

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sinoxal, 5 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Po odtworzeniu 1 ml roztworu do sporządzania roztworu do infuzji 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.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- leczeniu adjuwantowym raka okrężnicy III-stadium (wg Dukesa 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 jedynie przez odpowiednio przeszkolony personel, posiadający wiedzę o stosowanych produktach oraz w warunkach zapewniających integralność produktu leczniczego, ochronę środowiska, a w szczególności ochronę osób zajmujących się produktem leczniczym, zgodnie z procedurami obowiązującymi w szpitalu. Wymaga to przygotowania specjalnej powierzchni, przeznaczonej tylko do tego celu. Zabrania się w tym miejscu palenia papierosów, spożywania posiłków lub picia napojów.

Dawkowanie

Do stosowania wyłącznie u osób dorosłych.

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

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

Dawkę należy dostosować w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta (patrz punkt 4.4).

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

Oksaliplatynę podaje się w infuzji dożylniej trwającej od 2 do 6 godzin, w 250 ml do 500 ml roztworu 5% (50 mg/ml) glukozy, do uzyskania stężenia pomiędzy 0,2 mg/ml i 0,7 mg/ml; stężenie 0,7 mg/ml jest najwyższym stosowanym w praktyce klinicznej w celu uzyskania dawki wynoszącej 85 mg/m² pc.

Oksaliplatyna była stosowana głównie w połączeniu z 5-fluorouracylem, podawanym w ciągłej infuzji. W przypadku dwutygodniowego cyklu leczenia, stosowano schematy podawania 5-fluorouracylu, obejmujące stosowanie leku zarówno w bolusie, jak i ciągłym wlewie dożylnym.

Specjalne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono badań ze stosowaniem oksaliplatyny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek, leczenie można rozpocząć od zwykle zalecanej dawki (patrz punkt 4.4). Nie ma potrzeby zmiany dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

W badaniach klinicznych I fazy obejmujących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, częstość występowania oraz nasilenie zaburzeń wątroby i dróg żółciowych wydaje się być zależna od postępu choroby i nieprawidłowości stwierdzonych w wynikach testów czynności wątroby. W trakcie badań klinicznych nie dostosowano specjalnie dawki produktu leczniczego u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynnościowych wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkiej toksyczności u pacjentów w wieku powyżej 65 lat po zastosowaniu oksaliplatyny w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z 5-fluorouracylem. To oznacza, że nie ma potrzeby specjalnego dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Oksaliplatynę podaje się we wlewie dożylnym.

Podawanie oksaliplatyny nie powoduje konieczności dodatkowego nawodnienia pacjenta.

Oksaliplatyna rozcieńczona w 250 ml do 500 ml roztworu glukozy 5% (50 mg/ml) do uzyskania stężenia nie mniejszego niż 0,2 mg/ml musi być podana się w postaci wlewu dożylnego, przez żyłę obwodową lub dożście centralne przez ponad 2 do 6 godzin. Wlew z oksaliplatyny musi zawsze poprzedzać podanie 5-fluorouracylu.

W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie leku.

Instrukcja przygotowania

Oksaliplatyna musi zostać odtworzona a następnie rozcieńczona przed zastosowaniem.

Tylko zalecane rozcieńczalniki mogą być używane do odtworzenia a następnie rozcieńczenia leku (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- okres karmienia piersią
- mielosupresja przed pierwszym cyklem leczenia, gdy liczba neutrofilów $< 2 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$;
- obwodowa neuropatia czuciowa z zaburzeniem czynnościowym przed pierwszym cyklem leczenia;

- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Ze względu na ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, podanie oksaliplatyny należy rozważyć po odpowiedniej ocenie stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta. W takim przypadku, czynność nerek powinna być ściśle monitorowana a dawkę należy dostosować w zależności od toksyczności.

Pacjentów ze znaną reakcją alergiczną na związki platyny w wywiadzie, należy obserwować pod kątem objawów alergii. W przypadku wystąpienia po podaniu oksaliplatyny reakcji typu anafilaktycznego, należy niezwłocznie przerwać wlew dożylny i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. U tych pacjentów przeciwwskazane jest ponowne podanie oksaliplatyny.

W przypadku wynaczynienia roztworu oksaliplatyny wlew dożylny musi zostać przerwany i należy zastosować leczenie objawowe.

Objawy toksyczności neurologicznej należy ściśle monitorować, szczególnie w przypadku równoczesnego przyjmowania innych produktów leczniczych o działaniu neurotoksycznym. Badanie neurologiczne należy przeprowadzić przed każdym podaniem kolejnej dawki oksaliplatyny oraz okresowo po jej podaniu.

U pacjentów, u których wystąpiła w trakcie lub kilka godzin po trwającym 2 godziny wlewie dożylnym, ostra dysestezja gardła i krtani (patrz punkt 4.8), następny wlew oksaliplatyny powinien być podawany przez ponad 6 godzin.

W przypadku wystąpienia objawów neurologicznych (parestesje, dysestezje), zaleca się następujące dostosowanie dawki oksaliplatyny, w zależności od czasu trwania i nasilenia tych objawów:

- jeżeli objawy utrzymują się dłużej niż siedem dni i są uciążliwe, następną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (u pacjentów z przerzutami) lub 75 mg/ m² pc. (w leczeniu adjuwantowym).
- w przypadku parestezji bez zaburzenia czynnościowego utrzymujących się do następnego cyklu leczenia, następną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (u pacjentów z przerzutami) lub 75 mg/ m² pc.(w leczeniu adjuwantowym).
- w przypadku parestezji z zaburzeniem czynnościowym utrzymującym się do następnego cyklu leczenia, podawanie oksaliplatyny należy przerwać.
- w przypadku ustąpienia tych objawów po przerwaniu leczenia oksaliplatyną, można rozważyć ponowne podanie leku.

Należy poinformować pacjenta o możliwości utrzymywania się objawów obwodowej neuropatii czuciowej po zakończeniu leczenia. Lokalnie umiarkowane parestezje lub parestezje, które można powiązać z występowaniem zaburzeń aktywności czynnościowych mogą wystąpić w okresie do 3 lat następujących po zakończeniu leczenia adjuwantowego.

Objawy toksyczności żołądekowo-jelitowej, z nudnościami i wymiotami, wymaga profilaktycznego i (lub) terapeutycznego podawania leków przeciwwymiotnych (patrz punkt 4.8).

Odwodnienie, porażenna niedrożność jelit, innego rodzaju niedrożności jelit, hipokaliemia, kwasica metaboliczna i zaburzenia czynności nerek mogą być spowodowane ciężką biegunką lub wymiotami występującymi podczas podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem.

W razie wystąpienia toksyczności hematologicznej (liczba neutrofilów < 1,5 x 10⁹/l lub liczba płytek < 50 x 10⁹/l) należy opóźnić podanie następnego cyklu leczenia do czasu, gdy parametry

hematologiczne powrócą do wartości, które można uznać za prawidłowe. Przed rozpoczęciem podawania oksaliplatyny oraz przed każdym następnym cyklem leczenia należy wykonać pełne badanie morfologiczne krwi z rozmazem.

Pacjent musi zostać poinformowany o ryzyku wystąpienia biegunki/wymiotów, zapalenia błon śluzowych/zapalenia jamy ustnej oraz neutropenii po podaniu oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem tak, aby w razie potrzeby mógł się natychmiast zgłosić do lekarza prowadzącego w celu podjęcia odpowiedniego leczenia. W razie wystąpienia zapalenia błon śluzowych/zapalenia jamy ustnej z neutropenią lub bez neutropenii, należy opóźnić podanie kolejnego cyklu leczenia do czasu ustąpienia objawów zapalenia błon śluzowych/zapalenia jamy ustnej do stopnia 1. lub mniej i (lub) zwiększenia liczby neutrofilów do $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Przy podawaniu oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (z kwasem folinowym lub bez kwasu folinowego) dawka powinna być modyfikowana w zależności od występowania działania toksycznego 5-fluorouracylu.

W przypadku wystąpienia biegunki stopnia 4., neutropenii 3. – 4. stopnia (liczba neutrofilów $< 1 \times 10^9/l$), trombocytopenii stopnia 3. – 4. (liczba płytek $< 50 \times 10^9/l$) należy zmniejszyć dawkę oksaliplatyny z 85 do 65 mg/m² pc. (w leczeniu pacjentów z przerzutami) lub 75 mg/m² pc. (w leczeniu adjuwantowym), a ponadto należy zmniejszyć dawkę 5-fluorouracylu.

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

Stosowanie u kobiet w okresie ciąży, patrz punkt 4.6.

W badaniach nieklinicznych zaobserwowano działanie genotoksyczne oksaliplatyny. Dlatego zaleca się aby mężczyźni leczeni oksaliplatyną nie planowali potomstwa w trakcie oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia i zasięgnęli porady na temat przechowania nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ponieważ oksaliplatyna może powodować nieodwracalną bezpłodność.

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

U pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę 85 mg/m² pc. oksaliplatyny bezpośrednio przed podaniem 5-fluorouracylu, nie zaobserwowano zmian w reakcji na leczenie 5-fluorouracylem.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono znamiennego wypierania oksaliplatyny z połączeń z białkami osocza krwi po podaniu następujących leków: erytromycyna, salicylany, granisetron, paklitaksel i walproinian sodu.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest danych na temat bezpieczeństwa stosowania leku u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach zaobserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję. Dlatego nie zaleca się stosowania oksaliplatyny w okresie ciąży i u kobiet w okresie rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji.

Podanie oksaliplatyny można rozważyć tylko po odpowiednim przedstawieniu pacjentce ryzyka dla płodu i za jej zgodą.

Odpowiednią antykoncepcję należy stosować podczas leczenia i przez 4 miesiące po zakończeniu

leczenia u kobiet i 6 miesięcy u mężczyzn.

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

Oksaliplatyną może wpływać na płodność (patrz punkt 4.4).

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże w trakcie leczenia oksaliplatyną zwiększa się ryzyko zawrotów głowy, nudności i wymiotów i innych objawów neurologicznych, które wpływają na chód i zachowanie równowagi oraz mogą mieć słaby do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania oksaliplatyny w połączeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (5 FU/FA), były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia ze strony krwi i układu krwiotwórczego (neutropenia, trombocytopenia) oraz neurologiczne (ostra obwodowa neuropatia czuciowa ostra i obwodowa neuropatia czuciowa nasilająca się przy podawaniu kolejnych dawek). Ogólnie, te działania niepożądane występowały częściej i były bardziej nasilone podczas stosowania oksaliplatyny w połączeniu z 5-FU/FA, niż podczas stosowania samego 5-FU/FA w monoterapii.

Przedstawione w tabeli poniżej dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych pochodzą z badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych na raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami (w tym 416 pacjentów w grupie otrzymującej oksaliplatynę + 5 FU/FA oraz z obserwacji zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

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

Szczegółowe dane przedstawiono pod tabelą.

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	- zakażenie	- zapalenie błony śluzowej nosa, - zakażenie górnych dróg oddechowych - sepsa neutropeniczna		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	- niedokrwistość - neutropenia - trombocytopenia - leucopenia - limfopenia	- gorączka neutropeniczna		- małopłytkowość autoimmunologiczna - niedokrwistość hemolityczna

Zaburzenia układu immunologicznego*	- alergię/reakcje alergiczne+			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	- anoreksja - hiperglikemia - hipokaliemia - hiponatremia	- odwodnienie	- kwasica metaboliczna	
Zaburzenia psychiczne		- depresja - bezsenność	- nerwowość	
Zaburzenia układu nerwowego*	- obwodowa neuropatia czuciowa - zaburzenia czucia - zaburzenia smaku - ból głowy	- zawroty głowy - zapalenie nerwów ruchowych - odczyn oponowy		- dyzartria
Zaburzenia oka		- zapalenie spojówek - zaburzenia widzenia		- przemijające pogorszenie się ostrości wzroku - zaburzenia pola widzenia - zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia ucha i błędnika			-ototoksyczność	-głuchota
Zaburzenia naczyniowe		- krwotok - zaczerwienienie twarzy - zakrzepica żył głębokich		
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	- duszność - kaszel - krwawienie z nosa	- czkawka - ból w klatce piersiowej		- śródmiąższowa choroba płuc - zwłóknienie płuc**
Zaburzenia żołądka i jelit*	- nudności - biegunka - wymioty - zapalenie jamy ustnej/zapalenie błon śluzowych - ból brzucha - zaparcie	- niestrawność - refluks żołądkowo-przełykowy - krwawienie z odbytu	- niedrożność jelita - zaciopowanie jelit	- zapalenie okrężnicy, w tym biegunka wywołana przez <i>Clostridium difficile</i>

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	- choroba skóry - łysienie	- złuszczenie się skóry (zespół dłoniowo-podeszwowy) - wysypka z rumieniem - wysypka - nasilone pocenie się - zmiany w obrębie paznokci		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	- ból pleców	- ból stawów - ból kości		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		- krwimocz - bolesne, utrudnione oddawanie moczu - zaburzenia częstości oddawania moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	- uczucie zmęczenia - gorączka++ - osłabienie - ból - reakcja w miejscu wstrzyknięcia +++	- ból w klatce piersiowej		
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 adiuwantowe)	- zwiększenie stężenia kreatyniny - zmniejszenie masy ciała (leczenie przerzutów)		

* Patrz szczegółowy opis poniżej

** Patrz punkt 4.4.

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

Częste reakcje anafilaktyczne, w tym skurcz oskrzeli, ból w klatce piersiowej, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie i wstrząs anafilaktyczny.

++ Bardzo często gorączka, dreszcze (drgawki), związane z zakażeniem (z gorączką neutropeniczną lub bez) lub izolowana gorączka prawdopodobnie o mechanizmie immunologicznym.

+++ Obserwowano reakcje w miejscu wkłucia obejmujące miejscowy ból, zaczerwienie, obrzęk oraz zakrzepicę. Wynaczynienie może także powodować miejscowy ból i zapalenie, które może być ciężkie i prowadzić do powikłań łącznie z martwicą, szczególnie po podawaniu oksaliplatyny w postaci wlewu dożylnego, podawanego do żyły obwodowej (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zespół niewydolności zatokowej wątroby, znany również jako choroba zarostowa żył wątrobowych lub wystąpienie takich zmian patologicznych jak te związane z chorobami wątroby obejmujące plamicę wątrobową, rozrost guzkowaty regeneracyjny, okołozatokowe włóknienie. Objawy kliniczne to nadciśnienie tętnicze wrotne i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Ostre kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek prowadzące do ostrej niewydolności nerek.

Toksyczność hematologiczna:

Częstość występowania (% pacjentów), według stopnia nasilenia

Oksaliplatyna i 5 FU/FA 85 mg/m²	U pacjentów z przerzutami			W leczeniu adjuwantowym		
	Ogółem	Stopień 3	Stopień 4	Ogółem	Stopień 3	Stopień 4
Co dwa tygodnie						
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

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy:

Częstość występowania (% pacjentów), według stopnia nasilenia

Oksaliplatyna i 5 FU/FA 85 mg/m²	U pacjentów z przerzutami			W leczeniu adjuwantowym		
	Ogółem	Stopień 3	Stopień 4	Ogółem	Stopień 3	Stopień 4
Co dwa tygodnie						
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/zapalenie jamy ustnej	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

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

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

Układ nerwowy:

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

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

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

W większości przypadków po przerwaniu podawania produktu neurologiczne objawy podmiotowe i przedmiotowe ulegają poprawie. W leczeniu wspomagającym raka okrężnicy, 6 miesięcy po zastosowaniu leczenia, 87% pacjentów nie miało żadnych lub miało łagodne symptomy. Po 3 latach, około 3% pacjentów zgłaszało albo zlokalizowane parestezje o umiarkowanym nasileniu (2,3%) albo parestezje, które mogły być związane z czynnościami funkcjonalnymi (0,5%).

Zgłaszano ostre objawy zaburzeń czucia (patrz punkt 5.3). Pojawiają się one w okresie kilku godzin po podaniu produktu i często występują przy narażeniu pacjenta na zimno. Mogą one mieć postać przemijających parestezji, zaburzeń czucia, niedoczulicy lub ostrego zespołu zaburzeń czucia w gardle i krtani. Ostro zespół zaburzeń czucia w gardle i krtani po stosowaniu oksaliplatyny występował u 1% do 2% pacjentów i charakteryzuje go subiektywne uczucie zaburzeń połykania lub duszności/uczucie dławienia się, bez obiektywnych cech zaburzeń oddychania (sinicy lub hipoksji), skurczu krtani lub skurczu oskrzeli (świstu krtaniowego lub sapania). W takich przypadkach podawano leki przeciwhistaminowe i leki rozszerzające oskrzela, niemniej jednak, objawy były szybko odwracalne nawet bez stosowania takiego leczenia. Dłuższy czas podawania wlewu dożylnego zmniejsza częstość występowania tego zespołu (patrz punkt 4.4). Rzadko obserwowano także szczykościsk/skurcz mięśni/mimowolne skurcze mięśni/drgania mięśni/mioklonie, zaburzenia koordynacji/zaburzenia chodu/ataksja/zaburzenia równowagi, uczucie ucisku w gardle i klatce piersiowej/ucisk/dyskomfort/ból. W dodatku mogą występować zaburzenia w nerwach czaszkowych lub także obserwowano pojedyncze przypadki opadania powiek, podwójnego widzenia, bezgłosu/dysfonii/chrypki, czasami opisywanej jako porażenie strun głosowych, nieprawidłowe odczucia ze strony języka lub dyzartrię, czasami opisywane jako afazja, porażenie nerwu trójdzielnego/ból twarzy/ból oka, zmniejszenie ostrości widzenia, zaburzenia pola widzenia.

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

Reakcje alergiczne:

Częstość występowania (% pacjentów), według stopnia nasilenia

Oksaliplatyna i 5 FU/FA 85 mg/m ²	U pacjentów z przerzutami			W leczeniu adjuwantowym		
	Ogółem	Stopień 3	Stopień 4	Ogółem	Stopień 3	Stopień 4
Reakcje alergiczne/alergia	9,1	1	<1	10,3	2,03	0,6

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe leki przeciwnowotworowe, pochodne platyny
Kod ATC : L01XA03.

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

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

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

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

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 wiązania 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 co dwa tygodnie), w połączeniu z 5-fluorouracylem (5 FU) i kwasem folinowym (FA):

- W badaniu porównawczym III fazy o numerze EFC2962 na 420 pacjentach, podzielonych na dwie grupy, z czego jedna z grup otrzymywała 5-fluorouracyl (5 FU) z kwasem folinowym (FA) (LV5FU2, n=210) a druga oksaliplatynę w połączeniu z 5-fluorouracylem (5 FU) i kwasem folinowym (FA) (FOLFOX4, n=210).

- W innym badaniu III fazy o numerze EFC4584 na 821 pacjentach po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z użyciem irynotekanu (CPT-11) w połączeniu z 5-fluorouracylem (5 FU) i kwasem folinowym (FA), podzielonych na trzy grupy, z czego jednej grupie podawano 5-fluorouracyl (5 FU) z kwasem folinowym (FA) (LV5FU2, n=275), drugiej oksaliplatynę w monoterapii (n=275), trzeciej oksaliplatynę w połączeniu z 5-fluorouracylem (5 FU) i kwasem folinowym (FA) (FOLFOX4, n=271).

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

W dwóch badaniach klinicznych z randomizacją: EFC2962 (z udziałem pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej leków przeciwnowotworowych) oraz EFC4584 (z udziałem pacjentów, którzy byli leczeni wcześniej lekami przeciwnowotworowymi), stwierdzono znamienne większy wskaźnik odpowiedzi i wydłużony okres przeżycia bez progresji oraz wydłużony czas do wystąpienia progresji w grupie otrzymującej oksaliplatynę w połączeniu z 5-fluorouracylem (5 FU) i kwasem folinowym (FA), w porównaniu z grupą otrzymującą jedynie 5-fluorouracyl (5 FU) i kwas folinowy (FA). W badaniu EFC4584 z udziałem pacjentów, u których nie było odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lekami przeciwnowotworowymi, nie stwierdzono znamiennej różnicy w medianie ogólnego przeżycia pomiędzy grupą otrzymującą oksaliplatynę w połączeniu, w porównaniu z grupą otrzymującą 5-fluorouracyl (5 FU) i kwas folinowy (FA).

Wskaźniki odpowiedzi po stosowaniu FOLFOX4 w porównaniu z LV5FU2

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

Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964 (oporni na 5 FU/LV) Ocena odpowiedzi co 12 tygodni	Nie dotyczy	23 (13-36)	Nie dotyczy
---	-------------	------------	-------------

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

Mediana PFS/TTP, miesiące (95% przedział ufności) niezależna ocena radiologiczna, analiza w populacji 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 + 5FU/LV)	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/LV)	Nie dotyczy	5,1 (3,1-5,7)	Nie dotyczy

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

Mediana OS, miesiące (95% przedział ufności) analiza w populacji 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/L V)	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/LV)	Nie dotyczy	10,8 (9,3-12,8)	Nie dotyczy

U pacjentów, u których stosowano wcześniej inne leczenie przeciwnowotworowe (EFC4584), z objawami na początku leczenia, stwierdzano znamienne wyższy odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę w wyniku zastosowanego leczenia oksaliplatyna w połączeniu z 5-fluorouracyłem (5 FU) i kwasem folinowym (FA) w porównaniu z pacjentami, którym podawano jedynie 5-fluorouracyl (5 FU) i kwas folinowy (FA) (27,7% w porównaniu z 14,6%, $p = 0,0033$).

Wśród pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni (EFC2962), nie stwierdzano statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy dwoma grupami, w odniesieniu do kryteriów oceny jakości życia. Niemniej, wskaźniki jakości życia były na ogół lepsze w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia oraz bólu w grupie kontrolnej, natomiast gorsze w odniesieniu do nudności i wymiotów w grupie otrzymującej oksaliplatynę.

W leczeniu wspomagającym, przeprowadzono badanie MOSAIC, III fazy o numerze EFC3313 na 2246 pacjentach (899 pacjentów ze stopniem zaawansowania II, wg Dukesa B2 i 1347 pacjentów ze stopniem III wg Dukesa C). Leczenie wspomagające prowadzono jako uzupełnienie do całkowitej resekcji guza pierwotnego w raku okrężnicy, podając albo 5-FU/FA [LV5FU2, N=1123 (B2/C= 448/675)] lub w połączeniu oksaliplatyny z 5-FU/FA [FOLFOX4, N=1123 (B2/C= 451/672)].

Badanie EFC3313- 3-letnia przeżywalność w populacji ITT* do ogólnej populacji

Grupa	LV5FU2	FOLFOX4
Odsetek 3-letniego okresu przeżywalności (95% przedział ufności)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Stosunek ryzyka (95% przedział ufności)	0,76 (0,64-0,89)	
P(log-rank)	0,0008	

*średnia dla 44,2 miesięcy obserwacji (wszyscy pacjenci prowadzeni przez co najmniej 3 lata)

Badania pokazują ogólnie istotną przewagę widoczną w 3-letniej przeżywalności dla połączenia oksaliplatyny i 5-FU/FA (FOLFOX4) w stosunku do samego 5-FU/FA (LV5FU2).

Badanie EFC3313- 3-letnia przeżywalność (w populacji ITT)* w stosunku do stopnia zaawansowania choroby

85 mg/m²								
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
130mg/m²								
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 AUC_{0-48} i wartości C_{max} określano w 3. cyklu (85 mg/m²) lub w cyklu 5. (130 mg/m²). Średnie wartości AUC, V_{ss} , CL oraz CL_{R0-48} określano w 1. cyklu.

Wartości C_{end} , C_{max} , AUC, AUC_{0-48} , V_{ss} i CL określano w analizie nie-kompartmentowej.

$t_{1/2 \alpha}$, $t_{1/2 \beta}$, $t_{1/2 \gamma}$ określano w analizie kompartmentowej (połączenie cykli 1-3).

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

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

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

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na różnych gatunkach zwierząt (myszy, szczury, psy i (lub) małpy), którym podawano oksaliplatynę w dawkach pojedynczych lub wielokrotnych, określono, że produkt ten ma szczególne działanie toksyczne na następujące narządy: szpik kostny, przewód pokarmowy, nerki, jądra, układ nerwowy i serce. Stwierdzenie to jest zgodne z danymi, dotyczącymi innych produktów zawierających platynę oraz produktów cytotoksycznych uszkadzających DNA, stosowanych w leczeniu nowotworów złośliwych u ludzi. Wyjątek stanowi

działanie toksyczne na serce. Wpływ toksyczny na serce zaobserwowano jedynie u psów. Stwierdzono między innymi zaburzenia elektrofizjologiczne z występowaniem migotania komór, które prowadziło do zgonu. Uznano, że działanie kardiotoksyczne jest swoiste gatunkowo. Nie tylko występowało ono jedynie u psów, lecz ponadto dawki produktu o letalnym działaniu kardiotoksycznym u psów (150 mg/m^2) były dobrze tolerowane u ludzi. Badania kliniczne na modelu neuronów czuciowych u szczurów wskazują na to, że ostre objawy zaburzeń czucia podczas podawania oksaliplatyny mogą obejmować interakcję z kanałami sodowymi zależnymi od potencjału błonowego.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi za wyjątkiem tych, które są wymienione w punkcie 6.6. w tym samym worku do wlewu lub dodawać do przewodów do wlewu. Oksaliplatynę można podawać z kwasem folinowym (FA) przez łącznik w kształcie litery Y.

Nie mieszać z produktami lub roztworami o odczynie zasadowym, w szczególności z 5-fluorouracylem, produktami kwasu folinowego zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą i solami trometamolu w innych lekach. Leki lub roztwory o odczynie zasadowym wpływają negatywnie na stabilność oksaliplatyny (patrz punkt 6.6).

Nie sporządzać lub 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 infuzyjnym lub zestawie do infuzji (patrz punkt 6.6).

Nie używać wyposażenia do wstrzykiwań zawierającego aluminium.

6.3 Okres ważności

Produkt leczniczy w opakowaniu do sprzedaży:

30 miesięcy

Roztwór po odtworzeniu w oryginalnej fiolce:

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór po odtworzeniu należy rozcieńczyć natychmiast.

Roztwór do wlewu:

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 24 godziny od sporządzenia, przy przechowywaniu w temperaturze od 2°C do 8°C . Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do wlewu należy użyć natychmiast. W przypadku, gdyby roztwór nie został użyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania spoczywa na użytkowniku, przy czym czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C przy zachowaniu kontrolowanych i zwalidowanych warunków aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt leczniczy w opakowaniu do sprzedaży:

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przy przechowywaniu.

Warunki przechowywania dla roztworu po odtworzeniu, patrz p.6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana (typu I) z korkiem z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem i polipropylenową nakładką.

Fiolka z lub bez plastikowego opakowania zabezpieczającego.

Wielkość opakowania:

1 x 50 mg

1 x 100 mg

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Podobnie jak w przypadku innych substancji potencjalnie toksycznych, należy zachować ostrożność podczas używania i przygotowywania roztworów oksaliplatyny.

Instrukcje obchodzenia się z lekiem

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

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

Osoby przygotowujące leki cytotoksyczne muszą być zaopatrzone w odpowiednie środki ochrony osobistej, w szczególności w fartuchy z długimi rękawami, maski ochronne, ochronne nakrycia głowy, okulary ochronne, jałowe rękawiczki jednorazowego użytku.

Należy stosować odpowiednie nakrycia ochronne w obszarze roboczym, pojemniki i worki na odpady.

Należy zachować ostrożność podczas kontaktu z wydzielinami lub wymiocinami.

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

Uszkodzone opakowania należy traktować z taką samą ostrożnością, jak zanieczyszczone odpady. Zanieczyszczone odpady należy spalać po ich umieszczeniu w odpowiednio oznakowanych sztywnych pojemnikach. Patrz poniżej, podpunkt „Usuwanie pozostałości”.

W przypadku kontaktu ze skórą koncentratu oksaliplatyny, roztworu po odtworzeniu lub

- Do fiołki 50 mg: dodać 10 ml rozpuszczalnika w celu uzyskania stężenia oksaliplatyny 5 mg/ml.
- Do fiołki 100 mg: dodać 20 ml rozpuszczalnika w celu uzyskania stężenia oksaliplatyny 5 mg/ml.

Stosowanie wyłącznie z zalecanymi rozcieńczalnikami.

Odtworzony roztwór powinien być natychmiast rozcieńczony z 5% roztworem glukozy.

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

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego zastosowania. Wszelkie pozostałości niezużytego roztworu należy zniszczyć

Rozcieńczenie roztworu do podania we wlewie dożylnym:

Pobrać wymaganą ilość roztworu po odtworzeniu z fiołki(-ek), a następnie rozcieńczyć ten roztwór z użyciem 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, w celu uzyskania stężenia roztworu oksaliplatyny pomiędzy 0,2 mg/ml i 0,7 mg/ml. Zakres stężeń, dla których wykazano stabilność fizykochemiczną wynosi pomiędzy 0,2 mg/ml i 0,7 mg/ml.

Podawać we wlewie dożylnym.

Po rozcieńczeniu w roztworze glukozy, wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 24 godziny, przy przechowywaniu w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do wlewu należy użyć natychmiast. W przypadku, gdyby roztwór nie został użyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania spoczywa na użytkowniku.

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

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego zastosowania. Wszelkie pozostałości niezużytego roztworu należy zniszczyć

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

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

Wlew dożylny:

Przy podawaniu oksaliplatyny nie jest potrzebne nadmierne nawodnienie pacjenta.

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

Usuwanie pozostałości:

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group hf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Iceland

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO