

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Platox, 5 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml odtworzonego roztworu 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.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub białawy proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- uzupełniającego leczenia raka okrężnicy III stopnia (klasyfikacja C wg Duke) po całkowitej resekcji guza pierwotnego;
- leczenia raka jelita grubego z przerzutami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

TYLKO DLA OSÓB DOROSŁYCH

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

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami wynosi 85 mg/m² pc. dożylnie, powtarzanych co 2 tygodnie, do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności.

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

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

Oksaliplatynę podaje się w dożylniej infuzji trwającej od 2 do 6 godz., w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy (50 mg/ml), w celu uzyskania stężenia w zakresie od 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml; stężenie 0,7 mg/ml jest największym stężeniem stosowanym w praktyce klinicznej, w przypadku dawki oksaliplatyny wynoszącej 85 mg/m² pc.

Oksaliplatynę stosowano głównie według schematów leczenia, opartych na skojarzeniu z ciągłą infuzją 5-fluorouracylu w schemacie podawania produktu leczniczego co 2 tygodnie, 5-fluorouracyl podawano w bolusie, jak i w ciągłej infuzji.

Szczególne grupy pacjentów

– Niewydolność nerek:

Nie wolno podawać oksaliplatyny pacjentom z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3 i 5.2).

U pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek zalecana dawka oksaliplatyny wynosi 85 mg/m² pc. (patrz punkt 4.4 i 5.2).

– Niewydolność wątroby:

Podczas badań I fazy, w tym u pacjentów z niewydolnością wątroby różnego stopnia, częstość występowania oraz nasilenie zaburzeń wątroby i dróg żółciowych zależały, jak się wydaje, od progresji choroby podstawowej oraz zaburzonych wartości wyjściowych badań czynnościowych wątroby. Podczas klinicznych badań rozwojowych nie dostosowywano specyficznie dawki u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań czynnościowych wątroby.

– Pacjenci w podeszłym wieku:

Podczas stosowania oksaliplatyny w monoterapii lub w skojarzeniu z 5-fluorouracylem u pacjentów powyżej 65. roku życia, nie stwierdzono nasilenia ciężkiej toksyczności, w związku z powyższym, nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

– Dzieci i młodzież

Brak istotnych zaleceń dotyczących stosowania oksaliplatyny u dzieci. Nie ustalono skuteczności oksaliplatyny w monoterapii guzów litych u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Oksaliplatyna jest podawana w infuzji dożylniej.

Podawanie oksaliplatyny nie wymaga nadmiernego nawodnienia pacjenta.

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

W przypadku wynaczynienia, należy natychmiast przerwać podawanie.

Przygotowanie do stosowania:

Przed zastosowaniem, oksaliplatynę należy najpierw rozpuścić, a potem rozcieńczyć.

Do rozpuszczenia liofilizowanego produktu leczniczego, a potem dalszego rozcieńczenia należy używać tylko 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Oksaliplatyna jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z rozpozną nadwrażliwością na oksaliplatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1,
- karmiących piersią,
- u których przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia wyjściowa liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi $< 2 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 100 \times 10^9/l$,
- u których przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia występuje obwodowa neuropatia czuciowa z zaburzeniami czynnościowymi,
- z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Zaburzenie czynności nerek

Pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek należy uważnie monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych i dostosować dawkę w zależności od toksyczności (patrz punkt 5.2).

Reakcje nadwrażliwości

Należy szczególnie nadzorować pacjentów z reakcjami alergicznymi na związki platyny w wywiadzie. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć właściwe leczenie objawowe. Przeciwwskazane jest ponowne podanie oksaliplatyny u tych pacjentów. Zgłaszano reakcje krzyżowe, niekiedy zakończone zgonem, dla wszystkich związków platyny.

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

Objawy neurologiczne

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

Jeśli podczas infuzji lub wkrótce po 2-godzinnej infuzji u pacjenta wystąpi ciężka dysestezja krtani i gardła (patrz punkt 4.8), kolejna infuzja produktu leczniczego powinna trwać 6 godzin.

Neuropatia obwodowa

Jeśli wystąpią objawy neurologiczne (parestezje, dysestezja), w zależności od czasu trwania i nasilenia objawów należy dostosować dawkę oksaliplatyny według następujących wytycznych.

- Jeśli objawy utrzymują się dłużej niż 7 dni i są dokuczliwe, kolejną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (w leczeniu raka z przerzutami) lub do 75 mg/m² pc. (w leczeniu uzupełniającym).
- Jeśli występują parestezje bez zaburzeń czynnościowych, które utrzymują się do następnego cyklu leczenia, kolejną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (w leczeniu raka z przerzutami) lub do 75 mg/m² pc. (w leczeniu uzupełniającym).

- Jeśli występują parestezje z zaburzeniami czynnościowymi, które utrzymują się do następnego cyklu leczenia, należy przerwać stosowanie oksaliplatyny.
- Jeśli po przerwaniu stosowania oksaliplatyny objawy ustępują, można rozważyć ponowne zastosowanie oksaliplatyny.

Pacjentów należy informować o możliwości wystąpienia trwałych zaburzeń typu obwodowej neuropatii czuciowej po zakończeniu terapii. Po zakończeniu leczenia uzupełniającego, do 3 lat mogą się utrzymywać miejscowe, umiarkowane parestezje lub parestezje zaburzające funkcjonowanie pacjenta.

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

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

Nudności, wymioty, biegunka, odwodnienie i zmiany hematologiczne

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

Ciężka biegunka i wymioty mogą powodować odwodnienie, niedrożność porażenną, zaparcie, hipokaliemię, kwasicę metaboliczną i niewydolność nerek, zwłaszcza jeśli oksaliplatyna jest stosowana w leczeniu skojarzonym z 5-fluorouracylem.

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

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

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

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

Jeśli wystąpi biegunka 4. stopnia, neutropenia 3.–4. stopnia (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1,0 \times 10^9/l$), małopłytkowość 3.–4. stopnia (liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$), dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (w leczeniu raka z przerzutami) lub do 75 mg/m² pc. (w leczeniu uzupełniającym), dodatkowo do wymaganego zmniejszenia dawki 5-fluorouracylu.

Układ oddechowy

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

Wątroba

W przypadku nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby lub nadciśnienia wrotnego, które nie są ewidentnie zależne od przerzutów do wątroby, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia bardzo rzadkiego przypadku choroby naczyniowej wątroby spowodowanej podaniem leku.

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego u kobiet w ciąży, patrz punkt 4.6.

Płodność

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

In vitro nie stwierdzono znaczącej zmiany wiązania oksaliplatyny z białkami osocza podczas stosowania następujących produktów leczniczych: erytromycyny, salicylanów, granisetronu, paklitakselu i walproinianu sodu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotychczas brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży.

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

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

Karmienie piersią

Nie badano, czy oksaliplatyna przenika do mleka ludzkiego. Podczas stosowania produktu leczniczego karmienie piersią jest przeciwwskazane.

Wpływ na płodność

Oksaliplatyna może powodować niepłodność (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występujące działania niepożądane oksaliplatyny stosowanej w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA) to zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), hematologiczne (neutropenia, małopłytkowość) i neurologiczne (ciężka i zależna od dawki kumulująca się obwodowa neuropatia czuciowa). Ogólnie, wymienione działania niepożądane występowały częściej i miały większe nasilenie podczas leczenia skojarzonego oksaliplatyną i 5-FU/FA niż podczas leczenia wyłącznie 5-FU/FA.

Częstość występowania działań niepożądanych podana w tabeli poniżej oparta jest na wynikach badań klinicznych nad leczeniem raka jelita grubego z przerzutami oraz leczenia uzupełniającego (obejmujących odpowiednio 416 i 1108 pacjentów leczonych oksaliplatyną + 5-FU/FA) oraz uwzględnia doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu.

Częstość występowania podaną w tej tabeli określono według następującej konwencji: 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 ($\leq 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dalsze informacje podano pod tabelą.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	
Bardzo często	Zakażenie
Często	Zapalenie śluzówki nosa, zakażenie górnego odcinka układu oddechowego, posocznica w przebiegu neutropenii
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	
Bardzo często	Niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia
Często	Gorączka neutropeniczna
Rzadko	Małopłytkowość autoimmunologiczna, niedokrwistość hemolityczna
Nie znana	Zespół hemolityczno-mocznicowy ⁺⁺⁺⁺
Zaburzenia układu immunologicznego*	
Bardzo często	Alergia/reakcje alergiczne ⁺
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	

Bardzo często	Jadłowstręt, hiperglikemia, hipokaliemia, hiponatremia
Często	Odwodnienie
Niezbyt często	Kwasica metaboliczna
Zaburzenia psychiczne	
Często	Depresja, bezsenność
Niezbyt często	Nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego*	
Bardzo często	Obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, ból głowy
Często	Zawroty głowy, zapalenie nerwów ruchowych, odczyn oponowy
Rzadko	Dyzartria, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS lub PRES)** (patrz punkt 4.4)
Nie znana	Drgawki ⁺⁺⁺⁺⁺
Zaburzenia oka	
Często	Zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia
Rzadko	Przejściowe zmniejszenie ostrości widzenia, zaburzenia pola widzenia, zapalenie nerwu wzrokowego, przejściowa utrata wzroku odwracalna po przerwaniu leczenia)
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Ototoksyczność
Rzadko	Głuchota
Zaburzenia naczyńiowe	
Często	Krwotok, nagłe zaczerwienienie, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Duszność, kaszel, krwawienie z nosa
Często	Czkawka, zator płucny
Rzadko	Choroba śródmiąższowa płuc, niekiedy zakończona zgonem, zwłóknienie płuc**
Zaburzenia żołądka i jelit*	
Bardzo często	Nudności, biegunka, wymioty, zapalenie żołądka/błony śluzowej, ból brzucha, zaparcie
Często	Krwotok z odbytnicy, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, krwotok żołądkowo-jelitowy
Niezbyt często	Niedrożność jelita, zaciopowanie jelita
Rzadko	Zapalenie okrężnicy, w tym biegunka spowodowana przez <i>Clostridium difficile</i> , zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	Zespół niedrożności zatok wątrobowych (znany także jako choroba okluzyjna żylnych naczyń wątrobowych) ⁺⁺⁺⁺
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Choroby skóry, wyłysienie
Często	Złuszczenie skóry (zespół ręka-stopą), wysypka rumieniowata, wysypka, nadmierne pocenie się, zaburzenia paznokci
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból pleców
Często	Zapalenie stawów, bóle kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Bolesne lub trudne oddawanie moczu, nieprawidłowa częstość oddawania moczu, krwiomocz
Bardzo rzadko	Ostra martwica cewek nerkowych, ostre śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek
Zaburzenia ogóle i stany w miejscu podania	

Bardzo często	Znużenie, gorączka ⁺⁺ , wyniszczenie, ból, reakcje w miejscu podania ⁺⁺⁺
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie masy ciała (leczenie nowotworu z przerzutami)
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie masy ciała (w leczeniu uzupełniającym)
<p>* Patrz szczegółowy opis poniżej</p> <p>** Patrz punkt 4.4</p> <p>+ Bardzo często alergia/reakcje alergiczne występujące głównie podczas infuzji, czasem zakończone zgonem. Reakcje alergiczne występujące często obejmują wysypkę skórą, zwłaszcza pokrzywkę, zapalenie spojówek i zapalenie śluzówki nosa. Często występujące reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne obejmują skurcz krtani, skurcz oskrzeli, ból w klatce piersiowej, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie tętnicze i wstrząs anafilaktyczny.</p> <p>++ Bardzo często gorączka, dreszcze (drżenia) spowodowane zakażeniem (z neutropenią lub bez) lub, prawdopodobnie, spowodowane mechanizmem immunologicznym.</p> <p>+++ Donoszono o reakcjach w miejscu podania produktu, obejmujących miejscowy ból, zaczerwienienie, obrzęk i zakrzepicę. Wynaczynienie może także powodować ból w miejscu podania i zapalenie, które może być ciężkie i powodować powikłania, w tym martwicę, zwłaszcza jeśli oksaliplatyna jest podawana do żyły obwodowej (patrz punkt 4.4).</p> <p>**** albo patologiczne objawy związane z tą chorobą wątroby, w tym plamica wątrobowa, guzkowy rozrost regeneracyjny wątroby, włóknienie okołozatokowe. Objawy kliniczne mogą obejmować nadciśnienie wrotne i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz.</p> <p>***** Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, nieznana częstość występowania.</p>	

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość występowania (w %) w zależności od stopnia

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość występowania (w %) w zależności od stopnia

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

Zaburzenia układu nerwowego

Toksyczność neurologiczna ogranicza dawkę oksaliplatyny. Obejmuje ona czuciową neuropatię obwodową, charakteryzującą się dysestezją i (lub) parestezjami kończyn, ze skurczami mięśni lub bez, często wywoływany zimnem. Te objawy występują u 95% leczonych pacjentów. Czas trwania tych

objawów, które zwykle ustępują pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia, zwiększa się wraz z liczbą cykli terapii.

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

Zaburzenia czynnościowe obejmują utrudnienie wykonywania delikatnych ruchów i są prawdopodobnie następstwem upośledzenia czuciowego. Ryzyko wystąpienia trwałych objawów po skumulowanej dawce 850 mg/m² pc. (10 cykli) wynosi około 10%, a po skumulowanej dawce 1020 mg/m² pc. (12 cykli) – 20%.

W większości przypadków neurologiczne objawy podmiotowe i przedmiotowe częściowo lub całkowicie ustępują po przerwaniu leczenia w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy, po 6 miesiącach od zakończenia terapii, u 87% pacjentów nie występowały lub występowały łagodne objawy. Po okresie do 3 lat lub do zakończenia obserwacji, u około 3% pacjentów występowały miejscowe przetrwałe parestezje, o umiarkowanym nasileniu (2,3%) lub parestezje, które zaburzały funkcjonowanie pacjentów (0,5%).

Opisano występowanie ostrych objawów nerwowo-czuciowych (patrz punkt 5.3). Objawy rozpoczynały się w ciągu kilku godzin od podaniu produktu leczniczego i często występowały po ekspozycji na zimno. Występowały zwykle jako przejściowa parestezja, dysestezja i hipoestezja. Ostry zespół dysestezji gardła i krtani występuje z częstością od 1 do 2%, cechuje się subiektywnie odczuwanym utrudnieniem połykania lub dusznością i uczuciem duszenia się, bez obiektywnych zaburzeń oddechowych (bez sinicy lub hipoksji), skurczem krtani lub skurczem oskrzeli (bez świstu oddechowego ani rzężeń); skurczem żuchwy, nieprawidłowymi doznaniem ze strony języka, dyzartrią oraz uczuciem ucisku w klatce piersiowej. Chociaż w takich przypadkach stosowano produkty lecznicze przeciwhistaminowe i rozszerzające oskrzela, to jednak opisane objawy szybko ustępowały, nawet bez leczenia. Przedłużenie czasu infuzji pomaga zmniejszyć częstość występowania opisanych objawów (patrz punkt 4.4). W pojedynczych przypadkach obserwowano inne objawy, w tym skurcz mięśni żuchwy/skurcz mięśni/skurcze mięśni mimowolne, drżenia mięśni/drgawki kloniczne mięśni, nieprawidłową koordynację. Dodatkowo, mogą występować dysfunkcje nerwu czaszkowego lub objaw ten może występować jako zdarzenie izolowane.

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

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość występowania (w %) w zależności od stopnia

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

Wskazane jest zapobiegawcze i (lub) terapeutyczne podawanie silnie działających przeciwwymiotnych produktów leczniczych.

Ciężka biegunka i wymioty występujące podczas leczenia skojarzonego oksaliplatyną i 5-fluorouracylem mogą powodować odwodnienie, niedrożność porażenną, niedrożność jelit, hipokaliemię, kwasicę metaboliczną i niewydolność nerek (patrz punkt 4.4).

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 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka dla oksaliplatyny. W przypadku przedawkowania można się spodziewać nasilenia działań niepożądanych. Należy rozpocząć monitorowanie parametrów hematologicznych i zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne przeciwnowotworowe produkty lecznicze – związki platyny, kod ATC: L01X A03

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

Oksaliplatyna jest pojedynczym enancjomerem, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cykloheksano-1,2-diamino-kN, kN'] [etanodioato(2-)-kO¹, kO²] platyną.

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

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

Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że pochodne uwodnione, powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny, wchodzi w interakcje z DNA. Powstające przy tym połączenia krzyżowe (*cross-links*), zarówno wewnątrz, jak i pomiędzy łańcuchami DNA, powodujące przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.

Skuteczność oksaliplatyny oceniano w trzech badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, którym podawano oksaliplatynę (w dawce 85 mg/m² pc. co dwa tygodnie), w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5 FU) i kwasem folinowym (FA):

- W badaniu porównawczym III fazy o numerze EFC2962 oksaliplatynę stosowano jako lek pierwszego rzutu. 420 pacjentów w tym badaniu randomizowano do dwóch grup: jednej otrzymującej 5-FU/FA (LV5FU2) lub drugiej leczonej oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 210).

- W innym badaniu III fazy o numerze EFC4584 podawano oksaliplatynę pacjentom po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z użyciem irynotekanu (CPT-11) w skojarzeniu z 5-FU/FA. 821 pacjentów randomizowano do trzech ramion badania: pacjenci otrzymujący 5-FU/FA (LV5FU2), oksaliplatynę w monoterapii lub oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 275).
- W badaniu II fazy o numerze EFC2964, bez grupy kontrolnej, wzięli udział pacjenci, u których nie było odpowiedzi na leczenie 5-FU/FA. Pacjentom tym podawano następnie oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 57).

W dwóch badaniach klinicznych z randomizacją: EFC2962 (z udziałem pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej leków przeciwnowotworowych) oraz EFC4584 (z udziałem pacjentów, którzy byli leczeni wcześniej lekami przeciwnowotworowymi), stwierdzono znamienne większy wskaźnik odpowiedzi i wydłużony okres przeżycia bez progresji oraz wydłużony czas do wystąpienia progresji w grupie otrzymującej oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU/FA, w porównaniu z grupą otrzymującą jedynie 5-FU/FA.

W badaniu EFC4584 z udziałem pacjentów, u których nie było odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lekami przeciwnowotworowymi, nie stwierdzono znamiennej różnicy mediany ogólnego przeżycia pomiędzy grupą otrzymującą oksaliplatynę w skojarzeniu, w porównaniu z grupą otrzymującą 5-fluorouracyl (5 FU) i kwas folinowy (FA).

Wskaźnik odpowiedzi FOLFOX4 wzgl. LV5FU2

Wskaźnik odpowiedzi % (95% CI*)	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Niezależna analiza radiologiczna ITT			
Leczenie pierwszego rzutu EFC2962	22 (16–27)	49 (42–46)	NA*
Ocena odpowiedzi co 8 tygodni	wartość p = 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584 (oporni na CPT-11 + 5FU/FA)	0,7 (0,0–2,7)	11,1 (7,6–15,5)	1,1 (0,2–3,2)
Ocena odpowiedzi co 6 tygodni	wartość p = 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964 (oporni na 5-FU/FA)	NA*	23 (13–36)	NA*
Ocena odpowiedzi co 12 tygodni			

Znaczenie skrótów: CI: przedział ufności (ang. confidence interval), ITT: według zamierzonego leczenia (ang. intention-to-treat), NA: nie ma zastosowania (not applied)

Współczynnik mediany przeżycia bez progresji (ang. progression free survival – PFS) do mediany czasu do wystąpienia progresji (ang. time to progression – TTP) FOLFOX4 wzgl. LV5FU2

Mediana PFS/TTP, Miesiące (95% CI) Niezależna analiza radiologiczna ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5–6,5)	8,2 (7,2–8,8)	NA*
	Test logarytmów rang, wartość p = 0,0003		

Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584 (TTP) (oporni na CPT-11 + 5FU/FA)	2,6 (1,8–2,9)	5,3 (4,7–6,1)	2,1 (1,6–2,7)
	Test logarytmów rang, wartość p < 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964 (oporni na 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1–5,7)	NA*

Znaczenie skrótów: CI: przedział ufności (ang. confidence interval), ITT: według zamierzonego leczenia (ang. intention-to-treat), NA: nie ma zastosowania (not applied)

Mediana przeżycia ogólnego (ang. overall survival – OS) FOLFOX4 wzgl. LV5FU2

Średnie OS, Miesiące (95% CI) Analiza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu EFC2962	14,7 (13,0–18,2)	16,2 (14,7–18,2)	NA*
	Test logarytmów rang, wartość p = 0,12		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584 (oporni na CPT-11 + 5FU/FA)	8,8 (7,3–9,3)	9,9 (9,1–10,5)	8,1 (7,2–8,7)
	Test logarytmów rang, p < 0,09		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964 (oporni na 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3–12,8)	NA*

Znaczenie skrótów: CI: przedział ufności (ang. confidence interval), ITT: według zamierzonego leczenia (ang. intention-to-treat), NA: nie ma zastosowania (not applied)

Wśród pacjentów wcześniej leczonych (EFC4584), z objawami w momencie rozpoczęcia badania, odsetek odczuwających wyraźne zmniejszenie dolegliwości związanych z chorobą był większy wśród otrzymujących oksaliplatynę/5-FU/FA w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali tylko 5-FU/FA (27,7% wzgl. 14,6%; p = 0,0033).

U pacjentów wcześniej nie leczonych (EFC2962) nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy żadnego z parametrów jakości życia pomiędzy obydwoma grupami. Jednakże punktacja jakości życia była ogólnie biorąc lepsza w grupie kontrolnej, w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia i odczuwania bólu, a gorsza w grupie oksaliplatyny w odniesieniu do nudności i wymiotów.

W odniesieniu do leczenia uzupełniającym przeprowadzono badanie porównawcze III fazy, MOSAIC (EFC3313), do którego randomizowano 2246 pacjentów (899 w stopniu II/ klasyfikacja B2 wg Duke oraz 1347 w stopniu III/ klasyfikacja C wg Duke). Po całkowitej resekcji guza pierwotnego okrężnicy pacjenci byli włączeni do grupy otrzymującej tylko 5-FU/FA (LV5FU2 n = 1123, (B2/C) = 448/675) lub do grupy otrzymującej oksaliplatynę i 5-FU/FA (FOLFOX4 n = 1123, (B2/C) = 451/672) w leczeniu skojarzonym.

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

Grupa leczona	LV5FU2	FOLFOX4
Odsetek przeżycia bez choroby w okresie 3 lat (95% CI)	73,3 (70,6–75,9)	78,7 (76,2–81,1)
Wskaźnik hazardu (95% CI)	0,76 (0,64–0,89)	

Test logarytmów rang ze stratyfikacją	P = 0,0008
--	------------

CI oznacza przedział ufności (ang. confidence interval).

* Mediana obserwacji odległej do 44,2 miesiąca (wszyscy pacjenci byli nią objęci przez co najmniej 3 lata)

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

EFC 3313 3-letnie przeżycie bez choroby (analiza ITT)* w zależności od okresu choroby

Okres choroby	stopień II (Duke B2)		stopień III Duke C	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Grupa leczona	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Odsetek przeżycia 3 lat bez choroby (95% CI)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Wskaźnik hazardu (95% CI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Test logarytmów rang	P = 0,151		P = 0,002	

CI oznacza przedział ufności (ang. confidence interval).

* Mediana obserwacji odległej do 44,2 miesiąca (wszyscy pacjenci byli nią objęci przez co najmniej 3 lata)

Przeżycie ogólne (analiza ITT)

W chwili przeprowadzania analizy 3-letniego okresu przeżycia bez choroby, który był podstawowym punktem końcowym badania MOSAIC, w ramieniu FOLFOX4 przy życiu było 85,1% pacjentów wobec 83,8% w ramieniu LV5FU2. Miało to przełożenie na ogólne obniżenie o 10% ryzyka zgonu na korzyść FOLFOX4, co nie osiągało znamionności statystycznej (wskaźnik hazardu = 0,90).

Konkretne wskaźniki odpowiednio dla FOLFOX4 i LV5FU2 wynosiły 92,2% wzgl. 92,4% dla subpopulacji w stadium II (Duke B2) (wskaźnik hazardu = 1,01) oraz 80,4% wzgl. 78,1% dla subpopulacji w stadium III (Duke C) (wskaźnik hazardu = 0,87).

Oksaliplatinę w monoterapii oceniano w populacji pediatrycznej w dwóch badaniach fazy I (69 pacjentów) i dwóch badaniach fazy II (90 pacjentów). Ogółem leczono 159 pacjentów pediatrycznych (w wieku od 7 miesięcy do 22 lat) z guzami litymi. Skuteczność oksaliplatinę jako pojedynczego leku w terapii guzów litych u dzieci i młodzieży nie została określona. W obu badaniach fazy II wstrzymano nabór uczestników z powodu braku odpowiedzi ze strony guza na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

Wartości średnie AUC, V_{ss} i CL oznaczano podczas cyklu 1. Wartości C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} i CL oznaczano metodą analizy nieprzedziałowej. t_{1/2α}, t_{1/2β}, i t_{1/2γ} oznaczano metodą analizy przedziałowej (łącznie cykle 1–3). SD oznacza odchylenie standardowe (*ang. standard deviation*).

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

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

Oksaliplatyna ulega w organizmie pacjentów nasilonej biotransformacji, tak że po zakończeniu 2-godzinnej infuzji w ultrafiltracji osocza nie wykrywa się niezmiennego leku. W krążeniu układowym, w późniejszym czasie po podaniu leku, wykryto wiele cytotoksycznych produktów biotransformacji, w tym monochloro-, dichloro- i diwodziano-diaminocykloheksanowe pochodne platyny oraz liczne nieaktywne związki sprzężone.

Platyna jest wydalana głównie z moczem, przy czym jej klirens następuje głównie w ciągu 48 godz. od podania.

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

Wpływ zaburzenia czynności nerek na rozmieszczenie oksaliplatyny oceniano w badaniach u pacjentów z różnymi stopniami zaburzenia czynności nerek. Oksaliplatynę podawano w dawce 85 mg/m² w grupie kontrolnej pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CL_{CR} > 80 ml/min, n = 12) i u pacjentów z łagodnym (CL_{CR} = 50 do 80 ml/min, n = 13) i umiarkowanym (CL_{CR} = 30 do 49 ml/min, n = 11) zaburzeniem czynności nerek oraz w dawce 65 mg/m² u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CL_{CR} < 30 ml/min, n = 5). Mediana ekspozycji wynosiła 9, 4, 6 i 3 cykle, a dane dotyczące farmakokinetyki uzyskano odpowiednio u 11, 13, 10 i 4 pacjentów.

Wraz ze zwiększeniem stopnia zaburzenia czynności nerek występowało zwiększenie wartości AUC, AUC/dawka oraz zmniejszenie całkowitego i nerkowego CL oraz V_{ss} w ultrafiltracji osocza (PUF), zwłaszcza u (małej) grupy pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek: oceniany punkt (90% CI) współczynnika mediany stanu czynności nerek wobec prawidłowej czynności nerek dla AUC/dawka u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wynosiły odpowiednio 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) oraz 4,81 (3,49, 6,64).

Eliminacja oksaliplatyny jest w znaczący sposób związana z klirensiem kreatyniny. U pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek całkowity CL platyny w PUF wynosił odpowiednio 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) i 0,21 (0,15, 0,29) a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) odpowiednio 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) i 0,27 (0,20, 0,36). Całkowity klirens platyny w PUF uległ zmniejszeniu odpowiednio o 26% u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek, o 65% u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek i o 79% u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek klirens nerkowy platyny w PUF był zmniejszony o 30% u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek, o 65% u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek i o 84% u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Wraz ze zwiększającym się stopniem zaburzenia czynności nerek wystąpiło zwiększenie okresu półtrwania beta platyny w PUF, szczególnie w grupie pacjentów z ciężkim zaburzeniem. Pomimo niewielkiej liczby pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, dane te dotyczą pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i należy wziąć je pod uwagę podczas przepisywania oksaliplatyny pacjentom z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Podczas badań u ssaków oksaliplatyna wykazywała właściwości mutagenne i klastogenne, powodując działanie toksyczne na embriony i płody szczurów. Oksaliplatynę uznaje się za prawdopodobny karcynogen, jednakże nie przeprowadzono badań rakotwórczości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Oksaliplatyna może być podawana jednocześnie z kwasem folinowym (FA) przez łącznik w kształcie litery Y.

- NIE mieszać z produktami leczniczymi lub roztworami o odczynie zasadowym, zwłaszcza z 5-fluorouracylem, roztworami kwasu folinowego zawierającymi trometamol jako substancję

pomocniczą, solami trometamolu innych produktów leczniczych. Produkty lecznicze lub roztwory o odczynie zasadowym mogą niekorzystnie wpływać na stabilność oksaliplatyny (patrz punkt 6.6).

- NIE stosować do odtwarzania ani do rozcieńczania roztworu soli fizjologicznej lub innych roztworów zawierających jony chloru (w tym chlorku wapnia, chlorku potasu lub chlorku sodu).

- NIE stosować sprzętu do wstrzykiwań zawierającego aluminium.

6.3 Okres ważności

Produkt leczniczy w opakowaniu przeznaczonym do sprzedaży: 30 miesięcy.

Rozpuszczony roztwór w oryginalnej fiolce: z mikrobiologicznego i chemicznego punktu widzenia, rozpuszczony roztwór należy natychmiast rozcieńczyć.

Roztwór przygotowany do infuzji: chemiczną i fizyczną stabilność rozpuszczonego roztworu wykazano przez 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

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

Jeśli roztwór nie zostanie podany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania. Czas przechowywania roztworu po rozcieńczeniu nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że odtworzenie postaci pierwotnej lub rozcieńczenie zostało wykonane w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy w opakowaniu przeznaczonym do sprzedaży: brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki o pojemności 30 ml, z bezbarwnego szkła (typ I) z lub bez Onco-Tain, z korkiem z gumy bromobutylowej z aluminiowym uszczelnieniem i z plastikowym wieczkiem typu flip-off, w tekturowym pudełku.

Fiolki o pojemności 50 ml, z bezbarwnego szkła (typu I) z lub bez Onco-Tain, z korkiem z gumy bromobutylowej z aluminiowym uszczelnieniem i z plastikowym wieczkiem typu flip-off, w tekturowym pudełku.

Opakowania: 1 fiołka w pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Instrukcja postępowania

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

Roztwory cytotoksycznych produktów leczniczych do iniekcji muszą być przygotowywane przez personel posiadający wiedzę o stosowanym produkcie leczniczym, w warunkach gwarantujących integralność produktu leczniczego, ochronę środowiska, a w szczególności - ochronę osób mających kontakt z lekiem, zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w szpitalu. Wymaga to wydzielenia specjalnego miejsca, w tym miejscu nie wolno palić tytoniu, jeść ani pić.

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

Należy zachować ostrożność podczas kontaktu z wydzielinami i wymiocinami.

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

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

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

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

Specjalne zalecenia dotyczące podawania leku

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

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

Oksaliplatynę w dawce 85 mg/m^2 pc., podawanej jako wlew dożylny w 250 ml do 500 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy, podaje się w tym samym czasie co wlew dożylny kwasu folinowego (FA) w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy, trwający powyżej 2 godzin do 6 godzin, przy zastosowaniu łącznika w kształcie litery Y, umieszczonego bezpośrednio przed miejscem wlewu. Nie należy mieszać tych obydwu produktów leczniczych w tym samym worku do wlewu dożylnego. Kwas folinowy (FA) nie może zawierać trometamolu jako substancji pomocniczej i należy go rozcieńczyć tylko z użyciem izotonicznego 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy, nie należy natomiast nigdy stosować do rozcieńczania roztworów zasadowych, roztworu chlorku sodowego lub roztworów zawierających chlorki.

Instrukcja stosowania z 5-fluorouracylem (5-FU)

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

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

Dodatkowe informacje dotyczące produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z oksaliplatiną, patrz odpowiednia Charakterystyka Produktu Leczniczego danego wytwórcy.

– NALEŻY STOSOWAĆ WYŁĄCZNIE zalecane rozpuszczalniki (patrz poniżej).

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

Odtworzenie roztworu

Do odtworzenia roztworu należy używać wody do wstrzyknięć lub 5% roztworu glukozy.

– Do fiolki zawierającej 50 mg leku: dodać 10 ml rozpuszczalnika uzyskując stężenie 5 mg oksaliplatiny w 1 ml.

– Do fiolki zawierającej 100 mg leku: dodać 20 ml rozpuszczalnika uzyskując stężenie 5 mg oksaliplatiny w 1 ml.

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

Produkt leczniczy jest przeznaczony do jednorazowego użycia. Każdą nie zużytą część roztworu do infuzji należy zniszczyć.

Rozcieńczanie przed infuzją dożylną

Z fiolki (lub fiolek) należy pobrać potrzebną objętość odtworzonego roztworu i rozcieńczyć w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy tak, by uzyskać stężenie oksaliplatiny od nie mniejszego niż 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml. Zakres stężeń, dla którego wykazano stabilność fizyko-chemiczną oksaliplatiny wynosi od 0,2 mg/ml do 1,3 mg/ml.

Podawać w infuzji dożylniej (patrz punkt 4.2).

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

Produkt leczniczy jest przeznaczony do jednorazowego użycia. Każdą nie zużytą część roztworu do infuzji należy zniszczyć.

Usuwanie pozostałości

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego oraz materiały użyte w trakcie jego rekonstrukcji, rozcieńczania i podawania, muszą być zniszczone zgodnie ze standardowymi procedurami szpitala, dotyczącymi cytotoksycznych produktów leczniczych i z uwzględnieniem aktualnych przepisów w zakresie niszczenia niebezpiecznych odpadów.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Limited,

Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire, CV31 3RW
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 12700

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.02.2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.01.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.01.2017