

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxaliplatin Kabi, 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 oksaliplatin.
10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg oksaliplatin.
20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 100 mg oksaliplatin.
40 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 200 mg oksaliplatin.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Przezroczysty, bezbarwny roztwór, bez widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego,
- leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

DO STOSOWANIA WYŁĄCZNIE U DOROSŁYCH

Zalecana dawka oksaliplatin w leczeniu uzupełniającym wynosi 85 mg/m² pc. dożylnie, co dwa tygodnie, przez 12 cykli (6 miesięcy).

Zalecana dawka oksaliplatin w leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami wynosi 85 mg/m² pc. dożylnie, co dwa tygodnie, do czasu progresji choroby lub wystąpienia objawów znacznej toksyczności.

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

Oksaliplatinę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropyrymidynowymi, np. 5-fluorouracylem.

Oksaliplatin podawana jest w infuzji dożylniej trwającej od 2 do 6 godzin. Roztwór do infuzji przygotowuje się w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, aby otrzymać stężenie pomiędzy 0,20 mg/ml i 0,70 mg/ml; stężenie 0,70 mg/ml jest największym stężeniem w praktyce klinicznej dla dawki oksaliplatin wynoszącej 85 mg/m² pc.

Oksaliplatyna była stosowana głównie w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, podawanym w ciągłej infuzji dożylniej. W schemacie dawkowania 5-fluorouracylu co dwa tygodnie, stosowano podawanie zarówno w bolusie, jak i ciągłej infuzji dożylniej.

Szczególne grupy pacjentów

- Zaburzenia czynności nerek:

Stosowanie oksaliplatyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.2). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, zalecana dawka oksaliplatyny wynosi 85 mg/m² pc. (patrz punkty 4.4 i 5.2).

- Zaburzenia czynności wątroby:

W badaniu I fazy z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia, częstość występowania oraz nasilenie zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych wydały się być związane z progresją choroby i stopniem pogorszenia wyników testów czynnościowych wątroby na początku obserwacji. Nie dokonano żadnej istotnej zmiany dawki produktu leczniczego w trakcie badań klinicznych u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby.

- Dzieci i młodzież:

Nie ma żadnych istotnych wskazań do stosowania oksaliplatyny u dzieci i młodzieży. Skuteczność oksaliplatyny w monoterapii guzów litych u dzieci i młodzieży nie została ustalona (patrz punkt 5.1).

- Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich objawów toksyczności u pacjentów w wieku powyżej 65 lat podczas stosowania oksaliplatyny w monoterapii lub w skojarzeniu z 5-fluorouracylem. Dlatego, nie ma konieczności szczególnego dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Oksaliplatyna podawana jest w infuzji dożylniej.

Podawanie oksaliplatyny nie wymaga nadmiernego nawodnienia pacjenta.

Oksaliplatyna rozcieńczona w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, tak aby uzyskać stężenie nie mniejsze niż 0,2 mg/ml, musi być podana do żyły głównej lub obwodowej przez 2 do 6 godzin. Infuzja oksaliplatyny musi zawsze poprzedzać podanie 5-fluorouracylu.

W przypadku wyczerpania, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego.

Instrukcja stosowania

Przed zastosowaniem, oksaliplatyna musi być rozcieńczona. Tylko 5% roztwór glukozy może być stosowany do rozcieńczania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Oksaliplatyna jest przeciwwskazana u:

- pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- pacjentek karmiących piersią,
- pacjentów z zahamowaną czynnością szpiku kostnego przed pierwszym cyklem leczenia: liczba neutrofilów $<2 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi $<100 \times 10^9/l$,
- pacjentów z obwodową neuropatią czuciową wraz z zaburzeniem czynnościowym przed pierwszym cyklem leczenia,
- pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min.) (patrz punkt 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Zaburzenia czynności nerek

Należy uważnie obserwować pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek i dostosowywać dawkę produktu leczniczego w zależności od objawów toksyczności (patrz punkt 5.2).

Reakcje nadwrażliwości

Należy zapewnić szczególną kontrolę pacjentom, u których występowały reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu innych produktów zawierających platinę. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej, należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć właściwe leczenie objawowe. Przeciwwskazane jest ponowne podawanie oksaliplatiny. Zgłaszano reakcje krzyżowe, niekiedy zakończone zgonem, dla wszystkich związków platyny.

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

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

Objawy neurologiczne

Należy uważnie obserwować neurologiczne objawy toksyczności oksaliplatiny, zwłaszcza jeśli podawana jest w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o swoistym działaniu neurotoksycznym. Badania neurologiczne należy wykonać przed każdym podaniem kolejnej dawki i okresowo po jej podaniu.

W przypadku pacjentów, u których wystąpiło ostre zaburzenie czucia w gardle i krtani (patrz punkt 4.8), w trakcie infuzji trwającej 2 godziny lub w kilka godzin po jej zakończeniu, kolejna dawka oksaliplatiny powinna być podawana przez 6 godzin.

Neuropatia obwodowa

W przypadku wystąpienia objawów neurologicznych (parestezja, upośledzenie czucia), należy dostosowywać dawkę oksaliplatiny w zależności od czasu trwania i nasilenia tych objawów:

- jeżeli objawy utrzymują się dłużej niż siedem dni i są uciążliwe, kolejną dawkę oksaliplatiny należy zmniejszyć z 85 mg/m² pc. do 65 mg/m² pc. (w leczeniu raka z przerzutami) lub 75 mg/m² pc. (w leczeniu uzupełniającym).
- w razie utrzymywania się parestezji bez zaburzenia czynnościowego do następnego cyklu leczenia, kolejną dawkę oksaliplatiny należy zmniejszyć z 85 mg/m² pc. do 65 mg/m² pc. (w leczeniu raka z przerzutami) lub 75 mg/m² pc. (w leczeniu uzupełniającym).
- jeśli parestezja z zaburzeniem czynnościowym utrzymuje się do następnego cyklu leczenia, należy przerwać podawanie oksaliplatiny.
- w razie ustąpienia tych objawów po przerwaniu leczenia oksaliplatiną, można rozważyć wznowienie terapii.

Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia objawów obwodowej neuropatii czuciowej utrzymujących się po zakończeniu leczenia. Miejscowe parestezje o umiarkowanym nasileniu lub parestezje, które mogą mieć wpływ na aktywność pacjenta, mogą utrzymywać się przez okres do 3 lat po zakończeniu leczenia uzupełniającego.

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

Donoszono o występowaniu przypadków zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (znanej również jako zespół odwracalnej tylnej encefalopatii - RPLS) u pacjentów leczonych oksaliplatiną 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, odwodnienie i zmiany hematologiczne

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy, objawiające się nudnościami i wymiotami, wymaga profilaktycznego i (lub) terapeutycznego podawania leków przeciwwymiotnych (patrz punkt 4.8).

Odwodnienie, porażenna niedrożność jelita, niedrożność jelita, hipokaliemia, kwasica metaboliczna i zaburzenia czynności nerek mogą być spowodowane ciężką biegunką lub wymiotami, w szczególności gdy oksaliplatyna podawana jest w skojarzeniu z 5-fluorouracylem.

W razie wystąpienia toksyczności hematologicznej (liczba neutrofilów $<1,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$) należy przełożyć następny cykl leczenia do czasu, gdy parametry hematologiczne powrócą do właściwych wartości. Przed rozpoczęciem podawania oksaliplatyny oraz przed każdym następnym cyklem leczenia należy wykonać pełne badanie morfologii krwi z rozmazem.

Należy odpowiednio poinformować pacjentów o ryzyku wystąpienia biegunki lub wymiotów, zapalenia błon śluzowych lub zapalenia jamy ustnej oraz neutropenii po podaniu oksaliplatyny lub 5-fluorouracylu, tak aby mogli oni natychmiast zgłosić się do lekarza prowadzącego w celu podjęcia odpowiedniego leczenia.

W razie wystąpienia zapalenia błon śluzowych/zapalenia jamy ustnej z lub bez neutropenii, należy przełożyć następny cykl leczenia do częściowego ustąpienia objawów zapalenia błon śluzowych lub zapalenia jamy ustnej do stopnia 1 lub mniejszego i (lub) zwiększenia liczby neutrofilów do $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Podczas podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (z lub bez kwasu folinowego), w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z podawaniem 5-fluorouracylu, należy przestrzegać standardowych zasad dotyczących dostosowywania dawki.

W razie wystąpienia biegunki stopnia 4., neutropenii stopnia 3. do 4. (liczba neutrofilów $<1,0 \times 10^9/l$) lub małopłytkowości stopnia 3. do 4. (liczba płytek $<50 \times 10^9/l$) należy zmniejszyć dawkę oksaliplatyny z 85 mg/m^2 do 65 mg/m^2 pc. (w leczeniu raka z przerzutami) lub 75 mg/m^2 pc. (w leczeniu wspomagającym), ponadto, należy odpowiednio zmniejszyć dawkę 5-fluorouracylu.

Zaburzenia płuc

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

Zaburzenia wątroby

W przypadku nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby albo nadciśnienia wrotnego, które nie są skutkiem obecności przerzutów do wątroby, należy wziąć pod uwagę bardzo rzadko występujące przypadki zaburzeń naczyniowych wątroby wywołanych stosowaniem produktu leczniczego.

Ciąża

Stosowanie u kobiet w okresie ciąży, patrz punkt 4.6.

Płodność

W badaniach nieklinicznych zaobserwowano działanie genotoksyczne. Dlatego też zaleca się, aby mężczyźni leczeni oksaliplatyną nie planowali mieć dzieci podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ponadto, przed rozpoczęciem leczenia, powinni zasięgnąć porady w sprawie możliwości

zachowania nasienia, ponieważ stosowanie oksaliplatyny może spowodować nieodwracalną bezpłodność.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę 85 mg/m² pc. oksaliplatyny bezpośrednio przed podaniem 5-fluorouracylu, nie zaobserwowano zmian stopnia narażenia na 5-fluorouracyl.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u kobiet w okresie ciąży. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach zaobserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję. Dlatego, nie zaleca się stosowania oksaliplatyny u kobiet w okresie ciąży i w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji. Podanie oksaliplatyny można rozważyć wyłącznie po odpowiednim przedstawieniu pacjentowi ryzyka dla płodu i po uzyskaniu zgody pacjenta.

Kobiety w wieku rozrodczym

Podczas leczenia i po jego zakończeniu, przez 4 miesiące w przypadku kobiet i przez 6 miesięcy w przypadku mężczyzn, muszą być stosowane odpowiednie metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań dotyczących przenikania oksaliplatyny do mleka ludzkiego. Karmienie piersią w trakcie leczenia oksaliplatyną jest przeciwwskazane.

Płodność

Oksaliplatyna może powodować bezpłodność (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem oksaliplatyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie leczenia oksaliplatyną zwiększa się ryzyko wystąpienia zawrotów głowy, nudności i wymiotów oraz innych objawów neurologicznych, które wpływają na chód i zachowanie równowagi, a także mogą prowadzić do słabego lub umiarkowanego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Zaburzenia widzenia, w szczególności przemijająca utrata wzroku (odwracalna po zakończeniu terapii) może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dlatego, należy ostrzec pacjentów o możliwym wpływie tych działań na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (5-FU/FA) były zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia hematologiczne (neutropenia, małopłytkowość) oraz zaburzenia neurologiczne (ostra i nasilająca się przy podawaniu kolejnych dawek obwodowa neuropatia czuciowa). Ogólnie, działania niepożądane występowały częściej i były

bardziej nasilone podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-FU/FA niż podczas stosowania 5-FU/FA w monoterapii.

Dane dotyczące częstości, przedstawione w tabeli poniżej pochodzą z badań klinicznych z udziałem pacjentów z przerzutami oraz pacjentów poddanych leczeniu uzupełniającemu (odpowiednio 416 oraz 1108 pacjentów w grupie otrzymującej oksaliplatynę + 5-FU/FA) oraz z obserwacji zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych została zdefiniowana według następujących zasad: 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Szczegółowe dane przedstawione zostały pod tabelą.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	– zakażenie.	– zapalenie błony śluzowej nosa, – zakażenie górnych dróg oddechowych, – posocznica z neutropenią.		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	– niedokrwistość, – neutropenia, – małopłytkowość, – leukopenia, – limfopenia.	– gorączka neutropeniczna.		– małopłytkowość immunoalergiczna, – niedokrwistość hemolityczna.
Zaburzenia układu immunologicznego*	– alergia lub reakcje alergiczne+.			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	– brak łaknienia, – hipokaliemia, – hiperglikemia, – hipernatremia.	– odwodnienie.	– kwasica metaboliczna.	
Zaburzenia psychiczne		– depresja, – bezsenność.	– nerwowość.	
Zaburzenia układu nerwowego*	– obwodowa neuropatia czuciowa, – zaburzenia czucia, – zaburzenia smaku, – ból głowy.	– zawroty głowy, – zapalenie nerwów ruchowych, – odczyn oponowy.		– dyzartria, – zespół – odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS) (patrz punkt 4.4)**.
Zaburzenia oka		– zapalenie spojówek, – zaburzenia widzenia.		– przemijające pogorszenie się ostrości wzroku, – zaburzenia pola widzenia, – zapalenie nerwu wzrokowego, – przemijająca utrata wzroku (odwracalna po przerwaniu terapii).
Zaburzenia ucha i błędnika			– ototoksyczność.	– głuchota.

Zaburzenia naczyniowe		<ul style="list-style-type: none"> – krwotok, – nagłe zaczerwienienie twarzy, – zakrzepica żył głębokich, – nadciśnienie. 		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<ul style="list-style-type: none"> – duszność, – kaszel, – krwawienie z nosa. 	<ul style="list-style-type: none"> – czkawka, – zator płucny. 		<ul style="list-style-type: none"> – śródmiąższowa choroba płuc czasami prowadząca do śmierci, – zwłóknienie płuc**.
Zaburzenia żołądka i jelit*	<ul style="list-style-type: none"> – nudności, – biegunka, – wymioty, – zapalenie jamy ustnej i (lub) zapalenie błon śluzowych, – ból brzucha, – zaparcie. 	<ul style="list-style-type: none"> – niestrawność. – refluks żołądkowo-przełykowy, – krwotok z odbytu. 	<ul style="list-style-type: none"> – niedrożność jelita, – zaccopowanie jelit. 	<ul style="list-style-type: none"> – zapalenie okrężnicy wraz z biegunką wywołaną przez Clostridium difficile, – zapalenie trzustki.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"> – zaburzenia skóry, – łysienie. 	<ul style="list-style-type: none"> – złuszczenie się skóry (np. zespół dłoniowo-podeszwy), – wysypka z rumieniem, – wysypka, – nadmierne pocenie się, – zmiany w obrębie paznokci. 		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"> – ból pleców. 	<ul style="list-style-type: none"> – ból stawów, – ból kości. 		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		<ul style="list-style-type: none"> – bolesne oddawanie moczu, – zaburzenia częstości oddawania moczu, – krew w moczu. 		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> – uczucie zmęczenia, – gorączka++, – osłabienie, – ból, – reakcja w miejscu wstrzyknięcia+++. 			
Badania diagnostyczne	<ul style="list-style-type: none"> – zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, – zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, – zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, – zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, – zwiększenie masy ciała (leczenie uzupełniające). 	<ul style="list-style-type: none"> – zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, – zmniejszenie masy ciała (leczenie raka z przerzutami). 		

* Patrz szczegółowy opis poniżej.

** Patrz punkt 4.4.

+ Bardzo często alergia/reakcje alergiczne występujące głównie podczas infuzji, czasem zakończone zgonem. Często występujące reakcje alergiczne to: wysypka skórna, zwłaszcza pokrzywka, zapalenie spojówek i zapalenie śluzówki nosa. Często występujące reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, w tym skurcz

oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie tętnicze, uczucie bólu w klatce piersiowej i wstrząs anafilaktyczny.

++ Bardzo często gorączka, dreszcze (drżenia), spowodowane zakażeniem (z neutropenią lub bez) lub prawdopodobnie z mechanizmu immunologicznego.

+++ Zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym miejscowy ból, zaczerwienienie, obrzęk i zakrzepicę. Wynacznienie może spowodować miejscowy ból i zapalenie, które może być ciężkie i prowadzić do powikłań, w tym martwicy, szczególnie po podawaniu oksaliplatyny do żyły obwodowej (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość występowania (% pacjentów), według stopnia nasilenia

Oksaliplatyna i 5-FU/FA 85 mg/m² pc. co dwa tygodnie	Rak 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
Małopłytkowość	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Gorączka neutropeniczna	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Posocznica z neutropenią	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego obrotu (działania niepożądane o nieznanej częstości):

Zespół hemolityczno-mocznicowy.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość występowania reakcji alergicznych (% pacjentów), według stopnia nasilenia

Oksaliplatyna /5-FU/FA 85 mg/m² pc. co dwa tygodnie	Leczenie raka z przerzutami			Leczenie uzupełniające		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Reakcje alergiczne/ alergia	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Zaburzenia układu nerwowego

Działanie toksyczne oksaliplatyny na układ nerwowy jest czynnikiem ograniczającym możliwą do zastosowania dawkę tego produktu leczniczego. Obejmuje czuciową neuropatię obwodową, która charakteryzuje się zaburzeniami czucia i (lub) parestezją kończyn z lub bez skurczy mięśni, które często wywoływane są przez zimno. Objawy te występują u nie więcej niż 95% leczonych pacjentów. Okres występowania tych objawów, które zwykle ustępują pomiędzy cyklami leczenia, wydłuża się wraz z ilością cykli leczenia.

Wystąpienie bólu i (lub) zaburzeń czynnościowych, w zależności od czasu trwania tych objawów, są wskazaniem do zmiany dawki lub nawet do przerwania podawania produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynnościowe obejmują trudności przy wykonywaniu precyzyjnych ruchów i są prawdopodobnym następstwem zaburzenia czucia. Ryzyko wystąpienia utrzymujących się objawów po dawce skumulowanej 850 mg/m² pc. (10 cykli leczenia) wynosi około 10%, a po dawce skumulowanej 1 020 mg/m² pc. (12 cykli) wynosi około 20%.

W większości przypadków neurologiczne objawy podmiotowe i przedmiotowe ulegają poprawie lub całkowicie ustępują po przerwaniu leczenia. W leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy, po 6 miesiącach od zakończenia leczenia u 87% pacjentów, objawy te już nie występowały lub były łagodne. Po okresie obserwacji do 3 lat, u około 3% pacjentów, występowały utrzymujące się, miejscowe parestezje o umiarkowanym nasileniu (2,3%) lub parestezje, które mogą mieć wpływ na wykonywanie codziennych czynności pacjenta (0,5%).

Odnotowano ostre objawy zaburzeń czucia (patrz punkt 5.3). Pojawiają się one w okresie kilku godzin po podaniu produktu leczniczego i często występują podczas narażenia pacjenta na niskie temperatury. Zwykle mają one postać przemijających parestezji, zaburzeń czucia i niedoczulicy. Ostry zespół zaburzeń czucia w gardle i w krtani występuje u 1% do 2% pacjentów i charakteryzuje się subiektywnym uczuciem zaburzeń połykania lub duszności lub duszenia się, bez obiektywnych cech zaburzeń oddychania (sinicy lub hipoksji), skurczu krtani lub skurczu oskrzeli (świstu krtaniowego lub sapania). Chociaż w takich przypadkach podawano leki antyhistaminowe i leki rozszerzające oskrzela, objawy te szybko ustępują nawet bez stosowania leczenia. Wydłużenie czasu infuzji pomaga zmniejszyć częstość występowania tego zespołu (patrz punkt 4.4). Sporadycznie obserwowano inne objawy, w tym skurcz szczęki lub mimowolne skurcze mięśni lub drżenia mięśni lub drgawki kloniczne mięśni, zaburzenia koordynacji lub zaburzenia chodu lub niezdolność ruchów lub zaburzenia równowagi, uczucie ścisku lub ucisku lub bólu w krtani lub w klatce piersiowej. Ponadto mogą wystąpić zaburzenia czynności nerwów czaszkowych – w skojarzeniu z wyżej opisanymi zaburzeniami lub osobno w postaci: opadania powieki, podwójnego widzenia, utraty głosu/dysfonii, chrypki, niekiedy opisywane jako porażenie strun głosowych, nieprawidłowe czucie języka lub dyzartria, niekiedy opisywana jako afazja, porażenie nerwu trójdzielnego lub ból twarzy lub ból oka, pogorszenie ostrości widzenia, zaburzenia pola widzenia.

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

Doświadczenie po wprowadzaniu produktu leczniczego do obrotu (działania niepożądane o nieznanej częstości):

Drgawki.

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość występowania (% pacjentów), według stopnia nasilenia

Oksaliplatyna i 5-FU/FA 85 mg/m ² pc. co dwa tygodnie	Rak 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 błon śluzowych/ zapalenie jamy ustnej	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Wskazana jest profilaktyka i (lub) leczenie silnie działającymi lekami przeciwwymiotnymi.

Odwodnienie, porażenna niedrożność jelita, niedrożność jelita, hipokaliemia, kwasica metaboliczna i zaburzenia czynności nerek mogą być spowodowane ciężką biegunką lub wymiotami,

w szczególności gdy oksaliplatyna podawana jest w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zespół niedrożności zatok wątrobowych, znany również jako choroba z niedrożnością żylną wątroby albo objawy patologiczne, związane z takimi zaburzeniami wątroby jak płamica wątroby, regeneracyjny przerost guzkowy, zwłóknienie wokół zatok wątrobowych. Objawy kliniczne takich zaburzeń mogą obejmować nadciśnienie wrotne i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Ostra nefropatia cewkowo-śródmiąższowa, prowadząca do ostrej niewydolności nerek.

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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}; e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA03.

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

Oksaliplatyna jest pojedynczym enancjomerem (SP-4-2)-[(1R,2R)-cykloheksano-1,2-diamino-kN,kN'] [szczawiano(2-)-kO¹, kO²]platyny].

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

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

Badania nad mechanizmem działania oksaliplatin, mimo że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że uwodnione pochodne powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatin, wchodzą w interakcje z DNA, aby utworzyć połączenia krzyżowe, zarówno wewnątrz, jak i pomiędzy łańcuchami DNA powodując przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.

Skuteczność oksaliplatin oceniano w trzech badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytu z przerzutami, którym podawano oksaliplatinę (w dawce 85 mg/m² pc. co dwa tygodnie), w skojarzeniu z 5-fluorouracyłem/kwasem folinowym (5-FU/FA):

- w leczeniu pierwszego rzutu, w dwuramiennym, porównawczym randomizowanym badaniu III fazy numer EFC2962 z udziałem 420 pacjentów otrzymujących albo jedynie 5-FU/FA (LV5FU2, n=210), albo oksaliplatinę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, n=210).
- w trójramiennym badaniu III fazy numer EFC4584 z udziałem 821 pacjentów, u których nie było odpowiedzi na wcześniejsze leczenie iryrotekanem (CPT-11) w skojarzeniu z 5-FU/FA podawano albo jedynie 5-FU/FA (LV5FU2, n=275), oksaliplatinę w monoterapii (n=275) lub oksaliplatinę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, n=271).
- wreszcie, w badaniu II fazy numer EFC2964, bez grupy kontrolnej, pacjentom, u których nie było odpowiedzi na leczenie jedynie 5-FU/FA, podawano oksaliplatinę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, n=57).

W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych: numer EFC2962 w leczeniu pierwszego rzutu oraz numer EFC4584 z udziałem pacjentów, którym wcześniej podawano leki przeciwnowotworowe, wykazano znacznie wyższy wskaźnik odpowiedzi i wydłużony okres przeżycia bez progresji (ang. progression free survival, PFS)/wydłużony czas do wystąpienia progresji (ang. time to progression, TTP) w porównaniu do leczenia jedynie 5-FU/FA. W badaniu numer EFC4584 z udziałem pacjentów, u których nie było odpowiedzi na wcześniejszą terapię lekami przeciwnowotworowymi, nie uzyskano statystycznie znamiennej różnicy w medianie ogólnego przeżycia (ang. overall survival, OS) pomiędzy grupą otrzymującą oksaliplatinę w skojarzeniu, w porównaniu do grupy otrzymującej 5-FU/FA.

Wskaźniki odpowiedzi po stosowaniu FOLFOX4 w porównaniu z LV5FU2

Wskaźnik odpowiedzi, % (95% przedział ufności) niezależna ocena radiologiczna, analiza całej zaplanowanej do leczenia populacji (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu EFC2962 Ocena odpowiedzi co 8 tygodni	22 (16-27)	49 (42-46)	Nie dotyczy
	Wartość p = 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584 (oporni na CPT-11 + 5-FU/FA) Ocena odpowiedzi co 6 tygodni	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
	Wartość p <0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964 (oporni na 5-FU/FA) Ocena odpowiedzi co 12 tygodni	Nie dotyczy	23 (13-36)	Nie dotyczy

Mediana przeżycia bez progresji (ang. Progression Free Survival, PFS)/mediana czasu do wystąpienia progresji (ang. Time to Progression, TTP).

FOLFOX4 w porównaniu z LV5FU2

Mediana PFS/TTP, miesiące (95% przedział ufności) niezależna ocena radiologiczna, analiza całej zaplanowanej do leczenia populacji (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	Nie dotyczy
	Wartość p (log-rank) = 0,0003		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584 (TTP) (oporni na CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Wartość p (log-rank) <0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964 (oporni na 5-FU/FA)	Nie dotyczy	5,1 (3,1-5,7)	Nie dotyczy

Mediana ogólnego przeżycia (ang. Overall Survival, OS) po stosowaniu schematu FOLFOX4 w porównaniu z LV5FU2

Mediana (OS), miesiące (95% przedział ufności) analiza populacji ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	Nie dotyczy
	Wartość p (log-rank) = 0,12		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584 (oporni na CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Wartość p (log-rank) = 0,09		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964 (oporni na 5-FU/FA)	Nie dotyczy	10,8 (9,3-12,8)	Nie dotyczy

U pacjentów, u których wcześniej stosowano inne leczenie przeciwnowotworowe (EFC4584), z objawami na początku leczenia, odnotowywano znamienne wyższy odsetek pacjentów, u których odnotowano znaczącą poprawę dotyczącą objawów związanych z chorobą po zastosowaniu leczenia oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU/FA w porównaniu z pacjentami, którym podawano jedynie 5-FU/FA (27,7% w porównaniu do 14,6%, p<0,0033).

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

W leczeniu uzupełniającym, w porównawczym badaniu MOSAIC III fazy (EFC3313) randomizowano 2246 pacjentów (899 etap II/Duke B2 i 1347 pacjentów w etapie III/Duke C) po całkowitej resekcji guza okrężnicy leczonych albo 5-FU/FA (LV5FU2, n=1123, B2/C=448/675) lub oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, n=1123, B2/C=451/672).

Badanie ETC 3313: przeżycie 3-letnie bez objawów choroby (analiza w populacji ITT)* w całej populacji

Grupa badana	LV5FU2	FOLFOX4
Odsetek przeżycia 3-letniego bez objawów choroby (95% przedział ufności)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności)	0,76 (0,64-0,89)	
Test log-rank z rozwarstwieniem grup	p=0,0008	

*mediana okresu obserwacji wynosiła 44,2 miesiące (wszyscy pacjenci poddawani byli obserwacji przez co najmniej 3 lata)

Badanie wykazało ogólną znamioną korzyść w zakresie przeżycia okresu 3-letniego bez objawów choroby w grupie pacjentów przyjmujących oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4), w porównaniu do stosowania jedynie 5-FU/FA (LV5FU2).

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

Stopień zaawansowania	Stopień II (Duke B2)		Stopień III (Duke C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Odsetek przeżycia 3-letniego bez objawów choroby (95% przedział ufności)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Test log-rank	p = 0,151		p = 0,002	

*mediana okresu obserwacji wynosiła 44,2 miesiące (wszyscy pacjenci poddawani byli obserwacji przez co najmniej 3 lata)

Ogólne przeżycie (analiza populacji ITT):

W czasie analizy przeżycia 3-letniego bez objawów choroby, co stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu klinicznym MOSAIC, stwierdzono, że 85,1% pacjentów pozostawało przy życiu w grupie pacjentów leczonych schematem FOLFOX4 w porównaniu do 83,8% w grupie LV5FU2. Oznacza to ogólne zmniejszenie ryzyka zgonu o 10% na korzyść schematu FOLFOX4. Różnica nie była jednak znamioną statystycznie (współczynnik ryzyka = 0,90).

Wskaźniki w grupach przyjmujących schematy FOLFOX4 oraz LV5FU2 wyniosły odpowiednio: 92,2% w porównaniu z 92,4% w podgrupie w stadium II (Duke B2) (współczynnik ryzyka = 1,01) oraz 80,4% w porównaniu z 78,1% w podgrupie w stadium III (Duke C) (współczynnik ryzyka = 0,87).

Oksaliplatyna w monoterapii została oceniona w populacji dzieci i młodzieży w 2 badaniach I fazy (69 pacjentów) i 2 badaniach II fazy (166 pacjentów). Badaniu poddano łącznie 235 pacjentów z guzem litym (w wieku od 7 miesięcy do 22 lat). Skuteczność oksaliplatyny w populacji dzieci i młodzieży nie została ustalona. Oba badania II fazy zostały wstrzymane z powodu braku reakcji guza na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie określono właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych. Tabela poniżej przedstawia właściwości farmakokinetyczne platyny podlegającej ultrafiltracji, stanowiącej mieszaninę wszystkich rodzajów niezwiązanej, czynnej i nieaktywnej platyny, po trwającej dwie

godziny infuzji oksaliplatyny w dawce 130 mg/m² pc., co trzy tygodnie przez 1 do 5 cykli oraz oksaliplatyny w dawce 85 mg/m² pc., podawanej co dwa tygodnie przez 1 do 3 cykli:

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.godz./ml	μg.godz./ml	godz.	godz.	godz.	l	l/godz.
85 mg/m² pc.								
Średnia	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
Odchylenie standardowe	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m² pc.								
Średnia	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
Odchylenie standardowe	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Średnie wartości AUC₀₋₄₈ i wartości C_{max} określano w 3. cyklu (85 mg/m² pc.) lub w cyklu 5. (130 mg/m² pc.).

Średnie wartości AUC, V_{ss}, CL oraz CL_{R0-48} określano w 1. cyklu.

Wartości C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} i CL określano w analizie niekompartmentowej.

t_{1/2α}, t_{1/2β}, t_{1/2γ} określano w analizie kompartmentowej (połączenie cykli 1-3).

Na zakończenie infuzji trwającej 2 godziny, 15% podanej platyny znajduje się w krążeniu układowym, zaś pozostałe 85% szybko przenika do tkanek lub jest wydalane w moczu. Nieodwracalne wiązanie się z czerwonymi krwinkami i osoczem krwi powoduje, że okresy półtrwania w tych macierzach są bliskie naturalnemu okresowi przemiany krwinek czerwonych lub albumin surowicy krwi. Nie obserwowano gromadzenia się produktu leczniczego w ultrafiltracji osocza po podawaniu produktu w dawce 85 mg/m² pc. co dwa tygodnie lub 130 mg/m² pc. co trzy tygodnie, a stan równowagi uzyskiwano w tej macierzy po pierwszym cyklu podawania produktu leczniczego. Zmienność wewnątrz- i międzysobnicza jest ogólnie mała.

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

Oksaliplatyna podlega w znacznym stopniu biotransformacji w organizmie pacjenta, a na zakończenie infuzji trwającej dwie godziny, w ultrafiltracji osocza krwi nie stwierdzano produktu leczniczego w postaci niezmienionej. W krążeniu układowym, w późniejszym czasie po podaniu produktu leczniczego, wykryto kilka cytotoksycznych produktów biotransformacji, w tym monochloro-, dichloro- i diwodzianocykloheksanowe (DACH) pochodne platyny oraz liczne nieaktywne związki sprzężone.

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

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

Wpływ niewydolności nerek na dystrybucję oksaliplatyny badano u pacjentów z różnym stopniem czynności nerek. Podawano oksaliplatynę w dawce 85 mg/m² pacjentom z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny > 80 ml/min, n=12), pacjentom z lekką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min, n=13) pacjentom z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min, n=11) oraz pacjentom z ciężką niewydolnością nerek w dawce 65 mg/m² (klirens kreatyniny <30 ml/min, n=5). Mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła odpowiednio 9, 4, 6 i 3 cykle, a dane farmakokinetyczne z cyklu I uzyskano odpowiednio od 11, 13, 10 i 4 pacjentów.

Zaobserwowano wzrost wartości AUC oraz AUC/dawka w ultrafiltracji osocza oraz spadek wartości klirensu całkowitego i nerkowego (CL) i objętości dystrybucji w stanie równowagi (V_{ss}) wraz

ze zwiększeniem zaburzenia czynności nerek zwłaszcza w (małej) grupie pacjentów z ciężką niewydolnością nerek: estymacje punktowe (90 % przedział ufności) ocenionych średnich stosunków stanu nerek/prawidłowej czynności nerek dla wartości AUC/dawka wyniosły 1,36 (1,08; 1,71), 2,34 (1,82; 3,01) i 4,81 (3,49; 6,64) odpowiednio dla pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek.

Wydalenie oksaliplatyny jest istotnie powiązane z klirensiem kreatyniny. Całkowity klirens platyny w ultrafiltracji wynosił odpowiednio 0,74 (0,59;0,92), 0,43 (0,33;0,55) i 0,21 (0,15;0,29), a dla Vss 0,52 (0,41;0,65), 0,73 (0,59;0,91) i 0,27 (0,20;0,36) odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek. Całkowity klirens platyny w ultrafiltracji osocza został więc obniżony o 26% , 57% i 79% odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Klirens nerkowy platyny w ultrafiltracji osocza został obniżony o 30% , 65% i 84% odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Obserwowano wydłużenie okresu półtrwania platyny w ultrafiltracji osocza wraz z pogarszaniem się stopnia niewydolności nerek zwłaszcza u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Pomimo niewielkiej liczby pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dane te dotyczą tej grupy pacjentów i należy wziąć je pod uwagę przepisując lek pacjentom z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na różnych gatunkach zwierząt (myszy, szczury, psy i (lub) małpy), którym podawano oksaliplatynę w pojedynczych lub wielokrotnych dawkach, oceniono następujące narządy: szpik kostny, przewód pokarmowy, nerki, jądra, układ nerwowy i serce. Działanie toksyczne na wyżej wymienione narządy obserwowane u zwierząt jest zgodne z danymi dotyczącymi innych produktów zawierających platynę oraz uszkodzających DNA, cytotoksycznych produktów leczniczych, stosowanych w leczeniu nowotworów u ludzi, z wyjątkiem działania na serce. Działanie kardiotoksyczne zaobserwowane zostało jedynie u psów i dotyczyło zaburzeń elektrofizjologicznych z prowadzącym do zgonu migotaniem komór. Kardiotoksyczność jest uważana za swoistą gatunkowo nie tylko dlatego, że zaobserwowana została jedynie u psów, ale również dlatego, że dawki produktu leczniczego, wywołujące śmiertelną kardiotoksyczność u psów (150 mg/m² pc.) były dobrze tolerowane u ludzi. Badania niekliniczne z wykorzystaniem neuronów czuciowych u szczurów wskazują na to, że ostre objawy zaburzeń czucia podczas podawania oksaliplatyny mogą obejmować interakcje z kanałami sodowymi zależnymi od potencjału błonowego.

W testach na komórkach ssaków stwierdzono, że oksaliplatyna ma działanie mutagenne i klastogenne. W badaniach na szczurach stwierdzono toksyczne działanie na zarodek i płód. Uważa się, że oksaliplatyna prawdopodobnie ma działanie rakotwórcze chociaż badania oceniające działanie rakotwórcze nie zostały przeprowadzone.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas bursztynowy
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Rozcieńzonego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi w tym samym worku do infuzji lub zestawie do infuzji. Instrukcję stosowania opisano w punkcie 6.6. Oksaliplatyna może być podawana z kwasem folinowym (FA) przez łącznik w kształcie litery Y.

- NIE mieszać z produktami leczniczymi lub roztworami o odczynie zasadowym, w szczególności z 5-fluorouracylem, produktami kwasu folinowego zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą i solami trometamolu innych substancji czynnych. Produkty lecznicze lub roztwory o odczynie zasadowym wpływają negatywnie na stabilność oksaliplatyny (patrz punkt 6.6).
- NIE rozcieńczać roztworu oksaliplatyny za pomocą roztworu soli fizjologicznej lub innych roztworów zawierających jony chlorkowe (w tym chlorki wapnia, potasu lub sodu).
- NIE używać sprzętu do wstrzykiwań, który zawiera aluminium.
- NIE mieszać z innymi produktami leczniczymi w tym samym worku do infuzji lub zestawie do infuzji (patrz punkt 6.6 - Instrukcja dotycząca stosowania z kwasem folinowym).

6.3 Okres ważności

2 lata

Po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy, wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 24 godziny podczas przechowywania w temperaturze pokojowej (od 15°C do 25°C) i w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji powinien zostać użyty natychmiast. Jeśli roztworu nie podano natychmiast, to za czas i warunki przechowywania przed podaniem produktu leczniczego odpowiedzialna jest osoba podająca produkt leczniczy. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, nawet jeśli roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać. Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml koncentratu w fiolce (ze szkła bezbarwnego typu I) z korkiem z elastomeru chlorobutyloвого i aluminiowym uszczelnieniem typu „flip off”. Każda fiolka może być zapakowana w folię i plastikowy pojemnik.

20 ml koncentratu w fiolce (ze szkła bezbarwnego typu I) z korkiem z elastomeru chlorobutyloвого i aluminiowym uszczelnieniem typu „flip off”. Każda fiolka może być zapakowana w folię i plastikowy pojemnik.

40 ml koncentratu w fiolce (ze szkła bezbarwnego typu I) z korkiem z elastomeru chlorobutyloвого i aluminiowym uszczelnieniem typu „flip off”. Każda fiolka może być zapakowana w folię i plastikowy pojemnik.

Wielkość opakowania: 1 fiolka w opakowaniu kartonowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Instrukcje dotyczące stosowania

Stosowanie roztworów leków cytotoksycznych przez pielęgniarkę lub personel medyczny wymaga zachowania szczególnych środków ostrożności w celu zapewnienia bezpieczeństwa przygotowującemu i jego otoczeniu.

Przygotowanie roztworów leków cytotoksycznych do wstrzykiwań musi być przeprowadzone przez przeszkolony specjalistyczny personel posiadający wiedzę na temat stosowanych produktów leczniczych, w warunkach, które gwarantują integralność produktu leczniczego, ochronę otoczenia, a w szczególności ochronę personelu przygotowującego produkt leczniczy, zgodnie z polityką szpitala. Przygotowanie produktu leczniczego może odbywać się wyłącznie w pomieszczeniu przeznaczonym do tego celu. Palenie, jedzenie lub picie w tym miejscu jest zabronione.

Osoby przygotowujące leki cytotoksyczne muszą być zaopatrzone w odpowiednie środki ochrony osobistej, w szczególności w fartuchy z długimi rękawami, maski ochronne, ochronne nakrycia głowy, okulary ochronne, jałowe rękawiczki jednorazowego użytku, odpowiednie okrycia ochronne w obszarze roboczym, pojemniki i worki na odpady.

Należy zachować ostrożność podczas kontaktu z wydzielinami lub wymiocinami.

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

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

W przypadku kontaktu koncentratu oksaliplatyny lub roztworu do infuzji ze skórą, miejsce to należy natychmiast obficie przemyć wodą.

W przypadku kontaktu koncentratu oksaliplatyny lub roztworu do infuzji z błonami śluzowymi, miejsce to należy natychmiast obficie przemyć wodą.

Specjalne środki ostrożności dotyczące podawania produktu leczniczego

- NIE używać sprzętu do wstrzykiwań zawierającego aluminium.
- NIE podawać nierozcieńczonych roztworów.
- Do rozcieńczania stosować tylko 5% roztwór glukozy do infuzji. NIE rozcieńczać roztworu do infuzji za pomocą roztworu chlorku sodu lub roztworów zawierających chlorki.
- NIE mieszać z innymi produktami leczniczymi w tym samym worku do infuzji i NIE podawać jednocześnie w tym samym zestawie do infuzji.
- NIE mieszać z produktami leczniczymi lub roztworami o odczynie zasadowym, w szczególności z 5-fluorouracylem, produktami kwasu folinowego zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą i solami trometamolu innych substancji czynnych. Produkty lecznicze lub roztwory o odczynie zasadowym wpływają negatywnie na stabilność oksaliplatyny.

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

Oksaliplatynę w dawce 85 mg/m² pc. podawanej w infuzji dożylniej w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy podaje się w tym samym czasie co infuzję kwasu folinowego w 5% roztworze glukozy, przez 2 do 6 godzin, przy zastosowaniu łącznika w kształcie litery Y, umieszczonego bezpośrednio przed miejscem infuzji.

Nie należy mieszać obu tych produktów leczniczych w tym samym worku do infuzji. Kwas folinowy nie może zawierać trometamolu jako substancji pomocniczej i musi być rozcieńczany tylko za pomocą izotonicznego 5% roztworu glukozy; nigdy nie stosować do rozcieńczania roztworów zasadowych, roztworu chlorku sodu lub roztworów zawierających chlorki.

Instrukcja dotycząca stosowania z 5-fluorouracylem

Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed fluoropyrymidynami, np. 5-fluorouracylem.

Po podaniu oksaliplatyny zestaw do infuzji należy przepłukać, a następnie podać 5-fluorouracyl.

W celu uzyskania dodatkowych informacji o produktach leczniczych stosowanych jednocześnie z oksaliplatyną, patrz odpowiednie punkty Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

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

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego zastosowania. Wszelkie pozostałości niezwytego roztworu należy usunąć (patrz poniżej „Usuwanie pozostałości”).

Rozcieńczanie przed infuzją

Pobrać wymaganą ilość koncentratu z fiolki(-ek), a następnie rozcieńczyć za pomocą 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, w celu uzyskania stężenia roztworu oksaliplatyny pomiędzy 0,20 mg/ml i 0,7 mg/ml. Zakres stężeń, dla których wykazano stabilność fizyko-chemiczną oksaliplatyny to od 0,20 mg/ml do 2,0 mg/ml.

Podawać w infuzji dożylniej.

Po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 24 godziny przy przechowywaniu w temperaturze pokojowej (od 15°C do 25°C) i w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji powinien zostać użyty natychmiast. Jeśli roztworu nie podano natychmiast, to za czas i warunki przechowywania przed podaniem produktu leczniczego odpowiedzialny jest użytkownik. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, nawet jeśli roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

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

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego zastosowania. Wszelkie pozostałości niezwytego roztworu należy usunąć (patrz poniżej punkt „Usuwanie pozostałości”).

Nie należy **NIGDY** stosować do rozcieńczania roztworu chlorku sodu lub roztworów zawierających chlorki.

Zgodność roztworu oksaliplatyny do infuzji testowana była z użyciem zestawów do infuzji wykonanych z PCW.

Infuzja

Podawanie oksaliplatyny nie wymaga wcześniejszego nadmiernego nawodnienia pacjenta.

Oksaliplatyna rozcieńczona w 250 ml do 500 ml roztworu 5% glukozy, tak aby uzyskać stężenie nie mniejsze niż 0,2 mg/ml, musi być podana do żyły głównej lub obwodowej przez 2 do 6 godzin. Gdy oksaliplatyna podawana jest wraz z 5-fluorouracylem, infuzja oksaliplatyny musi poprzedzać podanie 5-fluorouracylu.

Usuwanie pozostałości

Pozostałości produktu leczniczego, jak również wszystkie materiały, których użyto do rozcieńczania i podania produktu, należy usunąć zgodnie ze standardowymi procedurami obowiązującymi w szpitalu, dotyczącymi postępowania z lekami cytotoksycznymi, z uwzględnieniem lokalnych przepisów w zakresie usuwania niebezpiecznych odpadów.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road
Bordon, Hampshire, GU35 0NF
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 17086

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.11.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.09.2013