

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxaliplatin Teva, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 5 mg oksaliplatyny.

4 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg oksaliplatyny.
10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg oksaliplatyny.
20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 100 mg oksaliplatyny.
40 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 200 mg oksaliplatyny.

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna.

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 45 mg laktozy jednowodnej.

4 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 180 mg laktozy jednowodnej.
10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 450 mg laktozy jednowodnej.
20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 900 mg laktozy jednowodnej.
40 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1800 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór.

pH: 4,0 – 6,0

Osmolarność: 0,200 osmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Oxaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (ang. folinic acid – FA) jest wskazana w:

- leczeniu wspomagającym raka okrężnicy w III stadium (C w skali Dukes) po całkowitej resekcji pierwotnego guza;
- leczeniu raka jelita grubego z przerzutami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przygotowywanie roztworów środków cytotoksycznych do wstrzykiwań musi być wykonywane przez przeszkolony specjalistyczny personel posiadający wiedzę na temat używanego produktu leczniczego, w warunkach gwarantujących nienaruszalność produktu leczniczego, ochronę środowiska, a w szczególności ochronę pracowników posługujących się produktami leczniczymi zgodnie z wytycznymi szpitala. Wymaga to wydzielenia powierzchni przeznaczonej do tego celu. Na tej powierzchni zabronione jest palenie tytoniu, jedzenie lub picie.

Dawkowanie

Oksaliplatyna jest stosowana tylko u osób dorosłych.

Zalecana dawka w leczeniu wspomagającym wynosi 85 mg/m^2 powierzchni ciała (pc.) dożylnie. Powtarza się ją co 2 tygodnie przez 12 cykli (6 miesięcy).

Zalecana dawka w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami wynosi 85 mg/m^2 pc. dożylnie i powtarza się ją co 2 tygodnie.

Dawkowanie należy dostosować do tolerancji leku przez pacjenta (patrz punkt 4.4).

Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed podaniem pochodnych fluoropirymidyny.

Oksaliplatyna podawana jest w postaci infuzji dożylnej trwającej 2 do 6 godzin, w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy w celu uzyskania stężenia od $0,2 \text{ mg/ml}$ do $0,70 \text{ mg/ml}$; stężenie $0,70 \text{ mg/ml}$ jest największym stężeniem stosowanym w praktyce klinicznej dla dawki oksaliplatyny wynoszącej 85 mg/m^2 .

Oksaliplatyna jest głównie stosowana w połączeniu ze schematami leczenia opartymi na ciągłej infuzji 5-fluorouracylu (5-FU). W dwutygodniowym cyklu leczenia stosuje się schematy podawania 5-fluorouracylu (5-FU) obejmujące podawanie w bolusie i infuzji ciągłej.

Specjalne populacje

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie badano bezpieczeństwa stosowania oksaliplatyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczenie może być rozpoczęte od normalnie zalecanej dawki (patrz 4.4). Nie ma potrzeby modyfikowania dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W badaniu fazy I, do którego włączono pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, częstość występowania i nasilenie zaburzeń wątroby i dróg żółciowych zależały, jak się wydaje, od stopnia zaawansowania choroby i nieprawidłowości wyników testów czynnościowych wątroby na początku badania. W trakcie badań klinicznych nie dostosowywano specjalnie dawki u pacjentów z nieprawidłową czynnością wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono wzrostu ciężkiej toksyczności, gdy oksaliplatyna stosowana była w monoterapii lub w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Dlatego też nie ma potrzeby specjalnego dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Oxaliplatin Teva podawany jest w infuzji dożylnej.

Podawanie produktu leczniczego nie wymaga dodatkowego nawodnienia organizmu.

Produkt leczniczy Oxaliplatin Teva rozcieńcza się 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, aby otrzymać stężenie nie mniejsze niż $0,2 \text{ mg/ml}$, a następnie musi być podany we wlewie przez dożycie centralne do żyły lub do żyły obwodowej przez 2 do 6 godzin. Infuzja oksaliplatyny musi zawsze poprzedzać infuzję 5-fluorouracylu (5-FU).

W przypadku wynaczynienia podawanie leku musi być natychmiast przerwane.

Instrukcje stosowania

Przed użyciem produkt leczniczy Oxaliplatin Teva należy rozcieńczyć. Do rozcieńczania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy używać wyłącznie 5% roztworu glukozy (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Oksaliplatyna jest przeciwwskazana u osób:

- ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- karmiących piersią,
- u których przed pierwszym cyklem leczenia występowała obwodowa neuropatia czuciowa z upośledzeniem czynnościowym,
- u których przed pierwszym cyklem leczenia występowała mielosupresja, udokumentowana wyjściową liczbą neutrofilów $< 2 \times 10^9/l$ i (lub) płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$,
- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Oksaliplatynę należy stosować wyłącznie w specjalistycznych oddziałach onkologicznych i powinna być podawana pod nadzorem doświadczonego onkologa.

Zaburzenia nerek

Ze względu na brak dostatecznych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, przed podaniem produktu leczniczego należy dokonać odpowiedniej oceny stosunku korzyści do ryzyka dla danego pacjenta. W takiej sytuacji należy ściśle kontrolować czynność nerek i w zależności od toksyczności - odpowiednio dostosować dawkę.

Reakcje nadwrażliwości

Należy zapewnić szczególny nadzór dla pacjentów z alergią w wywiadzie występującą po zastosowaniu innych produktów zawierających platynę. W przypadku wystąpienia objawów anafilaktycznych należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego i rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe. Ponowne podanie oksaliplatyny u tych pacjentów jest przeciwwskazane. Zgłaszano reakcje krzyżowe, czasami śmiertelne, po stosowaniu wszystkich związków platyny.

W razie wynacznynienia należy natychmiast przerwać infuzję i podjąć zwykle stosowane miejscowe leczenie objawowe.

Objawy neurologiczne

Należy uważnie monitorować neurologiczną toksyczność oksaliplatyny, zwłaszcza przy równoczesnym podawaniu z innymi lekami o swoistej toksyczności neurologicznej. Badanie neurologiczne należy przeprowadzać przed każdym podaniem produktu leczniczego oraz okresowo po jego podaniu.

W przypadku pacjentów, u których w trakcie 2-godzinnej infuzji lub w ciągu kilku godzin po infuzji wystąpiła ostra dysestezja gardłowa i krtaniowa (patrz punkt 4.8), następny wlew oksaliplatyny należy podawać przez 6 godzin.

Obwodowa neuropatia

Jeśli wystąpią objawy neurologiczne (parestezja, dysestezja), zaleca się następujące dostosowanie dawki oksaliplatyny w zależności od czasu trwania i nasilenia objawów:

- Jeśli objawy utrzymują się dłużej niż 7 dni i są uciążliwe, kolejną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² (leczenie raka z przerzutami) lub 75 mg/m² (leczenie wspomagające).

- Jeśli do następnego cyklu leczenia utrzymuje się parestezja bez upośledzenia czynnościowego, następną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² (leczenie raka z przerzutami) lub 75 mg/m² (leczenie wspomagające).
- Jeśli do następnego cyklu leczenia utrzymuje się parestezja z upośledzeniem czynnościowym, należy przerwać podawanie oksaliplatyny.
- Jeśli objawy te ustępują po odstawieniu oksaliplatyny, można rozważyć wznowienie leczenia.

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

Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. reversible posterior leukoencephalopathy syndrome – RPLS)

Przypadki zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS) odnotowano u pacjentów otrzymujących oksaliplatynę w chemioterapii skojarzonej. RPLS jest rzadkim, odwracalnym, szybko rozwijającym się stanem neurologicznym, który może przebiegać z drgawkami, nadciśnieniem tętniczym, bólem głowy, splątaniem, utratą wzroku i innymi zaburzeniami widzenia i zaburzeniami neurologicznymi (patrz punkt 4.8). Rozpoznanie RPLS opiera się na potwierdzeniu przez obrazowanie mózgu, najlepiej metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging – MRI).

Nudności, wymioty, biegunka i odwodnienie

Toksyczne działanie na żołądek i jelita, które objawia się nudnościami i wymiotami, uzasadnia profilaktyczne i (lub) terapeutyczne zastosowanie leczenia przeciwwymiotnego (patrz punkt 4.8).

Ciężka biegunka/wymioty mogą spowodować odwodnienie, niedrożność porażenną jelita, niedrożność jelit, hipokaliemię, kwasicę metaboliczną i uszkodzenie nerek. Dotyczy to szczególnie połączenia oksaliplatyny z 5-fluorouracylem (5-FU).

Jeśli wystąpi toksyczność hematologiczna (neutrofile < 1,5 x 10⁹/l lub płytki < 50 x 10⁹/l), następny cykl leczenia należy odłożyć do czasu powrotu wartości parametrów hematologicznych do poziomu, który może być zaakceptowany. Przed rozpoczęciem leczenia oraz przed każdym kolejnym cyklem należy wykonać morfologię krwi z rozmazem.

Pacjenci muszą być odpowiednio poinformowani o ryzyku wystąpienia biegunki/wymiotów, zapalenia błony śluzowej/jamy ustnej oraz neutropenii po podaniu oksaliplatyny i 5-fluorouracylu (5-FU), aby mogli pilnie skontaktować się ze swoim lekarzem prowadzącym w celu uzyskania właściwej opieki. Jeśli wystąpi zapalenie błony śluzowej/jamy ustnej z neutropenią lub bez neutropenii, kolejne podanie produktu leczniczego należy odłożyć do momentu, gdy zapalenie błony śluzowej/jamy ustnej cofnie się co najmniej do stopnia 1. i (lub) liczba neutrofilów osiągnie $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

W przypadku oksaliplatyny skojarzonej z 5-fluorouracylem (5-FU) (z kwasem folinowym (FA) lub bez niego) należy stosować zwykłe dostosowanie dawki zależne od toksyczności związanej z 5-fluorouracylem (5-FU).

Jeśli wystąpi biegunka stopnia 4. (w skali WHO), neutropenia stopnia 3.-4. (neutrofile < 1,0 x 10⁹/l) bądź trombocytopenia stopnia 3.-4. (płytki < 50 x 10⁹/l), dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 mg/m² do 65 mg/m² (leczenie raka z przerzutami) lub 75 mg/m² (leczenie wspomagające), oprócz wymaganego zmniejszenia dawki 5-fluorouracylu (5-FU).

W przypadku niewyjaśnionych objawów ze strony układu oddechowego takich, jak kaszel bez odkrztuszania, duszność, trzeszczenia w płucach lub nacieki płucne widocznych w badaniu radiologicznym, oksaliplatynę należy odstać do czasu, aż dalsze badania wykluczą chorobę tkanki śródmiąższowej płuc lub zwłóknienie płuc (patrz punkt 4.8).

Wpływ na wątrobę

W przypadku nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub nadciśnienia wrotnego, które nie wynikają w sposób oczywisty z przerzutów do wątroby, należy wziąć pod uwagę bardzo rzadkie przypadki polekowych zaburzeń naczyń wątrobowych.

Antykoncepcja

Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie terapii oksaliplatyną i do 4 miesięcy po zakończeniu leczenia. Dlatego też, należy stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie i po zakończeniu leczenia.

W badaniach przedklinicznych zaobserwowano efekt genotoksyczny. Dlatego też, u mężczyzn, którzy są leczeni oksaliplatyną zaleca się stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych i rezygnację z poczęcia dzieci w trakcie i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia oksaliplatyną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę 85 mg/m² oksaliplatyny bezpośrednio przed podaniem 5-fluorouracylu (5-FU) nie zaobserwowano żadnych zmian w poziomie ekspozycji na 5-fluorouracyl (5-FU).

W badaniach *in vitro* nie zaobserwowano żadnego istotnego wypierania oksaliplatyny z wiązań z białkami osocza przez następujące związki: salicylany, paklitaksel, erytromycyna, granisetron oraz walproinian sodu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Jak dotąd, brak dostępnych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania oksaliplatyny u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na rozrodczość. Na podstawie wyników badań na zwierzętach oraz farmakologicznego działania związku, odradza się stosowanie oksaliplatyny podczas ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Decyzję o podawaniu oksaliplatyny należy podejmować po uprzednim rozważeniu przez pacjentkę ryzyka dla płodu oraz za zgodą pacjentki.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań nad wydzielaniem oksaliplatyny z mlekiem. Oksaliplatyna jest przeciwwskazana do stosowania u kobiet karmiących piersią.

Płodność

U psów obserwowano uszkodzenia jąder przy dawkach mniejszych niż dawki lecznicze dla człowieka, wyliczone na podstawie powierzchni ciała.

W oparciu o farmakologiczne działanie związku wnioskuje się, że oksaliplatyna może powodować bezpłodność. W badaniach przedklinicznych stwierdzano działanie genotoksyczne oksaliplatyny. Należy poinformować pacjentów mężczyzn o możliwości przechowania spermy, ponieważ oksaliplatyna może powodować niepłodność, która może być trwała.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, leczenie oksaliplatyną może powodować zawroty głowy, nudności i wymioty oraz inne objawy neurologiczne, które mogą wpłynąć na sposób chodzenia i utrzymanie równowagi. To może w nieznacznym lub umiarkowanym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

U pacjentów prowadzących pojazdy mechaniczne i obsługujących maszyny mogą występować zaburzenia widzenia, w szczególności przemijająca utrata wzroku (odwracalna po przerwaniu terapii).

Dlatego też, należy poinformować pacjentów o potencjalnym wpływie produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane oksaliplatyny 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). Ogólnie, takie działania niepożądane były częstsze i cięższe przy stosowaniu połączenia oksaliplatyny i 5-fluorouracylu/kwasu folinowego (5-FU/FA), niż przy samym 5-fluorouracylu/kwasie folinowym (5-FU/FA).

Częstości występowania podane poniżej pochodzą z badań klinicznych dotyczących leczenia raka z przerzutami i leczenia wspomagającego (z udziałem odpowiednio 416 i 1108 pacjentów, w grupach badanych otrzymujących oksaliplatynę + 5-fluorouracyl/kwas folinowy [5-FU/FA]) oraz z doświadczeń po wprowadzeniu leku do obrotu.

Szczegółowy opis został przedstawiony poniżej.

Lista działań niepożądanych

Częstości działań niepożądanych uszeregowano według następującej konwencji:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko ¹ / Nieznana ²
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia	Nieżyt błony śluzowej nosa, zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica z neutropenią			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	Anemia, neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, limfopenia	Neutropenia z gorączką		Trombocytopenia immunologiczna, niedokrwistość hemolityczna	Syndrom hemolityczno-mocznicowy ^{2**} Pancytopenia o podłożu autoimmunologicznym
Zaburzenia układu immunologicznego*	Alergia/reakcja alergiczna+				
Zaburzenia metabolizmu i	Anoreksja, nieprawidłowości	Odwodnienie	Kwasica metaboliczna		

odżywiania	glikemii, hipokaliemia, nieprawidłowości natremii				
Zaburzenia psychiczne		Depresja, bezsenność	Nerwowość		
Zaburzenia układu nerwowego*	Obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia sensoryczne, zaburzenia smaku, ból głowy	Zawroty głowy, zapalenie nerwu ruchowego, podrażnienie opon mózgowych		Dyzartria, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS) ***	Drgawki ^{2**}
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia		Przemijające zmniejszenie ostrości widzenia, zaburzenia pola widzenia, zapalenie nerwu wzrokowego, przemijająca utrata wzroku (odwracalna po zakończeniu leczenia)	
Zaburzenia ucha i błędnika			Ototoksyczność	Głuchota	
Zaburzenia naczyniowe		Krwotoki nie określone dokładniej, zaczerwienienie twarzy, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie			Nadwrażliwość naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel, krwawienie z nosa	Czkawka, ból w klatce piersiowej, zatorowość płucna		Choroba śródmiąższowa płuc, niekiedy zakończona zgonem, zwłóknienie płuc***	
Zaburzenia żołądka i jelit*	Biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej /błon śluzowych, ból brzucha, zaparcie	Niestrawność, reflaks żołądkowo- przełykowy, krwawienie z żołądka i jelit, krwawienie z odbytnicy	Niedrożność jelita, skręt jelita	Zapalenie okrężnicy, w tym biegunka spowodowana przez <i>Clostridium difficile</i> , zapalenie trzustki	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zaburzenia skóry, łysienie	Złuszczenie się skóry (tzw. zespół dłoniowo- podeszwowy),			

		wysypka rumieniowata, osutka, nadmierne pocenie się, zmiany w obrębie paznokci			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Ból stawów, ból kości			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zespół niedrożności zatok wątrobowych ^{1*}
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, nieprawidłowa częstość oddawania moczu			Ostra niewydolność kanalików nerkowych, ostre śródmiąższowe zapalenie nerek i ostra niewydolność nerek ¹
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka++, uczucie zmęczenia, astenia, ból, reakcja w miejscu podania+++				
Badania diagnostyczne	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych, wzrost aktywności fosfatazy zasadowej, wzrost stężenia bilirubiny, wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), zwiększenie masy ciała (leczenie uzupełniające)	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie masy ciała (leczenie raka z przerzutami)			

* Patrz szczegółowy opis w części poniżej.

** Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu.

*** Patrz punkt 4.4.

+ *Bardzo często:* częste alergie/reakcje alergiczne, występujące zwykle podczas podawania (infuzji), czasem ze skutkiem śmiertelnym (częste reakcje alergiczne tj. wysypka skórna, w

szczegółności pokrzywka, zapalenie spojówek i zapalenie błony śluzowej nosa; częste reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, w tym skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie tętnicze, uczucie bólu w klatce piersiowej i wstrząs anafilaktyczny). Opóźniona nadwrażliwość raportowana dla oksaliplatyny w kilka godzin lub nawet kilka dni po zakończeniu infuzji.

++ *Bardzo często:* Gorączka, dreszcze (drżenie) związane z infekcją (z gorączką neutropeniczną lub bez niej) lub sama gorączka o podłożu immunologicznym.

+++ Odnotowywano takie reakcje w miejscu podania, jak miejscowe bóle, zaczerwienienie, obrzęk i zakrzepicę. Wynaczynienie może powodować miejscowy ból i zapalenie, które mogą być ciężkie i prowadzić do powikłań, w tym martwicy, zwłaszcza gdy infuzja oksaliplatyny jest podawana przez żyłę obwodową (patrz punkt 4.4).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość występowania według pacjentów (%), według stopni

oksalipłatyna 85 mg/m ² i 5-FU/FA co 2 tygodnie	Leczenie raka z przerzutami			Leczenie uzupełniające		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Niedokrwistość	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1
Neutropenia	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocytopenia	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 neutropeniczna	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość występowania według pacjentów (%), według stopni

oksalipłatyna 85 mg/m ² i 5-FU/FA co 2 tygodnie	Leczenie raka z przerzutami			Leczenie uzupełniające		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Reakcja alergiczna/ alergja	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

Zaburzenia układu nerwowego

Dawka jest limitowana przez toksyczność neurologiczną. Obejmuje ona obwodową neuropatię czuciową charakteryzującą się dysestezją i (lub) parestezją kończyn z towarzyszącymi skurczami lub bez skurczów, często indukowaną przez zimno. Takie objawy występują nawet u 95% leczonych pacjentów. Czas trwania objawów, które zwykle ustępują w przerwach między poszczególnymi cyklami leczenia, zwiększa się wraz z liczbą cykli leczenia.

Wystąpienie bólu i (lub) zaburzenia czynnościowego są wskazaniem - w zależności od czasu trwania objawów - do dostosowania dawki lub nawet przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynnościowe obejmuje trudności w wykonywaniu precyzyjnych ruchów i jest możliwa konsekwencja zaburzeń czucia. Ryzyko wystąpienia przetrwałych objawów dla skumulowanej dawki 850 mg/m² (10 cykli) wynosi około 10%, a dla skumulowanej dawki 1020 mg/m² (12 cykli) - 20%.

W większości przypadków neurologiczne objawy przedmiotowe i podmiotowe ulegają złagodzeniu lub ustępują całkowicie po przerwaniu leczenia. Przy leczeniu wspomagającym raka okrężnicy, po 6 miesiącach od zaprzestania leczenia 87% pacjentów nie miało objawów lub miało łagodne objawy. Po okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat, u około 3% pacjentów występowały albo przetrwałe ograniczone parestezje o umiarkowanym nasileniu (2,3%) albo parestezje mogące powodować zaburzenia czynności pacjenta (0,5%).

Donoszono o ostrych objawach neurosensorycznych (patrz punkt 5.3). Rozpoczynają się one w ciągu godzin od podania produktu leczniczego i często występują jako reakcja na wystawienie na zimno. Występują one zwykle w postaci przemijającej parestezji, dysestezji i hipoestezji. Ostry zespół dysestezji gardła i krtani występuje u 1% – 2% pacjentów i charakteryzuje się subiektywnie odczuwanymi trudnościami przełykania lub duszności/uczuciem duszenia się, bez jakichkolwiek obiektywnych dowodów zaburzeń oddechowych (brak sinicy czy niedotlenienia) lub skurczu krtani czy oskrzeli (brak świstu oddechowego czy sapania). Mimo że w takich przypadkach podaje się środki przeciwhistaminowe i rozszerzające oskrzela, objawy takie ustępują szybko nawet bez leczenia. Przez przedłużenie czasu trwania infuzji można zmniejszyć częstość występowania tych objawów (patrz punkt 4.4). Sporadycznie obserwowano również inne objawy obejmujące skurcz żuchwy/skurcze mięśni/napięcia mięśni - mimowolne/drganie mięśni/drgawki kloniczne mięśni, nieprawidłowa koordynacja/nieprawidłowy chód/ataksję/zaburzenia równowagi, ściskanie/ucisk/dyskomfort/ból w gardle lub klatce piersiowej.

Ponadto mogą być związane z dysfunkcją nerwu czaszkowego lub występować także jako odrębne przypadki takie, jak opadanie powiek, podwójne widzenie, bezgłos/dysfonia/chrypka – czasami określane jako porażenie strun głosowych, nieprawidłowe czucie języka lub dyzartria – czasami określane jako afazja, nerwoból nerwu trójdzielnego / ból twarzy / ból oka, zmniejszenie ostrości widzenia, zaburzenia pola widzenia.

Donoszono też o innych objawach neurologicznych takich, jak dyzartria, zanik głębokich odruchów ścięgnistych oraz objaw Lhermitte’a podczas leczenia oksaliplatyną. Odnotowano pojedyncze przypadki zapalenia nerwu wzrokowego

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu z nie znaną częstością występowania:

Drgawki

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość występowania zdarzenia według pacjentów (%), według stopni

oksaliplatyna 85 mg/m ² i 5-FU/FA co 2 tygodnie	Leczenie raka z przerzutami			Leczenie uzupełniające		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Nudności	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Biegunka	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Wymioty	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Zapalenie błony śluzowej/jamy ustnej	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Zdecydowanie zalecana jest profilaktyka oraz terapeutyczne zastosowanie silnych środków przeciwwymiotnych.

Ciężka biegunka / wymioty, zwłaszcza w przypadku połączenia oksaliplatyny z 5-fluorouracylem (5-FU) mogą powodować odwodnienie, porażenną niedrożność jelita, hipokaliemię, kwasicę metaboliczną oraz niewydolność nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zespół niedrożności zatok wątrobowych, określane również jako żylno-okluzyjna choroba wątroby, lub objawy patologiczne związane z takim zaburzeniem wątroby, w tym płamica wątrobową, guzkowy przerost regeneracyjny, zwłóknienie okołozatokowe. Klinicznymi objawami mogą być nadciśnienie wrotne i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum dla oksaliplatyny. W przypadku przedawkowania produktu leczniczego można oczekiwać zaostżenia działań niepożądanych. Należy wdrożyć monitorowanie parametrów hematologicznych oraz zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne środki przeciwnowotworowe, związki platyny,
kod ATC: L 01XA 03

Oksaliplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym należącym do nowej grupy pochodnych platyny, w których atom platyny jest związany z grupą 1,2-diaminocykloheksanową ("DACH") i grupą szczawianową.

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

Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum zarówno działania cytotoksycznego *in vitro*, jak i działania przeciwnowotworowego *in vivo*, w różnych modelowych systemach doświadczalnych nowotworów, w tym ludzkiego raka jelita grubego. Oksaliplatyna wykazuje również działanie *in vitro* oraz *in vivo* w różnych modelach opornych na cisplatinę.

Zaobserwowano synergiczną toksyczność oksaliplatyny w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU), zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*.

Badania mechanizmu działania oksaliplatyny, chociaż go całkowicie nie wyjaśniły, to wskazują, że uwodnione pochodne powstające w wyniku biotransformacji oksaliplatyny, zakłócają helisę DNA, tworząc powiązania krzyżowe zarówno w obrębie jednej nici, jak i pomiędzy nimi, czego skutkiem jest przerwanie syntezy DNA prowadzące do efektów cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.

Skuteczność oksaliplatyny (85 mg/m² co 2 tygodnie) w połączeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (5-FU/FA) u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami relacjonowana jest w trzech badaniach klinicznych:

- W leczeniu pierwszego rzutu 2-ramienne badanie III fazy z dwoma grupami porównawczymi, do których randomizowano (przydzielono losowo) 420 pacjentów otrzymujących albo sam schemat 5-FU/FA (LV5FU2, n=210) albo oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, n=210).
- U pacjentów leczonych uprzednio: 3-ramienne badanie porównawcze III fazy, z udziałem 821 pacjentów opornych na leczenie skojarzone irynotekaniem + 5-FU/FA, randomizowanych do grup otrzymujących albo sam schemat 5-FU/FA (LV5FU2, n=275), albo monoterapię oksaliplatyną (n=275) lub oksaliplatynę skojarzoną z 5-FU/FA (FOLFOX4, n=271).

- I wreszcie: badanie II fazy bez grupy kontrolnej, obejmujące pacjentów opornych na monoterapię 5-FU/FA (LV5FU2), którzy leczeni byli oksaliplatyną w połączeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, n=57).

Dwa randomizowane badania kliniczne, obejmujące pacjentów leczonych w ramach terapii pierwszego rzutu i pacjentów uprzednio leczonych, wykazały znacząco wyższy wskaźnik odpowiedzi, wydłużony czas przeżycia bez progresji choroby (ang. progression free survival – PFS) i czas do progresji (ang. time to progression – TTP) w porównaniu z monoterapią 5-FU/FA (LV5FU2). W badaniu przeprowadzonym z udziałem uprzednio leczonych pacjentów opornych na stosowane leczenie, różnica w średnim całkowitym czasie przeżycia (ang. overall survival – OS) w porównaniu z grupą otrzymującą oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4) nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Wskaźnik odpowiedzi oksaliplatyna + 5-FU/FA (FOLFOX4) wobec monoterapii 5-FU/FA (LV5FU2)

Wskaźnik odpowiedzi, % (95% CI) niezależna ocena radiologiczna ITT	5-FU/FA (LV5FU2)	oksaliplatyna + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Monoterapia oksaliplatyną
Leczenie pierwszego rzutu Ocena odpowiedzi co 8 tygodni	22 (16–27)	49 (42–46)	ND*
	wartość P = 0,0001		
Pacjenci uprzednio leczeni (oporni na irynotekan + 5-FU/FA) Ocena odpowiedzi co 6 tygodni	0,7 (0,0–2,7)	11,1 (7,6–15,5)	1,1 (0,2–3,2)
	wartość P < 0,0001		
Pacjenci uprzednio leczeni (oporni na 5-FU/FA) Ocena odpowiedzi co 12 tygodni	ND*	23 (13–36)	ND*

CI przedział ufności (confidence interval)

5FU 5-fluorouracyl

FA kwas folinowy (folinic acid)

ITT analiza według zamiaru leczenia (intention-to-treat)

*ND nie dotyczy (not done)

Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) / średni czas do progresji choroby (TTP)
oksaliplatyna + 5-FU/FA (FOLFOX4) wobec monoterapii 5-FU/FA (LV5FU2)

Mediana PFS/TTP, miesiące (95% CI) analiza ITT niezależnej oceny radiologicznej	5-FU/FA (LV5FU2)	oksaliplatyna + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Monoterapia oksaliplatyną
Leczenie pierwszego rzutu (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	ND*
	test logarytmów rang, wartość P =		
Pacjenci uprzednio leczeni (TTP) (oporni na irynotekan + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	test logarytmów rang, wartość P < 0,0001		
Pacjenci uprzednio leczeni (oporni na 5-FU/FA)	ND*	5,1 (3,1-5,7)	ND*

CI przedział ufności (confidence interval)

5FU 5-fluorouracyl

FA kwas folinowy (folinic acid)

ITT analiza według zamiaru leczenia (intention-to-treat)

*ND nie dotyczy (not done)

Mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) oksaliplatyna + 5-FU/FA (FOLFOX4) wobec monoterapii 5-FU/FA (LV5FU2)

Mediana OS; miesiące (CI 95%) analiza ITT	5-FU/FA (LV5FU2)	oksaliplatyna + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Monoterapia oksaliplatyną
Leczenie po raz pierwszy	14,7 (13,0–18,2)	16,2 (14,7–18,2)	ND*
	test logarytmiczny rang, wartość P = 0,12		
Pacjenci uprzednio leczeni (oporni na irynotekan + 5-FU/FA)	8,8 (7,3–9,3)	9,9 (9,1–10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	test logarytmiczny rang, wartość P = 0,09		
Pacjenci uprzednio leczeni (oporni na 5-FU/FA)	ND*	10,8 (9,3-12,8)	ND*

CI przedział ufności (confidence interval)

5FU 5-fluorouracyl

FA kwas folinowy (folinic acid)

ITT analiza według zamiaru leczenia (intention-to-treat)

*ND nie dotyczy (not done)

Wśród uprzednio leczonych pacjentów, wykazujących objawy choroby w punkcie wyjścia, istotną poprawę w zakresie objawów chorobowych zaobserwowano u większej liczby osób leczonych oksaliplatyną i 5-FU/FA (FOLFOX4), niż u osób leczonych tylko 5-FU/FA (LV5FU2) (27,7% wobec 14,6%, p = 0,0033).

Wśród pacjentów nieleczonych wcześniej, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między dwoma leczonymi grupami badanymi w żadnym ze wskaźników oceny jakości życia. Wyniki oceny jakości życia były jednak na ogół lepsze w grupie kontrolnej pod względem ogólnego stanu zdrowia i bólu, a gorsze w grupie otrzymującej oksaliplatynę - pod względem nudności i wymiotów.

W przypadku leczenia wspomagającego porównawcze badanie MOSAIC fazy III obejmowało 2246 pacjentów (899 stadium II/B2 w skali Dukes oraz 1347 stadium III/C w skali Dukes) po całkowitej resekcji pierwotnego raka okrężnicy, randomizowanych do grupy otrzymującej monoterapię 5-FU/FA (LV5FU2, n=1123) (B2/C = 448/675) lub połączenie oksaliplatyny z 5-FU/FA (FOLFOX4, n=1123) (B2/C = 451/672).

EFC 3313 3-letnie przeżycie bez choroby (analiza ITT)* w ogólnej populacji

Grupa leczona	5-FU/FA (LV5FU2)	oksaliplatyna + 5-FU/FA (FOLFOX4)
Odsetek 3-letniego przeżycia wolnego od choroby (CI 95%)	73,3 (70,6–75,9)	78,7 (76,2–81,1)
Wskaźnik hazardu (CI 95%)	0,76 (0,64–0,89)	
Wielowarstwowy test logarytmiczny rang	P= 0,0008	

* mediana czasu obserwacji 44,2 miesiące (wszyscy pacjenci obserwowani przez co najmniej 3 lata)

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

EFC 3313 3-letnie przeżycie bez choroby (analiza ITT)* według stadium choroby

Stadium pacjenta	Stadium II (B2 wg skali Dukes)		Stadium III (C wg skali Dukes)	
Grupa leczona	5-FU/FA (LV5FU2)	oksaliplatyna + 5-FU/FA	5-FU/FA (LV5FU2)	oksaliplatyna + 5-FU/FA

		(FOLFOX4)		(FOLFOX4)
Odsetek 3-letniego przeżycia bezobjawowego (CI 95%)	84,3 (80,9–87,7)	87,4 (84,3–90,5)	65,8 (62,2–69,5)	72,8 (69,4–76,2)
Wskaźnik hazardu (CI 95%)	0,79 (0,57–1,09)		0,75 (0,62–0,90)	
Test logarytmiczny rang	P=0,151		P=0,002	

* mediana czasu obserwacji 44,2 miesiące (wszyscy pacjenci obserwowani przez co najmniej 3 lata)

Całkowity czas przeżycia (analiza ITT):

W momencie analizy 3-letniego przeżycia bez choroby, które stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy badania MOSAIC, nadal pozostawało przy życiu 85,1% pacjentów z grupy oksaliplatyna + 5-FU/FA (FOLFOX4) wobec 83,8% - z grupy 5-FU/FA (LV5FU2). To przekładało się na ogólne zmniejszenie wskaźnika umieralności o 10% na korzyść schematu oksaliplatyna + 5-FU/FA (FOLFOX4), bez osiągnięcia istotności statystycznej (wskaźnik hazardu = 0,90). Wartości te dla oksaliplatyny + 5-FU/FA (FOLFOX4) i 5-FU/FA (LV5FU2) wynosiły odpowiednio 92,2% i 92,4% dla subpopulacji w stadium II (B2 w skali Dukes) (wskaźnik hazardu = 1,01) oraz 80,4% i 78,1% dla subpopulacji w stadium III (C w skali Dukes) (wskaźnik hazardu = 0,87).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie określono właściwości farmakokinetycznych poszczególnych czynnych związków. Poniżej przedstawiono właściwości farmakokinetyczne ultraprzesączalnej platyny po ultrafiltracji stanowiącej mieszaninę wszystkich niezwiązanych, czynnych i nieczynnych związków platyny, po podawaniu 130 mg/m² oksaliplatyny w dwugodzinnym wlewie w 1 do 5 cykli w odstępach co 3 tygodnie oraz po podawaniu 85 mg/m² oksaliplatyny w 1 do 3 cykli w odstępach co 2 tygodnie.

Podsumowanie oszacowanych parametrów farmakokinetycznych platyny w ultrafiltracji po wielokrotnym podaniu dawek oksaliplatyny 85 mg/m² co 2 tygodnie lub 130 mg/m² co 3 tygodnie

Dawka	C _{max} μg/ml	AUC ₀₋₄₈ μg.godz./ ml	AUC μg.godz. /ml	T _{1/2α} godz.	T _{1/2β} godz.	T _{1/2γ} godz.	V _{ss} l	CL l/godz.
85 mg/m ²								
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/m ²								
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

SD – odchylenie standardowe (Standard Deviation)

Średnie wartości AUC₀₋₄₈ i C_{max} ustalono w cyklu 3 (85 mg/m²) lub cyklu 5 (130 mg/m²). Średnie wartości AUC, V_{ss}, CL i CL_{RO-48} ustalono w cyklu 1.

Wartości C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} i CL ustalono w analizie modelu bezkompartimentowego.

T_{1/2α}, t_{1/2β}, i t_{1/2γ}, ustalono w analizie modelu kompartimentowego (połączone cykle 1–3).

Na koniec 2-godzinnej infuzji 15% podanej platyny znajdowało się w krążeniu układowym, a pozostałe 85% ulega szybko dystrybucji do tkanek lub zostaje wydalone z moczem. Nieodwracalne wiązanie z czerwonymi krwinkami i białkami osocza powoduje, że okresy półtrwania w tych formach są zbliżone do naturalnego obrotu metabolicznego czerwonych krwinek i albumin surowicy. W ultrafiltracji osocza nie obserwowano kumulacji po dawce 85 mg/m² co 2 tygodnie lub 130 mg/m² co 3 tygodnie, a stan stacjonarny w tej macierzy osiągnięty został w pierwszym cyklu. Zmienność wewnątrzosobnicza i międzypersonalna jest generalnie niska.

Uważa się, że biotransformacja *in vitro* jest wynikiem rozkładu nieenzymatycznego i brak jest dowodów metabolizowania pierścienia diaminocykloheksanowego (DACH) za pośrednictwem cytochromu P450.

Oksaliplatyna podlega w organizmie pacjentów rozległej biotransformacji i przy końcu 2-godzinnej infuzji nie wykrywano niezmiennego leku w ultrafiltracie osocza. W krążeniu układowym zidentyfikowano kilka cytotoksycznych produktów biotransformacji, w tym monochloro-, dichloro- i uwodnione DACH platyny, razem z kilkoma nieaktywnymi związkami sprzężonymi w późniejszych punktach czasowych.

Platyna jest wydalana przede wszystkim z moczem, z klirensiem głównie w ciągu 48 godzin po podaniu.

Do 5. dnia, około 54% całej dawki stwierdzono w moczu, a <3% w kale.

W przypadku zaburzenia czynności nerek obserwowano znaczące zmniejszenie klirensu z $17,6 \pm 2,18$ l/godz. do $9,95 \pm 1,91$ l/godz., wraz ze statystycznie istotnym zmniejszeniem objętości dystrybucji z $330 \pm 40,9$ do $241 \pm 36,1$ l. Nie przeprowadzono oceny 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 z zastosowaniem pojedynczych i wielokrotnych dawek obejmowały szpik kostny, przewód pokarmowy, nerki, jądra, układ nerwowy i serce. Toksyczny wpływ na narządy docelowe obserwowany u zwierząt odpowiada toksyczności powodowanej przez inne produkty lecznicze zawierające platynę i cytotoksyczne, uszkadzające DNA, stosowane do leczenia nowotworów u ludzi, za wyjątkiem działań wywieranych na serce. Działanie na serce zaobserwowano jedynie u psów i obejmowało ono zakłócenia elektrofizjologiczne ze śmiertelnym migotaniem komór. Kardiotoxyczność uznaje się za specyficzną dla psa nie tylko dlatego, że obserwuje się ją jedynie u psów, ale również dlatego, że dawki zbliżone do powodujących śmiertelną kardiotoxyczność u psów (150 mg/m^2) były dobrze tolerowane przez ludzi. Badania niekliniczne na neuronach czuciowych u szczurów wskazują, że ostre objawy neurosensoryczne związane z oksaliplatyną mogą wynikać z oddziaływania na kanały Na^+ sterowane napięciem.

Oksaliplatyna wykazywała działanie mutagenne i klastogenne w modelach testowych ssaków oraz miała działanie toksyczne na zarodki i płody u szczurów. Nie stwierdzono wpływów teratogennych u szczurów i królików – takie badania prowadzono jednak przy użyciu co najwyżej 1/20 maksymalnej zalecanej dawki klinicznej wyliczonej według powierzchni ciała. Oksaliplatynę uważa się za prawdopodobny czynnik rakotwórczy, choć nie prowadzono żadnych badań w zakresie rakotwórczości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna (45 mg/ml).

Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Rozcieńczonego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innym produktem leczniczym w tym samym worku infuzyjnym lub tej samej linii infuzyjnej. W punkcie 6.6 podana jest instrukcja dotycząca jednoczesnego podawania oksaliplatyny i kwasu folinowego (FA) przy użyciu linii infuzyjnej typu „Y”.

- NIE mieszać z alkalicznymi roztworami lub produktami leczniczymi, a zwłaszcza z produktami leczniczymi 5-fluorouracylu (5-FU), kwasu folinowego (FA) zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą i sole trometamolu innych substancji czynnych. Alkaliczne produkty lecznicze lub roztwory wpływają niekorzystnie na trwałość oksaliplatyny.

- NIE rozcieńczać roztworami zawierającymi sól fizjologiczną lub chlorki (w tym chlorek wapnia, chlorek potasu i chlorek sodu).
- NIE mieszać z innymi produktami leczniczymi w tym samym worku infuzyjnym lub tej samej linii infuzyjnej (instrukcje dotyczące równoczesnego podawania z kwasem folinowym (FA) patrz punkt 6.6).
- NIE używać urządzeń do iniekcji zawierających aluminium.

6.3 Okres ważności

Fiolka przed otwarciem

2 lata

Trwałość gotowego roztworu

Po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy, roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2–8°C lub 6 godzin w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za ustalenie czasu i warunków przechowywania jest odpowiedzialny użytkownik i czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2–8°C, chyba że rozpuszczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach pełnej aseptyki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Fiolki z lekiem przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 fiolka z bezbarwnego szkła (typ I) z korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym pierścieniem i z polipropylenową nakładką, zawierająca 4 ml koncentratu w tekturowym pudełku.

1 fiolka z bezbarwnego szkła (typ I) z korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym pierścieniem i z polipropylenową nakładką, zawierająca 10 ml koncentratu w tekturowym pudełku.

1 fiolka z bezbarwnego szkła (typ I) z korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym pierścieniem i z polipropylenową nakładką, zawierająca 20 ml koncentratu w tekturowym pudełku.

1 fiolka z bezbarwnego szkła (typ I) z korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym pierścieniem i z polipropylenową nakładką, zawierająca 40 ml koncentratu w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Podobnie jak w przypadku innych, potencjalnie toksycznych substancji, należy zachować ostrożność podczas sporządzania i posługiwania się roztworami oksaliplatyny.

Instrukcje posługiwania się produktem leczniczym

Posługiwanie się tą cytotoksyczną substancją wymaga zachowania przez pielęgniarkę lub lekarza szczególnych środków ostrożności, aby zapewnić ochronę osoby podającej lek i ochronę jej otoczenia.

Roztwory środków cytotoksycznych do iniekcji muszą być sporządzane przez odpowiednio przeszkolony personel z wiedzą na temat używanego produktu leczniczego, w warunkach gwarantujących ochronę środowiska, a w szczególności ochronę pracowników posługujących się tymi

produktami leczniczymi. Wymaga to wydzielenia powierzchni przeznaczonej do tego celu. Na tej powierzchni zabronione jest palenie tytoniu, jedzenie lub picie.

Personel musi być zaopatrzony w odpowiednie środki ochrony, w szczególności fartuchy z długimi rękawami, maski ochronne, nakrycia głowy, okulary ochronne, jałowe rękawice jednorazowego użytku, osłony ochronne powierzchni roboczej, pojemniki i worki zbiorcze na odpady.

Należy zachować ostrożność przy usuwaniu ekskrementów i wymiocin.

Kobiety ciężarne należy przestrzec przed kontaktem ze środkami cytotoksycznymi.

Każdy uszkodzony pojemnik należy traktować i postępować z nim tak, jak z odpadem skażonym. Odpady skażone powinny być spalane w odpowiednio oznakowanych, sztywnych pojemnikach. Patrz punkt „Usuwanie” poniżej.

W przypadku kontaktu koncentratu oksaliplatyny lub gotowego roztworu infuzyjnego ze skórą, miejsce kontaktu należy natychmiast spłukać dokładnie wodą.

W przypadku kontaktu koncentratu oksaliplatyny lub gotowego roztworu infuzyjnego z błoną śluzową, miejsce kontaktu należy natychmiast spłukać dokładnie wodą.

Szczególne środki ostrożności dotyczące podawania leku

- NIE używać urządzeń iniekcyjnych zawierających aluminium.
- NIE podawać w stanie nierozcieńczonym.
- Rozcieńczać WYŁĄCZNIE 5% roztworem glukozy. NIE używać roztworów zawierających sól fizjologiczną lub chlorki.
- NIE mieszać z innymi produktami leczniczymi w tym samym worku infuzyjnym, ani podawać równocześnie przez tę samą linię infuzyjną.
- NIE mieszać z produktami leczniczymi i roztworami alkalicznymi, zwłaszcza z preparatami 5-fluorouracylu (5-FU), kwasu folinowego (FA) zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą oraz sole trometamolu innych substancji czynnych. Alkaliczne produkty lecznicze lub roztwory wpływają niekorzystnie na trwałość oksaliplatyny.

Instrukcja stosowania z kwasem folinowym (FA) (folinian wapnia lub folinian sodu)

Oksaliplatynę w dawce 85 mg/m² do podawania dożylnego w 250 – 500 ml 5% roztworze glukozy można podawać równocześnie z infuzją kwasu folinowego (folinic acid – FA) do podawania dożylnego w 5% roztworze glukozy, w postaci 2-6 godzinnej infuzji, przy użyciu linii infuzyjnej typu „Y”, którą umieszcza się bezpośrednio przed miejscem wkłucia. Tych dwóch produktów leczniczych nie można mieszać ze sobą w tym samym worku infuzyjnym. Kwas folinowy (FA) nie może zawierać jako substancji pomocniczej trometamolu i może być rozcieńczony tylko izotonicznymi roztworami do wlewu takimi, jak 5% roztwór glukozy, NIE wolno natomiast stosować roztworów chlorku sodu, roztworów zawierających chlorki ani roztworów alkalicznych.

Instrukcja stosowania z 5-fluorouracylem (5-FU)

Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed fluoropirymidynami (np. 5-fluorouracylem [5-FU]). Po podaniu oksaliplatyny należy zawsze przepłukać linię, a dopiero potem można podać 5-fluorouracyl (5-FU).

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przed użyciem sprawdzić wzrokowo. Należy używać jedynie roztworu klarownego, bez widocznych cząstek stałych.

Produkt leczniczy przeznaczony jest do jednorazowego użycia. Każdy nie zużyty roztwór należy usunąć.

Rozcieńczenie przed infuzją

Pobrać z fiołki (fiolek) wymaganą ilość roztworu, a następnie rozcieńczyć go w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, uzyskując stężenie oksaliplatyny od 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml. Zakres stężenia, dla którego wykazano stabilność fizykochemiczną oksaliplatyny, wynosi od 0,2 mg/ml do 2,0 mg/ml.

Podawać w infuzji dożylniej.

Po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy, lek zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2–8°C lub 6 godzin w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za ustalenie czasu i warunków przechowywania jest odpowiedzialny użytkownik i czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2–8°C, chyba że rozpuszczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Sprawdzić wzrokowo przed użyciem. Należy używać wyłącznie roztworów klarownych, bez widocznych cząstek stałych.

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Każdy nie zużyty roztwór należy usunąć.

NIGDY nie stosować do rozcieńczania roztworów zawierających chlorek sodu lub inny chlorek.

Zgodność roztworu do infuzji oksaliplatyny testowano z typowymi zestawami do podawania leków wykonanymi z PCW.

Infuzja

Podanie oksaliplatyny nie wymaga uprzedniego nawodnienia.

Oksaliplatyna rozcieńczona w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy do stężenia nie mniejszego niż 0,2 mg/ml musi być podawana przez żyłę obwodową lub z dojścia centralnego przez 2 do 6 godzin. Gdy oksaliplatyna podawana jest z 5-fluorouracyłem (5-FU), infuzja oksaliplatyny powinna poprzedzać infuzję 5-fluorouracylu (5-FU).

Usuwanie

Pozostałości produktów, jak również wszystkie materiały użyte do rozcieńczania i podawania leku, muszą być zniszczone zgodnie ze standardową procedurą szpitalną dotyczącą postępowania ze środkami cytotoksycznymi oraz w sposób zgodny z lokalnymi przepisami związanymi z usuwaniem odpadów niebezpiecznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa
Polska

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

Pozwolenie nr: 14292

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

20.12.2007/23.01.2013

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

2016.05.02