częstości występowania podane w poniższej tabeli określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($> 1/10$) często ($> 1/100, \leq 1/10$), niezbyt często ($> 1/1000, \leq 1/100$), rzadko ($> 1/10\ 000, \leq 1/1000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$) w tym pojedyncze przypadki.

Dalsze informacje podane są poniżej tabeli.

Tabela 1: Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie	Goraczka neutropeniczna/sepsa neutropeniczna (tzn. neutropenia stopnia 3., 4. i udokumentowana infekcja)* Nieżyt błony śluzowej nosa i zakażenie górnych dróg oddechowych			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Anemia, neutropenia, trombocytopenia* Leukopenia, limfopenia *			Trombocytopenia immunologiczna, niedokrwistość hemolityczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergia, reakcje alergiczne ²				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Anoreksja Glikemia Hipokaliemia Natriemia	Odwodnienie	Kwasica metaboliczna		
Zaburzenia psychiczne		Depresja Bezsenna	Nerwowość		
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa, ból głowy Zaburzenia czucia	Zawroty głowy, zapalenie nerwów ruchowych, odczyn oponowy		Zaburzenia mowy	
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek, złe widzenie		Przemijające zmniejszenie ostrości wzroku, zaburzenia pola widzenia, zapalenie nerwu wzrokowego	

Zaburzenia ucha i błędnika			Ototoksyczność	Głuchota	
Zaburzenia naczyniowe	Krwawienie z nosa	Krwotok, zakrzepowe zapalenie żył głębokich, zatorowość płucna, krwotok z odbyticy uderzenia krwi do głowy			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel	Ból w klatce piersiowej, czkawka		Śródmiąższowa choroba płuc, zwłóknienie płuc**	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej/błon śluzowych, ból jamy brzusznej, zaparcie	Niestrawność, refluks żołądkowo-jelitowy,	Niedrożność jelit, zaparcia	Zapalenie jelita grubego obejmujące biegunkę wywołaną przez <i>Clostridium difficile</i>	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, wzrost stężenia bilirubiny, wzrost stężenia LDH, hipokaliemia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT)				Objawy niedrożności naczyń wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zaburzenia skóry, łysienie	Złuszczenie się skóry (tzw. Zespół dłoniowo-podeszwowy), wysypka rumieniowata, wysypka, wzrost potliwości, zaburzenia paznokci			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Bóle stawów Bóle kości			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Bolesne/trudne oddawanie moczu nieprawidłowa częstość mikcji,			Ostra nefropatia cewkowo-śródmiąższowa

		zwiększenie stężenia kreatyniny, krwimocz			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka ³ , zmęczenie, osłabienie, ból, reakcja w miejscu wstrzyknięcia ¹	Zmniejszenie masy ciała (leczenie przerzutów)			

¹Wynaczynienie może spowodować miejscowy ból i odczyn zapalny, który może być ciężki i prowadzić do powikłań, szczególnie gdy oksaliplatyna jest podawana przez żyłę obwodową (patrz punkt 4.4).

²Często reakcje alergiczne takie jak wysypka skórna (szczególnie pokrzywka), zapalenie spojówek i katar. Często reakcje anafilaktyczne obejmujące skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie i wstrząs anafilaktyczny.

³Bardzo często gorączka, albo o podłożu zakaźnym (z gorączką neutropeniczną lub bez) albo sama gorączka o podłożu immunologicznym

* patrz szczegóły podane poniżej.

**patrz punkt 4.4.

Toksyczność hematologiczna

Tabela 2: Częstość występowania według pacjentów (%), według stopni

Oksaliplatyna i 5-FU/FA 85 mg/m ² co 2 tygodnie	Leczenie przerzutów			Leczenie wspomagające		
	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
Trombocytopenia	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

Toksyczność żołądkowo-jelitowa

Tabela 3: Częstość występowania według pacjentów (%), według stopni

Oksaliplatyna i 5-FU/FA 85 mg/m ² co 2 tygodnie	Leczenie przerzutów			Leczenie wspomagające		
	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 błon śluzowych/jamy ustnej	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Wskazane jest profilaktyczne i (lub) terapeutyczne zastosowanie leku przeciwwymiotnego.

Ciężka biegunka/wymioty mogą spowodować odwodnienie, porażenną niedrożność jelita, niedrożność jelit, hipokaliemię, kwasicę metaboliczną i niewydolność nerek, zwłaszcza w przypadku połączenia oksaliplatyny z 5-fluorouracylem. (patrz punkt 4.4). Donoszono o pojedynczych przypadkach zapalenia trzustki.

Układ nerwowy:

Dawka oksaliplatyny jest limitowana przez toksyczność neurologiczną. Obejmuje ona obwodową neuropatię czuciową charakteryzującą się dysestezjami i (lub) parestezjami kończyn, z towarzyszeniem kurczów mięśni lub bez, często wywoływanymi działaniem zimna. Objawy te występują u maks. 95% pacjentów leczonych oksaliplatyną. Czas utrzymywania się tych objawów, które zwykle ustępują w okresie pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia, rośnie wraz z liczbą kolejnych cykli. Wystąpienie bólu i (lub) zaburzeń czynnościowych stanowią wskazania, w zależności od czasu utrzymywania się tych objawów, do dostosowania dawki lub nawet przerwania leczenia (patrz punkt 4.4)

Te zaburzenia czynnościowe obejmują trudności w wykonywaniu precyzyjnych ruchów i przypuszczalnie są konsekwencją upośledzenia czucia. Ryzyko wystąpienia przetrwałych objawów dla dawki skumulowanej 850 mg/m² pc. (10 cykli) wynosi około 10%, a dla dawki skumulowanej 1020 mg/m² pc. (12 cykli) około 20%.

W większości przypadków dochodzi do złagodzenia lub całkowitego ustąpienia objawów neurologicznych po przerwaniu leczenia. W przypadku leczenia wspomagającego raka okrężnicy i odbytnicy, 6 miesięcy po przerwaniu leczenia 87% pacjentów nie miało żadnych lub tylko łagodne objawy. Po okresie obserwacji trwającym do 3 lat, u około 3% pacjentów występowały albo przetrwały ograniczone parestezje o umiarkowanym nasileniu (2,3%) albo parestezje mogące zakłócać czynności pacjenta (0,5%).

Donoszono o ostrych objawach neurosensorycznych (patrz punkt 5.3). Występują one w ciągu godzin od podania leku i często wyzwalane są przez działanie zimna. Występują one zwykle w postaci przemijającej parestezji, dysestezji lub hipoestezji. Ostry zespół dysestezji gardła i krtani występuje u 1-2% pacjentów i charakteryzuje się subiektywnym uczuciem trudności połykania lub duszności, bez obiektywnych objawów zaburzeń oddychania (brak sinicy czy hipoksji) i bez skurczu krtani czy oskrzeli (brak świstów oddechowych czy sapania). Choć w takich przypadkach podaje się leki przeciwhistaminowe i rozszerzające oskrzela, objawy te raptownie ustępują nawet, jeśli brak leczenia. Wydłużenie czasu podawania infuzji sprzyja zmniejszeniu częstości występowania tych objawów (patrz punkt 4.4). Okazjonalnie występowały inne objawy, takie jak: skurcz żuchwy/skurcz mięśni/skurcz mięśni nie podlegających woli/drganie mięśni/drgawki kloniczne mięśni, nieprawidłowa koordynacja/ nieprawidłowy chód/ ataksja/ zaburzenia równowagi, ucisk w krtani lub klatce piersiowej/ucisk/dyskomfort/ból. Dodatkowo mogą być związane z dysfunkcją nerwu czaszkowego, oraz występować jako odrębne przypadki: opadanie powiek, podwójne widzenie, bezgłos/dysfonia/chrypka, czasami opisywane jako paraliż strun głosowych, nieprawidłowe czucie języka lub zaburzenia mowy/, czasami opisywane jako afazja, neuralgia nerwu trójdzielnego/ból twarzy/ból oka, zmniejszenie ostrości widzenia, zaburzenia pola widzenia.

Donoszono również o innych objawach neurologicznych występujących w trakcie leczenia oksaliplatyną, jak zanik głębokich odruchów ścięgniastych lub objaw Lhermitte'a. Donoszono o pojedynczych przypadkach zapalenia nerwu wzrokowego.

Reakcje alergiczne:

Tabela 4: Częstość występowania według pacjentów (%), według stopni

Oksaliplatyna i 5-FU/FA 85 mg/m ² co 2 tygodnie	Leczenie przerzutów			Leczenie wspomagające		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Reakcje alergiczne / Alergia	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Objawy niedrożności naczyń wątrobowych, znane także jako choroba okluzyjna naczyń wątrobowych lub objawy patologiczne związane z zaburzeniem czynności wątroby, w tym płamica wątrobową, hiperplazja regeneracyjna guzowata, zwłóknienie naczyń zatoki naczyniowej. Objawami klinicznymi mogą być: nadciśnienie wrotne oraz podwyższenie aktywności aminotransferaz.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Donoszono o ostrej nefropatii prowadzącej do ostrego zaburzenia nerek.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka na oksaliplatynę. W przypadku przedawkowania należy oczekiwać zaostrzenia działań niepożądanych. Należy wdrożyć kontrolę wskaźników hematologicznych i odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakologiczna: związki platyny, Kod ATC : L01XA 03

Oksaliplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym należącym do nowej klasy związków platyny, w której atom platyny jest połączony wiązaniami kompleksowymi z grupą 1,2-diaminocykloheksanową (DACH) i grupą szczawianową.

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

Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum zarówno cytotoksyczności *in vitro*, jak i aktywności przeciwnowotworowej *in vivo* w różnych modelowych systemach nowotworowych, w tym również wobec modeli raka jelita grubego człowieka. Oksaliplatyna wykazuje również aktywność *in vitro* i *in vivo* wobec różnych modeli opornych na cisplatynę.

Obserwuje się również synergistyczną cytotoksyczność oksaliplatyny w połączeniu z 5-fluorouracylem zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*.

Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, chociaż nie całkowicie zakończone, wskazują, że uwodnione pochodne powstałe w wyniku biotransformacji oksaliplatyny zakłócają helisę DNA tworząc wiązania krzyżowe zarówno w obrębie jednej nici, jak i pomiędzy nimi, co prowadzi do przerwania syntezy DNA, dając efekt cytotoksyczny i przeciwnowotworowy.

U pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami skuteczność oksaliplatyny (85mg/m² pc. co dwa tygodnie) w połączeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (5-FU/FA) była oceniana w trzech badaniach klinicznych:

- W badaniu porównawczym III fazy, prowadzonym w 2 grupach równoległych, obejmującym pacjentów leczonych po raz pierwszy (de Gramont, A i wsp., 2000), 420 pacjentów zostało losowo przydzielonych albo do leczenia 5-FU/FA (LV5FU2, N=210) albo do leczenia oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210).
- W badaniu porównawczym III fazy prowadzonym w 3 grupach równoległych obejmujących pacjentów uprzednio leczonych (Rothenberg, ML i wsp., 2003) 821 pacjentów opornych na skojarzenie irynotekanu (CPT-11) z 5-FU/FA zostało losowo przydzielonych albo do leczenia 5-FU/FA (LV5FU2, N=275), monoterapii oksaliplatyną (N=275), lub do leczenia oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271).
- Wreszcie niekontrolowane badanie II fazy (André, T i wsp., 1999) obejmujące pacjentów odpornych na monoterapię 5-FU/FA, którzy byli leczeni oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, N=57).

Dwa randomizowane badania kliniczne obejmujące pacjentów leczonych po raz pierwszy (de Gramont, A i wsp.) i po raz kolejny (Rothenberg ML i wsp.), wykazały znacząco wyższy wskaźnik odpowiedzi i wydłużony czas przeżycia bez progresji choroby (PFS)/ czas do progresji choroby (TTP) w porównaniu z monoterapią 5-FU/FA. W badaniu Rothenberga i wsp. obejmującym pacjentów opornych na poprzednio stosowane leczenie, różnica w średnim całkowitym czasie przeżycia (OS) pomiędzy leczonymi oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU/FA a monoterapią 5-FU/FA nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Tabela 5: Wskaźnik odpowiedzi na leczenie FOLFOX4 wobec LV5FU2

Wskaźnik odpowiedzi, % (95% CI) analiza ITT niezależnej oceny radiologicznej	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna Monoterapia
Pacjenci leczeni po raz pierwszy (de Gramont, A i wsp., 2000) <i>Ocena odpowiedzi co 8 tygodni</i>	22 (16-27)	49 (42-46)	ND*
	Wartość p = 0,0001		
Pacjenci uprzednio leczeni (Rothenberg, ML i wsp., 2003) (oporni na CPT-11 + 5-FU/FA) <i>Ocena odpowiedzi co 6 tygodni</i>	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
	Wartość p = 0,0001		
Pacjenci uprzednio leczeni (André, T i wsp., 1999) (oporni na 5-FU/FA) <i>Ocena odpowiedzi co 12 tygodni</i>	ND*	23 (13-36)	ND*

* ND: Nie ustalono

* ND: Nie dotyczy.

**Tabela 6: Średni czas przeżycia bez progresji choroby (PFS)/ Średni czas do progresji choroby (TTP)
FOLFOX4 wobec LV5FU2**

Średni PFS/TTP, Miesiące (95% CI) Analiza ITT niezależnej oceny radiologicznej	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna Monoterapia
Pacjenci leczeni po raz pierwszy (de Gramont, A i wsp., 2000) (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	ND*
	Wartość p w teście logarytmicznym rang = 0,0003		
Pacjenci uprzednio leczeni (Rothenberg, ML i wsp., 2003) (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)
	Wartość p w teście logarytmicznym rang = 0,0001		
Pacjenci uprzednio leczeni (André, T i wsp., 1999) (oporni na 5-FU/FA)	ND*	5,1 (3,1-5,7)	ND*

* ND: Nie dotyczy.

Tabela 7: Średni całkowity czas przeżycia (OS), FOLFOX4 wobec LV5FU2

Średni OS, miesiące (95% CI) analiza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna Monoterapia
Pacjenci leczeni po raz pierwszy (de Gramont, A i wsp., 2000)	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	ND*
	Wartość p w teście logarytmicznym rang = 0,12		
Pacjenci uprzednio leczeni (Rothenberg, ML i wsp., 2003) (TTP) (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)
	Wartość p w teście logarytmicznym rang = 0,09		
Pacjenci uprzednio leczeni (André, T i wsp., 1999) (oporni na 5-FU/FA)	ND*	10,8 (9,3-12,8)	ND*

* ND: Nie dotyczy.

Wśród pacjentów uprzednio leczonych (Rothenberg, ML i wsp., 2003), z objawami choroby w punkcie początkowym, u większego odsetka pacjentów leczonych kombinacją oksaliplatyny i 5-FU/FA doszło do znaczącej poprawy w zakresie objawów chorobowych, w porównaniu do pacjentów leczonych samym 5-FU/FA (27,7 % wobec 14,6 %, $p = 0,0033$).

Wśród pacjentów leczonych po raz pierwszy (de Gramont, A i wsp., 2000), nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy dwoma leczonymi grupami w żadnym ze wskaźników oceny jakości życia. Jednakże oceny jakości życia były generalnie wyższe w grupie kontrolnej w zakresie ogólnego stanu zdrowia i odczuwanego bólu, a niższe w grupie oksaliplatyny w zakresie nudności i wymiotów.

W przypadku leczenia wspomagającego, w badaniu porównawczym III fazy MOSAIC przydzielono losowo 2246 pacjentów (899 w stadium II / Duke B2 i 1347 w stadium III / Duke C) po całkowitej resekcji pierwotnego raka okrężnicy albo do monoterapii 5-FU/FA (LV5FU2, $N=1123$ (B2 / C = 448 / 675) lub do połączenia oksaliplatyny z 5-FU/FA (FOLFOX4, $N=1123$ (B2 / C) = 451 / 672).

Tabela 8: 3-letni okres przeżycia bez choroby (analiza ITT)* dla populacji ogólnej w badaniu MOSAIC

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

* średni czas obserwacji po badaniu do 44,2 miesięcy (wszyscy pacjenci byli objęci obserwacją przez co najmniej 3 lata)

Badanie wykazało ogólną znaczącą przewagę w zakresie 3-letniego okresu przeżycia bez choroby połączenia oksaliplatyny i 5-FU/FA (FOLFOX4) nad monoterapią 5-FU/FA (LV5FU2).

Tabela 9: 3-letni okres przeżycia bez choroby (analiza ITT)* w zależności od stadium choroby w badaniu MOSAIC

Stadium choroby	Stadium II (Duke B2)		Stadium III (Duke C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Odsetek 3-letni okres przeżycia bez choroby (95% CI)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,1-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Warstwowy test logarytmiczny rang	p = 0,151		p = 0,002	

* Średni czas obserwacji po badaniu do 44,2 miesięcy (wszyscy pacjenci byli objęci obserwacją przez co najmniej 3 lata)

Całkowity czas przeżycia (analiza ITT):

W momencie przeprowadzenia analizy 3-letniego okresu przeżycia bez choroby, co było głównym kryterium oceny w badaniu MOSAIC, 85,1% pacjentów z grupy FOLFOX4 pozostawało przy życiu, wobec 83,8 % w grupie LV5FU2. Oznacza to całkowite zmniejszenie wskaźnika umieralności na korzyść grupy FOLFOX4 o 10%, bez osiągnięcia istotności statystycznej (współczynnik ryzyka = 0,90). Wartości te wyniosły 92,2 % wobec 92,4 % w podgrupie pacjentów ze stadium II (Duke B2) (hazard współczynnik ryzyka = 1,01), oraz 80,4 % wobec 78,1 % w podgrupie pacjentów ze stadium III (Duke C) (współczynnik ryzyka = 0,87), odpowiednio dla FOLFOX4 i LV5FU2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie określono farmakokinetyki poszczególnych związków czynnych. Farmakokinetyka związków platyny po ultrafiltracji, stanowiących mieszaninę wszystkich niezwiązanych związków platyny (czynnych i nieczynnych), po dwugodzinnej infuzji oksaliplatyny w dawce 130 mg/m² co trzy tygodnie przez 1 do 5 cykli, oraz oksaliplatyny w dawce 85 mg/m² co dwa tygodnie przez 1 do 3 cykli przedstawia się następująco:

Tabela 10: Podsumowanie oszacowanych parametrów farmakokinetycznych w ultrafiltracji po wielokrotnym podawaniu oksaliplatyny w dawce 85 mg/m² pc. co dwa tygodnie lub 130 mg/m² pc. co trzy tygodnie

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

Średnie wartości AUC₀₋₄₈ i C_{max} były oznaczane w cyklu 3 (dawka 85 mg/m²) lub w cyklu 5 (130 mg/m²). Średnie wartości AUC, V_{ss}, CL, i CL_{R0-48} były oznaczane w cyklu 1. Wartości C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} i CL były oznaczane w analizie modelu bezkompartimentowego. Wartości t_{1/2α}, t_{1/2β}, t_{1/2γ} były oznaczane w analizie modelu kompartimentowego (połączone cykle 1-3).

Na końcu 2-godzinnej infuzji 15% podanej platyny znajdowało się w krążeniu ustrojowym, podczas gdy 85% uległo szybkiej dystrybucji do tkanek lub wydaleniu z moczem. Nieodwracalne wiązanie z czerwonymi krwinkami lub białkami osocza spowodowało, że okres półtrwania w tej postaci jest zbliżony do naturalnego obrotu metabolicznego krwinek czerwonych i albumin surowicy. Nie zaobserwowano kumulacji w ultrafiltracie osocza po podawaniu oksaliplatyny w dawce 85 mg/m² pc. co dwa tygodnie lub 130 mg/m² pc. co trzy tygodnie, a stan równowagi dynamicznej był osiągnięty w pierwszym cyklu. Zmienność międzyosobnicza i w przypadku indywidualnych pacjentów była generalnie niska.

Uważa się, że biotransformacja *in vitro* wynika z nieenzymatycznego rozkładu, nie ma też dowodów metabolizowania pierścienia diaminocykloheksanowego (DACH) za pośrednictwem układu cytochromu P450.

Oksaliplatyna podlega intensywnej biotransformacji w organizmach pacjentów, a przy końcu 2-godzinnej infuzji w ultrafiltracie osocza nie można było wykryć niezmiennego leku. W późniejszych punktach czasowych w krążeniu ustrojowym zidentyfikowano kilka cytotoksycznych produktów biotransformacji, w tym monochloro-, dichloro- i dwuwodne DACH-platyny, jak również liczne nieaktywne związki sprzężone.

Platyna wydalana jest głównie z moczem, przy czym wydalanie zachodzi głównie w ciągu 48 godzin po podaniu.

Do dnia 5. około 54% całkowitej dawki zostało wykryte w moczu, a < 3% w kale. W przypadku zaburzenia czynności nerek zaobserwowano znaczące zmniejszenie klirensu z 17,6 ± 2,18 l/godz. do 9,95 ± 1,91 l/godz. razem ze znaczącym zmniejszeniem objętości dystrybucji z 330 ± 40,9 do 241 ± 36,1 l. Nie oceniano wpływu ciężkiej niewydolności nerek na klirens platyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Narządy docelowe zidentyfikowane u gatunków nieklinicznych (myszy, szczury, psy i/lub małpy) w badaniach obejmujących pojedyncze i wielokrotne dawki obejmują szpik kostny, układ pokarmowy, nerki, jądra, układ nerwowy oraz serce. Zaobserwowana u zwierząt toksyczność wobec narządów docelowych odpowiada toksyczności innych leków zawierających platynę i cytotoksycznych leków uszkadzających DNA stosowanych w leczeniu raka u ludzi, z wyjątkiem działań wywieranych na serce. Działanie na serce zaobserwowano wyłącznie u psów; obejmowało ono zaburzenia elektrofizjologiczne, w tym śmiertelne migotanie komór. Kardiotoxyczność uważana jest za swoistą dla psów nie tylko dlatego, że zaobserwowano ją wyłącznie u psów, lecz również dlatego, że dawki zbliżone do wywołujących śmiertelną kardiotoxyczność u psów (150 mg/m^2) były dobrze tolerowane przez ludzi. Z badań nieklinicznych neuronów czuciowych szczurów wynika, że ostre objawy neurosensoryczne związane z oksaliplatyną mogą wynikać z wpływu na napięcie kanałów sodowych.

Oksaliplatyna wykazuje działanie mutagenne i klastogenne w modelach testowych ssaków, wykazuje również toksyczność wobec zarodków i płodów szczurów. Oksaliplatyna uważana jest za potencjalną substancję rakotwórczą, chociaż nie przeprowadzono badań rakotwórczości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Rozcieńczony produkt leczniczy nie powinien być mieszany z innymi lekami w jednym worku lub zestawie do infuzji. Zgodnie z instrukcją stosowania podaną w punkcie 6.6 oksaliplatyna może być podawana jednocześnie z kwasem folinowym przez zestaw do wlewów w kształcie litery Y.

- NIE stosować jednocześnie z lekami lub roztworami o odczynie zasadowym, w szczególności z 5-fluorouracylem, produktami kwasu folinowego zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą lub solami trometamolu innych leków. Leki lub roztwory o odczynie zasadowym wpływają na stabilność oksaliplatyny (patrz punkt 6.6.)
- NIE rozcieńczać oksaliplatyny w soli lub innych roztworach zawierających jony chlorkowe (w tym chlorki wapnia, potasu i sody).
- NIE mieszać z innymi lekami w tym samym worku ani w tym samym zestawie do infuzji (patrz punkt 6.6, instrukcje dotyczące jednoczesnego podawania z kwasem folinowym).
- NIE stosować sprzętu do wstrzykiwań zawierającego aluminium.

6.3 Okres trwałości

Produkt leczniczy w opakowaniu handlowym:

50 mg/fiolka i 100 mg/fiolka: 30 miesięcy

150 mg/fiolka: 2 lata

Odtworzony stężony roztwór w oryginalnej fiołce:

Odtworzony stężony roztwór powinien być natychmiast rozcieńczony

Roztwór do wlewów po rozcieńczeniu:

Po odtworzeniu przygotowanego roztworu w 5% roztworze glukozy roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną w temperaturze 2°C do 8°C przez 24 godziny.

Jeżeli przygotowany roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania spoczywa na użytkowniku, przy czym czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt leczniczy w opakowaniu handlowym: Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła typu I z korkami z elastomeru chlorobutyłowego.
Lek dostarczany jest w opakowaniach zawierających jedną fiolkę z 50 mg, 100 mg lub 150 mg oksaliplatyny.

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 potencjalnie cytotoksycznych związków chemicznych, należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się i przygotowywania roztworów oksaliplatyny.

Instrukcja obchodzenia się z lekiem.

Obchodzenie się z tym lekiem cytotoksycznym przez pielęgniarkę lub inny personel medyczny wymaga wszelkich środków ostrożności zapewniających ochronę użytkownika i jego otoczenia.

Przygotowywanie roztworów do wstrzykiwań produktów cytotoksycznych musi być wykonywane przez specjalnie przeszkolony personel z wiedzą na temat przygotowywanego produktu leczniczego, w warunkach zapewniających: ochronę środowiska, a w szczególności ochronę osób zajmujących się produktem zgodnie z procedurami obowiązującymi w szpitalu. Wymaga to wydzielenia powierzchni przeznaczonej wyłącznie do tych czynności. W pomieszczeniach tych zabrania się palenia papierosów, picia napojów i spożywania posiłków.

Personel musi być zaopatrzony w odpowiednie wyposażenie ochronne, w szczególności długi fartuch z rękawami, maskę ochroną, nakrycie głowy, okulary ochronne, jałowe rękawiczki jednorazowe, osłony ochronne obszaru roboczego, oraz pojemniki i worki zbiorcze na odpady.

Wydaliny i wymiociny pacjentów muszą być traktowane z ostrożnością.

Kobiety w ciąży muszą być ostrzeżone przed kontaktem z lekami cytotoksycznymi.

Każdy stłuczony czy uszkodzony pojemnik musi być traktowany z takimi samymi środkami ostrożności jak skażone odpady. Skażone odpady powinny być spalane w odpowiednio oznakowanych sztywnych pojemnikach. Patrz dział „Usuwanie” poniżej.

Jeżeli proszek oksaliplatyny, odtworzony roztwór lub roztwór do wlewów zetknie się ze skórą, należy natychmiast dokładnie spłukać skórę wodą.

Jeżeli stężony roztwór oksaliplatyny, odtworzony roztwór lub roztwór do infuzji zetknie się z błonami śluzowymi, należy natychmiast dokładnie spłukać miejsce kontaktu wodą.

Szczególne środki ostrożności dotyczące podawania

- NIE stosować materiałów do wstrzykiwań lub wlewów zawierających aluminium.
- NIE podawać w stanie nierozcieńczonym.
- Jako rozcieńczalnik można stosować jedynie 5% roztwór glukozy do wlewów (50 mg/ml)
- NIE odtwarzać ani nie rozcieńczać do wlewów roztworem soli lub roztworami zawierającymi chlorki
- NIE podawać pozanaczyniowo
- NIE mieszać z innymi lekami w tym samym worku/butelce ani nie podawać jednocześnie w tym samym zestawie do wlewów
- NIE mieszać z lekami o odczynie zasadowym lub roztworami zasad, w szczególności z 5-fluorouracylem, produktami kwasu folinowego zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą lub innymi lekami będącymi solami trometamolu. Leki lub roztwory o odczynie zasadowym wpływają na stabilność oksaliplatyny.

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

Oksaliplatynę w dawce 85 mg/m² pc. podaje się we wlewie dożylnym w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy (50 mg/ml) w tym samym czasie co kwas folinowy we wlewie dożylnym w 5% roztworze glukozy, przez 2 do 6 godzin, stosując zestaw do wlewów w kształcie litery Y założony natychmiast przed rozpoczęciem wlewu. **Nie należy łączyć tych leków w jednym worku.** Kwas folinowy nie może zawierać trometamolu jako substancji pomocniczej i może być jedynie rozcieńczony izotonicznym roztworem 5% glukozy, nigdy nie roztworem o odczynie zasadowym lub chlorkiem sodu lub roztworem zawierającym chlorki.

Instrukcja dotycząca stosowania z 5-fluorouracylem

Oksaliplatyna musi być zawsze podawana przed fluoropirymidynami – tzn. 5-fluorouracylem. Po podaniu oksaliplatyny należy przemyć zestaw do wlewów a następnie podać 5-fluorouracyl. W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących leków podawanych jednocześnie z oksaliplatyną patrz Charakterystyki Produktu Leczniczego innych produktów.

Każdy odtworzony roztwór, który wykazuje oznaki wytrącania osadu nie powinien być stosowany i powinien być zniszczony zgodnie z lokalnymi wymogami dotyczącymi usuwania niebezpiecznych odpadów (patrz niżej).

Odtworzenie roztworu z proszku

- Do odtworzenia roztworu powinna być użyta woda do wstrzykiwań lub 5% roztwór glukozy (50 mg/ml)
- Fiolka 50 mg: dodać 10 ml rozpuszczalnika, aby osiągnąć stężenie 5 mg oksaliplatyny/ml.
- Fiolka 100 mg: dodać 20 ml rozpuszczalnika, aby osiągnąć stężenie 5 mg oksaliplatyny/ml.
- Fiolka 150 mg: dodać 30 ml rozpuszczalnika, aby osiągnąć stężenie 5 mg oksaliplatyny/ml.

Skontrolować wzrokowo przed użyciem. Powinny być używane wyłącznie klarowne roztwory bez cząstek stałych.

Produkt leczniczy przeznaczony jest do jednorazowego użycia. Każdy nieużyty roztwór należy usunąć (patrz Usuwanie poniżej).

Rozcieńczenie przed infuzją

Pobrać wymaganą ilość odtworzonego stężonego roztworu z fiołki/fiolek, a następnie rozcieńczyć 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, tak aby stężenie oksaliplatyny nie było mniejsze niż od 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml, zakres stężeń dla których udowodniono stabilność fizykochemiczną oksaliplatyny.

Podawać we wlewie dożylnym.

Po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy przygotowany roztwór zachowuje właściwości chemiczne i fizyczne przy przechowywaniu w temperaturze 2°C do 8°C przez 24 godziny.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia tak przygotowany roztwór do infuzji powinien być użyty natychmiast.

Jeżeli przygotowany roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania spoczywa na użytkowniku, przy czym czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C.

Skontrolować wzrokowo przed użyciem. Powinny być używane wyłącznie klarowne roztwory bez cząstek stałych.

Produkt leczniczy przeznaczony jest do jednorazowego użycia. Każdy nieużyty roztwór należy usunąć. NIGDY nie używać roztworu chlorku sodu, ani do odtworzenia, ani do rozcieńczania.

Zgodność roztworu oksaliplatyny do wlewów z zestawem do wlewów testowano z przykładowym zestawem z PCW.

Wlew

Podanie oksaliplatyny nie wymaga wcześniejszego nawodnienia. Oksaliplatyna rozcieńczona w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy w celu uzyskania stężenia nie mniejszego niż 0,2 mg/ml **musi** być podawana przez żyłę obwodową lub z dojścia centralnego przez 2 do 6 godzin. W przypadku podawania oksaliplatyny z 5-fluorouracylem, wlew oksaliplatyny należy wykonać przed podaniem 5-fluorouracylu.

Usuwanie

Pozostałości produktu, jak również wszelkie materiały używane do odtwarzania, rozcieńczania i podawania leku muszą być zniszczone zgodnie ze szpitalną procedurą dotyczącą leków cytotoksycznych, z uwzględnieniem aktualnych przepisów dotyczących usuwania niebezpiecznych odpadów.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Fehlandtstraße 3
20354 Hamburg
Niemcy
Telefon: +49 4103 8006-0
Telefaks: +49 4103 8006-100

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

12615

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

17.01.2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

05/2007