

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oksaliplatyna medac, 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.

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.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny płyn, niezawierający widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Oksaliplatyna medac jest stosowany w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA)

- w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia zaawansowania (Duke C) po całkowitym usunięciu pierwotnego guza,
- w leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

WYŁĄCZNIE DO LECZENIA DOROSŁYCH

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

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami wynosi 85 mg/m² pc. dożylnie co 2 tygodnie do czasu progresji choroby lub wystąpienia objawów toksyczności uniemożliwiających dalsze leczenie.

Dawkę należy dobierać w zależności od tolerancji produktu leczniczego przez pacjentów (patrz punkt 4.4).

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

Oksaliplatyna jest podawana w infuzji dożylniej trwającej od 2 do 6 godzin. Roztwór do infuzji przygotowuje się w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, aby otrzymać stężenie od 0,2 mg/ml do

spc (PL) Oksaliplatyna medac 5 mg/ml concentrate for solution for infusion

National version: 13.06.2014

0,7 mg/ml. Stężenie 0,7 mg/ml jest największym stężeniem stosowanym w praktyce klinicznej dla dawki oksaliplatyny 85 mg/m² pc.

Oksaliplatyna była stosowana głównie w skojarzeniu ze schematami leczenia opartymi na ciągłej infuzji 5-fluorouracylu. W schemacie dawkowania co dwa tygodnie, 5-fluorouracyl był podawany zarówno w bolusie, jak i ciągłej infuzji dożylniej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Oksaliplatyny nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 5.2).

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, zalecana dawka oksaliplatyny wynosi 85 mg/m² pc. (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W badaniu I fazy prowadzonym u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia, częstość i nasilenie zaburzeń wątroby i dróg żółciowych wydawały się korelować z progresją choroby i wynikami prób czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem leczenia. Podczas badań klinicznych nie modyfikowano dawek oksaliplatyny u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych wątroby.

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Nie ma żadnych wskazań do stosowania Oksaliplatyny medac u dzieci i młodzieży. Nie określono skuteczności oksaliplatyny w monoterapii u dzieci i młodzieży z guzami litymi (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Oksaliplatyna podawana jest w infuzji dożylniej.

Podanie oksaliplatyny nie wymaga wcześniejszego nawodnienia.

Oksaliplatynę rozcieńczoną w objętości od 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy, aby zapewnić stężenie nie mniejsze niż 0,2 mg/ml, należy podawać za pomocą cewnika umieszczonego w żyłę głównej lub żyłę obwodowej w infuzji trwającej od 2 do 6 godzin. Infuzja oksaliplatyny musi zawsze poprzedzać podanie 5-fluorouracylu.

W przypadku wyczerpania należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego.

Oksaliplatynę należy rozcieńczyć przed podaniem. Do rozcieńczenia koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy stosować wyłącznie 5% roztwór glukozy. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Karmienie piersią.
- Zahamowanie czynności szpiku kostnego przed pierwszym cyklem leczenia; wyjściowa liczba neutrofilów < 2 x 10⁹/l i(lub) liczba płytek krwi < 100 x 10⁹/l.
- Obwodowa neuropatia czuciowa z zaburzeniami czynnościowymi przed pierwszym cyklem leczenia.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.) (patrz punkt 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie oksaliplatyny należy ograniczyć do placówek służby zdrowia specjalizujących się w chemioterapii cytotoksycznej i wyłącznie pod kontrolą onkologa mającego odpowiednie przygotowanie.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy uważnie obserwować w zakresie działań niepożądanych i dobierać dawkę zależnie od objawów toksyczności (patrz punkt 5.2).

Reakcje nadwrażliwości

Pacjentom, u których występowały objawy reakcji uczuleniowych na inne produkty zawierające platynę należy zapewnić specjalny nadzór. W przypadku wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznych należy natychmiast przerwać infuzję i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe. Ponowne podawanie oksaliplatyny takim pacjentom jest przeciwwskazane. Zgłaszano reakcje krzyżowe, czasami zakończone zgonem, związane ze stosowaniem wszystkich związków platyny.

W przypadku wynacznienia oksaliplatyny, należy natychmiast przerwać infuzję i wdrożyć standardowe miejscowe leczenie objawowe.

Objawy neurologiczne

Objawy toksyczności neurologicznej oksaliplatyny należy ściśle obserwować, szczególnie jeśli jest podawana w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi powodującymi określone objawy toksyczności neurologicznej. Przed każdym podaniem i okresowo po podaniu należy przeprowadzić badanie neurologiczne.

U pacjentów, u których wystąpi ostre zaburzenie czucia w gardle i krtani (patrz punkt 4.8) podczas infuzji lub w ciągu pierwszych kilku godzin po 2-godzinnej infuzji, następną dawkę oksaliplatyny należy podawać w infuzji trwającej 6 godzin.

Neuropatia obwodowa

Jeśli pojawią się objawy neurologiczne (parestezje, nieprawidłowe odczuwanie bodźców), wysokość następných dawek oksaliplatyny należy uzależnić od czasu trwania i nasilenia tych objawów:

- Jeśli objawy utrzymują się dłużej niż siedem dni i są uciążliwe, kolejną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (choroba z przerzutami) lub do 75 mg/m² pc. (leczenie uzupełniające).
- Jeśli parestezje **bez** zaburzeń czynnościowych utrzymują się do kolejnego cyklu, dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (choroba z przerzutami) lub do 75 mg/m² pc. (leczenie uzupełniające).
- Jeśli parestezje **z** zaburzeniami czynnościowymi utrzymują się do następnego cyklu, należy przerwać podawanie oksaliplatyny.
- Jeśli zmniejszy się nasilenie objawów po przerwaniu leczenia oksaliplatyną, można rozważyć wznowienie leczenia.

Należy poinformować pacjentów o możliwości uporczywych objawów obwodowej neuropatii czuciowej po zakończeniu leczenia. Miejscowe umiarkowane parestezje lub parestezje, które mogą mieć wpływ na aktywność pacjenta mogą utrzymywać się do 3 lat po zakończeniu leczenia uzupełniającego.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (RPLS)

Zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (RPLS, zwanego też PRES) u pacjentów otrzymujących oksaliplatynę w chemioterapii skojarzonej. RPLS jest rzadką, odwracalną, szybko rozwijającą się chorobą neurologiczną, która może obejmować napady drgawkowe,

nadciśnienie tętnicze, ból głowy, stan splątania, ślepotę oraz inne zaburzenia widzenia i neurologiczne (patrz punkt 4.8). Rozpoznanie RPLS należy potwierdzić za pomocą metod obrazowania mózgu, najlepiej rezonansem magnetycznym.

Nudności, wymioty, biegunka, odwodnienie i zmiany hematologiczne

Objawy toksyczności żołądkowo-jelitowej, obejmujące nudności i wymioty, uzasadniają profilaktyczne i(lub) terapeutyczne zastosowanie leków przeciwwymiotnych (patrz punkt 4.8).

Owodnienie, porażenna niedrożność jelit, niedrożność jelit, hipokaliemia, kwasica metaboliczna i zaburzenia czynności nerek mogą być spowodowane ciężką biegunką i (lub) wymiotami, szczególnie w przypadku podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem.

Jeśli wystąpią działania toksyczne na układ krwiotwórczy (liczba neutrofilów $< 1,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek $< 50 \times 10^9/l$), należy wstrzymać podanie kolejnego cyklu leczenia do czasu powrotu wartości hematologicznych do pożądaných wartości. Przed rozpoczęciem leczenia i **przed** każdym kolejnym kursem leczenia należy wykonać morfologię krwi ze rozmazem.

Pacjentów należy odpowiednio poinformować o ryzyku biegunki lub wymiotów, zapalenia błon śluzowych, zapaleniu jamy ustnej i neutropenii po podaniu oksaliplatyny i 5-fluorouracylu, aby mogli natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu podjęcia odpowiedniego leczenia.

Jeśli wystąpi zapalenie błon śluzowych lub zapalenie jamy ustnej z neutropenią lub bez neutropenii, należy odłożyć kolejny kurs leczenia do czasu zmniejszenia zmian zapalnych do stopnia 1. lub niższego i(lub) zwiększenia liczby neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Jeśli podczas leczenia oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (z kwasem folinowym lub bez kwasu folinowego) wystąpią objawy toksyczności związanej z podawaniem 5-fluorouracylu, należy przestrzegać standardowych zasad dotyczących modyfikacji dawki.

Jeśli wystąpi biegunka 4. stopnia (WHO), neutropenia 3. – 4. stopnia (liczba neutrofilów $< 1,0 \times 10^9/l$), trombocytopenia 3. – 4. stopnia (liczba płytek $< 50 \times 10^9/l$), oprócz wymaganego zmniejszenia dawki 5-fluorouracylu, należy zmniejszyć dawkę oksaliplatyny z 85 do 65 mg/m² pc. (choroba z przerzutami) lub do 75 mg/m² pc. (leczenie uzupełniające).

Zaburzenia czynności płuc

W przypadku objawów ze strony układu oddechowego o niewyjaśnionej przyczynie takich jak nieproduktywny kaszel, duszność, rzęzenia lub nacieki płucne widoczne w badaniu radiologicznym należy przerwać podawanie oksaliplatyny aż do przeprowadzenia dodatkowych badań płuc wykluczających śródmiąższową chorobę płuc (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

W przypadku nieprawidłowych wyników prób czynnościowych wątroby lub nadciśnienia wrotnego, które niekoniecznie wynika z przerzutów do wątroby, należy brać pod uwagę bardzo rzadkie przypadki zaburzeń naczyniowych wątroby wywołanych oksaliplatyną.

Ciąża

Informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży podano w punkcie 4.6.

Płodność

W badaniach przedklinicznych obserwowano działania genotoksyczne oksaliplatyny. Dlatego też wskazane jest, aby mężczyźni leczeni oksaliplatyną nie płodzili dzieci podczas leczenia i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia oraz zwrócili się o poradę w sprawie zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia w związku z możliwością nieodwracalnej bezpłodności związanej z leczeniem oksaliplatyną.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów otrzymujących pojedynczą dawkę 85 mg/m² pc. oksaliplatyny bezpośrednio przed podaniem 5-fluorouracylu nie obserwowano żadnej zmiany poziomu narażenia na 5-fluorouracyl. W badaniach *in vitro* nie obserwowano żadnego istotnego wypierania wiązań oksaliplatyny z białkami osocza przez następujące leki: erytromycyna, pochodne kwasu salicylowego, granisetron, paklitaksel i walproinian sodowy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania oksaliplatyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z tym produkt Oksaliplatyna medac nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Stosowanie oksaliplatyny można brać pod uwagę wyłącznie po odpowiednim poinformowaniu pacjentki o zagrożeniu dla płodu i po uzyskaniu zgody pacjentki.

Antykoncepcja mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 4 miesiące po jego zakończeniu.

Mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy oksaliplatyna i jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Produkt leczniczy Oksaliplatyna medac jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Oksaliplatyna może powodować bezpłodność (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Niemniej leczenie oksaliplatyną zwiększa możliwość wystąpienia zawrotów głowy, nudności i wymiotów, a inne objawy neurologiczne, które wpływają na chód i utrzymanie równowagi mogą wpływać w stopniu niewielkim lub umiarkowanym na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Zaburzenia widzenia, w szczególności przemijająca utrata wzroku (odwracalna po przerwaniu leczenia), może wpływać na zdolność pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Dlatego należy ostrzec pacjentów o potencjalnym wpływie takich działań na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występujące działania niepożądane oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (5-FU/FA) obejmują objawy ze strony żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), hematologiczne (neutropenia, trombocytopenia) i neurologiczne (ostra lub spowodowana skumulowaną dawką obwodowa neuropatia czuciowa).

Łącznie te działania niepożądane występowały częściej i były bardziej nasilone w przypadku podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-FU/FA niż w przypadku podawania 5-FU/FA w monoterapii.

Dane dotyczące częstości podane w poniższej tabeli pochodzą z badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z chorobą z przerzutami oraz u chorych otrzymujących leczenie uzupełniające (obejmujących odpowiednio 416 i 1 108 pacjentów w grupach otrzymujących leczenie oksaliplatyną + 5-FU/FA) oraz z obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstości działań niepożądanych wymienione w poniższej tabeli określono za pomocą następujących terminów:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Szczegółowe informacje podano pod tabelą.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze *	- Zakażenie	- Nieżyt nosa - Zakażenie górnych dróg oddechowych - Posocznica neutropeniczna		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	- Niedokrwistość - Neutropenia - Trombocytopenia - Leukopenia - Limfopenia	- Gorączka neutropeniczna		- Trombocytopenia immunologiczna - Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego*	- Uczulenie/reakcja uczuleniowa+			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	- Jadłowstręt - Hiperglikemia - Hipokaliemia - Hipernatremia	- Odwodnienie	- Kwasica metaboliczna	
Zaburzenia psychiczne		- Depresja - Bezsenna	- Nerwowość	
Zaburzenia układu nerwowego*	- Obwodowa neuropatia czuciowa - Zaburzenia czucia - Zaburzenia smaku - Ból głowy	- Zawroty głowy - Zapalenie nerwów ruchowych - Odczyn oponowy		- Dyzartria - Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (RPLS/PRES)** (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka		- Zapalenie spojówek - Zaburzenia widzenia		- Przemijające pogorszenie ostrości widzenia - Zaburzenia pola widzenia - Zapalenie nerwu wzrokowego - Przemijająca utrata

				wzroku, odwracalna po przerwaniu leczenia
Zaburzenia ucha i błędnika			- Ototoksyczność	- Głuchota
Zaburzenia naczyniowe		- Krwotok - Zaczerwienienie twarzy - Zakrzepica żył głębokich - Nadciśnienie		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	- Duszność - Kaszel - Krwawienie z nosa	- Czkawka - Zator płucny		- Śródmiąższowa choroba płuc - Zwłóknienie płuc**
Zaburzenia żołądka i jelit*	- Nudności - Biegunka - Wymioty - Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/Zapalenie błon śluzowych - Ból brzucha - Zaparcie	- Niestrawność - Refluks żołądkowo-przełykowy - Krwotok z przewodu pokarmowego - Krwotok z odbytu	- Niedrożność jelit - Zaparcie	- Zapalenie okrężnicy, w tym biegunka wywołana przez <i>Clostridium difficile</i> - Zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	- Zaburzenia skóry - Łysienie	- Łuszczenie się skóry (tj. zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej) - Wysypka rumieniowata - Wysypka - Nadmierne pocenie się - Zaburzenia paznokci		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	- Ból pleców	- Ból stawów - Ból kości		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		- Krwiomocz - Dyzuria - Nieprawidłowa częstość mikcji		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	- Męczliwość - Gorączka ++ - Astenia - Ból - Reakcja w miejscu wstrzyknięcia +++			
Badania diagnostyczne	- Zwiększona aktywność enzymów	- Zwiększone stężenie kreatyniny we		

	wątrobowych - Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi - Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi - Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi - Zwiększenie masy ciała (leczenie uzupełniające)	krwi - Zmniejszenie masy ciała (choroba z przerzutami)		
--	--	---	--	--

* Patrz szczegółowy punkt poniżej

** Patrz punkt 4.4.

+ Bardzo często uczulenia/reakcje uczuleniowe, pojawiające się głównie w trakcie infuzji, czasami zakończone zgonem. Często reakcje uczuleniowe takie jak wysypka skórna (szczególnie pokrzywka), zapalenie spojówek, nieżyt nosa.

Często reakcje anafilaktyczne i rzekomo anafilaktyczne, w tym skurcz oskrzeli, uczucie bólu w klatce piersiowej, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie i wstrząs anafilaktyczny.

++ Bardzo często gorączka, dreszcze (drżenie), w wyniku zakażenia (z gorączką neutropeniczną lub bez gorączki neutropenicznej) lub prawdopodobnie o podłożu immunologicznym.

+++ Zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmujące miejscowy ból, zaczerwienienie, obrzęk i zakrzepicę. Wynacznienie może również spowodować miejscowy ból i stan zapalny, który może być ciężki i może prowadzić do powikłań, w tym martwicy, szczególnie jeśli oksaliplatyna jest podawana do żyły obwodowej (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość występowania (odsetek pacjentów), według stopnia nasilenia

Oksaliplatyna z 5-FU/FA 85 mg/m ² pc. Co 2 tygodnie	Choroba z przerzutami			Leczenie uzupełniające		
	Wszystkie stopnie	3. stopnia	4. stopnia	Wszystkie stopnie	3. stopnia	4. stopnia
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
Gorączka neutropeniczna	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Posocznica neutropeniczna	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu o częstości nieznaney

Zespół hemolityczno-mocznicowy

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość występowania reakcji uczuleniowych (odsetek pacjentów), według stopnia nasilenia

Oksaliplatyna z 5-FU/FA 85 mg/m ² pc. Co 2 tygodnie	Choroba z przerzutami			Leczenie uzupełniające		
	Wszystkie stopnie	3. stopnia	4. stopnia	Wszystkie stopnie	3. stopnia	4. stopnia
Reakcje uczuleniowe/uczulenia	9,1	1,0	< 1	10,3	2,3	0,6

Zaburzenia układu nerwowego

Działanie toksyczne oksaliplatyny na układ nerwowy jest czynnikiem ograniczającym możliwą do zastosowania dawkę. Obejmuje obwodową neuropatię czuciową charakteryzującą się nieprawidłowym odczuwaniem bodźców i(lub) parestezjami w kończynach z towarzyszącymi im kurczami lub bez kurczy mięśni, często wywoływane są przy narażeniu na niską temperaturę. Objawy te występują u nie więcej niż 95% pacjentów. Czas trwania takich objawów, które zwykle ustępują pomiędzy kursami leczenia, wzrasta wraz z liczbą cykli leczenia.

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

Takie zaburzenia czynnościowe obejmują trudności w wykonywaniu precyzyjnych ruchów i mogą być skutkiem zaburzeń czuciowych. Ryzyko wystąpienia uporczywych objawów w przypadku dawki skumulowanej 850 mg/m² pc. (10 cykli) wynosi w przybliżeniu 10%, natomiast w przypadku dawki skumulowanej 1 020 mg/m² pc. (12 cykli) wynosi 20%.

W większości przypadków neurologiczne objawy podmiotowe i przedmiotowe częściowo lub całkowicie ustępują po przerwaniu leczenia. W leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy po 6 miesiącach po zakończeniu leczenia u 87% pacjentów nie występowały żadne lub występowały łagodne objawy. W obserwacji trwającej do 3 lat u około 3% pacjentów występowały uporczywe miejscowe parestezje o umiarkowanym nasileniu (2,3%) lub parestezje zakłócające wykonywanie codziennych czynności (0,5%).

Zgłaszano ostre objawy nerwowo-czuciowe (patrz punkt 5.3). Pojawiają się w ciągu kilku godzin od podania i często występują po narażeniu na niskie temperatury. Zwykle występują w postaci przemijających parestezji, nieprawidłowego odczuwania bodźców i niedoczulicy. Ostry zespół zaburzeń czucia w gardle i krtani występuje u 1% — 2% pacjentów i charakteryzuje się subiektywnymi odczuciami dysfagii, duszności lub uczuciem duszenia się bez obiektywnych cech niewydolności oddechowej (bez sinicy lub niedotlenienia), skurczu krtani lub oskrzeli (bez świstu krtaniowego lub świstów oddechowych).

Chociaż w takich przypadkach podawano leki przeciwhistaminowe i rozszerzające oskrzela, objawy szybko ustępują nawet bez stosowania leczenia. Wydłużenie czasu infuzji pomaga ograniczyć częstość występowania takiego zespołu (patrz punkt 4.4). Niekiedy obserwowano inne objawy, które obejmowały szczykościsk, skurcze mięśni, mimowolne drżenie mięśni (mioklonie), nieprawidłową koordynację ruchów, nieprawidłowy chód, ataksję (zaburzenia równowagi), uczucie ucisku w gardle lub klatce piersiowej, ucisk, dyskomfort i ból. Ponadto z wyżej wymienionymi objawami mogą wiązać się zaburzenia nerwów czaszkowych lub występują one jako odosobnione objawy takie jak opadanie powiek, podwójne widzenie, bezgłos, dysfonia, chrypka, opisywane jako porażenie strun głosowych, nieprawidłowe odczucia w języku lub dyzartria lub afazja, nerwoból nerwu trójdzielnego, ból twarzy, ból oka, pogorszenie ostrości widzenia, zaburzenia pola widzenia.

Podczas leczenia oksaliplatyną zgłaszano inne objawy neurologiczne takie jak dyzartria, brak głębokich odruchów ścięgniastych i objaw Lhermitte'a. Zgłaszano pojedyncze przypadki zapalenia nerwu wzrokowego.

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu o częstości nieznaney
Drgawki

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość występowania (odsetek pacjentów), według stopnia nasilenia

Oksaliplatyna z 5-FU/FA 85 mg/m ² pc. Co 2 tygodnie	Choroba z przerwutami			Leczenie uzupełniające		
	Wszystkie stopnie	3. stopnia	4. stopnia	Wszystkie stopnie	3. stopnia	4. stopnia
Nudności	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Biegunka	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Wymioty	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5

Zapalenie błon śluzowych/ jamy ustnej	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1
---------------------------------------	------	---	-----	------	-----	-----

Wskazana jest profilaktyka i (lub) leczenie silnymi lekami przeciwwymiotnymi.

Odwodnienie, porażenna niedrożność jelit, niedrożność jelit, hipokaliemia, kwasica metaboliczna i zaburzenia czynności nerek mogą być powodowane przez silną biegunkę i (lub) wymioty, szczególnie w przypadku podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko:

Zespół niedrożności zatok wątrobowych (żylnookluzyjna choroba wątroby) lub objawami chorobowymi związanymi z zaburzeniem wątroby jak płamica wątrobowa, guzkowy przerost regeneracyjny wątroby, włóknienie okołozatokowe. Klinicznymi objawami może być nadciśnienie wrotne i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko:

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

ul. Al. Jerozolimskie 181C

PL - 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Antidotum oksaliplatyny nie jest znane. W przypadku przedawkowania można spodziewać się nasilenia działań niepożądanych. Należy rozpocząć monitorowanie parametrów hematologicznych i leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA 03

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

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

Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działań cytotoksycznych *in vitro* oraz działań przeciwnowotworowych *in vivo* w różnych układach modelowych nowotworów, w tym w modelach

raka okrężnicy i odbytu u ludzi. Ponadto oksaliplatyna wykazuje działanie w warunkach *in vitro* i *in vivo* w różnych modelach opornych na cisplatinę.

Obserwowano synergiczne działanie cytotoksyczne w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, zarówno w warunkach *in vitro* jak i *in vivo*.

Badania mechanizmu działania oksaliplatyny, mimo że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że uwodnione pochodne powstające w następstwie metabolizmu oksaliplatyny, wchodzą w interakcje z DNA, tworząc połączenia krzyżowe, zarówno wewnątrz, jak i pomiędzy łańcuchami DNA. Powoduje to przerwanie syntezy DNA, co wywiera działanie cytotoksyczne i przeciwnowotworowe.

Skuteczności kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

- w leczeniu pierwszego rzutu, w porównawczym randomizowanym badaniu III fazy prowadzonym w dwóch równoległych grupach o numerze EFC2962 z udziałem 420 pacjentów otrzymujących 5-FU/FA w monoterapii (LV5FU2, N = 210) albo oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 210)

- u wcześniej leczonych pacjentów, w badaniu III fazy prowadzonym w trzech grupach o numerze EFC4584 z udziałem 821 pacjentów, u których nie było odpowiedzi na wcześniejsze leczenie irynotekaniem (CPT-11) w skojarzeniu z 5-FU/FA podawano 5-FU/FA w monoterapii (LV5FU2, N = 275), oksaliplatynę w monoterapii (N = 275) lub oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 271).

- w badaniu II fazy o numerze EFC2964, bez grupy kontrolnej, pacjentom, u których nie było odpowiedzi na leczenie 5-FU/FA w monoterapii, podawano oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 57).

W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych o numerze EFC2962 w leczeniu pierwszego rzutu oraz o numerze EFC4584 z udziałem pacjentów, leczonych wcześniej lekami przeciwnowotworowymi, wykazano znacznie wyższy wskaźnik odpowiedzi i wydłużony okres przeżycia bez progresji (ang. *progression free survival*, PFS) oraz wydłużony czas do wystąpienia progresji (ang. *time to progression*, TTP) w porównaniu do leczenia 5-FU/FA w monoterapii. W badaniu o numerze EFC4584 z udziałem pacjentów, u których nie było odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, nie uzyskano statystycznie znamiennej różnicy w medianie ogólnego przeżycia (ang. *overall survival*, OS) pomiędzy grupą otrzymującą oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU/FA a grupą otrzymującą 5-FU/FA w monoterapii.

Wskaźniki odpowiedzi po zastosowaniu schematu FOLFOX4 w porównaniu ze schematem LV5FU2

Odsetek odpowiedzi, % (95% przedział ufności) niezależna ocena radiologiczna, analiza całej populacji ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
<u>Leczenie pierwszego rzutu EFC2962</u>	22 (16 – 27)	49 (42 – 56)	Nie dotyczy
Ocena odpowiedzi co 8 tygodni	Wartość p = 0,0001		
<u>Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584</u> (oporni na CPT-11 + 5-FU/FA)	0,7 (0,0 – 2,7)	11,1 (7,6 – 15,5)	1,1 (0,2 – 3,2)
	Wartość p < 0,0001		

Ocena odpowiedzi co 6 tygodni			
<u>Pacjenci wcześniej leczeni</u> EFC2964 (oporni na 5-FU/FA) Ocena odpowiedzi co 12 tygodni	Nie dotyczy	23 (13 – 36)	Nie dotyczy

Mediana przeżycia bez progresji (ang. *Progression Free Survival*, PFS) i mediana czasu do wystąpienia progresji (ang. *Time to Progression*, TTP) po zastosowaniu schematu FOLFOX4 w porównaniu ze schematem LV5FU2

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

Mediana ogólnego przeżycia (ang. *Overall Survival*, OS) po zastosowaniu schematu FOLFOX4 w porównaniu ze schematem LV5FU2

Mediana ogólnego przeżycia (w miesiącach) (95% przedział ufności) analiza populacji ITT	LV5FU2	FOLFOX 4	Oksaliplatyna w monoterapii
<u>Leczenie pierwszego rzutu</u> EFC2962	14,7 (13,0 – 18,2)	16,2 (14,7 – 18,2)	Nie dotyczy
	Wartość p (log-rank) = 0,12		
<u>Pacjenci wcześniej leczeni</u> EFC4584 (oporni na CPT-11 + 5-	8,8 (7,3 – 9,3)	9,9 (9,1 – 10,5)	8,1 (7,2 – 8,7)
	Wartość p (log-rank) = 0,09		

FU/FA)			
<u>Pacjenci wcześniej leczeni</u> EFC2964 (oporni na 5-FU/FA)	Nie dotyczy	10,8 (9,3 – 12,8)	Nie dotyczy

Wśród wcześniej leczonych pacjentów (EFC4584), z objawami na początku leczenia, stwierdzono większy odsetek pacjentów, u których odnotowano znaczącą poprawę dotyczącą objawów związanych z chorobą po zastosowaniu leczenia oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU/FA w porównaniu z pacjentami, którym podawano 5-FU/FA w monoterapii (27,7% w porównaniu do 14,6%, $p = 0,0033$). Wśród pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni (EFC2962), nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy dwoma grupami biorąc pod uwagę kryteria oceny jakości życia. Niemniej jednak, oceny jakości życia w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia i bólu były na ogół lepsze w grupie kontrolnej, natomiast gorsze w odniesieniu do nudności i wymiotów w grupie otrzymującej oksaliplatynę. W leczeniu uzupełniającym, w porównawczym badaniu MOSAIC III fazy (EFC3313) randomizowano 2246 pacjentów (899 ze stadium II/Duke B2 i 1347 pacjentów ze stadium III/Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego okrężnicy do grupy leczenia 5-FU/FA w monoterapii (LV5FU2, $N = 1123$, B2/C = 448/675) lub oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, $N = 1123$, B2/C = 451/672).

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

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

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

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

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

Stadium zaawansowania choroby pacjenta	Stadium II (Duke B2)		Stadium III (Duke C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Odsetek przeżycia 3-letniego bez objawów	84,3 (80,9 – 87,7)	87,4 (84,3 – 90,5)	65,8 (62,2 – 69,5)	72,8 (69,4 – 76,2)

choroby (95% przedział ufności)				
Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności)	0,79 (0,57 – 1,09)		0,75 (0,62 – 0,90)	
Test log-rank	P = 0,151		P = 0,002	

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

Ogólne przeżycie (analiza populacji ITT)

W analizie przeżycia 3-letniego bez objawów choroby, co stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu klinicznym MOSAIC, stwierdzono, że 85,1% pacjentów pozostawało przy życiu w grupie pacjentów leczonych schematem FOLFOX4 w porównaniu do 83,8% w grupie LV5FU2. Oznacza to ogólne zmniejszenie ryzyka zgonu o 10% na korzyść schematu FOLFOX4. Różnica nie była jednak statystycznie znamienne (współczynnik ryzyka = 0,90). Wskaźniki w grupach przyjmujących schematy FOLFOX4 oraz LV5FU2 wyniosły odpowiednio: 92,2% w porównaniu do 92,4% w podgrupie ze stadium II (Duke B2) (współczynnik ryzyka = 1,01) oraz 80,4% w porównaniu z 78,1% w podgrupie ze stadium III (Duke C) (współczynnik ryzyka = 0,87).

Dzieci i młodzież

Oksaliplatynę w monoterapii w populacji dzieci i młodzieży oceniono 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 stosowanej w monoterapii w populacji dzieci i młodzieży nie została ustalona. Oba badania II fazy zostały wstrzymane z powodu braku reakcji guza na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie określono właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych. Właściwości farmakokinetyczne platyny podlegającej ultrafiltracji, stanowiącej mieszaninę wszystkich rodzajów niezwiązanej, czynnej i nieaktywnej platyny, po trwającej dwie godziny infuzji oksaliplatyny w dawce 130 mg/m² pc., co trzy tygodnie przez 1 do 5 cykli oraz oksaliplatyny w dawce 85 mg/m² pc., podawanej co dwa tygodnie przez 1 do 3 cykli są następujące:

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} (µg/ml)	AUC₀₋₄₈ (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 pc.								
średnie	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
odchylenie standardowe	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m² pc.								
średnie	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
odchylenie standardowe	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Średnie wartości AUC_{0-48} i wartości C_{max} określano w 3. cyklu (85 mg/m² pc.) lub w cyklu 5. (130 mg/m² pc.).

Średnie wartości AUC, V_{ss} i CL określano w 1. cyklu.

Wartości C_{max} , AUC, AUC_{0-48} , V_{ss} i CL określano w analizie niekompartmentowej.

Wartości $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$ i $t_{1/2\gamma}$ określano w analizie kompartmentowej (połączenie cykli 1-3).

Dystrybucja

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

Metabolizm

Uważa się, że metabolizm *in vitro* jest wynikiem rozkładu bez udziału enzymów i nie ma dowodów na to, że układ cytochromu P450 uczestniczy w metabolizmie pierścienia diaminocykloheksanu (DACH). Oksaliplatyna podlega w znacznym stopniu metabolizmowi w organizmie pacjenta i po zakończeniu trwającej dwie godziny infuzji nie stwierdzano produktu leczniczego w postaci niezmienionej w ultrafiltracie osocza krwi. W krążeniu układowym, w późniejszym czasie po podaniu produktu leczniczego, wykryto kilka cytotoksycznych produktów metabolizmu, w tym monochloro-, dichloro- i diwodziano-diaminocykloheksanowe (DACH) pochodne platyny oraz kilka nieaktywnych związków sprzężonych.

Platyna wydalana jest przede wszystkim w moczu, z klirensiem nerkowym, głównie w okresie 48 godzin po podaniu produktu leczniczego. Po 5 dobach około 54% całkowitej dawki było odzyskiwane z moczu i <3% z kału.

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ niewydolności nerek na dystrybucję oksaliplatyny badano u pacjentów z różnym stopniem wydolności nerek. Oksaliplatynę podawano w dawce 85 mg/m² pc. pacjentom z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny > 80 ml/min, N = 12), pacjentom z łagodną 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 pc. (klirens kreatyniny < 30 ml/min, N = 5). Mediana czasu narażenia na lek wyniosła odpowiednio 9, 4, 6 i 3 cykle, a dane farmakokinetyczne z cyklu 1 uzyskano odpowiednio od 11, 13, 10 i 4 pacjentów.

Zaobserwowano wzrost wartości AUC oraz AUC/dawka w ultrafiltracie osocza oraz zmniejszenie wartości klirensu całkowitego i nerkowego (CL) i objętości dystrybucji w stanie równowagi (V_{ss}) wraz ze zwiększeniem zaburzeń czynności nerek zwłaszcza w (małej) grupie pacjentów z ciężką niewydolnością nerek: wartości uzyskane w analizie metodą punktowego oszacowania (90% przedział ufności) ocenionych średnich stosunków stanu nerek w porównaniu do prawidłowej czynności nerek dla wartości AUC/dawka wyniosły 1,36 (1,08; 1,71), 2,34 (1,82; 3,01) i 4,81 (3,49; 6,64) odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek.

Eliminacja oksaliplatyny jest istotnie powiązana z klirensiem 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 był więc niższy o 26%, 57% i 79% odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W testach na komórkach ssaków stwierdzono, że oksaliplatyna ma działanie mutagenne i klastogenne, a w badaniach na szczurach stwierdzono toksyczne działanie na zarodek i płód. Uważa się, że oksaliplatyna prawdopodobnie ma działanie rakotwórcze, chociaż nie przeprowadzono badań oceniających działanie rakotwórcze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

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

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy, wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 48 godzin podczas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C i przez 6 godzin podczas przechowywania w temperaturze +25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji powinien zostać użyty natychmiast. Jeśli roztwór nie został podany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okresy oraz warunki przechowywania roztworu przed zastosowaniem, które zwykle nie powinny przekraczać 24 godzin w temp. od 2°C do 8°C, jeśli rozcieńczenie nie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła bezbarwnego (typu I) zawierające 10 ml, 20 ml i 40 ml z gumy chlorobutylo-izopernowej pokrytej politetrafluoroetylenem i aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off*.

Wielkości opakowań:

Opakowania zawierające 1 fiolkę zawierającą 10 ml, 20 ml lub 40 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

Instrukcja przygotowania produktu

Przygotowanie tego produktu cytotoksycznego przez pielęgniarkę lub fachowy personel medyczny wymaga zachowania szczególnych środków ostrożności w celu zapewnienia bezpieczeństwa przygotowującemu i jego otoczeniu.

Przygotowanie roztworów leków cytotoksycznych do wstrzykiwań musi być przeprowadzone przez przeszkolony personel specjalistyczny posiadający wiedzę w zakresie stosowanych produktów leczniczych, w warunkach, które gwarantują integralność produktu leczniczego, ochronę środowiska, a w szczególności ochronę personelu przygotowującego produkt leczniczy, zgodnie z zasadami szpitala. Przygotowanie produktu leczniczego może odbywać się wyłącznie w pomieszczeniu przeznaczonym do tego celu. Palenie, jedzenie lub picie w tym miejscu jest zabronione. Personel przygotowujący leki cytotoksyczne musi być zaopatrzony w odpowiednie środki ochrony osobistej, w szczególności w fartuchy z długimi rękawami, maski ochronne, ochronne nakrycia głowy, okulary ochronne, jałowe rękawiczki jednorazowego użytku, odpowiednie okrycia ochronne w obszarze roboczym, pojemniki i worki na odpady. Należy zachować ostrożność podczas usuwania wydzielin i wymiocin.

Kobiety w ciąży należy ostrzec, aby unikały kontaktu z lekami cytotoksycznymi. Uszkodzone opakowania należy traktować przy zachowaniu takiej samej ostrożności, jak zanieczyszczone odpady. Zanieczyszczone odpady należy spalić po umieszczeniu ich w odpowiednio oznakowanych, sztywnych pojemnikach. Patrz poniżej punkt „Usuwanie pozostałości”.

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

Specjalne środki ostrożności podczas podawania

- NIE używać sprzętu do wstrzykiwań, który zawiera aluminium.
- NIE podawać nierozcieńczonych roztworów.

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

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

Oksaliplatynę w dawce 85 mg/m² pc. podawanej w infuzji dożylniej w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy podaje się w tym samym czasie co infuzję dożylną kwasu folinowego w 5% roztworze glukozy, przez 2 do 6 godzin, przy zastosowaniu łącznika w kształcie litery Y, umieszczonego bezpośrednio przed miejscem infuzji. Nie należy mieszać obu tych produktów leczniczych w tym samym worku infuzyjnym. Kwas folinowy nie może zawierać trometamolu jako substancji pomocniczej i musi być rozcieńczany tylko za pomocą izotonicznego 5% roztworu glukozy. Nigdy nie stosować do rozcieńczania roztworów zasadowych, roztworu chlorku sodu ani roztworów zawierających chlorki.

Instrukcja dotycząca stosowania z 5-fluorouracyłem

Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed fluoropirymidynami — np. 5-fluorouracyłem.

Po podaniu oksaliplatyny zestaw do infuzji należy przepłukać, a następnie podać 5-fluorouracyl. W celu uzyskania dodatkowych informacji o produktach leczniczych stosowanych jednocześnie z oksaliplatyną, patrz odpowiednie punkty Charakterystyki Produktu Leczniczego wytwórcy.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przed użyciem należy obejrzeć roztwór. Stosować wyłącznie przejrzyste roztwory, nie zawierające cząstek.

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do jednorazowego stosowania. Wszelkie niewykorzystane resztki koncentratu należy usunąć (patrz punkt "Usuwanie").

Rozcieńczanie przed infuzją

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

Podawać w infuzji dożylniej.

Po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 48 godzin podczas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C i przez 6 godzin podczas przechowywania w temperaturze +25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji powinien zostać użyty natychmiast. Jeśli roztwór nie został podany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okresy oraz warunki przechowywania roztworu przed zastosowaniem, które zwykle nie powinny przekraczać 24 godzin w temp. od 2°C do 8°C, jeśli rozcieńczenie nie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Przed użyciem należy obejrzeć roztwór. Stosować wyłącznie przejrzyste roztwory, nie zawierające cząstek.

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do jednorazowego stosowania. Niewykorzystane resztki roztworu do infuzji należy usunąć.

NIGDY nie używać do rozcieńczania roztworu chlorku sodu lub roztworów zawierających chlorki.

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

Infuzja

Podanie oksaliplatyny nie wymaga wcześniejszego nawodnienia.

Oksaliplatynę rozcieńczoną w objętości od 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy, aby zapewnić stężenie nie mniejsze niż 0,2 mg/ml, należy podawać za pomocą cewnika umieszczonego w żyłę obwodowej lub żyłę centralnej, w infuzji trwającej od 2 do 6 godzin. Jeśli oksaliplatyna podawana jest wraz z 5-fluorouracylem, infuzja oksaliplatyny musi nastąpić przed podaniem 5-fluorouracylu.

Usuwanie

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstrasse 6
22880 Wedel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO