

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

---

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxaliplatin-Ebewe, 5 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 50 mg, 100 mg lub 150 mg oksaliplatyny (*Oxaliplatinum*).

1 ml odtworzonego stężonego roztworu do infuzji zawiera 5 mg oksaliplatyny.

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

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub białawy proszek

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Oxaliplatyna w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (ang. folic acid, FA) jest wskazana do stosowania w:

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### DO STOSOWANIA WYŁĄCZNIE U DOROSŁYCH

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym wynosi 85 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanych dożylnie w dawkach powtarzanych co dwa tygodnie przez 12 cykli (6 miesięcy).

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami wynosi 85 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanych dożylnie w dawkach powtarzanych co dwa tygodnie aż do czasu progresji choroby lub nietolerowanej przez pacjenta toksyczności.

Dawkowanie należy dostosować do tolerancji pacjenta na produkt leczniczy (patrz punkt 4.4).

##### **Oxaliplatynę należy zawsze podawać przed podaniem pochodnej fluoropirymidyny.**

Oxaliplatyna podawana jest w postaci infuzji dożylniej trwającej 2 do 6 godzin, po rozcieńczeniu w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy do stężenia w zakresie od 0,2 mg/ml do 0,70 mg/ml. Stężenie 0,70 mg/ml jest największym stężeniem stosowanym w praktyce klinicznej w celu uzyskania dawki 85 mg/m<sup>2</sup> pc.

Oksaliplatyna była głównie stosowana w połączeniu ze schematami leczenia opartymi na ciągłej infuzji 5-fluorouracylu. W dwutygodniowym cyklu leczenia stosowano schematy podawania 5-fluorouracylu w bolusie i infuzji ciągłej.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### - Zaburzenia czynności nerek

Oksaliplatyny nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 5.2).

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka oksaliplatyny wynosi 85 mg/m<sup>2</sup> pc. (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### - Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu I fazy, do którego włączono pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, częstość i nasilenie zaburzeń wątroby i dróg żółciowych zależały, jak się wydaje, od zaawansowania choroby i nieprawidłowości wyników testów czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia. Podczas badań klinicznych dawki nie modyfikowano w szczególny sposób u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby.

##### - Pacjenci w podeszłym wieku

Nie obserwowano nasilenia ciężkiej toksyczności oksaliplatyny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z 5-fluorouracylem u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. W związku z tym modyfikacja dawki dla pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna.

#### Dzieci i młodzież

Nie ma odpowiednich wskazań do stosowania oksaliplatyny u dzieci. Nie ustalono skuteczności oksaliplatyny w monoterapii guzów litych u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1).

#### Sposób podawania

Oksaliplatyna podawana jest w infuzji dożylniej.

Podawanie oksaliplatyny nie wymaga dodatkowego nawodnienia pacjenta.

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

W razie wyczerpania podawanie leku trzeba natychmiast przerwać.

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

#### Instrukcja stosowania

Patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na laktozę (wymienioną w punkcie 6.1).
- Karmienie piersią.
- Mielosupresja przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia, z liczbą neutrofilów  $<2 \times 10^9/l$  i (lub) liczbą płytek  $<100 \times 10^9/l$ .
- Obwodowa neuropatia czuciowa z upośledzeniem czynnościowym przed pierwszym cyklem

leczenia.

- Ciężkie zaburzenia 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 specjalistycznych oddziałach onkologicznych i podawać pod nadzorem doświadczonego onkologa.

##### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek należy ściśle kontrolować, czy nie występują działania niepożądane, a dawkę dostosować do objawów toksyczności (patrz punkt 5.2).

##### Reakcje nadwrażliwości

Pacjentów z objawami nadwrażliwości na inne produkty lecznicze zawierające związki platyny w wywiadzie należy poddać szczególnej obserwacji. Jeśli wystąpią objawy anafilaksji, infuzję należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe. Powtórne podanie oksaliplatiny takim pacjentom jest przeciwwskazane. Opisywano reakcje krzyżowe związane ze stosowaniem wszystkich związków platyny, również zakończone zgonem.

W razie wynacznienia infuzję trzeba natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednie miejscowe leczenie objawowe.

##### Objawy neurologiczne

Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy neurotoksyczności oksaliplatiny, zwłaszcza jeśli podawana jest z innymi produktami leczniczymi o swoistej neurotoksyczności. Przed każdym podaniem oksaliplatiny i okresowo po jej podaniu należy przeprowadzić badanie neurologiczne.

Pacjentom, u których wystąpiła ostra dyzestezja gardła i krtani (patrz punkt 4.8) w trakcie lub w ciągu kilku godzin po 2-godzinnej infuzji, następną infuzję oksaliplatiny trzeba podawać przez 6 godzin.

##### Neuropatia obwodowa

Jeśli wystąpią objawy neurologiczne (parestezje, dyzestezje), dawkowanie należy dostosować w zależności od czasu trwania i nasilenia istniejących objawów:

- jeśli objawy trwają dłużej niż siedem dni i są dokuczliwe, następną dawkę oksaliplatiny należy zmniejszyć z 85 mg/m<sup>2</sup> pc. do 65 mg/m<sup>2</sup> pc. (leczenie raka z przerzutami) lub 75 mg/m<sup>2</sup> pc. (leczenie uzupełniające);
- jeśli parestezja bez upośledzenia czynnościowego utrzymuje się do następnego cyklu leczenia, następną dawkę oksaliplatiny należy zmniejszyć z 85 mg/m<sup>2</sup> pc. do 65 mg/m<sup>2</sup> pc. (leczenie raka z przerzutami) lub 75 mg/m<sup>2</sup> pc. (leczenie uzupełniające);
- jeśli parestezja z upośledzeniem czynnościowym utrzymuje się do następnego cyklu leczenia, podawanie oksaliplatiny należy przerwać;
- jeśli objawy te ustąpią po przerwaniu leczenia oksaliplatiną, można rozważyć wznowienie terapii.

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

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

U pacjentów otrzymujących oksaliplatinę w ramach skojarzonej chemioterapii notowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS, znanej również jako zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES). RPLS jest rzadką, odwracalną, szybko postępującą chorobą neurologiczną, w której mogą występować między innymi napady drgawkowe, nadciśnienie tętnicze, bóle głowy, splątanie, utrata wzroku i inne zaburzenia

widzenia lub zaburzenia neurologiczne (patrz punkt 4.8).

Rozpoznanie RPLS powinno być potwierdzone w badaniach obrazowych mózgu, najlepiej metodą rezonansu magnetycznego.

#### Nudności, wymioty, biegunka, odwodnienie i zaburzenia hematologiczne

Toksyczne działanie oksaliplatyny na przewód pokarmowy z takimi objawami, jak nudności i wymioty, wymaga zapobiegawczego i (lub) terapeutycznego zastosowania leków przeciwwymiotnych (patrz punkt 4.8).

Ciężka biegunka i (lub) wymioty mogą spowodować odwodnienie, porażenną niedrożność jelit, niedrożność jelit, hipokaliemię, kwasicę metaboliczną i niewydolność nerek, zwłaszcza w przypadku połączenia oksaliplatyny z 5-fluorouracyłem (5-FU).

Podczas leczenia oksaliplatyną zgłaszano przypadki niedokrwienia jelita, również zakończone zgonem. W razie stwierdzenia niedokrwienia jelita leczenie oksaliplatyną należy przerwać i wdrożyć odpowiednie postępowanie (patrz punkt 4.8).

Jeśli wystąpią objawy toksyczności ze strony układu krwiotwórczego (liczba neutrofilów  $<1,5 \times 10^9/l$  lub liczba płytek  $<50 \times 10^9/l$ ), następny cykl leczenia należy zawiesić do czasu powrotu parametrów hematologicznych do dopuszczalnych wartości. Przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym cyklem leczenia należy wykonać badanie morfologii krwi z rozmazem.

Działanie hamujące czynność szpiku kostnego może sumować się z działaniem jednocześnie stosowanej chemioterapii. U pacjentów z ciężką i utrzymującą się mielosupresją zwiększone jest ryzyko zakażeń z powikłaniami. U pacjentów leczonych oksaliplatyną notowano przypadki posocznicy, posocznicy neutropenicznej i wstrząsu septycznego, również zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych objawów, leczenie oksaliplatyną należy przerwać.

Pacjentów trzeba poinformować o ryzyku biegunki i (lub) wymiotów, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej oraz neutropenii w następstwie stosowania oksaliplatyny i 5-fluorouracylu i zalecić natychmiastowe zwrócenie się do lekarza prowadzącego w celu uzyskania właściwej opieki.

Jeśli wystąpi zapalenie błony śluzowej jamy ustnej z neutropenią lub bez, następny cykl leczenia należy odłożyć do czasu wyleczenia zapalenia do stopnia  $\leq 1$ . i (lub) do czasu aż liczba neutrofilów osiągnie wartość  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ .

Jeśli oksaliplatyna stosowana jest w połączeniu z 5-fluorouracyłem (z kwasem folinowym lub bez), należy dostosować jej dawki zależnie od objawów toksyczności związanych z podawaniem 5-fluorouracylu.

Jeśli wystąpi biegunka stopnia 4., neutropenia stopnia 3.-4. (liczba neutrofilów  $<1,0 \times 10^9/l$ ), gorączka neutropeniczna (gorączka niewiadomego pochodzenia bez klinicznie lub mikrobiologicznie udokumentowanego zakażenia z bezwzględną liczbą neutrofilów  $<1,0 \times 10^9/l$ ), epizod temperatury  $>38,3^\circ\text{C}$  lub utrzymująca się przez ponad godzinę temperatura  $>38^\circ\text{C}$ ) lub małopłytkowość stopnia 3.-4. (liczba płytek  $<50 \times 10^9/l$ ), poza każdym koniecznym zmniejszeniem dawki 5-fluorouracylu należy zmniejszyć dawkę oksaliplatyny z  $85 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  do  $65 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  (leczenie raka z przerzutami) lub do  $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  (leczenie uzupełniające).

#### Wpływ na układ oddechowy

W razie niewyjaśnionych objawów ze strony układu oddechowego, takich jak kaszel bez odkrztuszania, duszność, trzeszczenia w płucach lub nacieki płucne widoczne w badaniu RTG, podawanie oksaliplatyny należy przerwać do czasu, aż dalsze badania wykluczą śródmiąższową chorobę płuc (patrz punkt 4.8).

#### Zaburzenia krwi

Zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. Haemolytic-Uraemic Syndrome, HUS) jest zagrażającym życiu działaniem niepożądanym (występującym z nieznaną częstością). Podawanie oksaliplatyny

należy przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów świadczących o mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak nagłe zmniejszenie stężenia hemoglobiny z jednoczesną małopłytkowością, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego we krwi lub aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Po odstawieniu oksaliplatyny niewydolność nerek może być nieodwracalna, z koniecznością stosowania dializoterapii.

Podczas leczenia oksaliplatyną zgłaszano występowanie zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC), włącznie z przypadkami zakończonymi zgonem. W razie wystąpienia DIC, stosowanie oksaliplatyny należy przerwać i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami związanymi z DIC, takimi jak zakażenia, posocznica itd.

#### Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do zwiększenia ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*, które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). Należy regularnie kontrolować odstęp QT przed i po podaniu oksaliplatyny. Należy zachować ostrożność u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie lub z predyspozycjami do takiego wydłużenia, pacjentów przyjmujących produkty lecznicze wydłużające odstęp QT oraz pacjentów z zaburzeniami elektrolitowymi, takimi jak hipokaliemia, hipokalcemia lub hipomagnezemia. W razie stwierdzenia wydłużenia odstępu QT, stosowanie oksaliplatyny należy przerwać (patrz punkty 4.5 i 4.8).

#### Rabdomioliza

Podczas leczenia oksaliplatyną zgłaszano występowanie rabdomiolizy, włącznie z przypadkami zakończonymi zgonem. Jeśli u pacjenta wystąpi ból mięśni i obrzęk wraz z osłabieniem, gorączką lub ciemnym zabarwieniem moczu, stosowanie oksaliplatyny należy przerwać. W razie potwierdzenia rabdomiolizy, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania oksaliplatyny i produktów leczniczych związanych z wystąpieniem rabdomiolizy (patrz punkty 4.5 i 4.8).

#### Owrzodzenie żołądka i jelit/krwawienie z przewodu pokarmowego i perforacja

Leczenie oksaliplatyną może spowodować owrzodzenie błony śluzowej żołądka i jelit oraz takie powikłania, jak krwawienie z przewodu pokarmowego i perforacja (z możliwym skutkiem śmiertelnym). W razie stwierdzenia owrzodzenia żołądka i jelit, stosowanie oksaliplatyny należy przerwać i wdrożyć odpowiednie postępowanie (patrz punkt 4.8).

#### Wpływ na wątrobę

W razie nieprawidłowych wyników testów czynności wątroby lub nadciśnienia wrotnego, które nie wynikają w sposób oczywisty z przerzutów nowotworowych do wątroby, należy brać pod uwagę możliwość bardzo rzadkich przypadków rozwoju zaburzeń czynności naczyń wątrobowych w wyniku zastosowanego leczenia.

#### Ciąża

Stosowanie w okresie ciąży – patrz punkt 4.6.

#### Płodność

W badaniach nieklinicznych obserwowano genotoksyczne działanie oksaliplatyny. Z tego względu należy poinformować mężczyzn leczonych oksaliplatyną o konieczności stosowania przez nich metod zapobiegających zapłodnieniu w czasie leczenia i do 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Oksaliplatyna może powodować nieodwracalną niepłodność, dlatego mężczyznom planującym ojcostwo po zakończeniu terapii doradza się przechowywanie nasienia uzyskanego przed rozpoczęciem leczenia.

Kobiety nie powinny być w ciąży w czasie leczenia oksaliplatyną i powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

Dootrzewnowe podawanie oksaliplatyny (droga podania poza wskazaniami) może spowodować krwawienie dootrzewnowe.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

U pacjentów otrzymujących oksaliplatynę w pojedynczej dawce 85 mg/m<sup>2</sup> pc. bezpośrednio przed podaniem 5-fluorouracylu (5-FU), nie obserwowano zmian w reakcji na leczenie 5-fluorouracylem.

W badaniach *in vitro* nie obserwowano znaczącej zmiany stopnia wiązania oksaliplatyny z białkami osocza podczas stosowania z następującymi lekami: erytromycyna, salicylany, granisetron, paklitaksel i walproinian sodu.

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania oksaliplatyny i innych produktów leczniczych, które powodują wydłużenie odstępu QT. Podczas takiego skojarzonego leczenia należy ściśle kontrolować odstęp QT (patrz punkt 4.4). Zaleca się ostrożność, gdy oksaliplatyna podawana jest jednocześnie z innymi produktami leczniczymi związanymi z wystąpieniem rabdomiolizy (patrz punkt 4.4).

##### Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Aktualnie nie ma dostępnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania oksaliplatyny u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ na rozrodczość. W związku z tym nie zaleca się stosowania oksaliplatyny w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują odpowiednich metod antykoncepcji.

Zastosowanie oksaliplatyny powinno być poprzedzone dokładnym rozważeniem zagrożenia dla pacjentki i płodu oraz wyrażeniem zgody przez pacjentkę.

Należy stosować odpowiednią antykoncepcję w trakcie leczenia oraz przez 4 miesiące (kobiety) po zakończeniu terapii.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy oksaliplatyna przenika do mleka kobiecego. Podczas leczenia oksaliplatyną karmienie piersią jest przeciwwskazane.

##### Płodność

Oksaliplatyna może powodować niepłodność (patrz punkt 4.4).

Ze względu na możliwe działanie genotoksyczne oksaliplatyny należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz przez 4 miesiące (kobiety) i 6 miesięcy (mężczyźni) po zakończeniu terapii.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań wpływu oksaliplatyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak leczenie oksaliplatyną związane jest ze zwiększonym ryzykiem zawrotów głowy, nudności i wymiotów, a także innych objawów neurologicznych wpływających na chód i utrzymanie równowagi, co może lekko lub umiarkowanie wpływać na wykonywanie tych czynności. Zaburzenia widzenia, zwłaszcza przemijająca utrata wzroku (ustępująca po przerwaniu leczenia) może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dlatego pacjentów należy ostrzec przed taką możliwością.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem oksaliplatyny w połączeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA) to objawy żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błony śluzowej), hematologiczne (neutropenia, małopłytkowość) oraz neurologiczne (obwodowa neuropatia czuciowa ostra i nasilająca się przy podawaniu kolejnych dawek).

Na ogół wymienione działania niepożądane występowały częściej i miały większe nasilenie podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-FU/FA niż w przypadku samego 5-FU/FA.

### Lista działań niepożądanych

Częstości podane w poniższej tabeli określono na podstawie badań klinicznych z udziałem 416 i 1108 pacjentów, którzy otrzymywali oksaliplatynę z 5-fluorouracylem (5-FU)/kwasem folinowym (FA) odpowiednio w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami i w leczeniu uzupełniającym oraz na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu oksaliplatyny do obrotu.

Częstości określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dalsze informacje podane są pod tabelą.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*</b>	Zakażenie	Zapalenie błony śluzowej nosa Zakażenie górnych dróg oddechowych Posocznica neutropeniczna <sup>+</sup>	Posocznica <sup>+</sup>			
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego*</b>	Niedokrwistość Neutropenia Małopłytkowość Leukopenia Limfopenia	Gorączka neutropeniczna		Niedokrwistość hemolityczna Małopłytkowość immunologiczna		Pancytopenia autoimmunologiczna
<b>Zaburzenia układu immunologicznego*</b>	Alergia, reakcja alergiczna <sup>++</sup>					
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Jadłowstręt Hiperglikemia Hipokaliemia Hipernatremia	Odwodnienie Hipokalcemia	Kwasica metaboliczna			
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		Depresja Bezsenna	Nerwowość			
<b>Zaburzenia układu nerwowego*</b>	Obwodowa neuropatia czuciowa Ból głowy Zaburzenia czucia Zaburzenia smaku	Zawroty głowy Zapalenie nerwów ruchowych Odczyn oponowy		Dyżartria Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS)**		
<b>Zaburzenia oka</b>		Zapalenie spojówek, Zaburzenia widzenia		Przemijające zmniejszenie ostrości wzroku, zaburzenia pola widzenia, zapalenie nerwu		

				wzrokowego, przemijająca utrata wzroku (ustępująca po przerwaniu leczenia)		
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>			Ototoksyczność	Głuchota		
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Krwotok Uderzenia gorąca Zakrzepowe zapalenie żył głębokich Nadciśnienie tętnicze				
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Duszność Kaszel Krwawienie z nosa	Czkwaka Zatorowość płucna		Śródmiąższowa choroba płuc (czasami zakończona zgonem) Zwłóknienie płuc**		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit*</b>	Biegunka Nudności Wymioty Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/błon śluzowych Ból brzucha Zaparcie	Niestrawność Refluks żołądkowo- przełykowy Krwawienie z przewodu pokarmowego Krwawienie z odbytu	Niedrożność jelit	Zapalenie jelita grubego, w tym biegunka wywołana przez <i>Clostridium difficile</i> Zapalenie trzustki		
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Zaburzenia skóry Łysienie	Złuszczenie się skóry (tzw. zespół dłoniowo- podeszwy) Wysypka rumieniowata, Wysypka Nadmierne pocenie się Zaburzenia paznokci				Alergiczne zapalenie naczyń
<b>Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Ból pleców	Bóle stawów Bóle kości				
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Krwiomocz Bolesne lub trudne oddawanie moczu Nieprawidłowa częstość mikcji				
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Gorączka <sup>+++</sup> , Reakcja w miejscu wstrzyknięcia <sup>++++</sup> Zmęczenie Osłabienie Ból					
<b>Badania diagnostyczne</b>	Zwiększenie aktywności	Zwiększenie stężenia				



	fosfatazy zasadowej Zwiększenie stężenia bilirubiny Zwiększenie aktywności LDH Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Zwiększenie masy ciała (leczenie wspomagające)	kreatyniny Zmniejszenie masy ciała (leczenie raka z przerzutami)				
--	--	--	--	--	--	--

- \* Szczegółowe informacje, patrz niżej
- \*\* Patrz punkt 4.4.
- + Często posocznica neutropeniczna, w tym przypadki zakończone zgonem.
- ++ Bardzo często: alergia/reakcje alergiczne występujące głównie w trakcie infuzji, niekiedy zakończone zgonem. Często reakcje alergiczne, takie jak wysypka skórna (zwłaszcza pokrzywka), zapalenie spojówek i zapalenie błony śluzowej nosa. Często reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, w tym skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie tętnicze, ból w klatce piersiowej i wstrząs anafilaktyczny. Zgłaszano opóźnione reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu oksaliplatyny występujące kilka godzin lub nawet kilka dni po infuzji.
- +++ Bardzo często gorączka, dreszcze albo o podłożu zakaźnym (z gorączką neutropeniczną lub bez) albo o podłożu immunologicznym.
- ++++ Reakcja w miejscu wstrzyknięcia, w tym miejscowy ból, zaczerwienienie, obrzęk i zakrzep. Wynacznienie może również spowodować miejscowy ból i odczyn zapalny, który może być ciężki i prowadzić do powikłań (w tym martwicy), zwłaszcza gdy oksaliplatyna jest podawana przez żyłę obwodową (patrz punkt 4.4).

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

#### **Częstość (% pacjentów) i stopnie nasilenia**

<b>Oksaliplatyna/5-FU/FA 85 mg/m<sup>2</sup> pc. co 2 tygodnie</b>	<b>Leczenie raka z przerzutami</b>			<b>Leczenie uzupełniające</b>		
	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

*Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )*

Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), włącznie z przypadkami zakończonymi zgonem (patrz punkt 4.4).

*Doświadczenie po wprowadzeniu oksaliplatyny do obrotu (częstość nieznana)*

Zespół hemolityczno-mocznicowy

Pancytopenia o podłożu autoimmunologicznym

### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

#### Częstość (% pacjentów)

Oksaliplatyna i 5-FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> co 2 tygodnie	Leczenie raka z przerzutami Wszystkie stopnie	Leczenie uzupełniające Wszystkie stopnie
Posocznica (w tym posocznica i posocznica neutropeniczna)	1,5	1,7

Doświadczenie po wprowadzeniu oksaliplatyny do obrotu (częstość nieznana)  
Wstrząs septyczny, włącznie z przypadkami zgonu

### Zaburzenia układu immunologicznego

#### Częstość reakcji alergicznych (% pacjentów) i stopnie nasilenia

Oksaliplatyna/5-FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> pc. co 2 tygodnie	Leczenie raka z przerzutami			Leczenie wspomagające		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3.	Stopień 4.	Wszystkie stopnie	Stopień 3.	Stopień 4.
Reakcje alergiczne / Alergia	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

### Zaburzenia układu nerwowego

Oksaliplatyna wykazuje ograniczającą dawkę toksyczność neurologiczną. Obejmuje ona obwodową neuropatię czuciową charakteryzującą się dyzestezjami i (lub) parestezjami kończyn, z kurczami mięśni lub bez, często wywoływanymi działaniem zimna. Objawy te występują u maksymalnie 95% pacjentów leczonych oksaliplatyną. Czas utrzymywania się tych objawów, które zwykle ustępują między kolejnymi cyklami leczenia, zwiększa się wraz z liczbą kolejnych cykli.

Wystąpienie bólu i (lub) zaburzeń czynnościowych jest wskazaniem (w zależności od czasu trwania tych zaburzeń) do dostosowania dawki lub nawet przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Te zaburzenia czynnościowe obejmują trudności w wykonywaniu precyzyjnych ruchów i przypuszczalnie są konsekwencją upośledzenia czucia. Ryzyko utrzymywania się objawów dla dawki skumulowanej 850 mg/m<sup>2</sup> pc. (10 cykli) wynosi około 10%, a dla dawki skumulowanej 1020 mg/m<sup>2</sup> pc. (12 cykli) około 20%.

W większości przypadków objawy neurologiczne zmniejszają się lub całkowicie ustępują po przerwaniu leczenia. W przypadku leczenia uzupełniającego raka jelita grubego po 6 miesiącach po przerwaniu leczenia u 87% pacjentów nie obserwowano żadnych lub tylko lekkie objawy. Po okresie obserwacji trwającym do 3 lat u około 3% pacjentów występowały albo utrzymujące się, ograniczone parestezje o umiarkowanym nasileniu (2,3%) albo parestezje zaburzające czynności pacjenta (0,5%). Donoszono o ostrych objawach neurosensorycznych (patrz punkt 5.3), które występują w ciągu kilku godzin od podania leku i często wyzwalane są przez działanie zimna. Mogą mieć postać przemijającej parestezji, dyzestezji i niedoculicy lub ostrego zespołu dyzestezji gardła i krtani. Zespół ten charakteryzuje się subiektywnym uczuciem trudności połykania lub duszności, bez obiektywnych objawów zaburzeń oddychania (brak sinicy lub niedotlenienia) i bez skurczu krtani czy oskrzeli (brak świstów oddechowych lub sapania). Wprawdzie w takich przypadkach podaje się leki przeciwhistaminowe i rozszerzające oskrzela, ale objawy te raptownie ustępują nawet bez leczenia. Wydłużenie czasu podawania infuzji sprzyja zmniejszeniu częstości tego zespołu (patrz punkt 4.4). Ponadto sporadycznie obserwowano następujące objawy: skurcz żuchwy, skurcz mięśni, mimowolne skurcze mięśni, drganie mięśni, drgawki kloniczne mięśni, zaburzenia koordynacji, nieprawidłowy chód, ataksja, zaburzenia równowagi, odczucie ucisku w krtani lub klatce piersiowej, odczucie ucisku, dyskomfort, ból. Ponadto z wymienionymi zdarzeniami może być związana dysfunkcja nerwu czaszkowego lub, jako odrębne przypadki, opadanie powiek, podwójne widzenie, bezgłos, dysfonia, chrypka, czasami opisywane jako porażenie strun głosowych, nieprawidłowe czucie języka lub zaburzenia mowy, niekiedy opisywane jako afazja, neuralgia nerwu trójdzielnego, ból twarzy, ból oka, zmniejszenie ostrości widzenia, zaburzenia pola widzenia.

Donoszono również o innych objawach neurologicznych występujących w trakcie leczenia

oksalipiatyną, takich jak zanik głębokich odruchów ścięgnistych lub objaw Lhermitte’a. Opisywano pojedyncze przypadki zapalenia nerwu wzrokowego.

*Doświadczenie po wprowadzeniu oksalipiatyny do obrotu (częstość nieznana)*  
Drgawki

#### Zaburzenia serca

*Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (częstość nieznana)*  
Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do zwiększenia ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*, które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

*Doświadczenie po wprowadzeniu oksalipiatyny do obrotu (częstość nieznana)*  
Skurcz krtani

#### Zaburzenia żołądka i jelit

### Częstość (% pacjentów) i stopnie nasilenia

Oksalipiatyna/5-FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> pc. 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 błon śluzowych/jamy ustnej	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Wskazane jest zapobiegawcze i (lub) terapeutyczne zastosowanie leku o silnym działaniu przeciwwymiotnym.

Ciężka biegunka i (lub) wymioty mogą spowodować odwodnienie, porażenną niedrożność jelit, niedrożność jelit, hipokaliemię, kwasicę metaboliczną i zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza jeśli oksalipiatyna stosowana jest w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU), patrz punkt 4.4.

*Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (częstość nieznana)*  
Niedokrwienie jelita, włącznie z przypadkami śmiertelnymi (patrz punkt 4.4).  
Owrzodzenie żołądka i jelit oraz perforacja, włącznie z przypadkami śmiertelnymi (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

*Bardzo rzadko (<1/10 000)*

Zespół niedrożności zatok wątrobowych (znany również jako choroba wenookluzyjna wątroby) lub związane z nim patologiczne objawy, w tym płamica wątroby, guzkowy przerost regeneracyjny wątroby i zwłóknienie okołozatokowe wątroby. Objawami klinicznymi mogą być: nadciśnienie wrotne i (lub) zwiększona aktywność aminotransferaz.

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

*Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (częstość nieznana)*  
Rabdomioliza, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.4)

### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko (<1/10 000)

Ostra martwica kanalików nerkowych, ostre śródmiąższowe zapalenie nerek i ostra niewydolność nerek

### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (częstość nieznana)

Alergiczne zapalenie naczyń

### 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**

### Objawy

Nie jest znana odtrutka na oksaliplatynę. W razie przedawkowania należy oczekiwać zaostrzenia działań niepożądanych.

### Postępowanie

Należy wdrożyć kontrolę wskaźników hematologicznych i odpowiednie leczenie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakologiczna: związki platyny

Kod ATC: L01XA03

### Mechanizm działania

Oksaliplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym należącym do nowej klasy związków platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z grupą 1,2-diaminocykloheksanową (DACH) i grupą szczawianową.

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

W różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytnicy u ludzi oksaliplatyna wykazuje szeroki zakres działania cytotoksycznego *in vitro* i przeciwnowotworowego *in vivo*. Wykazuje również aktywność *in vitro* i *in vivo* w różnych modelach opornych na cisplatynę.

Zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* obserwuje się synergistyczne działanie cytotoksyczne oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem.

Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny (choć nie został w pełni wyjaśniony) wskazują, że powstałe w wyniku biotransformacji uwodnione pochodne oksaliplatyny zakłócają syntezę DNA, tworząc wiązania krzyżowe zarówno w obrębie jednego łańcucha, jak i pomiędzy nimi, co prowadzi do przerwania syntezy DNA i działania cytotoksycznego oraz przeciwnowotworowego.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność oksaliplatin (85mg/m<sup>2</sup> pc. co dwa tygodnie) w połączeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (5-FU/FA) oceniano w trzech badaniach klinicznych u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami była oceniana:

- W badaniu porównawczym III fazy EFC2962 prowadzonym w 2 grupach równoległych, obejmującym pacjentów leczonych po raz pierwszy, 420 pacjentów przydzielono losowo albo do grupy otrzymującej 5-FU/FA w monoterapii (LV5FU2, N=210), albo do leczenia oksaliplatiną w połączeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210).
- W badaniu porównawczym III fazy EFC4584 prowadzonym w 3 grupach równoległych obejmujących pacjentów uprzednio leczonych 821 pacjentów opornych na leczenie irynotekanem (CPT-11) z 5-FU/FA przydzielono losowo albo do grupy otrzymującej 5-FU/FA (LV5FU2, N=275) w monoterapii, do grupy otrzymującej oksaliplatinę w monoterapii (N=275) lub do leczenia oksaliplatiną w połączeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271).
- W badaniu II fazy bez grupy kontrolnej EFC2964 obejmującym pacjentów odpornych na monoterapię 5-FU/FA, którzy byli leczeni oksaliplatiną w połączeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, N=57).

Dwa randomizowane badania kliniczne obejmujące pacjentów leczonych po raz pierwszy (EFC2962) i leczonych uprzednio (EFC4584) wykazały znacząco wyższy wskaźnik odpowiedzi i wydłużony czas przeżycia bez progresji choroby (ang. progression free survival, PFS)/czas do progresji choroby (ang. time to progression, TTP) w porównaniu z monoterapią 5-FU/FA. W badaniu EFC4584, obejmującym pacjentów opornych na poprzednio stosowane leczenie, różnica mediany całkowitego czasu przeżycia (ang. overall survival, OS) między leczonymi oksaliplatiną w połączeniu z 5-FU/FA a monoterapią 5-FU/FA nie osiągnęła istotności statystycznej.

### Wskaźnik odpowiedzi na leczenie FOLFOX4 wobec LV5FU2

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

\* ND: nie dotyczy.

ITT: według zamierzonego leczenia (ang. intention to treat)

### Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS)/mediana czasu do progresji choroby (TTP), FOLFOX4 wobec LV5FU2

Mediana PFS/TTP, miesiące (95% CI) Niezależna ocena radiologiczna, analiza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatiną Monoterapia
Pacjenci leczeni po raz pierwszy (de Gramont A. i wsp., 2000) (PFS)	6,0 (5,5–6,5)	8,2 (7,2–8,8)	ND*

	Wartość p w teście logarytmicznym rang = 0,0003		
Pacjenci uprzednio leczeni (Rothenberg M.L. i wsp., 2003) (TTP) (oporni na CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8–2,9)	5,3 (4,7–6,1)	2,1 (1,6–2,7)
	Wartość p w teście logarytmicznym rang = 0,0001		
Pacjenci uprzednio leczeni (André T. i wsp., 1999) (oporni na 5-FU/FA)	ND*	5,1 (3,1–5,7)	ND*

\* ND: nie dotyczy.

ITT: według zamierzonego leczenia

### Mediana całkowitego czasu przeżycia (OS), FOLFOX4 wobec LV5FU2

Mediana OS, miesiące (95% CI) analiza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna Monoterapia
Pacjenci leczeni po raz pierwszy (de Gramont A. i wsp., 2000)	14,7 (13,0–18,2)	16,2 (14,7–18,2)	ND*
	Wartość p w teście logarytmicznym rang = 0,12		
Pacjenci uprzednio leczeni (Rothenberg M.L. i wsp., 2003) (TTP) (oporni na CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3–9,3)	9,9 (9,1–10,5)	8,1 (7,2–8,7)
	Wartość p w teście logarytmicznym rang = 0,09		
Pacjenci uprzednio leczeni (André, T i wsp., 1999) (oporni na 5-FU/FA)	ND*	10,8 (9,3–12,8)	ND*

\* ND: nie dotyczy.

ITT: według zamierzonego leczenia

Wśród pacjentów uprzednio leczonych (EFC4584), z objawami choroby przed badaniem, u większego odsetka pacjentów otrzymujących oksaliplatynę w połączeniu z 5-FU/FA stwierdzono znaczącą poprawę w zakresie objawów choroby w porównaniu z pacjentami leczonymi samym 5-FU/FA (27,7% wobec 14,6%, p=0,0033).

Wśród pacjentów leczonych po raz pierwszy (EFC2962) nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy między dwiema leczonymi grupami w odniesieniu do żadnego ze wskaźników oceny jakości życia. Jednak wskaźniki jakości życia były generalnie lepsze w grupie kontrolnej w zakresie ogólnego stanu zdrowia i odczuwanego bólu, zaś gorsze w odniesieniu do nudności i wymiotów u pacjentów otrzymujących oksaliplatynę.

W leczeniu wspomagającym, w badaniu porównawczym III fazy MOSAIC (EFC3313) przydzielono losowo 2246 pacjentów (899 w stadium II/Duke B2 i 1347 w stadium III/Duke C) po całkowitej resekcji pierwotnego raka okrężnicy albo do monoterapii 5-FU/FA (LV5FU2, N=1123 (B2/C=448/675) lub do połączenia oksaliplatyny z 5-FU/FA (FOLFOX4, N=1123 (B2/C)=451/672).

3-letni okres przeżycia bez choroby (analiza ITT)\* dla populacji ogólnej w badaniu EFC3313

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

\* mediana czasu obserwacji do 44,2 miesiący (wszyscy pacjenci byli objęci obserwacją przez co najmniej 3 lata)

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

3-letni okres przeżycia bez choroby (analiza ITT)\* w zależności od stadium choroby w badaniu EFC3313

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

\* mediana czasu obserwacji do 44,2 miesiący (wszyscy pacjenci byli objęci obserwacją przez co najmniej 3 lata)

#### *Całkowity czas przeżycia (analiza ITT)*

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

#### Dzieci i młodzież

Oksaliplatynę, jako jedyny lek, oceniano u dzieci i młodzieży w dwóch badaniach fazy I (69 pacjentów) i dwóch badaniach fazy II (166 pacjentów). Łącznie leczeniu poddano 235 pacjentów z guzami litymi w wieku od 7 miesięcy do 22 lat. Nie ustalono skuteczności oksaliplatyny w monoterapii dzieci i młodzieży. Badania fazy II przerwano ze względu na brak odpowiedzi na leczenie.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie i dystrybucja

Nie określono właściwości farmakokinetycznych poszczególnych związków czynnych. Właściwości farmakokinetyczne związków platyny po ultrafiltracji, stanowiących mieszaninę wszystkich niezwiązanych związków platyny (czynnych i nieczynnych), po dwugodzinnej infuzji oksaliplatyny w dawce 130 mg/m<sup>2</sup> pc. co trzy tygodnie przez 1 do 5 cykli oraz oksaliplatyny w dawce 85 mg/m<sup>2</sup> pc. co dwa tygodnie przez 1 do 3 cykli, przedstawia się następująco:

Zestawienie szacunkowych parametrów farmakokinetycznych platyny w ultrafiltracji po wielokrotnym podawaniu oksaliplatyny w dawce 85 mg/m<sup>2</sup> pc. co dwa tygodnie lub 130 mg/m<sup>2</sup> pc. co trzy tygodnie

Dawka	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-48</sub>	AUC	t <sub>1/2α</sub>	t <sub>1/2β</sub>	t <sub>1/2γ</sub>	V <sub>ss</sub>	CL
	µg/ml	µg * godz. /ml	µg * godz. /ml	godz.	godz.	godz.	l	l/godz.
<b>85 mg/m<sup>2</sup> pc.</b>								
Średnio	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
OS	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
<b>130 mg/m<sup>2</sup> pc.</b>								

Średnio	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
OS	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Średnie wartości  $AUC_{0-48}$  i  $C_{max}$  określano w cyklu 3. (85 mg/m<sup>2</sup> pc.) lub w cyklu 5. (130 mg/m<sup>2</sup> pc.).

Średnie wartości  $AUC$ ,  $V_{ss}$ ,  $CL$ , i  $CLR_{0-48}$  były oznaczane w cyklu 1.

Wartości  $C_{end}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC$ ,  $AUC_{0-48}$ ,  $V_{ss}$  i  $CL$  były oznaczane w analizie bezkompartmentowej.

Wartości  $t_{1/2\alpha}$ ,  $t_{1/2\beta}$ ,  $t_{1/2\gamma}$  były oznaczane w analizie kompartmentowej (połączone cykle 1-3).

Na zakończenie 2-godzinnej infuzji 15% podanej platyny znajdowało się w krążeniu ogólnym, podczas gdy 85% szybko przenikało do tkanek lub zostało wydalone w moczu. Nieodwracalne wiązanie z czerwonymi krwinkami i białkami osocza spowodowało, że okres półtrwania w tej postaci jest zbliżony do naturalnego obrotu krwinek czerwonych i albumin surowicy. Nie obserwowano kumulacji w ultrafiltracie osocza po podawaniu oksaliplatyny w dawce 85 mg/m<sup>2</sup> pc. co dwa tygodnie lub 130 mg/m<sup>2</sup> pc. co trzy tygodnie, a stan równowagi dynamicznej w tej macierzy był osiągnięty w pierwszym cyklu. Zmienność wewnątrz- i międzypersoniczna była na ogół mała.

### Metabolizm

Uważa się, że biotransformacja *in vitro* wynika z nieenzymatycznego rozkładu, nie ma też dowodów na udział cytochromu P450 w metabolizmie pierścienia diaminocykloheksanowego (DACH).

Oksaliplatyna podlega znacznej biotransformacji w organizmie pacjenta, a pod koniec 2-godzinnej infuzji w ultrafiltracie osocza nie można było wykryć niezmiennego leku. W późniejszych punktach czasowych zidentyfikowano w krążeniu ogólnym kilka cytotoksycznych produktów biotransformacji, w tym monochloro-, dichloro- i dwuwodne DACH-platyny, jak również liczne nieaktywne związki sprzężone.

### Wydalenie

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

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

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Wpływ zaburzeń czynności nerek na dystrybucję oksaliplatyny badano u pacjentów z różnym stopniem upośledzenia czynności nerek. Oksaliplatynę w dawce 85 mg/m<sup>2</sup> podawano pacjentom grupy kontrolnej z prawidłową czynnością nerek ( $CL_{Cr} > 80$  ml/min, n=12) oraz pacjentom z lekkimi ( $CL_{Cr} = 50$  do 80 ml/min, n=13) i umiarkowanymi ( $CL_{Cr} = 30$  do 49 ml/min, n=11) zaburzeniami czynności nerek, a w dawce 65 mg/m<sup>2</sup> pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min, n=5). Mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła, odpowiednio, 9, 4, 6, i 3 cykle, a dane farmakokinetyczne z cyklu 1 uzyskano odpowiednio od 11, 13, 10 i 4 pacjentów.

Zaobserwowano zwiększenie wartości  $AUC$  oraz  $AUC/dawka$  w ultrafiltracie osocza oraz zmniejszenie wartości klirensu całkowitego i nerkowego oraz objętości dystrybucji w stanie równowagi ( $V_{ss}$ ) wraz ze zwiększeniem upośledzenia czynności nerek, zwłaszcza w (małej) grupie pacjentów z ciężką niewydolnością nerek: estymacje punktowe (90% CI) 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 u pacjentów z lekkimi i umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Wydalenie oksaliplatyny znacząco korelowało z klirensem kreatyniny. Całkowity klirens platyny w ultrafiltracie wynosił, odpowiednio, 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) i 0,21 (0,15, 0,29), a dla  $V_{ss}$  0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) i 0,27 (0,20, 0,36), odpowiednio u pacjentów z lekkimi i umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek klirens nerkowy platyny w ultrafiltracie osocza był zmniejszony o 30%, 65% i 85% odpowiednio u pacjentów z lekkimi i umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.



Obserwowano wydłużenie okresu półtrwania platyny w ultrafiltracie osocza raz z pogarszaniem się wydolności nerek, zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Mimo niewielkiej liczby pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dane te dotyczą tej grupy pacjentów i należy je uwzględnić, przepisując produkt leczniczy pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Do narządów docelowych zidentyfikowanych w badaniach po podaniu dawki pojedynczej i wielokrotnej u gatunków nieklinicznych, tj. myszy, szczury, psy i (lub) małpy, należą: szpik kostny, przewód pokarmowy, nerki, jądra, układ nerwowy oraz serce. Zaobserwowane u zwierząt toksyczne działanie na narządy docelowe (z wyjątkiem działań wywieranych na serce) odpowiada toksyczności innych leków zawierających platynę i cytotoksycznych leków uszkadzających DNA, stosowanych w leczeniu raka u ludzi. Działanie na serce obserwowano wyłącznie u psów; obejmowało ono zaburzenia elektrofizjologiczne, w tym śmiertelne migotanie komór. Kardiotoxyczność uznaje się za swoistą dla psów nie tylko dlatego, że obserwowano ją wyłącznie u psów, lecz również dlatego, że dawki zbliżone do wywołujących śmiertelną kardiotoxyczność u psów (150 mg/m<sup>2</sup> pc.) były dobrze tolerowane przez ludzi. Z badań nieklinicznych neuronów czuciowych szczurów wynika, że ostre objawy neurosensoryczne związane z oksaliplatyną mogą wynikać z wpływu na kanały sodowe regulowane napięciem.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Rozcieńczonego produktu leczniczego nie mieszać z innymi lekami w jednym worku lub zestawie do infuzji. Zgodnie z instrukcją stosowania podaną w punkcie 6.6, oksaliplatynę można podawać jednocześnie z kwasem folinowym przez zestaw do infuzji typu „Y”.

- NIE mieszać z lekami lub roztworami o odczynie zasadowym, zwłaszcza z 5-fluorouracylem, preparatami kwasu folinowego zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą i innymi lekami będącymi solami trometamolu. Leki lub roztwory o odczynie zasadowym niekorzystnie wpływają na stabilność oksaliplatyny (patrz punkt 6.6.).
- NIE rozcieńczać oksaliplatyny roztworem chlorku sodu lub innymi roztworami zawierającymi jony chlorkowe (w tym chlorki wapnia, potasu lub sodu).
- NIE mieszać z innymi lekami w tym samym worku ani w tym samym zestawie do infuzji (patrz punkt 6.6, instrukcje dotyczące jednoczesnego podawania z kwasem folinowym).
- NIE stosować sprzętu do wstrzykiwań zawierającego aluminium.

### **6.3 Okres ważności**

Produkt leczniczy w opakowaniu handlowym

3 lata

Odtworzony stężony roztwór w oryginalnej fiolce

Odtworzony stężony roztwór należy natychmiast rozcieńczyć.

#### Roztwór do infuzji po rozcieńczeniu

Po rozcieńczeniu odtworzonego roztworu 5% roztworem glukozy wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C.

Ze względu na czystość mikrobiologiczną przygotowany roztwór do infuzji należy użyć natychmiast. W przeciwnym razie za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

##### Produkt leczniczy w opakowaniu handlowym

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolki z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z chlorobutyłowego elastomeru i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off, w tekturowym pudełku.

Fiolki mogą być umieszczone w przezroczystych pojemnikach z tworzywa sztucznego (ONKO-Safe). Lek dostępny jest w opakowaniach zawierających jedną fiolkę z 50 mg, 100 mg lub 150 mg oksaliplatyny.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania**

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

##### Instrukcja postępowania z produktem leczniczym

Stosowanie tego leku cytotoksycznego przez pielęgniarkę lub personel medyczny wymaga zachowania wszelkich środków ostrożności zapewniających ochronę użytkownika i jego otoczenia.

Roztwory produktów cytotoksycznych do wstrzykiwań muszą być przygotowywane przez specjalnie przeszkolony personel z wiedzą na temat stosowanego produktu leczniczego, w warunkach zapewniających integralność produktu leczniczego, ochronę środowiska, a w szczególności ochronę osób zajmujących się produktem zgodnie z procedurami obowiązującymi w szpitalu. Wymaga to wydzielenia powierzchni przeznaczonej wyłącznie do tego celu. W pomieszczeniach tych zabrania się palenia tytoniu, picia napojów i jedzenia.

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

Należy zachować ostrożność podczas kontaktu z wydaliniami i wymiocinami.

Kobiety w ciąży trzeba ostrzec przed kontaktem z lekami cytotoksycznymi.

Uszkodzone opakowania trzeba traktować z takimi samymi środkami ostrożności, jak zanieczyszczone odpady. Zanieczyszczone odpady należy spalić w odpowiednio oznakowanych sztywnych pojemnikach. Patrz niżej punkt „Usuwanie”.

W razie kontaktu proszku oksaliplatyny, odtworzonego roztworu lub roztworu do infuzji ze skórą,

należy natychmiast dokładnie spłukać skórę wodą.

W razie kontaktu proszku oksaliplatin, odtworzonego roztworu lub roztworu do infuzji z błonami śluzowymi, miejsce to należy natychmiast dokładnie spłukać wodą.

#### Szczególne środki ostrożności dotyczące podawania

- NIE stosować materiałów do wstrzykiwań zawierających aluminium.
- NIE podawać roztworów nierozcieńczonych.
- Do rozcieńczania stosować jedynie 5% roztwór glukozy do infuzji (50 mg/ml).
- NIE stosować roztworu chlorku sodu lub roztworów zawierających chlorki w celu odtworzenia lub rozcieńczenia roztworu.
- NIE podawać pozanaczyniowo.
- NIE mieszać z innymi lekami w tym samym worku (butelce) ani nie podawać jednocześnie w tym samym zestawie do infuzji.
- NIE mieszać z lekami lub roztworami o odczynie zasadowym, w szczególności z 5-fluorouracylem, preparatami kwasu folinowego zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą lub innymi lekami będącymi solami trometamolu. Leki lub roztwory o odczynie zasadowym wpływają niekorzystnie na stabilność oksaliplatin.

#### Instrukcja stosowania z kwasem folinowym (w postaci folinianu wapnia lub folinianu disodu)

Infuzję oksaliplatin w dawce 85 mg/m<sup>2</sup> pc. w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy (50 mg/ml) podaje się w tym samym czasie, co infuzję kwasu folinowego w 5% roztworze glukozy, przez 2 do 6 godzin, stosując łącznik w kształcie litery Y założony bezpośrednio przed miejscem wkłucia. Nie należy łączyć obu leków w tym samym worku. Kwas folinowy nie może zawierać trometamolu jako substancji pomocniczej i może być rozcieńczony jedynie izotonicznym roztworem 5% glukozy, nigdy roztworem o odczynie zasadowym, chlorkiem sodu lub roztworem zawierającym chlorki.

#### Instrukcja stosowania z 5-fluorouracylem

**Oksaliplatinę należy zawsze podawać przed pochodną fluoropirymidyny, np. 5-fluorouracylem.**

Po podaniu oksaliplatin należy przepłukać zestaw do infuzji, a następnie podać 5-fluorouracyl. W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących produktów leczniczych podawanych jednocześnie z oksaliplatiną, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Nie należy stosować żadnego odtworzonego roztworu, który wykazuje oznaki wytrącania osadu. Należy go zniszczyć zgodnie z lokalnymi wymaganiami dotyczącymi usuwania niebezpiecznych odpadów (patrz niżej).

#### Odtworzenie roztworu z proszku

- Do odtworzenia roztworu należy zastosować wodę do wstrzykiwań lub 5% roztwór glukozy (50 mg/ml).
- Fiolka 50 mg: dodać 10 ml rozpuszczalnika w celu uzyskania stężenia oksaliplatin 5 mg/ml.
- Fiolka 100 mg: dodać 20 ml rozpuszczalnika w celu uzyskania stężenia oksaliplatin 5 mg/ml.
- Fiolka 150 mg: dodać 30 ml rozpuszczalnika w celu uzyskania stężenia oksaliplatin 5 mg/ml.

Przed użyciem obejrzyć roztwór. Należy stosować wyłącznie przezroczyste roztwory, bez jakichkolwiek cząstek.

Produkt leczniczy przeznaczony jest tylko do jednorazowego użycia. Wszelkie pozostałości niez użytogo roztworu należy usunąć (patrz niżej „Usuwanie”).

#### Rozcieńczenie przed infuzją

Pobrać wymaganą ilość odtworzonego stężonego roztworu z fiołki (fiolek), a następnie rozcieńczyć 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy do uzyskania stężenia oksaliplatin między nie mniejszego niż 0,2 a 0,7 mg/ml (zakres stężeń, dla których udowodniono fizykochemiczną stabilność oksaliplatin).

Podawać w infuzji dożyłnej.

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

Ze względu na czystość mikrobiologiczną tak przygotowany roztwór do infuzji należy użyć natychmiast. W przeciwnym razie za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C.

Przed użyciem obejrzyć roztwór. Należy stosować wyłącznie klarowne roztwory, bez cząstek.

Produkt leczniczy przeznaczony jest tylko do jednorazowego użycia. Wszelkie pozostałości niezużytego roztworu należy usunąć.

NIGDY nie używać roztworu chlorku sodu do odtworzenia lub do rozcieńczania.

Zgodność roztworu oksaliplatyny do infuzji testowano z użyciem zestawu do infuzji z PCW.

#### Infuzja

Podanie oksaliplatyny nie wymaga wcześniejszego nawodnienia pacjenta.

Oksaliplatynę rozcieńczoną w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy w celu uzyskania stężenia nie mniejszego niż 0,2 mg/ml trzeba podawać przez żyłę obwodową lub z dojścia centralnego przez 2 do 6 godzin. Jeśli oksaliplatyna podawana jest z 5-fluorouracylem, infuzja oksaliplatyny musi poprzedzać podanie 5-fluorouracylu.

#### Usuwanie

Pozostałości produktu leczniczego oraz wszystkie materiały używane do odtworzenia, rozcieńczania i podawania trzeba zniszczyć zgodnie ze szpitalną procedurą dotyczącą leków cytotoksycznych, z uwzględnieniem aktualnych przepisów dotyczących usuwania niebezpiecznych odpadów.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG  
Mondseestrasse 11  
A-4866 Unterach, Austria

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 12614

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.01.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8.07.2013 r.

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