

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna.

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór.

pH: 4,0 – 6,0

Osmolarność: 0,200 osmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

OKSALIPLATYNA JEST STOSOWANA TYLKO U OSÓB DOROSŁYCH.

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu wspomagającym wynosi 85 mg/m² powierzchni ciała (pc.) dożylnie. Powtarza się ją co dwa tygodnie przez 12 cykli (6 miesięcy).

Zalecana dawka oksaliplatin w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami wynosi 85 mg/m^2 pc. dożylnie i powtarza się ją co 2 tygodnie do progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

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

Oksaliplatinę należy zawsze podawać przed podaniem pochodnych fluoropirymidyny np. 5-fluorouracylem.

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

U pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek zalecana dawka oksaliplatin wynosi 85 mg/m^2 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu fazy I, do którego włączono pacjentów z różnego stopnia zaburzeniami czynności wątroby, częstość występowania i nasilenie zaburzeń wątroby i dróg żółciowych zależały, jak się wydaje, od stopnia progresji choroby i nieprawidłowości wyników testów czynnościowych wątroby na początku badania. Nie dokonano żadnej istotnej zmiany dawki produktu leczniczego w trakcie badań klinicznych u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono wzrostu ciężkiej toksyczności, gdy oksaliplatin stosowana była w monoterapii lub w połączeniu z 5-fluorouracylem u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Dlatego nie ma konieczności szczególnego dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Oxaliplatin Teva podawany jest w infuzji dożylnej.

Podawanie oksaliplatin nie wymaga dodatkowego nawodnienia organizmu.

Produkt leczniczy Oxaliplatin Teva rozcieńcza się 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, aby otrzymać stężenie nie mniejsze niż 0,2 mg/ml, a następnie musi być podany we wlewie przez dożycie centralne do żyły lub do żyły obwodowej przez 2 do 6 godzin. Infuzja oksaliplatin musi zawsze poprzedzać podanie 5-fluorouracylu.

W przypadku wynaczynienia podawanie leku musi być natychmiast przerwane.

Instrukcje stosowania

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

4.3 Przeciwwskazania

Oksaliplatin jest przeciwwskazana u osób:

- ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- karmiących piersią,
- u których przed pierwszym cyklem leczenia występowała mielosupresja, udokumentowana wyjściową liczbą neutrofilów $< 2 \times 10^9/l$ i (lub) płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$,
- u których przed pierwszym cyklem leczenia występowała obwodowa neuropatia czuciowa z zaburzeniem czynnościowym,
- 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 specjalistycznych oddziałach onkologicznych i powinna być podawana pod nadzorem doświadczonego onkologa.

Zaburzenia nerek

Pacjenci z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek powinni być ściśle monitorowani pod kątem działań niepożądanych i dostosowania dawek w zależności od toksyczności (patrz punkt 5.2).

Reakcje nadwrażliwości

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

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

Objawy neurologiczne

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

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

Obwodowa neuropatia

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

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

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

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

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

Nudności, wymioty, biegunka, odwodnienie i zmiana parametrów hematologicznych

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

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

Podczas leczenia oksaliplatyną zgłaszano przypadki niedokrwienia jelit, w tym zgonu. W przypadku niedokrwienia jelit należy przerwać leczenie oksaliplatyną i rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Jeśli wystąpi toksyczność hematologiczna (neutrofile $< 1,5 \times 10^9/l$ lub płytki $< 50 \times 10^9/l$), następny cykl leczenia należy odłożyć do czasu powrotu wartości parametrów hematologicznych do poziomu, który może być zaakceptowany. Przed rozpoczęciem leczenia oraz przed każdym kolejnym cyklem należy wykonać pełną morfologię krwi z rozmazem. Efekty mielosupresyjne mogą być addytywne do efektów towarzyszących chemioterapii. Pacjenci z ciężką i uporczywą supresją szpiku są narażeni na wysokie ryzyko powikłań infekcyjnych. U pacjentów leczonych oksaliplatyną, w tym ze skutkiem śmiertelnym, obserwowano posocznicę, neutrofilową posocznicę i wstrząs septyczny (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi którekolwiek z tych zdarzeń, należy przerwać podawanie oksaliplatyny.

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

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

Jeśli wystąpi biegunka stopnia 4. (w skali WHO), neutropenia stopnia 3.-4. (neutrofile $< 1,0 \times 10^9/l$) neutropenia z gorączką (gorączka nieznanego pochodzenia bez udokumentowanej klinicznie lub mikrobiologicznie infekcji z bezwzględną liczbą neutrofilów $< 1,0 \times 10^9 / L$, pojedyncza temperatura $> 38,3^\circ C$ lub utrzymująca się temperatura $\geq 38^\circ C$ przez ponad godzinę) bądź trombocytopenia stopnia 3.-4. (płytki $< 50 \times 10^9/l$), dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 mg/m^2 do 65 mg/m^2 (leczenie raka z przerzutami) lub 75 mg/m^2 (leczenie wspomagające), oprócz wymaganego zmniejszenia dawki 5-fluorouracylu.

Objawy ze strony układu oddechowego

W przypadku niewyjaśnionych objawów ze strony układu oddechowego takich, jak kaszel bez odkrztuszania, duszność, trzeszczenia w płucach lub nacieki płucne widocznych w badaniu

radiologicznym, oksaliplatynę należy odstawić do czasu, aż dalsze badania wykluczą chorobę tkanki śródmiąższowej płuc (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia krwi

Zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS) jest również zagrażającym życiu efektem ubocznym (częstotliwość nieznana). Oksaliplatynę należy odstawić po wystąpieniu pierwszych objawów niedokrwistości hemolitycznej typu mikroangiopatii, takich jak szybko spadające stężenie hemoglobiny z towarzyszącą małopłytkowością, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, stężenie kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego we krwi lub LDH. Niewydolność nerek może nie być odwracalna po przerwaniu leczenia i może być konieczna dializa.

Podczas leczenia oksaliplatyną zgłaszano rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC), w tym śmiertelne. Jeśli DIC jest obecny, leczenie oksaliplatyną należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami związanymi z DIC, takimi jak infekcje, posocznica itp.

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

Opisywano rabdomiolizę u pacjentów leczonych oksaliplatyną, w tym zgon. W przypadku bólu mięśni i obrzęku, w połączeniu ze słabością, gorączką lub przyciemnieniem moczu, leczenie oksaliplatyną należy przerwać. Jeśli zostanie potwierdzona rabdomioliza, należy podjąć odpowiednie działania. Zaleca się zachowanie ostrożności, jeśli produkty lecznicze związane z rabdomiolizą są podawane jednocześnie z oksaliplatyną (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Wrzód żołądkowo-jelitowy / wrzód żołądkowo-jelitowy - krwotok i perforacja

Leczenie oksaliplatyną może powodować wrzody żołądkowo-jelitowe i potencjalne powikłania, takie jak krwotok z przewodu pokarmowego i perforacja, które mogą być śmiertelne. W przypadku wrzodów żołądkowo-jelitowych należy przerwać leczenie oksaliplatyną i podjąć odpowiednie działania (patrz punkt 4.8). *Wpływ na wątrobę*

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

Ciąża

Stosowanie u kobiet w ciąży, patrz punkt 4.6.

Płodność

W badaniach przedklinicznych obserwowano działanie genotoksyczne oksaliplatyny. Dlatego też, u mężczyzn, którzy są leczeni oksaliplatyną zaleca rezygnację z poczęcia dzieci w trakcie i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia oksaliplatyną oraz zasięgnięli porady w zakresie przechowywania swojego nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ponieważ oksaliplatyna może mieć działanie przeciw płodności, które może być nieodwracalne.

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

Krwotok otrzewnowy może wystąpić, gdy oksaliplatyna jest podawana drogą dootrzewnową (niezarejestrowana droga podania).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Jak dotąd, brak dostępnych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania oksaliplatyny u kobiet w ciąży. W badaniach 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. Decyzję o podawaniu oksaliplatyny należy podejmować po uprzednim rozważeniu przez pacjentkę ryzyka dla płodu oraz za zgodą pacjentki.

Kobiety powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w okresie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzano badań nad przenikaniem oksaliplatyny do mleka ludzkiego. Karmienie piersią w trakcie leczenia oksaliplatyną jest przeciwwskazane.

Płodność

Oksaliplatyna może powodować bezpłodność, która może być nieodwracalna (patrz punkt 4.4). Ze względu na potencjalne działanie genotoksyczne oksaliplatyny, należy podjąć odpowiednie środki antykoncepcyjne podczas i po zakończeniu leczenia przez 4 miesiące dla kobiet i 6 miesięcy dla mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, w trakcie leczenia oksaliplatyną zwiększa się ryzyko zawrotów głowy, nudności i wymiotów oraz inne objawy neurologiczne, które mogą wpłynąć na sposób chodzenia i utrzymanie równowagi. To może w nieznacznym lub umiarkowanym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

U pacjentów prowadzących pojazdy mechaniczne i obsługujących maszyny mogą występować zaburzenia widzenia, w szczególności przemijająca utrata wzroku (odwracalna po przerwaniu terapii). Dlatego też, należy poinformować pacjentów o potencjalnym wpływie produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane oksaliplatyny w połączeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (5-FU/FA) to objawy żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błony śluzowej), hematologiczne (neutropenia, trombocytopenia) oraz neurologiczne (obwodowa neuropatia czuciowa – ostra i kumulacyjna związana z dawką). Ogólnie, takie działania niepożądane były częstsze i cięższe przy stosowaniu połączenia oksaliplatyny i 5-fluorouracylu/kwasu folinowego (5-FU/FA), niż przy samym 5-fluorouracylu/kwasie folinowym (5-FU/FA).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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

Częstości działań niepożądanych uszeregowano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Szczegółowy opis został przedstawiony poniżej w tabeli.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	- Zakażenia	- Nieżyt błony śluzowej nosa, - Zakażenie górnych dróg oddechowych, - Posocznica z neutropenią	- Posocznica+	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	- Anemia, - Neutropenia, - Trombocytopenia, - Leukopenia, - - Limfopenia	- Neutropenia z gorączką		- Trombocytopenia immunologiczna, - - Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego*	- Alergia/reakcja alergiczna++			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	- Anoreksja, - Hiperglikemia - Hipokaliemia - Hiperatremia	- Odwodnienie - Hipokalcemia	- Kwasica metaboliczna	
Zaburzenia psychiczne		- Depresja, - - Bezsenność	- Nerwowość	
Zaburzenia układu nerwowego*	- Obwodowa neuropatia czuciowa, - - Zaburzenia sensoryczne, - - Zaburzenia smaku, - Bóle głowy	- Zawroty głowy, - - Zapalenie nerwu ruchowego, - - Podrażnienie opon mózgowych		- Dyzartria, - Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS i PRES) (patrz również punkt 4.4.) **
Zaburzenia oka		- Zapalenie spojówek,		- Przemijające zmniejszenie ostrości

		- Zaburzenia widzenia		widzenia, - Zaburzenia pola widzenia - Zapalenie nerwu wzrokowego, – - Przemijająca utrata wzroku (odwracalna po zakończeniu leczenia)
Zaburzenia ucha i błędnika			- Ototoksyczność	- Głuchota
Zaburzenia naczyniowe		- Krwotoki - - Zaczerwienienie twarzy - Zakrzepica żył głębokich, - Nadciśnienie		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	- Duszność, - Kaszel - Krwawienie z nosa	- Czkawka- Zatorowość płucna		- Choroba śródmiąższowa płuc, niekiedy zakończona zgonem - Zwłóknienie płuc**
Zaburzenia żołądka i jelit*	- Nudności - Biegunka, , - Wymioty, - Zapalenie jamy ustnej /błon śluzowych, - Ból brzucha, - Zaparcie	- Niestrawność, - Refluks żołądkowo-przełykowy, -Krwawienie z żołądka i jelit, - Krwawienie z odbytnicy	-Niedrożność jelita, - Skręt jelita	- Zapalenie okrężnicy, w tym biegunka spowodowana przez <i>Clostridium difficile</i> , - Zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	- Zaburzenia - skóry - Łysienie	- Złuszczenie się skóry (tzw. zespół dłoniowo-podeszwowy) - Wysypka rumieniowata - Wysypka, - Nadmierne pocenie się, - Zmiany w obrębie paznokci		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	- Ból pleców	- Ból stawów, - Ból kości		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		- Krwiomocz, - Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, - Nieprawidłowa częstość oddawania moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-Uczucie zmęczenia, - Gorączka+++,			

	- Astenia, -Ból - Reakcja w miejscu podania++++			
Badania diagnostyczne	- Wzrost aktywności enzymów wątrobowych, - Wzrost aktywności fosfatazy zasadowej - Wzrost stężenia bilirubiny -Wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), - Zwiększenie masy ciała (leczenie uzupełniające)	- Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi - Zmniejszenie masy ciała (leczenie raka z przerzutami)		

* Patrz szczegółowy opis w części poniżej.

** Patrz punkt 4.4.

+ - w tym śmiertelne

++ *Bardzo często*: częste alergie/reakcje alergiczne, występujące zwykle podczas podawania (infuzji), czasem ze skutkiem śmiertelnym (częste reakcje alergiczne tj. wysypka skórna, w szczególności pokrzywka, zapalenie spojówek i zapalenie błony śluzowej nosa; częste reakcje anafilaktyczne lub anafilaktyoidalne, w tym skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie tętnicze, uczucie bólu w klatce piersiowej i wstrząs anafilaktyczny). Opóźniona nadwrażliwość raportowana dla oksaliplatyny w kilka godzin lub nawet kilka dni po zakończeniu infuzji.

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość występowania według pacjentów (%), według stopni

Oksaliplatyna 85 mg/m² i 5-FU/FA co 2 tygodnie	Leczenie raka z przerzutami			Leczenie uzupełniające		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Niedokrwistość	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1
Neutropenia	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocytopenia	71,6	4	< 1	77,4	1,5	0,2
Neutropenia z gorączką	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Rzadko (> 1/10 000, <1/1000)

Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC), w tym śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu z częstotliwością nieznaną:

Hemolityczny zespół mocznicowy

Autoimmunologiczna pancytopenia

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Częstość występowania według pacjentów (%)

Oxaliplatin 85 mg/m ² and 5-FU/FA co 2 tygodnie	Leczenie raka z przerzutami	Leczenie uzupełniające
	Wszystkie stopnie	Wszystkie stopnie
Posocznica (w tym posocznica i posocznica z neutropenią)	1,5	1,7

Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu z częstotliwością nieznaną:

Wstrząs septyczny, w tym zgon

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość występowania według pacjentów (%), według stopni

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

Zaburzenia układu nerwowego

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

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

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

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

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

koordynacja/nieprawidłowy chód/ataksję/zaburzenia równowagi, ściskanie/ucisk/dyskomfort/ból w gardle lub klatce piersiowej.

Ponadto mogą wystąpić zaburzenia czynności nerwów czaszkowych – w skojarzeniu z wyżej opisanymi zaburzeniami lub występować także jako odrębne przypadki takie, jak opadanie powiek, podwójne widzenie, bezgłos/dysfonia/chrypka – czasami określane jako porażenie strun głosowych, nieprawidłowe czucie języka lub dyzartria – czasami określane jako afazja, nerwoból nerwu trójdzielnego / ból twarzy / ból oka, zmniejszenie ostrości widzenia, zaburzenia pola widzenia.

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

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

Drgawki

Zaburzenia 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 produktu leczniczego do obrotu z nieznaną częstością występowania:

Skurcz krtani

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość występowania zdarzenia według pacjentów (%), według stopni

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

Zdecydowanie zalecana jest profilaktyka oraz terapeutyczne zastosowanie silnych środków przeciwwymiotnych.

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

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

Niedokrwienie jelit, w tym zgon (patrz punkt 4.4).

Wrzód żołądka i perforacja, które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko (<1/10 000)

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Rabdomioliza, mogąca prowadzić do zgonu (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 z nie znaną częstością występowania

Zapalenie naczyń z nadwrażliwości

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 znane antidotum dla oksaliplatyny. W przypadku przedawkowania produktu leczniczego można oczekiwać zaostrzenia działań niepożądanych.

Leczenie

Należy wdrożyć monitorowanie parametrów hematologicznych oraz zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

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

Zaobserwowano synergistyczne działanie cytotoksyczne oksaliplatyny w połączeniu z 5-fluorouracylem, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

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

- W leczeniu pierwszego rzutu w 2-ramiennym, porównawczym randomizowanym badaniu III fazy nr EFC2962, do których randomizowano (przydzielono losowo) 420 pacjentów otrzymujących albo jedynie 5-FU/FA (LV5FU2, n=210) albo oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, n=210).
- U pacjentów leczonych uprzednio: w trójramiennym porównawczym badaniu III fazy nr EFC4584, z udziałem 821 pacjentów, u których nie było odpowiedzi na leczenie irynotekaniem (CPT-11) w skojarzeniu z 5-FU/FA podano albo jedynie 5-FU/FA (LV5FU2, n=275), oksaliplatyną w monoterapii (n=275) lub oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, n=271).
- I wreszcie: badanie II fazy bez grupy kontrolnej numer EFC2964, obejmujące pacjentów opornych na monoterapię 5-FU/FA (LV5FU2), którzy leczeni byli oksaliplatyną w połączeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, n=57).

Dwa randomizowane badania kliniczne numer EF2962, obejmujące pacjentów leczonych w ramach terapii pierwszego rzutu i numer EFC4584 z udziałem pacjentów uprzednio leczonych, wykazały znacząco wyższy wskaźnik odpowiedzi, wydłużony czas przeżycia bez progresji choroby (ang. progression free survival – PFS) i czas do progresji (ang. time to progression – TTP) w porównaniu z monoterapią 5-FU/FA (LV5FU2). W badaniu numer EFC4584 przeprowadzonym z udziałem uprzednio leczonych pacjentów opornych na stosowane leczenie, różnica w średnim całkowitym czasie przeżycia (ang. overall survival – OS) w porównaniu z grupą otrzymującą oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4) nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Wskaźnik odpowiedzi po stosowaniu oksaliplatyny + 5-FU/FA (FOLFOX4) wobec monoterapii 5-FU/FA (LV5FU2)

Wskaźnik odpowiedzi, % (95% CI) niezależna ocena radiologiczna ITT	5-FU/FA (LV5FU2)	oksaliplatyna + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Monoterapia oksaliplatyną
Leczenie pierwszego rzutu Ocena odpowiedzi co 8 tygodni EFC2962	22 (16–27)	49 (42–46)	ND*
	wartość P = 0,0001		

Pacjenci uprzednio leczeni (oporni na irynotekan + 5-FU/FA) EFC4584 Ocena odpowiedzi co 6 tygodni	0,7 (0,0–2,7)	11,1 (7,6–15,5)	1,1 (0,2–3,2)
	wartość P < 0,0001		
Pacjenci uprzednio leczeni (oporni na 5-FU/FA) Ocena odpowiedzi co 12 tygodni EFC2964	ND*	23 (13–36)	ND*

CI przedział ufności (confidence interval)

5FU 5-fluorouracyl

FA kwas folinowy (folinic acid)

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

*ND nie dotyczy (not done)

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

Mediana PFS/TTP, miesiące (95% CI) analiza ITT niezależnej oceny radiologicznej	5-FU/FA (LV5FU2)	oksaliplatyna + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Monoterapi a oksaliplatin ą
Leczenie pierwszego rzutu EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	ND*
	test logarytmów rang, wartość P = 0,0003		
Pacjenci uprzednio leczeni EFC4584 (TTP) (oporni na irynotekan + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	test logarytmów rang, wartość P < 0,0001		
Pacjenci uprzednio leczeni EFC2964 (oporni na 5-FU/FA)	ND*	5,1 (3,1–5,7)	ND*

CI przedział ufności (confidence interval)

5FU 5-fluorouracyl

FA kwas folinowy (folinic acid)

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

*ND nie dotyczy (not done)

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

Mediana OS; miesiące (CI 95%) analiza ITT	5-FU/FA (LV5FU2)	oksaliplatyna + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Monoterapia oksaliplatiną
Leczenie po raz pierwszy EFC2962	14,7 (13,0–18,2)	16,2 (14,7–18,2)	ND*
	test logarytmiczny rang, wartość P = 0,12		
Pacjenci uprzednio leczeni EFC4584 (oporni na irynotekan + 5-FU/FA)	8,8 (7,3–9,3)	9,9 (9,1–10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	test logarytmiczny rang, wartość P = 0,09		
Pacjenci uprzednio leczeni EFC2964 (oporni na 5-FU/FA)	ND*	10,8 (9,3-12,8)	ND*

CI przedział ufności (confidence interval)

5FU 5-fluorouracyl

FA kwas folinowy (folinic acid)

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

*ND nie dotyczy (not done)

Wśród uprzednio leczonych pacjentów (EFC4584), wykazujących objawy choroby w punkcie wyjścia, istotną poprawę w zakresie objawów chorobowych zaobserwowano u większej liczby osób leczonych oksaliplatyną i 5-FU/FA (FOLFOX4), niż u osób leczonych tylko 5-FU/FA (LV5FU2) (27,7% wobec 14,6%, $p = 0,0033$).

Wśród pacjentów nieleczonych wcześniej (EFC2962), nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między dwoma leczonymi grupami badanymi w żadnym ze wskaźników oceny jakości życia. Wyniki oceny jakości życia były jednak na ogół lepsze w grupie kontrolnej pod względem ogólnego stanu zdrowia i bólu, a gorsze w grupie otrzymującej oksaliplatynę - pod względem nudności i wymiotów.

W przypadku leczenia wspomagającego porównawcze badanie MOSAIC fazy III (EFC3313) obejmowało 2246 pacjentów (899 stadium II/B2 w skali Dukes oraz 1347 stadium III/C w skali Dukes) po całkowitej resekcji pierwotnego raka okrężnicy, randomizowanych do grupy otrzymującej monoterapię 5-FU/FA (LV5FU2, $n=1123$) (B2/C = 448/675) lub połączenie oksaliplatyny z 5-FU/FA (FOLFOX4, $n=1123$) (B2/C = 451/672).

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

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

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

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

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

Stadium pacjenta	Stadium II (B2 wg skali Dukes)		Stadium III (C wg skali Dukes)	
	5-FU/FA (LV5FU2)	oksaliplatyna + 5-FU/FA (FOLFOX4)	5-FU/FA (LV5FU2)	oksaliplatyna + 5-FU/FA (FOLFOX4)
Grupa leczona				
Odsetek 3-letniego przeżycia bezobjawowego (CI 95%)	84,3 (80,9–87,7)	87,4 (84,3–90,5)	65,8 (62,2–69,5)	72,8 (69,4–76,2)
Wskaźnik hazardu (CI 95%)	0,79 (0,57–1,09)		0,75 (0,62–0,90)	
Test logarytmiczny rang	P=0,151		P=0,002	

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

Całkowity czas przeżycia (analiza ITT):

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

Dzieci i młodzież

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

Wchłanianie i dystrybucja

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

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

Dawka	C _{max} µg/ml	AUC ₀₋₄₈ µg.godz./ ml	AUC µg.godz ./ml	T _{1/2α} godz.	T _{1/2β} godz.	T _{1/2γ} godz.	V _{ss} l	CL l/godz.
85 mg/m²								
Średnia	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
SD	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m²								
Średnia	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
SD	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

SD – odchylenie standardowe (Standard Deviation)

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

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

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

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

Metabolizm

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

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

Eliminacja

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

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 ultrafiltracie 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.

Wydalanie oksaliplatyny jest istotnie powiązane 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 łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek. Całkowity klirens platyny w ultrafiltracie 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 ultrafiltracie 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 ultrafiltracie 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 produkt leczniczy pacjentom z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Narządy docelowe zidentyfikowane u gatunków nieklinicznych (myszy, szczury, psy i [lub] małpy) w badaniach z zastosowaniem pojedynczych i wielokrotnych dawek obejmowały szpik kostny, przewód pokarmowy, nerki, jądra, układ nerwowy i serce. Toksyczny wpływ na narządy docelowe obserwowany u zwierząt odpowiada toksyczności powodowanej przez inne produkty lecznicze zawierające platynę i cytotoksyczne, uszkadzające DNA, stosowane do leczenia nowotworów u ludzi, za wyjątkiem działań wywieranych na serce. Działanie na serce zaobserwowano jedynie u psów i obejmowało ono zakłócenia elektrofizjologiczne ze śmiertelnym migotaniem komór. Kardiotoxycznosc uznaje się za specyficzną dla psa nie tylko dlatego, że obserwuje się ją jedynie u psów, ale również dlatego, że dawki zbliżone do powodujących śmiertelną kardiotoxycznosc u psów (150 mg/m²) były dobrze tolerowane przez ludzi. Badania niekliniczne na neuronach czuciowych u szczurów wskazują, że ostre objawy neurosensoryczne związane z oksaliplatyną mogą obejmować interakcję z kanałami Na⁺ zależnymi od potencjału błonowego.

Oksaliplatyna wykazywała działanie mutagenne i klastogenne w modelach testowych ssaków oraz miała działanie toksyczne na zarodki i płody u szczurów.. Oksaliplatynę uważa się za prawdopodobny czynnik rakotwórczy, choć nie prowadzono żadnych badań w zakresie rakotwórczości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna (45 mg/ml).
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

- NIE mieszać z alkalicznymi roztworami lub produktami leczniczymi, a zwłaszcza z produktami leczniczymi 5-fluorouracylu, kwasu folinowego zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą i sole trometamolu innych substancji czynnych. Alkaliczne produkty lecznicze lub roztwory wpływają niekorzystnie na trwałość oksaliplatyny (patrz punkt 6.6).
- NIE rozcieńczać oksaliplatyny roztworami zawierającymi sól fizjologiczną lub innymi roztworami zawierającymi jony chlorkowe (w tym chlorek wapnia, chlorek potasu i chlorek sodu).
- NIE mieszać z innymi produktami leczniczymi w tym samym worku infuzyjnym lub tej samej linii infuzyjnej (instrukcje dotyczące równoczesnego podawania z kwasem folinowym (FA) patrz punkt 6.6).
- NIE używać urządzeń do iniekcji zawierających aluminium.

6.3 Okres ważności

Fiolka przed otwarciem
2 lata

Trwałość gotowego roztworu

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

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Instrukcje dotyczące stosowania Posługiwanie się tą cytotoksyczną substancją wymaga zachowania przez personel medyczny szczególnych środków ostrożności, aby zapewnić ochronę osoby podającej lek i ochronę jej otoczenia.

Przygotowane roztwory leków cytotoksycznych do iniekcji muszą być przeprowadzane przez odpowiednio przeszkolony personel posiadający wiedzę na temat stosowanych produktów leczniczych, w warunkach, które gwarantują integralność produktu leczniczego, ochronę środowiska, a w szczególności ochronę personelu przygotowującego produkt leczniczy zgodnie z polityką szpitala. Wymaga to wydzielenia powierzchni przeznaczonej do tego celu. Na tej powierzchni zabronione jest palenie tytoniu, jedzenie lub picie.

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

Należy zachować ostrożność przy usuwaniu ekskrementów i wymiocin.

Kobiety ciężarne należy przestrzec przed kontaktem ze środkami cytotoksycznymi.

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

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

W przypadku kontaktu koncentratu oksaliplatyny lub roztworu do infuzji z błonami śluzowymi, miejsce kontaktu należy natychmiast spłukać dokładnie wodą.

Szczególne środki ostrożności dotyczące podawania leku

- NIE używać urządzeń iniekcyjnych zawierających aluminium.
- NIE podawać w stanie nierozcieńczonym.
- 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 infuzyjnym, ani podawać równocześnie przez tę samą linię infuzyjną.
- NIE mieszać z produktami leczniczymi i roztworami alkalicznymi, zwłaszcza z preparatami 5-fluorouracylu, kwasu folinowego zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą oraz sole trometamolu innych substancji czynnych. Alkaliczne produkty lecznicze lub roztwory wpływają niekorzystnie na trwałość oksaliplatyny.

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

Oksaliplatynę w dawce 85 mg/m² do podawania dożylnego w 250 – 500 ml 5% roztworze glukozy można podawać równocześnie z infuzją kwasu folinowego (folinic acid) do podawania dożylnego w 5% roztworze glukozy, przez 2-6 godzin, przy użyciu linii infuzyjnej typu „Y”, umieszczonej bezpośrednio przed miejscem infuzji.

Tych dwóch produktów leczniczych nie można mieszać ze sobą w tym samym worku infuzyjnym. Kwas folinowy nie może zawierać jako substancji pomocniczej trometamolu i może być rozcieńczony tylko izotonicznymi roztworami do wlewu takimi, jak 5% roztwór glukozy, NIE wolno natomiast stosować roztworów chlorku sodu, roztworów zawierających chlorki ani roztworów alkalicznych.

Instrukcja stosowania z 5-fluorouracylem

Oksaliplatinę należy zawsze podawać przed fluoropirymidynami (np. 5-fluorouracylem).

Po podaniu oksaliplatiny należy zawsze przepłukać linię, a dopiero potem można podać 5-fluorouracyl.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

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

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

Rozcieńczenie przed infuzją

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

Podawać w infuzji dożylniej.

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

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

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

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Każdy nie zużyty roztwór należy usunąć (patrz punkt poniżej „Usuwanie pozostałości”).

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

Zgodność roztworu do infuzji oksaliplatiny testowano z typowymi zestawami do podawania leków wykonanymi z PVC.

Infuzja

Podanie oksaliplatiny nie wymaga uprzedniego nawodnienia.

Oksaliplatina rozcieńczona w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy do stężenia nie mniejszego niż 0,2 mg/ml musi być podawana przez żyłę obwodową lub z dojścia centralnego przez 2 do 6 godzin. Gdy oksaliplatina podawana jest z 5-fluorouracylem, infuzja oksaliplatiny musi poprzedzać podanie 5-fluorouracylu.

Usuwanie

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Pozwolenie nr: 14292

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.12.2007

Data przedłużenia ważności pozwolenia: 23.01.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2017-12-21