

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxaliplatin CSC, 5 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Po odtworzeniu 1 ml roztworu zawiera 5 mg oksaliplatyny.

Fiolka 50 mg: każda fiolka zawiera 50 mg oksaliplatyny.

Fiolka 100 mg: każda fiolka zawiera 100 mg oksaliplatyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek o barwie białej lub prawie białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

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

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

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

DO STOSOWANIA WYŁĄCZNIE U DOROSŁYCH

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy wynosi 85 mg/m² powierzchni ciała (pc.) dożylnie, powtarzana co dwa tygodnie, przez 12 cykli (6 miesięcy).

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami wynosi 85 mg/m² pc. dożylnie, powtarzana co 2 tygodnie do czasu progresji choroby lub toksyczności nie do przyjęcia.

Dawkę należy dostosować w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta (patrz punkt 4.4).

Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropirymidynowymi, tj. 5-fluorouracylem (5-FU).

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

Oksaliplatyna była stosowana głównie w schematach zawierających 5- fluorouracyl (5-FU), podawany w ciągłym wlewie dożylnym. W schematach stosowanych co dwa tygodnie, oksaliplatynę

łączono z 5-fluorouracylem (5 FU), podawanym zarówno w bolusie, jak i w ciągłym wlewie dożylnym.

Szczególne grupy pacjentów:

- *Zaburzenia czynności nerek:*
Oksaliplatinę nie wolno stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.3 i 5.2.). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek można rozpocząć leczenie z zastosowaniem zwykle zalecanej dawki 85 mg/ m² pc. (patrz punkt 4.4 i 5.2).
- *Zaburzenia czynności wątroby:*
W badaniu I fazy, z udziałem pacjentów z różnego stopnia zaburzeniami czynności wątroby, okazało się, że stopień ciężkości i częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych były związane z progresją choroby i stopniem pogorszenia wyników testów czynnościowych wątroby na początku leczenia. W trakcie badań klinicznych u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynnościowych wątroby nie dostosowywano specjalnie dawki leku.
- *Pacjenci w podeszłym wieku:*
U pacjentów w wieku powyżej 65 lat, u których zastosowano oksaliplatinę w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z 5-fluorouracylem, nie zaobserwowano zwiększonej częstości występowania ciężkiego działania toksycznego. Oznacza to, że nie ma potrzeby szczególnego dostosowywania dawki u pacjentów w wieku podeszłym.
- *Dzieci:*
Brak wskazań do stosowania oksaliplatinę u dzieci. Skuteczność oksaliplatinę w monoterapii w populacjach pediatrycznych z guzami litymi nie została ustalona (patrz punkt 5.1.)

Sposób podawania

Oksaliplatinę podaje się w postaci infuzji dożylnej.

Podawanie oksaliplatinę nie wymaga dodatkowego nawodnienia pacjenta.

Oksaliplatinę należy podawać rozcieńczoną w 250 ml do 500 ml roztworu 5% glukozy, do uzyskania stężenia nie mniejszego niż 0,2 mg/ml, w trwającej od 2 do 6 godzin infuzji dożylnej, do żyły głównej lub obwodowej. Wlew oksaliplatinę należy podawać zawsze przed podaniem 5-fluorouracylu.

W przypadku wynaczynienia, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego.

Instrukcja stosowania:

Przed użyciem produkt zawierający oksaliplatinę należy odtworzyć i dodatkowo rozcieńczyć. Instrukcja dotycząca odtworzenia i rozcieńczenia produktu leczniczego przed użyciem zawarta jest w punkcie 6.6.

4.3. Przeciwwskazania

Oksaliplatinę jest przeciwwskazana:

- u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na oksaliplatinę lub substancję pomocniczą;
- w okresie karmienia piersią;

- u pacjentów, u których przed pierwszym cyklem leczenia wystąpiły objawy zahamowania czynności szpiku kostnego, liczba neutrofilów wynosi $< 2 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 100 \times 10^9/l$;
- u pacjentów z obwodową neuropatią czuciową z zaburzeniem czynnościowym przed pierwszym cyklem leczenia;
- u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) (patrz punkt 5.2.).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Oksaliplatynę należy stosować wyłącznie w wyspecjalizowanych oddziałach onkologicznych i powinna ona być podawana pod nadzorem doświadczonego lekarza onkologa.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek powinni być ściśle monitorowani czy nie występują u nich działania niepożądane i dostosować dawkę odpowiednio do działania toksycznego (patrz punkt 5.2.)

Reakcje nadwrażliwości

Należy zapewnić szczególny nadzór pacjentom z objawami alergii na inne produkty zawierające platynę w wywiadzie. W przypadku wystąpienia objawów reakcji anafilaktycznej, należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe. U tych pacjentów ponowne podanie oksaliplatyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Obserwowano krzyżowe reakcje alergiczne, czasami kończące się zgonem, podczas stosowania wszystkich związków platyny.

W razie wynaczynienia roztworu oksaliplatyny, należy natychmiast przerwać wykonywanie infuzji i rozpocząć zwykle stosowane miejscowe leczenie objawowe.

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

Przypadki zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS znany również jako PRES, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) odnotowano u pacjentów otrzymujących oksaliplatynę w chemioterapii skojarzonej. RPLS jest rzadkim, odwracalnym, szybko rozwijającą się stanem neurologicznym, który może obejmować drgawki, nadciśnienie tętnicze, bóle głowy, splątanie, utratę wzroku i inne zaburzenia widzenia oraz zaburzenia neurologiczne (patrz punkt 4.8).

Rozpoznanie RPLS stwierdza się poprzez obrazowania mózgu (rezonans magnetyczny), najlepiej MRI (ang. Magnetic Resonance Imaging).

Objawy neurologiczne

Należy ściśle monitorować neurotoksyczne działanie oksaliplatyny, szczególnie w przypadku jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych, wykazujących swoiste działanie toksyczne na układ nerwowy. Należy przeprowadzić badanie neurologiczne każdorazowo przed podaniem kolejnej dawki leku oraz okresowo po jej podaniu.

Pacjentom, u których podczas 2-godzinnej infuzji lub kilka godzin po jej zakończeniu wystąpiły ostre zaburzenia czucia w gardle i krtani (patrz punkt 4.8), kolejną dawkę oksaliplatyny należy podać w infuzji trwającej przez 6 godzin.

Neuropatia obwodowa

W razie wystąpienia objawów ze strony układu nerwowego (parestezja, zaburzenia czucia), należy dostosować dawkę oksaliplatyny z uwzględnieniem czasu trwania i nasilenia tych objawów przestrzegając następujących zaleceń:

- Jeśli objawy utrzymują się dłużej niż siedem dni i są uciążliwe, należy zmniejszyć kolejną dawkę oksaliplatyny z 85 do 65 mg/m² pc. (w leczeniu raka z przerzutami) lub podać dawkę wynoszącą 75 mg/m² pc. (w leczeniu uzupełniającym).
- W przypadku, gdy parestezja bez zaburzenia czynnościowego utrzymuje się do następnego cyklu leczenia, kolejną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (w leczeniu raka z przerzutami) lub podać dawkę wynoszącą 75 mg/m² pc. (w leczeniu uzupełniającym).
- W przypadku, gdy parestezja z zaburzeniem czynnościowym utrzymuje się do następnego cyklu leczenia, należy przerwać podawanie oksaliplatyny.
- Jeśli objawy te ustąpią po przerwaniu leczenia oksaliplatyną, można rozważyć wznowienie leczenia.

Pacjentów należy poinformować o możliwości utrzymywania się objawów obwodowej neuropatii czuciowej po zakończeniu leczenia. Miejscowe umiarkowane parestezje lub parestezje, które niekiedy wpływają na aktywność czynnościową, mogą utrzymywać się nawet do trzech lat po zaprzestaniu leczenia uzupełniającego.

Nudności, wymioty, biegunka, odwodnienie i zmiany hematologiczne

Działanie toksyczne na układ żołądkowo-jelitowy, objawiające się nudnościami i wymiotami, wymaga profilaktycznego i (lub) terapeutycznego podawania leków przeciwwymiotnych (patrz punkt 4.8.).

Ciężka biegunka lub wymioty, w szczególności, gdy oksaliplatyna podawana jest w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, mogą być przyczyną odwodnienia, porażennej niedrożności jelit, innego rodzaju niedrożności jelit, niedoboru potasu we krwi, kwasicy metabolicznej i zaburzenia czynności nerek.

Jeżeli wystąpią objawy toksycznego działania na krew i układ krwiotwórczy (liczba neutrofilów < 1,5x10⁹/l lub liczba płytek krwi < 50x10⁹/l), należy opóźnić zastosowanie kolejnego cyklu leczenia do czasu, gdy parametry hematologiczne powrócą do wartości, które można uznać za odpowiednie. Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego oraz przed każdym kolejnym cyklem leczenia należy wykonać pełne badanie morfologii krwi z rozmazem.

Pacjentów należy odpowiednio poinformować o ryzyku wystąpienia biegunki/wymiotów, zapalenia błon śluzowych/zapalenia jamy ustnej oraz neutropenii po podaniu oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem tak, aby mogli oni natychmiast zgłosić się do lekarza prowadzącego w celu otrzymania właściwego leczenia.

W przypadku wystąpienia zapalenia błon śluzowych/zapalenia jamy ustnej z neutropenią lub bez, należy opóźnić podanie kolejnego cyklu leczenia, do częściowego ustąpienia objawów zapalenia błon śluzowych/zapalenia jamy ustnej do stopnia 1 lub poniżej i (lub) do czasu, gdy liczba neutrofilów wyniesie $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Podczas podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (z kwasem folinowym lub bez), należy zastosować zwykle zasady dostosowania dawki w zależności od objawów toksycznego działania 5-fluorouracylu.

W przypadku wystąpienia biegunki stopnia 4., neutropenii stopnia 3. do 4. (liczba neutrofilów < 1,0x10⁹/l) lub małopłytkowości stopnia 3. do 4. (liczba płytek krwi < 50x10⁹/l), należy zmniejszyć dawkę oksaliplatyny z 85 do 65 mg/m² pc. (w leczeniu raka z przerzutami) lub zastosować dawkę 75 mg/m² pc. (w leczeniu uzupełniającym), dodatkowo do wymaganego zmniejszenia dawki 5-fluorouracylu.

Układ oddechowy

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

Wątroba

W razie nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby lub nadciśnienia wrotnego, które ewidentnie nie jest zależne od przerzutów w wątrobie, należy rozważyć bardzo rzadko występujące zaburzenia naczyń wątrobowych wywołane przez produkt leczniczy.

Ciąża

Stosowanie u kobiet w ciąży, patrz punkt 4.6.

Płodność

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

W badaniach nieklinicznych z oksaliplatyną zaobserwowano działanie genotoksyczne. Dlatego zaleca się, aby mężczyźni leczeni oksaliplatyną nie planowali mieć dzieci podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Powinni też rozważyć możliwość zasięgnięcia porady dotyczącej przechowywania nasienia zebranego przed leczeniem, z uwagi na to, że oksaliplatyna może wpływać na płodność w sposób nieodwracalny.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

W badaniach *in vitro* nie zaobserwowano znamienego wypierania oksaliplatyny z wiązań z białkami osocza po podaniu następujących produktów: erytromycyna, salicylany, granisetron, paklitaksel i walproinian sodowy.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach zaobserwowano toksyczne działanie na reprodukcję. Dlatego u kobiet w ciąży oraz kobiet w wieku rozrodczym, u których istnieje możliwość zajścia w ciążę, a które nie stosują środków antykoncepcyjnych, nie zaleca się stosowania oksaliplatyny.

Podanie oksaliplatyny należy rozważyć wyłącznie po odpowiednim przedstawieniu pacjentce ryzyka dla płodu i za zgodą pacjentki.

Należy stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży podczas leczenia i przez 4 miesiące po zakończeniu leczenia u kobiet i przez 6 miesięcy u mężczyzn.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wydzielania oksaliplatyny do mleka kobiecego. W okresie podawania oksaliplatyny przeciwwskazane jest karmienie piersią.

Oksaliplatyna może mieć niekorzystny wpływ na płodność (patrz punkt 4.4).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów

i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Niemniej jednak, podczas leczenia oksaliplatyną zwiększa się ryzyko wystąpienia zawrotów głowy, nudności i wymiotów, a także innych objawów neurologicznych, które wpływają na chód oraz zachowanie równowagi i mogą prowadzić do słabego lub umiarkowanego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Zaburzenia widzenia, w szczególności przemijająca utrata wzroku (odwracalne po zaprzestaniu leczenia), mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Pacjent powinien zostać ostrzeżony o potencjalnym wpływie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (5-FU/FA) były zaburzenia ze strony żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia ze strony krwi i układu krwiotwórczego (neutropenia, małopłytkowość) oraz zaburzenia ze strony układu nerwowego (ostra i zależna od kumulacji dawki obwodowa neuropatia czuciowa). Ogólnie te działania niepożądane występowały częściej i z większym nasileniem podczas podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-FU/FA niż podczas stosowania jedynie 5-FU/FA.

Dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych, przedstawione w tabeli poniżej, pochodzą z badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych na raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami oraz pacjentów poddanych leczeniu uzupełniającemu raka okrężnicy (w tym 416 pacjentów oraz 1108 pacjentów, odpowiednio w grupach otrzymujących oksaliplatynę + 5-FU/FA) oraz z doniesień zebranych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w tabeli opisano 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dodatkowe szczegóły przedstawiono pod tabelą.

Tabela 1: Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	<u>Bardzo często</u> ($\geq 1/10$)	<u>Często</u> ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<u>Niezbyt często</u> ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	<u>Rzadko</u> ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	- zakażenie	- zapalenie błony śluzowej nosa - zakażenie górnych dróg oddechowych - posocznica z neutropenią		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	- niedokrwistość - neutropenia - małopłytkowość - leukopenia - limfopenia*	-gorączka neutropeniczna		- małopłytkowość immunologiczna - niedokrwistość hemolityczna

Zaburzenia układu immunologicznego*	- alergia/reakcje alergiczne ¹			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	- anoreksja - hiperglikemia - hipokaliemia - hipernatremia	- odwodnienie	- kwasica metaboliczna	
Zaburzenia psychiczne		- depresja - bezsenność	- nerwowość	
Zaburzenia układu nerwowego*	- obwodowa neuropatia czuciowa - zaburzenia czucia - zaburzenia smaku - ból głowy	- zawroty głowy - zapalenie nerwów ruchowych - odczyn oponowy		- dyzartria - (RPLS, znane również jako PRES)** (patrz punkt 4.4.)
Zaburzenia oka		- zapalenie spojówek - zaburzenia widzenia		- przemijające pogorszenie się ostrości wzroku - zaburzenia pola widzenia - zapalenie nerwu wzrokowego - tymczasowa utrata wzroku (odwracalna po zaprzestaniu leczenia)
Zaburzenia ucha i błędnika			- ototoksyczność	- głuchota
Zaburzenia naczyniowe		- krwotok - nagłe zaczerwienienie twarzy - zakrzepica żył głębokich - nadciśnienie		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	- duszność - kaszel - krwawienie z nosa	- czkawka - zatorowość płucna		- śródmiąższowa choroba płuc, niekiedy prowadząca do zgonu - zwłóknienie płuc**
Zaburzenia żołądka i jelit*	- nudności - biegunka - wymioty - zapalenie jamy ustnej/ zapalenie błon śluzowych - ból brzucha - zaparcie	- niestrawność - refluks żołądkowo-przełykowy - krwawienie z odbytnicy - krwawienie z układu pokarmowego	- niedrożność jelit - zwężenie jelit	- zapalenie okrężnicy, w tym biegunka wywołana przez <i>Clostridium difficile</i> - zapalenie trzustki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	- zaburzenia skóry - łysienie	- złuszczenie się skóry (tj. zespół dłoniowo-podeszwowy) - wysypka rumieniowata - wysypka - nadmierne pocenie się - zmiany w obrębie paznokci		
Zaburzenia Mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej	- ból pleców	- ból stawów - ból kości		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		- bolesne, utrudnione oddawanie moczu - zaburzenia częstości oddawania moczu - krwimocz		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	- uczucie zmęczenia - gorączka ² - osłabienie - ból - reakcja w miejscu wstrzyknięcia ³			
Badania diagnostyczne	- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych - zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi - zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi - zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi - zwiększenie masy ciała (w leczeniu uzupełniającym)	- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi - zmniejszenie masy ciała (w leczeniu raka z przerzutami)		

* Patrz opis szczegółowy poniżej

** Patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”

¹ Bardzo często reakcje uczuleniowe, występujące głównie w trakcie infuzji, niekiedy kończące się zgonem (częste reakcje alergiczne takie jak wysypka skórna (szczególnie pokrzywka)), zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej nosa.

Częste reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, w tym skurcz oskrzeli, uczucie bólu w klatce piersiowej, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie, uczucie bólu w klatce piersiowej i wstrząs anafilaktyczny.

² Bardzo często gorączka, dreszcze (drżenia), będące wynikiem zakażenia (z neutropenią lub bez) lub ewentualnie mechanizmu immunologicznego.

³ Zgłaszano reakcje w miejscu podania, w tym ból miejscowy, zaczerwienienie, obrzęk i zakrzepicę. Wynaczynienie może również prowadzić do miejscowego bólu i zapalenia, które może być ciężkie i prowadzić do powikłań, w tym martwicy, szczególnie po podaniu oksaliplatyny w postaci infuzji dożylniej do żyły obwodowej (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko (< 1/10 000):

Zespół niedrożności zatok naczyniowych wątroby, znany także jako choroba choroba okluzyjna żylnych naczyń wątrobowych (z ang. VOD – veno-occlusive disease) lub objawy patologiczne związane z takimi zaburzeniami wątroby, w tym plamica wątrobowa, regeneracyjny przerost guzkowy i zwłóknienie okołozatokowe. Objawami klinicznymi mogą być nadciśnienie wrotne i (lub) zwiększona aktywności aminotransferaz.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko (< 1/10 000):

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Tabela 2: Częstość występowania według pacjentów (%), według stopnia nasilenia

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

Objawy obserwowane po dopuszczeniu leku do obrotu o nieznaną częstość

Zespół hemolityczno-mocznicowy

Zaburzenia żołądka i jelit:

Tabela 3: Częstość występowania według pacjentów (%), według stopnia nasilenia

Oksaliplatyna/5 FU/FA 85 mg/m ² pc., co dwa tygodnie	Leczenie raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami			Leczenie uzupełniające raka okrężnicy		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4

Nudności	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Biegunka	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Wymioty	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Zapalenie błon śluzowych/zapalenie jamy ustnej	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Wskazane jest podawanie profilaktyczne i (lub) terapeutyczne silnie działających leków przeciwwymiotnych.

Odwodnienie, niedrożność jelita porażenna, niedrożność jelit mechaniczna, hipokaliemia, kwasica metaboliczna oraz zaburzenia czynności nerek mogą być spowodowane przez ciężką biegunkę i (lub) ciężkie wymioty, zwłaszcza w leczeniu skojarzonym oksaliplatyną z 5-fluorouracylem (patrz punkt 4.4).

Układ nerwowy:

Działanie toksyczne oksaliplatyny na układ nerwowy jest czynnikiem ograniczającym dawkę.

Działanie to obejmuje czuciową neuropatię obwodową, która charakteryzuje się zaburzeniami czucia i (lub) parestezją kończyn z występowaniem skurczów mięśni lub bez, często wyzwalanymi przez zimno.

Powyższe objawy występują u nie więcej niż 95% leczonych pacjentów. Okres występowania tych objawów, które zazwyczaj ustępują pomiędzy cyklami leczenia, wydłuża się wraz ze wzrostem liczby cykli leczenia.

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

Zaburzenie czynnościowe obejmuje trudności przy wykonywaniu precyzyjnych ruchów i jest prawdopodobnym skutkiem upośledzenia czucia. Ryzyko wystąpienia utrzymujących się objawów po podaniu dawki skumulowanej 850 mg/m² pc. (10 cykli leczenia) wynosi około 10%, a po podaniu dawki skumulowanej 1020 mg/m² pc. (12 cykli leczenia) wynosi 20%.

W większości przypadków, po przerwaniu leczenia neurologiczne objawy podmiotowe i przedmiotowe ulegają złagodzeniu lub całkowicie ustępują. Po sześciu miesiącach po zakończeniu leczenia u 87% pacjentów, u których zastosowano leczenie uzupełniające raka okrężnicy, nie stwierdzono występowania objawów lub były one łagodne. Nawet do trzech lat po zaprzestaniu leczenia u około 3% pacjentów występowały utrzymujące się miejscowe parestezje o umiarkowanym nasileniu (2,3%) lub parestezje, które mogą zakłócać aktywność czynnościową pacjenta (0,5%).

Zgłaszano przypadki występowania ostrych objawów zaburzeń czucia (patrz punkt 5.3). Pojawiają się one w okresie kilku godzin od podania produktu leczniczego i często występują, gdy pacjent jest narażony na zimno. Zazwyczaj występują w postaci przemijających parestezji, zaburzeń czucia i niedoczulicy. Ostry zespół zaburzeń czucia w gardle i krtani występował u 1% do 2% pacjentów i charakteryzuje go subiektywne uczucie zaburzeń połykania lub duszenia się, bez obiektywnych cech zaburzeń oddychania (sinicy lub hipoksji), skurczu krtani lub skurczu oskrzeli (świstu krtaniowego lub sapania). Chociaż podawano pacjentom w takich wypadkach leki przeciwhistaminowe i leki rozszerzające oskrzela, objawy szybko ustępowały nawet bez stosowania tego typu leczenia. Wydłużenie podawania infuzji dożylniej pomaga zmniejszyć częstość występowania tego zespołu (patrz punkt 4.4).

Sporadycznie obserwowano inne objawy, w tym skurcze szczęki, skurcze mięśni – mimowolne skurcze mięśni, drżenie mięśni, nieprawidłową koordynację i chód, beład, zaburzenia równowagi, ucisk, ból i dyskomfort w gardle i w klatce piersiowej. Dodatkowo, w połączeniu z opisanymi wyżej

zaburzeniami lub osobno, mogą wystąpić zaburzenia nerwów czaszkowych, takie jak opadanie powieki, podwójne widzenie, utrata głosu, dysfonia, ochrypnięcie, czasami opisywane jako porażenie strun głosowych, nieprawidłowe czucie ze strony języka lub dyzartria, czasami opisywane jako afazja, neuralgia nerwu trójdzielnego, ból twarzy, ból oka, zmniejszenie ostrości wzroku, zaburzenia pola widzenia.

Podczas leczenia oksaliplatyną zgłaszano także inne objawy neurologiczne, takie jak dyzartria, brak odruchu głębokiego (ścięgnistego) oraz objaw Lhermitte'a. Zgłaszano pojedyncze przypadki zapalenia nerwu wzrokowego.

Objawy obserwowane po dopuszczeniu leku do obrotu o nieznaną częstość

Drgawki

Reakcje alergiczne:

Tabela 4: Częstość występowania według pacjentów (%), według stopnia nasilenia

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

4.9. Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum na oksaliplatynę. Jeśli nastąpi przedawkowanie, można się spodziewać nasilenia działań niepożądanych. Należy rozpocząć przeprowadzanie regularnych kontroli parametrów hematologicznych i zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe leki przeciwnowotworowe, pochodne platyny, kod ATC: L01XA 03

Oksaliplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym, należącym do nowej grupy związków, pochodnych platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem („DACH”) oraz grupą szczawianową.

Oksaliplatyna jest pojedynczym enancjomerem. Nazwa chemiczna: cis -[szczawiano (trans-1-1,2-diaminocykloheksan) platyna].

Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego w warunkach *in vitro* oraz działa przeciwnowotworowo w warunkach *in vivo* w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytnicy u człowieka.

Oksaliplatyna wykazuje również aktywność w warunkach zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* w różnych modelach opornych na cisplatynę.

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

Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że pochodne uwodnione, powstające w wyniku biotransformacji oksaliplatyny, oddziałują z DNA. W wyniku tego powstają wewnątrz- i międzylańcuchowe połączenia krzyżowe, które powodują przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.

Skuteczność oksaliplatyny oceniano w trzech badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, u których stosowano oksaliplatynę (w dawce 85 mg/m² pc., co dwa tygodnie) w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym.

- W badaniu porównawczym III fazy o symbolu EFC2962 oksaliplatynę stosowano jako lek pierwszego rzutu. Pacjentów w tym badaniu randomizowano do dwóch grup: pierwszej, której podawano 5-fluorouracyl/kwas folinowy (LV5FU2) lub drugiej leczonej oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (FOLFOX4, n=210).
- W innym badaniu III fazy o symbolu EFC4584 podawano oksaliplatynę pacjentom po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z użyciem irynotekanu (CPT-11) w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym. Pacjentów randomizowano do trzech ramion badania: pacjentów, którym podawano tylko 5-fluorouracyl/kwas folinowy (LV5FU2), oksaliplatynę w monoterapii lub oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (FOLFOX4, n=275).
- W badaniu II fazy o symbolu EFC2964, bez grupy kontrolnej, wzięli udział pacjenci, u których nie było odpowiedzi na leczenie 5-fluorouracylem/kwasem folinowym. Pacjentom tym podawano następnie oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (FOLFOX4, n=57).

Dwa randomizowane badania kliniczne: EFC2962 (leczenie pierwszego rzutu) oraz EFC4584 (z udziałem wcześniej leczonych pacjentów), przedstawiły znamienne większy wskaźnik odpowiedzi i wydłużony czas przeżycia bez progresji (ang. PFS, progression free survival) oraz wydłużony czas do wystąpienia progresji (ang. TTP, time to progression) w grupie otrzymującej oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym, w porównaniu z grupą, której podawano jedynie 5-fluorouracyl/kwas folinowy. W badaniu EFC 4584 z udziałem pacjentów, u których nie było odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lekami przeciwnowotworowymi, nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy mediany czasu całkowitego przeżycia (ang. OS, overall survival) pomiędzy grupą otrzymującą oksaliplatynę w skojarzeniu w porównaniu z grupą, której podawano 5-fluorouracyl/kwas folinowy.

Tabela 5: Wskaźniki odpowiedzi po stosowaniu FOLFOX4 w porównaniu z LV5FU2

Wskaźnik odpowiedzi % (95% przedział ufności) Niezależna ocena radiologiczna, analiza populacji zgodnej z zamierzonym leczeniem (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu EFC2962 <i>Ocena odpowiedzi co 8 tygodni</i>	22 (16-27)	49 (42-46)	Nie dotyczy*
	Wartość p = 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584 (oporność na CPT-11 + 5-FU/FA) <i>Ocena odpowiedzi co 6 tygodni</i>	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
	Wartość p < 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964 (oporność na 5-FU/FA) <i>Ocena odpowiedzi co 12 tygodni</i>	Nie dotyczy*	23 (13-36)	Nie dotyczy*

* Nie dotyczy

Tabela 6: Mediana przeżycia bez progresji (ang. Progression Free Survival, PFS) / mediana czasu do wystąpienia progresji (ang. Time to Progression, TTP) po stosowaniu schematu FOLFOX4 w porównaniu z LV5FU2

Mediana PFS/TTP, Miesiące (95% przedział ufności) Nieależna ocena radiologiczna, analiza populacji zgodnej z zamierzonym leczeniem (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	Nie dotyczy*
	Wartość p (test logarytmiczny rang)= 0,0003		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584 (TTP) (oporność 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 (test logarytmiczny rang)< 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964 (oporność na 5-FU/FA)	Nie dotyczy*	5,1 (3,1-5,7)	Nie dotyczy*

*Nie dotyczy

Tabela 7: Mediana czasu całkowitego przeżycia (ang. Overall Survival, OS) po stosowaniu FOLFOX4 w porównaniu z LV5FU2

Mediana OS, Miesiące (95% przedział ufności) Analiza w populacji ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	Nie dotyczy*
	Wartość p (test logarytmiczny rang)< = 0,12		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584 (oporność na CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3 – 9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Wartość p (test logarytmiczny rang)< = 0,09		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964 (oporność na 5-FU/FA)	Nie dotyczy*	10,8 (9,3-12,8)	Nie dotyczy*

*Nie dotyczy

U pacjentów, u których wcześniej stosowano inne leczenie przeciwnowotworowe (EFC4584), z objawami na początku leczenia, stwierdzano że znamienne wyższy odsetek pacjentów leczonych oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU i FA odczuwał zmniejszenie związanych z chorobą objawów w porównaniu z pacjentami leczonymi jedynie 5- fluorouracylem/kwasem folinowym (27,7% w porównaniu z 14,6% p= 0,0033).

Wśród pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni, nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy między dwoma leczonymi grupami, w odniesieniu do kryteriów oceny jakości życia. Niemniej jednak, wskaźniki jakości życia były zazwyczaj lepsze w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia oraz bólu w grupie kontrolnej, natomiast gorsze w odniesieniu do nudności i wymiotów w grupie, której podawano oksaliplatynę.

W badaniu porównawczym fazy III o nazwie MOSAIC (EFC3313) wzięli udział pacjenci, u których stosowano leczenie uzupełniające raka okrężnicy. W tym badaniu randomizowano 2246 pacjentów po całkowitej resekcji guza pierwotnego raka okrężnicy (899 pacjentów z rakiem stopnia II (Duke B2) i 1347 pacjentów z rakiem stopnia III (Duke C)), którym podawano 5-fluorouracyl/kwas folinowy (LV5FU2, n=1123, B2/C = 448/675) lub oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (FOLFOX 4, n =1123, B2/C = 451/672).

Tabela 8: EFC 3313 Trzyletnie przeżycie bez objawów choroby (analiza ITT)* w całej populacji.

Leczona grupa	LV5FU2	FOLFOX4
Odsetek trzyletnich przeżyć 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)	
Stratyfikowany test log-rank	p=0,0008	

* po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 44,2 miesiące (wszyscy pacjenci pozostawali pod obserwacją przez co najmniej 3 lata)

Badanie wykazało ogólnie istotną przewagę w zakresie 3-letniego przeżycia bez objawów choroby podczas podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem /kwasem folinowym (FOLFOX4), w stosunku do podawania 5-fluorouracylu/kwasu folinowego (LV5FU2).

Tabela 9: EFC 3313 Trzyletnie przeżycie bez objawów choroby (analiza populacji ITT)* w zależności od stopnia zaawansowania.

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

* po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 44,2 miesiące (wszyscy pacjenci pozostawali pod obserwacją przez co najmniej 3 lata)

Całkowity czas przeżycie (analiza populacji zgodnej z zamierzonym leczeniem ITT)

W czasie analizy 3-letniego przeżycia bez objawów choroby, co stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu klinicznym MOSAIC, stwierdzono, że 85,1 % pacjentów pozostawało przy życiu w grupie 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 znamieną statystycznie (współczynnik ryzyka = 0,90).

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

Stosowanie oksaliplatyny w monoterapii było oceniane w populacji dzieci i młodzieży w dwóch badaniach I fazy (69 pacjentów) i dwóch badaniach II fazy (166 pacjentów). Ogółem leczono 235 pacjentów pediatrycznych tej grupy (w wieku od 7 miesięcy do 22 lat) z guzami litymi. Skuteczność oksaliplatyny stosowanej w monoterapii w populacji dzieci i młodzieży z guzami litymi nie została ustalona. Włączenie większej liczby pacjentów do badań II fazy zatrzymano ze względu na brak odpowiedzi guza na leczenie.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

Wartości C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} i CL określano w analizie modelu bezkompartimentowego. t_{1/2α}, t_{1/2β}, t_{1/2γ} określano w analizie modelu kompartimentowego (połączenie cykli 1-3).

Na zakończenie infuzji dożyłnej, trwającej 2 godziny, 15% podanej platyny znajduje się w krążeniu ogólnym, zaś pozostałe 85% szybko przenika do tkanek lub jest wydalane w moczu. Nieodwracalne wiązanie się z krwinkami czerwonymi i osoczem krwi powoduje, że okresy półtrwania w tych macierzach są bliskie naturalnemu okresowi przemiany krwinek czerwonych i albumin surowicy. Nie obserwowano gromadzenia się leku w ultrafiltracie osocza po podawaniu leku w dawce 85 mg/m² pc. co dwa tygodnie lub 130 mg/m² pc. co trzy tygodnie. Stan stacjonarny uzyskiwano w tej macierzy po pierwszym cyklu podawania leku. Zmienność wewnątrz- i międzyosobnicza 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 (DACH).

Oksaliplatyna podlega w znacznym stopniu biotransformacji w organizmie pacjenta. Na zakończenie infuzji dożyłnej, trwającej dwie godziny, w ultrafiltracie osocza krwi nie stwierdzano leku w postaci niezmienionej. W krążeniu ogólnym, w późniejszym czasie po podaniu leku, wykryto wiele cytotoksycznych produktów biotransformacji, w tym monochloro-, dichloro- i diwodziano-diaminocykloheksanowe pochodne platyny razem z licznymi nieaktywnymi związkami sprzężonymi.

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

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

Wpływ zaburzenia czynności nerek na dyspozycję oksaliplatyną badano u pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek. Oksaliplatyna była podawana w dawce 85 mg/m² w grupie kontrolnej z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny > 80 ml / min, n = 12) oraz u pacjentów z łagodną (klirens kreatyniny = 50 do 80 ml / min, n = 13) i umiarkowaną (klirens kreatyniny = 30 do 49 ml / min, n = 11) niewydolnością nerek, a w dawce 65mg/m² w grupie pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml / min, n = 5). Mediana ekspozycji wyniosła odpowiednio 9, 4, 6 i 3 cykle, a parametry farmakokinetyczne (PK) w cyklu 1 zostały uzyskane odpowiednio u 11, 13, 10, i 4 pacjentów.

W ultrafiltracie osocza (PUF) stwierdzono wzrost wartości AUC platyny, stosunku AUC/ dawki i spadek całkowitego CL i V_{SS} wraz z rosnącą niewydolnością nerek szczególnie w (małych) grupach pacjentów z ciężką niewydolnością nerek: estymatory punktowe (90% CL) oszacowanych średnich wskaźników w porównaniu z prawidłową czynnością nerek dla AUC / dawka wyniosły 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) i 4,81 (3,49, 6,64) dla pacjentów z odpowiednio łagodną i umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek.

Eliminacja oksaliplatyny jest znacząco skorelowana z klirensiem kreatyniny. Całkowity klirens PUF platyny wynosił odpowiednio 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) i 0,21 (0,15, 0,29) i dla V_{SS} odpowiednio 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) i 0,27 (0,20, 0,36) u pacjentów z odpowiednio łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek. Całkowity klirens platyny PUF został więc zmniejszony odpowiednio o 26% w łagodnej, 57% w umiarkowanej i 79% w ciężkiej niewydolności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością.

Klirens nerkowy z platyny PUF został zmniejszony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek łagodnymi o 30%, umiarkowanymi o 65% i ciężkimi o 84% w porównaniu do klirensu pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Wraz ze wzrostem stopnia niewydolności nerek (szczególnie w grupie z ciężką niewydolnością) nastąpiło wydłużenie okresu półtrwania beta platyny. Pomimo niewielkiej liczby pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, dane powinny być brane pod uwagę przy przepisaniu oksaliplatyny u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na różnych gatunkach zwierząt (myszy, szczury, psy i (lub) małpy), którym podawano oksaliplatynę w dawkach pojedynczych lub wielokrotnych, narządami docelowymi były: szpik kostny, przewód pokarmowy, nerki, jądra, układ nerwowy i serce. Obserwowane u zwierząt działanie toksyczne na narządy docelowe jest zgodne z działaniem wywieranym przez inne produkty zawierające platynę oraz uszkodzające DNA, cytotoksyczne produkty lecznicze stosowane w leczeniu nowotworów złośliwych u ludzi; wyjątek stanowiło działanie toksyczne na serce. Wpływ toksyczny na serce zaobserwowano jedynie u psów. Stwierdzono między innymi zaburzenia elektrofizjologiczne z występowaniem migotania komór, które prowadziło do zgonu. Uznano, że działanie kardiotoksyczne jest swoiste gatunkowo. Nie tylko występowało ono jedynie u psów, lecz ponadto dawki produktu o letalnym działaniu kardiotoksycznym u psów (150 mg/m² pc.) były dobrze tolerowane u ludzi.

Badania kliniczne na modelu neuronów czuciowych u szczurów wskazują na to, że ostre objawy zaburzeń czucia podczas podawania oksaliplatyny mogą obejmować interakcję z kanałami sodowymi zależnymi od potencjału błonowego bramkowanego jonami Na⁺.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Rozcieńzonego roztworu produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami w tym samym worku do infuzji lub dodawać do przewodów do infuzji poza wymienionymi w punkcie 6.6. Oksaliplatynę można podawać z kwasem folinowym (FA) przez łącznik w kształcie litery Y.

- NIE używać wyposażenia do wstrzykiwań zawierającego aluminium.
- NIE rekonstruować ani nie rozcieńczać roztworu oksaliplatyny z użyciem roztworu soli fizjologicznej lub innych roztworów zawierających jony chlorkowe (w tym chlorki wapnia, potasu lub sodu).
- NIE mieszać z żadnymi innymi produktami w tym samym worku do infuzji ani w linii infuzyjnej (patrz punkt 6.6 „Instrukcja dotycząca stosowania z kwasem folinowym (FA)”).
- NIE mieszać z produktami lub roztworami o odczynie zasadowym, w szczególności z 5-fluorouracylem (5-FU), produktami kwasu folinowego (FA) zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą i solami trometamolu w innych lekach. Leki lub roztwory o odczynie zasadowym wpływają negatywnie na stabilność oksaliplatyny (patrz punkt 6.6).

6.3. Okres ważności

Produkt leczniczy w opakowaniu do sprzedaży: 3 lata

Roztwór po rekonstrukcji (odtworzeniu) w oryginalnej fiolce

Proszek po otwarciu fiolki należy natychmiast zrekonstruować (odtworzyć).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia zrekonstruowany roztwór należy natychmiast użyć.

Przygotowanie roztworu do infuzji:

Po rozcieńczeniu odtworzonego roztworu w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

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

W przypadku, gdyby roztwór nie był podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik i zwykle okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Warunki przechowywania zrekonstruowanego i rozcieńczonego roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła (typ I) z korkiem z gumy chlorobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką typu flip-off.

Wielkość opakowań:

Jedna fiolka zawiera oksaliplatinę w postaci proszku (50 mg).

Jedna fiolka zawiera oksaliplatinę w postaci proszku (100 mg).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Podobnie jak w przypadku innych substancji potencjalnie toksycznych, należy zachować ostrożność podczas używania i przygotowywania roztworów oksaliplatin.

Instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Używanie niniejszego środka cytotoksycznego przez osoby z personelu medycznego wymaga zachowania szczególnych środków ostrożności w celu zapewnienia bezpieczeństwa osoby używającej produkt oraz jej otoczenia.

Roztwory środków cytotoksycznych do wstrzykiwań lub wlewów mogą być przygotowywane jedynie przez odpowiednio przeszkolony personel, posiadający wiedzę o stosowanych produktach, oraz w warunkach zapewniających integralność produktu leczniczego, ochronę środowiska oraz, w szczególności, ochronę personelu posługującego się lekami, zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w szpitalu. Wymaga to przygotowania specjalnego miejsca przeznaczonego tylko do tego celu. Nie wolno w tym miejscu palić tytoniu, jeść ani pić.

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

Przygotowanie leku musi być przeprowadzone w komorze z nawiewem laminarnym przeznaczonej do produktów toksycznych.

Należy zachować ostrożność podczas kontaktu z wydzielinami lub wymiocinami.

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

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

W przypadku kontaktu ze skórą oksaliplatin w postaci proszku, zrekonstruowanego roztworu lub rozcieńczonego roztworu do infuzji dożyłnej, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast obficie zmyć wodą.

W przypadku kontaktu z błonami śluzowymi oksaliplatin w postaci proszku, zrekonstruowanego roztworu lub rozcieńczonego roztworu do infuzji dożyłnej, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast obficie przepłukać wodą.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące podawania leku

- NIE używać wyposażenia do wstrzykiwań zawierającego aluminium.

- NIE rekonstruować ani nie rozcieńczać roztworu do podawania w infuzji z użyciem roztworu chlorku sodu lub roztworów zawierających chlorki (chlorki wapnia, potasu czy sodu).
- NIE podawać nierozcieńczonych roztworów.
- Jako rozcieńczalnik stosować tylko 5% (50 mg/ml) roztwór glukozy do wlewów.
- Tylko klarowne zrekonstruowane lub rozcieńczone roztwory nie zawierające cząstek stałych mogą być stosowane.
- NIE podawać pozanaczyniowo.
- NIE mieszać z żadnymi innymi produktami w tym samym worku do infuzji albo przewodach do infuzji.
- NIE mieszać z produktami lub roztworami o odczynie zasadowym, w szczególności z 5-fluorouracylem (5-FU), produktami kwasu folinowego (FA), zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą i solami trometamolu w innych lekach. Leki lub roztwory o odczynie zasadowym wpływają negatywnie na stabilność oksaliplatyny.
- Roztwór nie zużyty powinien być usunięty (patrz punkt "Usuwanie pozostałości").

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

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

Nie należy mieszać obydwu produktów leczniczych w tym samym worku do infuzji dożylniej. Kwas folinowy (FA) nie może zawierać trometamolu jako substancji pomocniczej i należy go rozcieńczyć tylko z użyciem izotonicznego 5% roztworu glukozy; nigdy nie stosować do rozcieńczania roztworów zasadowych, roztworu chlorku sodu ani roztworów zawierających chlorki.

Instrukcja dotycząca stosowania z 5-fluorouracylem (5-FU)

Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropirydyny, tj. 5-fluorouracylem (5-FU).

Po podaniu oksaliplatyny przewody do infuzji dożylniej należy przepłukać, a następnie podać 5-fluorouracyl (5-FU).

W celu uzyskania dodatkowych informacji o lekach stosowanych jednocześnie z oksaliplatyną, patrz odpowiednie charakterystyki produktów leczniczych.

- Używaj tylko rekomendowanych rozpuszczalników (patrz poniżej)
- Nie należy stosować roztworu, który po odtworzeniu wykazuje cechy precypitacji. Roztwór taki należy zniszczyć z zachowaniem wymagań przepisów dotyczących usuwania niebezpiecznych odpadów (patrz poniżej).

Odtworzenie proszku

- Proszek rekonstruuje się w celu uzyskania roztworu o stężeniu 5 mg/ml.
- Do odtworzenia produktu leczniczego należy użyć wody do wstrzykiwań lub 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy.
- Do fiołki 50 mg: dodać 10 ml rozpuszczalnika w celu uzyskania stężenia oksaliplatyny 5 mg/ml.
- Do fiołki 100 mg: dodać 20 ml rozpuszczalnika w celu uzyskania stężenia oksaliplatyny 5 mg/ml.

Z mikrobiologicznego i chemicznego punktu widzenia, zrekonstruowany roztwór należy natychmiast rozcieńczyć 5% roztworem glukozy.

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

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

Rozcieńczenie do podania w infuzji dożylniej

Pobrać wymaganą ilość odtworzonego roztworu z fiolki(-ek), a następnie rozcieńczyć z użyciem 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, w celu uzyskania stężenia roztworu oksaliplatyny pomiędzy nie mniej niż 0,2 mg/ml i 0,7 mg/ml (patrz punkt 4.2)

Podawać w infuzji dożylniej.

Roztwór przed użyciem należy obejrzeć. Należy stosować jedynie przezroczyste/klarowne roztwory, bez jakichkolwiek cząstek stałych.

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

NIGDY nie stosować roztworów chlorku sodu lub zawierających chlorki, zarówno do odtworzenia roztworu, jak i do jego rozcieńczenia.

Stwierdzono zgodność roztworu oksaliplatyny do infuzji z zestawami do infuzji wykonanymi z PVC.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji dożylniej należy podawać natychmiast. W przypadku, gdyby roztwór nie był podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik i zwykle okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Infuzja dożylna

Przy podawaniu oksaliplatyny nie jest potrzebne nadmierne nawodnienie pacjenta.

Oksaliplatynę rozcieńcza się w 250 ml do 500 ml roztworu 5% glukozy tak, aby stężenie oksaliplatyny było nie mniejsze niż 0,2 mg/ml. Roztwór podaje się w postaci infuzji dożylniej przez kaniulę wprowadzoną do żyły centralnej lub obwodowej, przez 2 godziny do 6 godzin. Jeśli oksaliplatyna jest podawana z 5-fluorouracylem (5-FU), wlew oksaliplatyny zawsze należy podawać przed podaniem 5-fluorouracylu (5-FU).

Usuwanie pozostałości

Pozostałości produktu leczniczego, jak również wszystkie materiały, których użyto do sporządzenia, rozcieńczenia i podania produktu, należy usunąć zgodnie ze stosowanymi w szpitalu standardowymi procedurami dotyczącymi postępowania ze środkami cytotoksycznymi, zgodnie z lokalnymi przepisami w zakresie usuwania odpadów niebezpiecznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CSC Pharmaceuticals Handels GmbH
Gewerbestrasse 18-20
2102 Bisamberg
Austria
Tel: +43 2262 606 0
Fax: +43 2262 606 300

- 8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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