

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxaliplatin STADA, 5 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu koncentratu po rekonstytucji zawiera 5 mg oksaliplatyny.

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

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

Fiolka 150 mg: każda fiolka zawiera 150 mg oksaliplatyny do rekonstytucji 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 skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana do:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

DO STOSOWANIA WYŁĄCZNIE U OSÓB DOROSŁYCH

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym wynosi 85 mg/m² pc. dożylnie w dawkach powtarzanych co 2 tygodnie przez 12 cykli (6 miesięcy).

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

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

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

Oksaliplatynę podaje się w dożylniej infuzji trwającej od 2 do 6 h, w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy, w celu uzyskania stężenia 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 wynoszącej 85 mg/m² pc.

Oksaliplatynę stosowano głównie według schematów leczenia, opartych na skojarzeniu z ciągłą infuzją 5-fluorouracylu. W schemacie podawania produktu leczniczego co 2 tygodnie, 5-fluorouracyl podawano w postaci pojedynczych dawek (bolus), jak i ciągłej infuzji.

Specjalne grupy pacjentów

- Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania oksaliplatyny u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczenie można rozpocząć od zwykle zalecanych dawek (patrz punkt 4.4). Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

- Zaburzenia czynności wątroby

Podczas badań I fazy, w tym u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia, częstość występowania oraz nasilenie zaburzeń wątroby i dróg żółciowych wydawała się być zależna od progresji choroby podstawowej oraz zaburzonych wartości badań czynnościowych wątroby na początku leczenia. Podczas klinicznych badań rozwojowych nie dostosowywano specyficznie dawki dla pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań czynnościowych wątroby.

- Pacjenci w podeszłym wieku

Podczas stosowania oksaliplatyny w monoterapii lub w skojarzeniu z 5-fluorouracylem u pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie stwierdzono nasilenia objawów ciężkiej toksyczności. W związku z powyższym, nie ma konieczności specjalnego dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Oksaliplatyna jest podawana w infuzji dożylniej.

Nie ma konieczności nadmiernego nawodnienia pacjenta przed podaniem oksaliplatyny.

Oksaliplatynę rozcieńczoną w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy (50 mg/ml) tak, by uzyskać stężenie nie mniejsze niż 0,2 mg/ml, należy podawać w infuzji do żyły obwodowej lub do cewnika umieszczonego w żyłę centralnej przez 2 do 6 h. Podanie oksaliplatyny musi zawsze poprzedzać podanie 5-fluorouracylu.

W przypadku wynaczynienia, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego.

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

Przygotowanie do stosowania: patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Okres karmienia piersią.
- Zahamowanie czynności szpiku przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia udokumentowane liczbą granulocytów obojętnochłonnych $< 2 \times 10^9/l$ i (lub) liczbą płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$ na początku leczenia.
- Obwodowa neuropatia czuciowa z zaburzeniami czynnościowymi występująca przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Oksaliplatyna może być stosowana jedynie w wyspecjalizowanych oddziałach onkologicznych i należy ją podawać pod nadzorem doświadczonego lekarza onkologa.

Zaburzenie czynności nerek

Ponieważ informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek są ograniczone, zastosowanie produktu można rozważyć tylko po właściwej ocenie korzyści i ryzyka dla pacjenta.

W takich przypadkach należy uważnie monitorować czynność nerek i dostosować dawkę w zależności od objawów toksyczności.

Reakcje nadwrażliwości

Należy obserwować, czy u pacjentów z reakcjami alergicznymi na związki platyny w wywiadzie nie wystąpią objawy alergii. W przypadku wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznej na oksaliplatynę należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć właściwe leczenie objawowe. Przeciwwskazane jest ponowne podanie produktu. *Zgłaszano reakcje krzyżowe, niekiedy zakończone zgonem, dla wszystkich związków platyny.*

Jeśli dojdzie do wynaczynienia roztworu oksaliplatyny, należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć typowe miejscowe leczenie objawowe.

Objawy neurologiczne

Należy uważnie monitorować objawy toksyczności neurologicznej spowodowane działaniem oksaliplatyny, zwłaszcza podczas leczenia skojarzonego z innymi produktami leczniczymi, które mają specyficzne działanie neurotoksyczne. Przed każdym kolejnym podaniem oksaliplatyny, a następnie w regularnych odstępach czasu należy przeprowadzać badanie neurologiczne.

Jeśli podczas infuzji lub wkrótce po 2 godzinnej infuzji u pacjenta wystąpią ciężkie zaburzenia czucia w obrębie krtani i gardła (patrz punkt 4.8), kolejną infuzję produktu należy podawać przez 6 godzin.

Neuropatia obwodowa

W przypadku pojawienia się objawów neurologicznych (parestezje, dysestezja), w zależności od czasu trwania i nasilenia objawów, należy dostosować dawkę oksaliplatyny według następujących wytycznych:

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

Pacjentów należy informować o możliwości wystąpienia trwałych zaburzeń obwodowej neuropatii czuciowej po zakończeniu terapii. Do 3 lat po zakończeniu leczenia uzupełniającego mogą się utrzymywać miejscowe, umiarkowane parestezje lub parestezje, które mogą zaburzać czynności funkcjonalne pacjenta.

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

Donoszono o występowaniu przypadków zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS) u pacjentów leczonych oksaliplatyną w chemioterapii skojarzonej. RPLS jest rzadką, odwracalną, szybko rozwijającą się chorobą neurologiczną, która może dawać następujące objawy: napady drgawkowe, nadciśnienie tętnicze, bóle głowy, dezorientację, ślepotę lub inne zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne (patrz punkt 4.8). Rozpoznanie RPLS należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu, najlepiej rezonansem magnetycznym.

Nudności, wymioty, biegunka i odwodnienie

Objawy toksyczności na przewód pokarmowy, w postaci nudności i wymiotów, wymagają profilaktycznego i (lub) terapeutycznego zastosowania leków przeciwwymiotnych (patrz punkt 4.8).

Ciężka biegunka i wymioty mogą powodować odwodnienie, niedrożność porażenną, zaparcie, hipokaliemię, kwasicę metaboliczną i zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza, jeśli oksaliplatyna jest stosowana w leczeniu skojarzonym z 5-fluorouracylem (5-FU). Istnieją doniesienia o pojedynczych przypadkach zapalenia trzustki.

Jeśli wystąpią objawy toksyczności hematologicznej (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/l$ lub płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$) należy odroczyć następny cykl leczenia do czasu powrotu parametrów hematologicznych do akceptowalnych wartości. Przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym cyklem należy wykonać pełne badanie morfologiczne krwi wraz z obrazem różnicowym krwinek białych.

Pacjentów otrzymujących oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-fluorouracylem należy odpowiednio poinformować o ryzyku wystąpienia biegunki i wymiotów, zapalenia błon śluzowych i jamy ustnej oraz neutropenii, tak, aby mogli w trybie pilnym skontaktować się z lekarzem prowadzącym, w celu podjęcia właściwego leczenia.

Jeśli wystąpi zapalenie błon śluzowych i jamy ustnej, z neutropenią lub bez neutropenii, kolejny cykl terapii należy odroczyć do czasu ustąpienia zmian na błonach śluzowych i w jamie ustnej do stopnia 1. lub mniejszego i (lub) do czasu aż liczba granulocytów obojętnochłonnych wyniesie $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Podczas leczenia skojarzonego oksaliplatyną i 5-fluorouracylem (z lub bez kwasu folinowego (FA)) należy dostosować dawkę 5-fluorouracylu według zazwyczaj stosowanych reguł, w zależności od objawów jego toksyczności.

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

W przypadku niewyjaśnionych objawów z układu oddechowego, jak kaszel bez odkrztuszania, duszność, trzeszczenia lub nacieki w obrębie płuc potwierdzone radiologicznie, należy przerwać stosowanie oksaliplatyny do czasu wykluczenia dalszymi badaniami zmian śródmiąższowych w płucach (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia wątroby

W przypadku nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby lub nadciśnienia wrotnego, które nie są ewidentnie zależne od przerzutów do wątroby, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia bardzo rzadkich przypadków zmian naczyniowych w wątrobie spowodowanych podaniem leku.

Ciąża

Stosowanie produktu u kobiet w ciąży, patrz punkt 4.6.

Wpływ na płodność

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

In vitro nie stwierdzono znamienego wypierania oksaliplatyny z wiązań z białkami osocza podczas stosowania następujących produktów: erytromycyna, salicylany, granisetron, paklitaksel i walproinian sodu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotychczas brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach obserwowano działanie toksyczne na reprodukcję. W związku z powyższym nie zaleca się stosowania oksaliplatyny podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Stosowanie oksaliplatyny należy rozważyć tylko po właściwej ocenie pacjentki, ryzyka dla płodu i po wyrażeniu zgody na leczenie przez pacjentkę.

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

Karmienie piersią

Nie badano, czy oksaliplatyna wydziela się do mleka kobiecego. Podczas stosowania produktu karmienie piersią jest przeciwwskazane.

Wpływ na płodność

Oksaliplatyna może powodować niepłodność (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Zaburzenia widzenia, szczególnie przejściowa utrata wzroku (odwracalna po przerwaniu leczenia) mogą wpływać na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dlatego należy ostrzec pacjentów o możliwym wpływie tych działań niepożądanych na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występujące działania niepożądane oksaliplatyny stosowanej w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA) to zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia krwi i układu krwiotwórczego (neutropenia, małopłytkowość) i zaburzenia układu nerwowego (ostra i zależna od kumulacji dawki obwodowa

neuropatia czuciowa). Ogólnie, wymienione działania niepożądane występowały częściej i miały większe nasilenie podczas leczenia skojarzonego oksaliplatyną i 5-FU/FA niż podczas leczenia 5-FU/FA w monoterapii.

Częstość występowania działań niepożądanych podana w tabeli poniżej oparta jest na wynikach badań klinicznych raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami (obejmujących 416 pacjentów leczonych oksaliplatyną + 5-FU/FA), oraz uwzględnia doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość występowania podaną w tej tabeli określono według następującego schematu: 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 ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Dalsze szczegóły podane są pod poniższą tabelą.

Działania niepożądane wg klasyfikacji narządowej

Klasyfikacja narządowa MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i infestacja*	Zakażenie	Posocznica w przebiegu neutropenii (tj. neutropenia stopnia 3., 4. i udokumentowane zakażenie) Nieżyt nosa, zakażenie górnych dróg oddechowych.			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	Niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość Leukopenia, limfopenia	Gorączka neutropeniczna		Małopłytkowość autoimmunologiczna, niedokrwistość hemolityczna.	
Zaburzenia układu immunologicznego *	Alergia lub reakcje alergiczne ¹ ;				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia, hiperglikemia, hipokaliemia, hipernatremia.	Odwodnienie.	Kwasica metaboliczna.		
Zaburzenia psychiczne		Depresja, bezsenność.	Nerwowość.		
Zaburzenia układu nerwowego*	Obwodowa neuropatia czuciowa, ból głowy. Zaburzenia czucia Zaburzenia smaku	Zawroty głowy Zapalenie nerwów ruchowych Odczyn oponowy.		Dyzartria. Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS) (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia.		Przemijające zmniejszenie ostrości widzenia, zaburzenia pola widzenia zapalenie nerwu wzrokowego, przemijająca	

				utrata wzroku, ustępująca po przerwaniu leczenia.	
Zaburzenia ucha i błędnika			Ototoksyczność.	Głuchota.	
Zaburzenia naczyniowe		Krwotok, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie.			
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel, krwawienie z nosa.	Ból w klatce piersiowej, czkawka, zator płucny,		Choroba śródmiąższowa płuc, czasem zakończona zgonem, zwłóknienie płuc**.	
Zaburzenia żołądka i jelit*	Nudności, biegunka, wymioty, zapalenie żołądka i (lub) błony śluzowej, ból brzucha, zaparcie;	Dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z odbytnicy.	Niedrożność jelita, zaczopowanie jelita.	Zapalenie okrężnicy w tym biegunka spowodowana przez <i>Clostridium difficile</i> Zapalenie trzustki.	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zespół niedrożności zatok naczyniowych wątroby ⁴ .
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zaburzenia skóry, łysienie.	Złuszczenie skóry (np. zespół dłoniowo-podeszwowy), wysypka rumieniowata;, wysypka; zwiększone pocenie się, zaburzenia paznokci.			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców.	Zapalenie stawów, ból kości.			
Zaburzenia nerek i układu moczowego		Bolesne lub trudne oddawanie moczu, nieprawidłowa częstość oddawania moczu, krwimocz.			Ostra nefropatia cewkowo-śródmiąższowa, ostra martwica cewek nerkowych.ostra niewydolność nerek
Zaburzenia ogóle i stany w miejscu podania	Gorączka ² , uczucie zmęczenia, astenia, ból, reakcje w miejscu				

	podania produktu ³ .				
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (SGPT/AlAT, SGOT/AspAT), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, zwiększenie masy ciała (w leczeniu uzupełniającym)	Zwiększenie stężenia kreatyniny, zmniejszenie masy ciała (leczenie choroby z przerzutami).			

*Patrz szczegółowy opis poniżej

**Patrz punkt 4.4

¹ Bardzo często: częsta alergia/reakcje alergiczne występujące głównie podczas infuzji, czasem zakończone zgonem (często występujące reakcje alergiczne, jak wysypka skórna, zwłaszcza pokrzywka, zapalenie spojówek, zapalenie śluzówki nosa).

Często występujące reakcje anafilaktyczne, w tym skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie tętnicze i wstrząs anafilaktyczny.

² Bardzo często gorączka, dreszcze (drżenia), spowodowana zakażeniem (z neutropenią lub bez) lub prawdopodobnie w mechanizmie immunologicznym.

³ Donoszono o reakcjach w miejscu podania produktu, obejmujących miejscowy ból, zaczerwienienie, obrzęk i zakrzepicę. Wynaczynienie może powodować ból w miejscu podania i zapalenie, które może być ciężkie i powodować powikłania, w tym martwicę, zwłaszcza, jeśli oksaliplatyna jest podawana do żyły obwodowej (patrz punkt 4.4).

⁴ Zespół niedrożności zatok naczyniowych wątroby, znany także jako zakrzepica żył wątrobowych lub patologiczne objawy zależne od chorób wątroby, w tym plamica wątrobowa, przerost guzowaty regeneracyjny, zwłóknienie okołozatokowe. Objawem klinicznym może być nadciśnienie wrotne i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Częstość występowania (w %) w zależności od stopnia

Oksaliplatyna i 5FU/FA 85 mg/m ² pc. co 2 tygodnie	Leczenie przerzutów			Leczenie uzupełniające		
	Wszystkie stopnie	3 st.	4 st.	Wszystkie stopnie	3 st.	4 st.
Niedokrwistość	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropenia	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Małopłykowość	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Neutropenia z gorączką	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Posocznica w przebiegu neutropenii	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu, częstość nieznana:
Zespół hemolityczno-mocznicowy.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Częstość występowania reakcji alergicznej (w %) w zależności od stopnia

Oksaliplatyna i 5FU/FA 85 mg/m² pc. co 2 tygodnie	Leczenie przerzutów			Leczenie uzupełniające		
	Wszystkie stopnie	3 st.	4 st.	Wszystkie stopnie	3 st.	4 st.
Reakcje alergiczne/alergia	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Zaburzenia układu nerwowego:

Objawy toksyczności neurologicznej ograniczają dawkę oksaliplatyny. Działanie toksyczne oksaliplatyny na układ nerwowy obejmuje czuciową neuropatię obwodową, charakteryzującą się dysestezją i (lub) parestezjami w kończynach, ze skurczami mięśni lub bez, często wywoływanymi zimnem. Te objawy występują u nie więcej niż 95% leczonych pacjentów. Czas trwania tych objawów, które zwykle ustępują pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia, zwiększa się wraz z liczbą cykli terapii.

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

Te zaburzenia czynnościowe obejmują trudności w wykonywaniu delikatnych ruchów i są prawdopodobnie następstwem zaburzenia czucia. Ryzyko wystąpienia trwałych objawów po podaniu skumulowanej dawki 850 mg/m² pc. (10 cykli) wynosi około 10%, a po podaniu skumulowanej dawki 1020 mg/m² pc. (12 cykli) – 20%.

W większości przypadków neurologiczne objawy przedmiotowe i podmiotowe częściowo lub całkowicie ustępują po przerwaniu leczenia. U 87 % pacjentów poddawanych leczeniu uzupełniającemu raka okrężnicy po 6 miesiącach od zakończenia leczenia objawy nie ustępowały lub miały łagodne nasilenie. W trakcie trzyletniej obserwacji po zaprzestaniu leczenia u około 3% pacjentów występowały miejscowe, umiarkowane parestezje (2,3%) lub parestezje, mogące zaburzać czynności funkcjonalne pacjenta (0,5%).

Opisano występowanie ostrych objawów nerwowo-czuciowych (patrz punkt 5.3). Objawy rozpoczynały się w ciągu kilku godzin od podaniu produktu i często występowały po ekspozycji na zimno. Występowały zwykle jako przejściowe parestezje, dysestezja i hipoestezja. Ostry zespół dysestezji gardła i krtani występuje z częstością od 1 do 2%, cechuje się subiektywnie odczuwanym utrudnieniem połykania lub dusznością i uczuciem duszenia się, bez obiektywnych zaburzeń oddechowych (bez sinicy lub hipoksji), skurczem krtani lub skurczem oskrzeli (bez świstu oddechowego ani rzężeń). Chociaż w takich przypadkach stosowano leki przeciwhistaminowe i rozszerzające oskrzela, to jednak opisane objawy szybko ustępowały, nawet bez leczenia. Przedłużenie czasu infuzji pomaga zmniejszyć częstość występowania opisanych objawów (patrz punkt 4.4). W pojedynczych przypadkach obserwowano inne objawy, w tym skurcz mięśni żuchwy, skurcz mięśni, skurcze mięśni mimowolne, drżenia mięśni, drgawki kloniczne mięśni, nieprawidłową koordynację, nieprawidłowy chód, ataksję, zaburzenia równowagi, skurcz gardła, uczucie ucisku, dyskomfort, ból w klatce piersiowej. Dodatkowo, mogą występować dysfunkcje nerwu czaszkowego lub ten objaw może występować, jako zdarzenie izolowane, takie jak: opadanie powiek, bezgłos, dysfonia, chrypka, czasem opisywane jako porażenie strun głosowych, nieprawidłowe czucie ze strony języka lub dyzartria, czasem opisywane jako afazja, zapalenie nerwu trójdzielnego, ból twarzy, ból oka, zmniejszenie ostrości wzroku, zaburzenia pola widzenia.

Podczas stosowania oksaliplatyny opisano inne objawy neurologiczne, jak zanik głębokich odruchów ścięgnistych i objaw Lhermitte'a. Odnotowano również izolowane przypadki zapalenia nerwu wzrokowego.

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu, częstość nieznana:
Drgawki.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Częstość występowania (w %) w zależności od stopnia

Oksaliplatyna i 5FU/FA 85 mg/m² pc. co 2 tygodnie	Leczenie przerzutów			Leczenie uzupełniające		
	Wszystkie stopnie	3 st.	4 st.	Wszystkie stopnie	3 st.	4 st.
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/ jamy ustnej	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

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

Ciężka biegunka i wymioty występujące podczas leczenia skojarzonego oksaliplatyną i 5-fluorouracylem (5-FU) mogą powodować odwodnienie, niedrożność porażenną, niedrożność jelit, hipokaliemię, kwasicę metaboliczną i zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4). W pojedynczych przypadkach zgłaszano występowanie zapalenia trzustki.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: związki platyny.
Kod ATC: L01X A03

Oksaliplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym, należącym do nowej grupy związków platyny, w których atom platyny występuje w postaci kompleksu z 1,2-diaminocykloheksanem (DACH) i grupą szczawianową.

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

Oksaliplatyna wykazuje *in vitro* szerokie spektrum cytotoksyczności oraz *in vivo* aktywności przeciwnowotworowej w rozmaitych modelach nowotworowych, włącznie z modelami ludzkiego raka okrężnicy i odbytnicy. Oksaliplatyna przejawia też aktywność *in vitro* i *in vivo* w różnych modelach opornych na cisplatynę.

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

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 2-ramiennym badaniu porównawczym III fazy (de Gramont, A i in.2000) dotyczącym leczenia pierwszego rzutu, 420 pacjentów randomizowano do dwóch grup: jednej otrzymującej jedynie 5 FU/FA (LV5FU2, n=210) lub drugiej leczonej oksaliplatyną w połączeniu z 5 FU/FA (FOLFOX4, n=210).
- W 3-ramiennym badaniu porównawczym III fazy (Rothenberg, ML i in.2003) z udziałem pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie irynotekaniem (CPT-11) w połączeniu z 5 FU/FA, 821 pacjentów randomizowano do trzech ramion badania: pacjenci otrzymujący 5 FU/FA (LV5FU2, n=275), oksaliplatynę w monoterapii (n=275) lub oksaliplatynę w połączeniu z 5 FU/FA (FOLFOX4, n=271).
- Wreszcie, w badaniu II fazy bez grupy kontrolnej (André, T i in.1999), z udziałem pacjentów, u których nie było odpowiedzi na leczenie 5 FU/FA, którym podawano następnie oksaliplatynę w połączeniu z 5 FU/FA (FOLFOX4, n=57).

W dwóch badaniach klinicznych z randomizacją: dotyczącym leczenia pierwszego rzutu (de Gramont, A i in.) oraz z udziałem pacjentów wcześniej leczonych (Rothenberg, ML i in.), stwierdzono znamienne większy wskaźnik odpowiedzi i wydłużony okres przeżycia bez progresji (PFS) oraz wydłużony czas do wystąpienia progresji (TTP) w grupie otrzymującej oksaliplatynę w skojarzeniu z 5 FU/FA, w porównaniu z grupą otrzymującą jedynie 5 FU/FA. W badaniu Rothenberg'a z udziałem pacjentów, opornych na wcześniejsze leczenie, nie stwierdzono znamiennej różnicy w medianie ogólnego przeżycia (OS) pomiędzy grupą otrzymującą oksaliplatynę w skojarzeniu z 5 FU/FA, w porównaniu z grupą otrzymującą 5 FU/FA.

Wskaźnik odpowiedzi FOLFOX4 vs. LV5FU2

Wskaźnik odpowiedzi % (95% CI) Niezależna analiza radiologiczna ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu (de Gramont, A i in.2000) <i>Ocena odpowiedzi co 8 tygodni</i>	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
	wartość p = 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni (Rothenberg, ML i in.2003) (oporni na CPT-11 + 5FU/FA) <i>Ocena odpowiedzi co 6 tygodni</i>	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
	wartość p = 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni (André, T i in.1999) (oporni na 5-FU/FA) <i>Ocena odpowiedzi co 12 tygodni</i>	NA*	23 (13-36)	NA*

NA: nie ma zastosowania

Współczynnik średniego przeżycia bez progresji (PFS) do średniego czasu do wystąpienia progresji (TTP) FOLFOX4 vs. LV5FU2

Średnie PFS/TTP, miesiące (95% CI) Niezależna analiza radiologiczna ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii

Leczenie pierwszego rzutu (de Gramont, A i in.2000) (PFS)	6,0 (5.5-6.5)	8,2 (7.2-8.8)	NA*
	Log-Rank , wartość p = 0,0003		
Pacjenci wcześniej leczeni (Rothenberg, ML i in.2003) (TTP) (oporni na CPT-11 + 5FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Log-Rank , wartość p < 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni (André, T i in.1999) (oporni na 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

NA: nie ma zastosowania

Średnie przeżycie ogólne (OS) FOLFOX4 vs. LV5FU2

Średnie OS, miesiące (95% CI) Analiza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu (de Gramont, A i in.2000)	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
	Log-rank , wartość p = 0,12		
Pacjenci wcześniej leczeni (Rothenberg, ML i in.2003) (TTP) (oporni na CPT-11 + 5FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Log-rank , wartość p < 0,09		
Pacjenci wcześniej leczeni (André, T i in.1999) (oporni na 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

NA : nie ma zastosowania

U pacjentów wcześniej leczonych (Rothenberg, ML i in.2003) z objawami w momencie rozpoczęcia badania, odsetek odczuwających wyraźne zmniejszenie dolegliwości związanych z chorobą był większy wśród otrzymujących oksaliplatynę z 5-FU/FA w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali tylko 5-FU/FA (27,7 vs. 14,6%; p = 0,0033).

U pacjentów wcześniej nie leczonych (de Gramont, A i in. 2000) nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy żadnego z parametrów jakości życia pomiędzy obydwoma grupami. Jednakże punktacja jakości życia była ogólnie biorąc wyższa w grupie kontrolnej, w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia i odczuwania bólu, a niższa w grupie oksaliplatyny w odniesieniu do nudności i wymiotów.

W leczeniu uzupełniającym przeprowadzono badanie porównawcze III fazy, MOSAIC do którego przydzielono losowo 2246 pacjentów (899 w stadium II/ klasyfikacja wg.Duke'a B2 oraz 1347 w stadium III/ klasyfikacja wg. Duke'a C). Po całkowitej resekcji guza pierwotnego okrężnicy pacjenci byli włączeni do grupy otrzymującej tylko 5-FU/FA (LV5FU2 n=1123, B2/C=448/675) lub do grupy otrzymującej oksaliplatynę i 5-FU/FA (FOLFOX4 n=1123, B2/C=451/672) w leczeniu skojarzonym.

MOSAIC 3-letni okres przeżycia bez choroby (analiza ITT)* dla ogólnej populacji

Grupa leczona	LV5FU2	FOLFOX4
Odsetek 3-letniego okresu przeżycia bez choroby (95% CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,76 (0,64-0,89)	

Warstwowy test logarytmiczny rank	P = 0,0008
--	------------

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

Badanie wykazało ogólną znamioną poprawę w zakresie 3-letniego okresu przeżycia bez choroby w grupie otrzymującej oksaliplatynę i kombinację 5-FU/FA (FOLFOX4) w porównaniu z grupą otrzymującą tylko 5-FU/FA (LV5FU2).

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

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

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

Całkowity czas przeżycia (analiza ITT):

W chwili przeprowadzania analizy 3-letniego okresu przeżycia bez choroby, który był głównym kryterium końcowym oceny badania MOSAIC, 85,1% pacjentów z grupy FOLFOX4 pozostawało przy życiu wobec 83,8% w grupie LV5FU2. Miało to przełożenie na ogólne zmniejszenie współczynnika umieralności o 10% na korzyść FOLFOX4, bez osiągnięcia istotności statystycznej (współczynnik ryzyka – 0,9). Wartości, odpowiednio dla FOLFOX4 i LV5FU2, wynosiły 92,2% wobec 92,4% w podgrupie pacjentów w stadium II (Duke B2) (współczynnik ryzyka = 1,01) oraz 80,4% wobec 78,1% w podgrupie pacjentów w stadium III (Duke C) (współczynnik ryzyka = 0,87).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Dawka	C _{max}	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.								
Średnio	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
SD	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m² pc.								
Średnia	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
SD	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

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

Wartości średnie AUC, Vss, CL i CL_{R0-48} oznaczano podczas cyklu 1. Wartości C_{end} , C_{max} , AUC, AUC_{0-48} , Vss i CL oznaczano metoda analizy nie przedziałowej. $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, and $t_{1/2\gamma}$ oznaczano metodą analizy przedziałowej (łącznie cykle 1-3).

Pod koniec 2-godzinnej infuzji w krążeniu układowym znajduje się 15% podanej platyny, podczas gdy pozostałe 85% jest szybko rozmieszczone w tkankach lub usuwane z moczem. Nieodwracalne wiązanie z krwinkami czerwonymi i osoczem powoduje, że okresy półtrwania w tych macierzach są zbliżone do naturalnego obrotu metabolicznego krwinek czerwonych i albuminy obecnej w surowicy. Nie stwierdzono kumulacji w ultrafiltracie osocza po stosowaniu 85 mg/m² pc. co 2 tygodnie ani 130 mg/m² pc. co 3 tygodnie; w macierzy tej uzyskiwano stan równowagi dynamicznej już po pierwszym cyklu. Zmienność międzysobnicza i wewnątrzsobnicza jest na ogół mała.

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

Oksaliplatyna ulega w organizmie pacjentów nasilonej biotransformacji, tak że po zakończeniu 2-godzinnej infuzji w ultrafiltracie osocza nie wykrywa się niezmienionego leku. 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 wydalana głównie z moczem, przy czym jej klirens następuje głównie po 48 h od podania.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Narządy docelowe oceniane u zwierząt w badaniach nieklinicznych (myszy, szczury, psy i (lub) małpy) po jednorazowych jak i wielokrotnych dawkach obejmowały szpik kostny, przewód pokarmowy, nerki, jądra, układ nerwowy i serce. Obserwowane u zwierząt działanie toksyczne na narządy docelowe było zgodne z działaniem wywieranym przez inne środki zawierające platynę i uszkadzające DNA oraz leki cytotoksyczne stosowane w leczeniu nowotworów u ludzi; wyjątek stanowiło działanie na serce. Wpływ toksyczny na serce zaobserwowano jedynie u psów. Stwierdzono między innymi zaburzenia elektrofizjologiczne z występowaniem migotania komór, które prowadziło do zgonu. Kardiotoxyczność uważa się za swoistą dla psów, nie tylko dlatego, że stwierdzano go właśnie u tych zwierząt, ale także dlatego, że dawki stosowane u psów powodujące objawy toksyczności prowadzące do zgonu (150 mg/m² pc.) były dobrze tolerowane u ludzi. Badania kliniczne na modelu neuronów czuciowych szczurów wskazują na to, że ostre objawy zaburzeń czucia podczas podawania oksaliplatyny mogą obejmować interakcję z kanałami sodowymi zależnymi od potencjału błonowego.

Podczas badań u ssaków oksaliplatyna wykazywała właściwości mutagenne i klastogenne, powodując działanie toksyczne na embriony i płody szczurów. Uważa się, że oksaliplatyna prawdopodobnie ma działanie rakotwórcze, aczkolwiek nie przeprowadzono badań oceniających działanie rakotwórcze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

- Nie należy mieszać rozcieńczonego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi w tym samym worku do infuzji i nie podawać przez ten sam zestaw do infuzji. Zgodnie z instrukcjami dotyczącymi stosowania, wymienionymi w punkcie 6.6, oksaliplatyna może być podawana jednocześnie z kwasem folinowym (FA) przez łącznik w kształcie litery Y. NIE mieszać z produktami leczniczymi lub roztworami o odczynie zasadowym, zwłaszcza z 5-fluorouracyłem, roztworami kwasu folinowego zawierającymi trometamol, jako substancję pomocniczą, solami trometamolu innych produktów leczniczych. Produkty lecznicze lub roztwory o odczynie zasadowym mogą niekorzystnie wpływać na stabilność oksaliplatyny (patrz punkt 6.6).
- NIE stosować do rozcieńczania roztworu soli fizjologicznej lub innych roztworów zawierających jony chloru (w tym wapnia, potasu lub chlorku sodowego).
- NIE mieszać oksaliplatyny z innymi produktami leczniczymi w tym samym worku do infuzji i nie podawać przez ten sam zestaw do infuzji (patrz punkt 6.6, instrukcja dotycząca jednoczesnego podawania oksaliplatyny z kwasem folinowym).
- NIE stosować sprzętu do wstrzykiwań zawierającego aluminium.

6.3 Okres ważności

Produkt w opakowaniu przeznaczonym do sprzedaży:
4 lata.

Odtworzony roztwór w oryginalnej fiolce:
Odtworzony roztwór należy natychmiast rozcieńczyć.

Rozcieńczony roztwór przygotowany do infuzji:
Po rozcieńczeniu odtworzonego roztworu w 5% roztworze glukozy, chemiczną i fizyczną stabilność wykazano przez 24 h w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast.

Jeśli produkt nie jest podany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania produktu. Czas przechowywania produktu po rozcieńczeniu nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 °C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Warunki przechowywania odtworzonego i rozcieńczonego roztworu – patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste fiolki (szkło typu I) z korkiem chlorobutyłowym, kapslem z aluminium i nakładką z plastiku typu flip-off.

Dostępne opakowania:

1 fiolka zawierająca 50 mg oksaliplatyny

1 fiolka zawierająca 100 mg oksaliplatyny

1 fiolka zawierająca 150 mg oksaliplatyny

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

Instrukcja postępowania z lekiem

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

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

Personel należy wyposażyć w sprzęt niezbędny do postępowania z produktem, jak rękawice ochronne z długimi mankietami, maski ochronne, nakrycia głowy, okulary ochronne, jałowe rękawiczki do jednorazowego stosowania, ochronne przykrycia stanowiska roboczego, pojemniki i zbiorcze worki na odpady.

Należy zachować ostrożność podczas kontaktu z kałem i wymiocinami.

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

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

Jeśli dojdzie do przypadkowego zetknięcia ze skórą proszku oksaliplatyny, rozpuszczonego lub rozcieńczonego roztworu do infuzji, należy natychmiast dokładnie umyć skórę wodą.

Jeśli dojdzie do przypadkowego zetknięcia z błoną śluzową proszku oksaliplatyny, rozpuszczonego lub rozcieńczonego roztworu do infuzji, należy natychmiast dokładnie umyć błonę śluzową wodą.

Specjalne zalecenia dotyczące podawania leku

- NIE używać wyposażenia do wstrzykiwań zawierającego aluminium.
- NIE podawać produktu bez rozcieńczenia.
- Jako rozcieńczalnika do sporządzania roztworu do infuzji można użyć tylko 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy.
- NIE stosować do odtwarzania lub rozcieńczenia chlorku sodowego lub roztworów zawierających chlorki.
- NIE podawać pozanaczyniowo.
- NIE mieszać z innymi produktami leczniczymi w tym samym worku do infuzji i nie podawać przez ten sam zestaw do infuzji.
- NIE mieszać z produktami leczniczymi lub roztworami o odczynie zasadowym, zwłaszcza z 5-fluorouracylem, roztworami kwasu folinowego zawierającymi trometamol, jako substancję pomocniczą, solami trometamolu innych produktów leczniczych. Produkty lecznicze lub roztwory o odczynie zasadowym mogą niekorzystnie wpływać na stabilność oksaliplatyny.

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

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

Nie należy mieszać tych obydwu leków w tym samym worku do wlewu dożylnego. Kwas folinowy (FA) nie może zawierać trometamolu jako substancji pomocniczej i należy go rozcieńczyć tylko z użyciem izotonicznego 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy, nie należy natomiast nigdy stosować do

rozcieńczania roztworów zasadowych, roztworu chlorku sodowego lub roztworów zawierających chlorki.

Instrukcja stosowania z 5-fluorouracylem (5-FU)

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

Po podaniu oksaliplatyny należy przepłukać kaniulę i następnie podawać 5-fluorouracyl (5-FU).

Dodatkowe informacje dotyczące produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z oksaliplatyną, patrz odpowiednia Charakterystyka produktu leczniczego danego wytwórcy.

Nie wolno podawać żadnych rozcieńczonych roztworów, w których występuje osad; należy je zniszczyć zgodnie z zasadami, obowiązującymi w odniesieniu do niebezpiecznych odpadów (patrz poniżej).

Rekonstytucja roztworu

- Do rekonstytucji roztworu należy używać wody do iniekcji lub 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy.
- Do fiolki zawierającej 50 mg preparatu: dodać 10 ml rozpuszczalnika uzyskując stężenie 5 mg oksaliplatyny w 1 ml.
- Do fiolki zawierającej 100 mg preparatu: dodać 20 ml rozpuszczalnika uzyskując stężenie 5 mg oksaliplatyny w 1 ml.
- Do fiolki zawierającej 150 mg preparatu: dodać 30 ml rozpuszczalnika uzyskując stężenie 5 mg oksaliplatyny w 1 ml.

Tuż przed podaniem leku należy optycznie ocenić wygląd roztworu. Należy stosować tylko roztwór bez widocznych cząsteczek.

Produkt leczniczy jest przeznaczony do jednorazowego użycia. Każdą nie użytą część roztworu do infuzji należy zniszczyć (patrz poniżej „Usuwanie”).

Rozcieńczanie przed infuzją dożylną

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

Podawać w infuzji dożylnej.

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

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór należy podać natychmiast. Jeśli produkt nie jest podany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania produktu. Czas przechowywania produktu po rozcieńczeniu nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

Tuż przed podaniem leku należy optycznie ocenić wygląd roztworu. Należy stosować tylko roztwór bez widocznych cząsteczek.

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

Stabilność roztworu do infuzji oksaliplatyny była badana z użyciem reprezentatywnego zestawu do przetoczeń, zawierającego PVC.

Infuzja

Podanie oksaliplatyny nie wymaga wstępnego nawodnienia pacjenta.

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

Usuwanie pozostałości

Nie użytą część produktu leczniczego oraz materiały użyte w trakcie jego rekonstytucji, rozcieńczania i podawania, muszą być zniszczone zgodnie ze standardowymi procedurami szpitala,

dotyczącymi produktów cytotoksycznych i z uwzględnieniem aktualnych przepisów niszczenia niebezpiecznych odpadów.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG, Stadastraße 2-18, 61118 Bad Vilbel, Niemcy

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

Pozwolenie Nr: 14849

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

23.09.2008/ 20.12.2011

10. DATA ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.06.2012