

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxaliplatin-Ebewe, 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 (*Oxaliplatinum*).
10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg oksaliplatyny.
20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 100 mg oksaliplatyny.
30 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 150 mg oksaliplatyny.
40 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 200 mg oksaliplatyny.
50 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 250 mg oksaliplatyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przejrzysty, bezbarwny roztwór

pH: 4,5 – 6,5

Osmolarność: w przybliżeniu 8 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Oxaliplatyna stosowana w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (ang. folic acid – FA) wskazana jest do:

- leczenia wspomagającego raka okrężnicy w stadium III (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego;
- leczenia raka jelita grubego z przerzutami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Roztwory środków cytotoksycznych przeznaczone do wstrzykiwań lub wlewów muszą być przygotowywane przez odpowiednio przeszkolony personel, posiadający wiedzę o stosowanych produktach leczniczych, w warunkach zapewniających czystość produktu leczniczego, ochronę środowiska, a przede wszystkim bezpieczeństwo osób przygotowujących produkty cytotoksyczne, zgodnie z zasadami obowiązującymi w szpitalu. Wymaga to przygotowania miejsca, przeznaczonego wyłącznie do tego celu. W wyznaczonym miejscu nie wolno palić tytoniu, jeść ani pić (szczegółowe informacje, patrz punkt 6.6).

Dawkowanie

DO STOSOWANIA WYŁĄCZNIE U DOROSŁYCH

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu wspomagającym wynosi 85 mg/m² pc. dożylnie, co 2 tygodnie, w 12 cyklach (6 miesięcy).

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

Podawaną dawkę należy dostosować w zależności od tolerancji pacjenta na produkt (patrz punkt 4.4).

Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed fluoropirymidynami, tzn. 5-fluorouracylem (5-FU).

Oksaliplatynę podaje się w infuzji dożylniej trwającej od 2 do 6 godzin, przygotowanej w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy do infuzji (50 mg/ml) tak, aby uzyskać stężenie 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 85 mg/m² pc.

Oksaliplatynę stosowano głównie w schematach chemioterapii skojarzonej z ciągłą infuzją 5-FU. W schematach z podawaniem 5-fluorouracylu co dwa tygodnie stosowano połączenie bolusa i infuzji ciągłej.

Szczególne grupy pacjentów

- Zaburzenia czynności nerek

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

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczenie można rozpoczynać od zwykle zalecanej dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

- Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu I fazy z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia okazało się, że częstość i nasilenie zaburzeń wątroby i dróg żółciowych były związane z postępującą chorobą i zmianami wyników badań czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia. W trakcie badań klinicznych nie dostosowywano w sposób szczególny dawki u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań czynnościowych wątroby.

- Pacjenci w podeszłym wieku

Nie obserwowano nasilenia ciężkiego działania toksycznego podczas stosowania oksaliplatyny w monoterapii lub w skojarzeniu z 5-FU u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. W związku z tym szczególne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane.

- Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Oksaliplatynę podaje się w infuzji dożylniej.

Podawanie oksaliplatyny nie wymaga dodatkowego nawodnienia pacjenta.

Koncentrat oksaliplatyny rozcieńczony w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy do infuzji (w celu otrzymania stężenia nie mniejszego niż 0,2 mg/ml) podaje się przez 2 do 6 godzin przez centralne wkłucie dożylnie lub do żyły obwodowej. Infuzję oksaliplatyny podaje się zawsze przed podaniem 5-fluorouracylu.

W razie wynacznienia należy natychmiast przerwać podawanie.

Instrukcja stosowania

Koncentrat oksaliplatyny trzeba rozcieńczyć przed użyciem. Do rozcieńczania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji wolno stosować tylko 5% roztwór glukozy (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie oksaliplatyny jest przeciwwskazane u następujących pacjentów:

- z rozpoznaną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- karmiących piersią,
- z zahamowaną czynnością szpiku kostnego przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia (wykazaną na podstawie wyjściowej liczby neutrofilów $<2 \times 10^9/l$ i (lub) liczby płytek $<100 \times 10^9/l$),
- z obwodową neuropatią czuciową z zaburzeniem czynnościowym, występującą przed pierwszym cyklem leczenia,
- z ciężkimi zaburzeniami 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 specjalistycznych oddziałach onkologicznych i podawać pod nadzorem doświadczonego onkologa.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek należy uważnie kontrolować, czy nie występują działania niepożądane i dostosować dawkę w zależności od działań toksycznych (patrz punkt 5.2).

Reakcje nadwrażliwości

Szczególnego nadzoru wymagają pacjenci z objawami reakcji alergicznych na inne produkty lecznicze zawierające związki platyny w wywiadzie. W razie wystąpienia objawów reakcji rzekomoanafilaktycznej, infuzję należy natychmiast przerwać i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Ponowne podanie oksaliplatyny takim pacjentom jest przeciwwskazane. Opisywano reakcje krzyżowe obejmujące wszystkie związki platyny. Niektóre z nich zakończyły się zgonem.

W razie wynacznienia roztworu oksaliplatyny infuzję trzeba natychmiast przerwać i rozpocząć zwykle stosowane, miejscowe leczenie objawowe.

Objawy neurologiczne

Należy ściśle monitorować objawy toksycznego działania oksaliplatyny na układ nerwowy, zwłaszcza podczas jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych o swoistym działaniu neurotoksycznym. Przed każdym podaniem leku należy wykonać badanie neurologiczne, a następnie okresowo je powtarzać.

U pacjentów, u których wystąpią ostre zaburzenia czucia w krtani i gardle (patrz punkt 4.8) w trakcie 2-godzinnej infuzji lub w ciągu kilku godzin po jej zakończeniu, następną infuzję oksaliplatyny trzeba wydłużyć do 6 godzin.

Neuropatia obwodowa

Jeśli wystąpią objawy neurologiczne (parestezje, zaburzenia czucia), zaleca się następujące dostosowanie dawki z uwzględnieniem czasu trwania i nasilenia objawów:

- Jeśli objawy utrzymują się dłużej niż siedem dni i są uciążliwe, następną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (w razie przerzutów) lub do 75 mg/m² pc. (w leczeniu wspomagającym).
- Jeśli parestezje bez upośledzenia czynnościowego utrzymują się do następnego cyklu

chemioterapii, następną dawkę oksaliplatinę należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (w razie przerzutów) lub do 75 mg/m² pc. (w leczeniu wspomagającym).

- Jeśli parestezje z upośledzeniem czynnościowym utrzymują się do następnego cyklu chemioterapii, oksaliplatinę należy odstawić.
- Jeśli wymienione objawy ustępują po przerwaniu stosowania oksaliplatinę, można rozważyć wznowienie leczenia.

Pacjentów należy poinformować o możliwości utrzymywania się objawów obwodowej neuropatii czuciowej po zakończeniu leczenia. Zlokalizowane umiarkowane parestezje lub parestezje zaburzające czynności pacjenta mogą utrzymywać się nawet do 3 lat po zakończeniu stosowania oksaliplatinę w leczeniu wspomagającym.

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

U pacjentów otrzymujących oksaliplatinę w ramach chemioterapii skojarzonej notowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS), znanej również jako PRES (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome). Zespół RPLS jest rzadkim, odwracalnym i szybko rozwijającym się stanem neurologicznym, w którym mogą występować napady drgawek, nadciśnienie tętnicze, ból głowy, splatanie, utrata wzroku oraz inne zaburzenia wzrokowe i neurologiczne (patrz punkt 4.8).

Rozpoznanie RPLS potwierdza się badaniem obrazowym mózgu, najlepiej rezonansem magnetycznym.

Nudności, wymioty, biegunka, odwodnienie i zmiany hematologiczne

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

Ciężka biegunka i (lub) wymioty, zwłaszcza podczas stosowania oksaliplatinę w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU), mogą spowodować odwodnienie, porażenną lub mechaniczną niedrożność jelit, hipokaliemię, kwasicę metaboliczną i zaburzenia czynności nerek.

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

W razie toksycznego działania na krew i układ krwiotwórczy (liczba neutrofilów <1,5 x 10⁹/l lub liczba płytek <50 x 10⁹/l), następny cykl chemioterapii należy opóźnić do czasu powrotu parametrów hematologicznych do akceptowalnych wartości. Przed rozpoczęciem leczenia oraz przed każdym kolejnym cyklem chemioterapii należy wykonać pełną morfologię krwi z rozmazem.

Skutki działania hamującego czynność szpiku kostnego mogą się sumować z działaniem skojarzonej chemioterapii. Pacjenci z ciężką i utrzymującą się mielosupresją obarczeni są dużym ryzykiem powikłań związanych z zakażeniem. U pacjentów leczonych oksaliplatinę odnotowano posocznicę, posocznicę z neutropenią i wstrząs septyczny, włącznie z przypadkami zakończonymi zgonem (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych zdarzeń, stosowanie oksaliplatinę należy przerwać.

Pacjenci muszą być odpowiednio poinformowani o ryzyku biegunki i (lub) wymiotów, zapalenia błon śluzowych i (lub) zapalenia jamy ustnej oraz neutropenii po podaniu oksaliplatinę i 5-fluorouracylu (5-FU), aby mogli pilnie skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu podjęcia odpowiedniego leczenia.

Jeśli wystąpi zapalenie błon śluzowych i (lub) zapalenie jamy ustnej z neutropenią lub bez neutropenii, następny cykl chemioterapii należy opóźnić do czasu poprawy stanu błon śluzowych/jamy ustnej (do stopnia 1 lub poniżej) i (lub) zwiększenia liczby neutrofilów do $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Podczas leczenia skojarzonego oksaliplatyną z 5-fluorouracylem (z kwasem folinowym lub bez kwasu folinowego), należy zastosować standardowe zasady dostosowania dawek w zależności od objawów toksycznego działania 5-fluorouracylu.

Jeśli wystąpi biegunka 4. stopnia, neutropenia stopnia 3.–4. (liczba neutrofilów $<1,0 \times 10^9/l$), gorączka neutropeniczna (gorączka niewiadomego pochodzenia bez klinicznie lub mikrobiologicznie udokumentowanego zakażenia z bezwzględną liczbą neutrofilów $<1,0 \times 10^9/l$, epizod temperatury $>38,3^\circ\text{C}$ lub utrzymująca się przez ponad godzinę temperatura $>38^\circ\text{C}$) lub trombocytopenia stopnia 3.–4. (liczba płytek $<50 \times 10^9/l$), dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m^2 pc. (w razie przerzutów) lub do 75 mg/m^2 pc. (w leczeniu wspomagającym). Należy ponadto zmniejszyć, zgodnie z wymaganiami, dawkę 5-fluorouracylu (5-FU).

Działania na układ oddechowy

W razie niewyjaśnionych objawów ze strony układu oddechowego, takich jak suchy kaszel, duszność, trzeszczenia lub nacieki płucne widoczne w badaniu radiologicznym, stosowanie oksaliplatyny należy przerwać do czasu wykluczenia śródmiąższowej choroby lub zwłóknienia płuc w dokładniejszych badaniach układu oddechowego (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia krwi

Zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. haemolytic-uraemic syndrome, HUS) jest zagrażającym życiu działaniem niepożądanym (o nieznanej częstości). Po wystąpieniu pierwszych objawów lub jakichkolwiek zmian wskazujących na rozwój mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak szybko zmniejszające się stężenie hemoglobiny z małopłytkowością, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi lub zwiększenie aktywności LDH. Niewydolność nerek może nie ustąpić po przerwaniu leczenia i konieczne może być zastosowanie dializy.

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

Wydłużenie odstępu QT

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

Rabdomioliza

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

Owrzodzenie żołądka i jelit/krwawienie z przewodu pokarmowego i perforacja

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

Działania na wątrobę

W razie nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub nadciśnienia wrotnego, które niekoniecznie wynikają z obecności przerzutów w wątrobie, należy brać pod uwagę możliwość bardzo rzadkich przypadków polekowych zaburzeń naczyń wątrobowych.

Ciąża

Stosowanie u kobiet w ciąży, patrz punkt 4.6.

Płodność

W badaniach nieklinicznych obserwowano genotoksyczne działanie oksaliplatyny. Dlatego mężczyznom leczonym oksaliplatyną nie zaleca się poczęcia dziecka w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu. Powinni oni również uzyskać poradę dotyczącą przechowywania nasienia przed leczeniem, gdyż oksaliplatyna może hamować płodność, niekiedy w sposób nieodwracalny.

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

Dootrzewnowe podawanie oksaliplatyny (droga podania niezgodna z zatwierdzoną) może spowodować krwotok do otrzewnej.

Efekty immunosupresyjne/Zwiększona podatność na infekcje

Podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom z osłabioną przez środki chemioterapeutyczne odpornością może spowodować ciężkie lub śmiertelne zakażenia. Należy unikać szczepienia żywą szczepionką pacjentów otrzymujących oksaliplatynę. Można podawać szczepionki zabite lub inaktywowane; jednak odpowiedź na takie szczepionki może być zmniejszona.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę oksaliplatyny 85 mg/m² pc. bezpośrednio przed podaniem 5-fluorouracylu (5-FU), nie obserwowano zmian stężenia 5-FU w osoczu.

W warunkach *in vitro* nie obserwowano znaczącego wypierania oksaliplatyny z połączeń z białkami osocza przez następujące leki: erytromycynę, salicylany, granisetron, paklitaksel i walproinian sodu.

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

Należy unikać szczepienia żywymi lub żywymi atenuowanymi szczepionkami u pacjentów otrzymujących oksaliplatynę (patrz punkt 4.4)

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotychczas brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania oksaliplatyny u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję. Dlatego nie zaleca się stosowania oksaliplatyny w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Stosowanie oksaliplatyny należy rozważać tylko po dokonaniu odpowiedniej oceny zagrożenia dla płodu i za zgodą pacjentki.

W trakcie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu kobiety muszą stosować odpowiednią antykoncepcję.

Karmienie piersią

Nie badano przenikania oksaliplatiny do mleka kobiecego. Karmienie piersią podczas leczenia oksaliplatiną jest przeciwwskazane.

Płodność

Oksaliplatiną może hamować płodność (patrz punkt 4.4).

Ze względu na możliwość genotoksycznego działania oksaliplatiny, konieczne jest stosowanie odpowiedniej antykoncepcji w trakcie leczenia i po jego zakończeniu (kobiety przez 4 miesiące, a mężczyźni przez 6 miesięcy).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak leczenie oksaliplatiną, zwiększające ryzyko zawrotów głowy, nudności i wymiotów oraz innych objawów neurologicznych, które mogą wpływać na chód i utrzymanie równowagi, może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Również zaburzenia widzenia, zwłaszcza przemijająca utrata wzroku (ustępująca po przerwaniu leczenia) może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dlatego pacjentów należy ostrzec o możliwym wpływie takich zaburzeń na opisane czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi oksaliplatiny stosowanej w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU i FA) były zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia hematologiczne (neutropenia, małopłytkowość) oraz neurologiczne (ostra i nasilająca się po kumulacji dawek obwodowa neuropatia czuciowa).

Ogólnie, wymienione działania niepożądane występowały częściej i były bardziej nasilone podczas leczenia skojarzonego oksaliplatiną i 5-FU/FA niż stosowania 5-FU/FA w monoterapii.

Lista działań niepożądanych

Częstości działań niepożądanych przedstawione w poniższej tabeli pochodzą z badań klinicznych dotyczących leczenia istniejących przerzutów i leczenia wspomagającego [przeprowadzonych z udziałem odpowiednio 416 i 1108 pacjentów w ramionach terapeutycznych z zastosowaniem oksaliplatiny plus 5-fluorouracyl (5-FU)/kwas folinowy (FA)] oraz z obserwacji po wprowadzeniu oksaliplatiny do obrotu.

Częstości podane w tabeli zdefiniowano następująco:

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

Dodatkowe informacje znajdują się pod tabelą.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze *	Zakażenie	Zapalenie błony śluzowej nosa Zakażenie górnych dróg oddechowych Posocznica z neutropenią ⁺	Posocznica ⁺			

Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	Niedokrwistość Neutropenia Małopłytkowość Leukopenia Limfopenia	Gorączka neutropeniczna		Niedokrwistość hemolityczna Małopłytkowość immunologiczna		Pancytopenia o podłożu autoimmunologicznym
Zaburzenia układu immunologicznego*	Alergia/reakcja alergiczna ⁺⁺					
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt Hiperglikemia Hipokaliemia Hipernatremia	Odwodnienie Hipokalcemia	Kwasica metaboliczna			
Zaburzenia psychiczne		Depresja Bezsennaść	Nerwowość			
Zaburzenia układu nerwowego*	Obwodowa neuropatia czuciowa Bóle głowy Zaburzenia czucia Zaburzenia smaku	Zawroty głowy Zapalenie nerwów ruchowych Odczyn oponowy		Dyzartria Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS lub PRES)**		
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek Zaburzenia widzenia		Przemijające zmniejszenie ostrości wzroku Zaburzenia pola widzenia Zapalenie nerwu wzrokowego Przemijająca utrata wzroku, ustępująca po przerwaniu leczenia		
Zaburzenia ucha i błędnika			Ototoksyczność	Głuchota		
Zaburzenia naczyniowe		Krwotok Nagłe zaczerwienie twarzy Zakrzepica żył głębokich Nadciśnienie tętnicze				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność Kaszel Krwawienie z nosa	Czkawka Zatorowość płucna		Śródmiąższowa choroba płuc, czasami zakończona zgonem Zwłóknienie płuc**		
Zaburzenia żołądka i jelit*	Biegunka Nudności Wymioty Zapalenie jamy ustnej / zapalenie błon śluzowych Ból brzucha	Niestrawność Refluks żołądkowo-przełykowy Krwawienie z przewodu pokarmowego Krwawienie	Niedrożność porażenna jelit Niedrożność mechaniczna jelit	Zapalenie okrężnicy, w tym biegunka wywołana przez <i>Clostridium difficile</i> Zapalenie trzustki		

	Zaparcie	z odbyticy				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zatokowy zespół obturacyjny (patrz niżej)	Ogniskowy rozrost guzkowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zaburzenia skórne Łysienie	Złuszczenie skóry (np. zespół dłoniowo-podeszwowy) Wysypka z rumieniem Wysypka Nadmierne pocenie się Zmiany w obrębie paznokci				Zapalenie naczyń z nadwrażliwości
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Bóle stawów Bóle kości				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz Dyzuria Zaburzenia częstości oddawania moczu				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka ⁺⁺⁺ Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ⁺⁺⁺ + Uczucie zmęczenia Osłabienie Ból					
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych Zwiększenie masy ciała (leczenie wspomagające)	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi Zmniejszenie masy ciała (w przypadku raka z przerzutami)				

- * Szczegółowe informacje, patrz niżej.
- ** Patrz punkt 4.4.
- + w tym przypadki śmiertelne.
- ++ Bardzo często alergię/reakcje alergiczne występujące głównie podczas infuzji, czasami zakończone zgonem. Do częstych reakcji alergicznych należą: wysypka skórna, zwłaszcza pokrzywka, zapalenie spojówek i zapalenie błony śluzowej nosa. Do częstych reakcji anafilaktycznych lub rzekomoanafilaktycznych należą: skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie tętnicze, ból w klatce piersiowej i wstrząs anafilaktyczny. Zgłaszano również reakcje nadwrażliwości typu późnego, występujące po upływie godzin lub nawet dni po infuzji oksaliplatyny.
- +++ Bardzo często gorączka, dreszcze (drżenie) wywołane zakażeniem (z neutropenią i gorączką lub bez neutropenii) lub o podłożu immunologicznym.
- ++++ Notowano reakcje w miejscu podania, w tym miejscowy ból, zaczerwienienie, obrzęk i zakrzepicę. Wynaczynienie może również powodować miejscowy ból i stan zapalny, który może być ciężki i prowadzić do takich powikłań, jak martwica tkanek, zwłaszcza jeśli oksaliplatyna podawana jest do żyły obwodowej (patrz punkt 4.4).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość w zależności od liczby pacjentów (%) i stopnia nasilenia

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

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

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

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (częstość nieznana)

Zespół hemolityczno-mocznicowy
Pancytopenia o podłożu autoimmunologicznym

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Częstość w zależności od liczby pacjentów (%)

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

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (częstość nieznana)

Wstrząs septyczny, włącznie z przypadkami śmiertelnymi.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość reakcji alergicznych w zależności od liczby pacjentów (%) i stopnia nasilenia

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

Zaburzenia układu nerwowego

Oksaliplatyna wykazuje działanie toksyczne na układ nerwowy, ograniczające dawkę. Działanie to obejmuje obwodową neuropatię czuciową, charakteryzującą się zaburzeniami czucia i (lub) parestezjami w kończynach, z kurczami mięśni lub bez nich, często wyzwalanymi przez zimno. Objawów tych doświadczą do 95% leczonych pacjentów. Czas trwania tych objawów, które zazwyczaj ustępują między cyklami chemioterapii, wydłuża się wraz z liczbą cykli.

Wystąpienie bólu i (lub) zaburzeń czynnościowych jest wskazaniem do zmiany dawki lub nawet przerwania leczenia, w zależności od czasu utrzymywania się objawów (patrz punkt 4.4).

Te zaburzenia czynnościowe obejmują m.in. trudności w wykonywaniu precyzyjnych ruchów i mogą być wynikiem upośledzenia czucia. Ryzyko uporczywych objawów dla dawki skumulowanej 850 mg/m² pc. (10 cykli) wynosi około 10%, a 20% w przypadku dawki skumulowanej 1020 mg/m² pc. (12 cykli).

W większości przypadków przerwanie leczenia powodowało złagodzenie lub całkowite ustąpienie przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych. Po 6 miesiącach od zakończenia leczenia wspomagającego raka okrężnicy, u 87% pacjentów objawy nie występowały lub były nieznaczące. Po okresie obserwacji trwającym do 3 lat, u około 3% pacjentów występowały uporczywe, miejscowe parestezje o umiarkowanym nasileniu (2,3%) lub parestezje mogące zaburzać czynności pacjenta (0,5%).

Notowano ostre objawy zaburzeń czucia (patrz punkt 5.3), które występują w ciągu kilku godzin po podaniu leku i często są wyzwalane przez zimno. Mają one zwykle postać przemijających parestezji, zaburzeń czucia i niedoczulicy. Ostry zespół zaburzeń czucia w gardle i krtani występuje u 1-2% pacjentów i charakteryzuje się subiektywnie odczuwaną trudnością w połykaniu lub dusznością/odczuciem dławienia się bez obiektywnych oznak niewydolności oddechowej (brak sinicy lub hipoksji), skurczu krtani lub oskrzeli (brak świstu krtaniowego lub świszczącego oddechu). Chociaż w takich przypadkach stosowano leki przeciwhistaminowe i rozszerzające oskrzela, objawy szybko ustępowały nawet bez leczenia. Wydłużenie czasu infuzji pomaga zmniejszyć częstość występowania tego zespołu (patrz punkt 4.4).

Sporadycznie obserwowano inne objawy, takie jak szczykościsk, kurcz mięśni, mimowolne skurcze mięśni, drgania mięśniowe, drgawki miokloniczne, zaburzenia koordynacji, zaburzenia chodu, ataksja, zaburzenia równowagi, odczucie ucisku, dyskomfort, ból w gardle lub w klatce piersiowej. Ponadto zaburzenia czynności nerwów czaszkowych mogą być połączone z wymienionymi wyżej zdarzeniami lub występować również jako zdarzenie odrębne takie, jak opadanie powiek, podwójne widzenie, afonia/dysfonia, chrypka, niekiedy opisywana jako niedowład strun głosowych, zaburzenia czucia w obrębie języka lub dyzartria, niekiedy opisywana jako afazja, neuralgia nerwu trójdzielnego, ból twarzy, ból oka, zmniejszona ostrość wzroku, zaburzenia pola widzenia.

Podczas leczenia oksaliplatyną opisywano inne objawy neurologiczne, takie jak dyzartrię, zanik odruchów głębokich i objaw Lhermitte'a. Notowano pojedyncze przypadki zapalenia nerwu wzrokowego.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (*częstość nieznana*)
Drgawki

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość w zależności od liczby pacjentów (%) i stopnia nasilenia

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

Wskazane jest zapobiegawcze i (lub) lecznicze podawanie silnie działających leków przeciwwymiotnych.

Ciężka biegunka i (lub) wymioty mogą prowadzić do odwodnienia, niedrożności porażennej lub mechanicznej jelit, hipokaliemii, kwasicy metabolicznej i zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza podczas leczenia skojarzonego oksaliplatyną z 5-fluorouracylem (5-FU), patrz punkt 4.4.

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko (1/10 000)

Zatokowy zespół obturacyjny (znany również jako choroba okluzyjna żylnych naczyń wątrobowych) lub objawy patologiczne związane z takim zaburzeniem wątroby, w tym plamica wątrobowa, guzkowy przerost regeneracyjny wątroby, zwłóknienie okołozatokowe. Objawami klinicznymi mogą być nadciśnienie wrotne i (lub) zwiększona aktywność aminotransferaz.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko (1/10 000)

Ostra nefropatia kanalikowa, ostre śródmiąższowe zapalenie nerek i ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (*częstość nieznana*)
Alergiczne zapalenie naczyń

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie

Należy rozpocząć kontrolowanie parametrów hematologicznych i zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe leki przeciwnowotworowe, związki platyny.
Kod ATC: L01XA03

Mechanizm działania

Oksaliplatyna jest substancją czynną o działaniu przeciwnowotworowym z nowej grupy związków platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem („DACH”) i grupą szczawianową.

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

Oksaliplatyna ma szeroki zakres zarówno działania cytotoksycznego *in vitro*, jak i działania przeciwnowotworowego *in vivo* w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka jelita grubego u ludzi. Oksaliplatyna wykazuje również aktywność *in vitro* i *in vivo* w różnych modelach opornych na cisplatynę.

Podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem obserwowano synergiczne działanie cytotoksyczne zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*.

Wprawdzie mechanizm działania oksaliplatyny nie został całkowicie wyjaśniony, ale badania wykazały, że pochodne uwodnione, powstałe w wyniku metabolizmu oksaliplatyny, oddziałują z DNA, tworząc wiązania krzyżowe zarówno pomiędzy, jak i wewnątrz łańcuchów. Powoduje to przerwanie syntezy DNA, którego wynikiem jest działanie cytotoksyczne i przeciwnowotworowe.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

- W badaniu porównawczym III fazy (de Gramont, A. i wsp., 2000), składającym się z 2 ramion

chemioterapii, oksaliplatinę stosowano jako lek pierwszego rzutu. Czterystu dwudziestu pacjentów przydzielono losowo albo do grupy otrzymującej tylko 5-FU/FA (LV5FU2, n=210), albo otrzymującej oksaliplatinę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, n=210).

- W badaniu porównawczym III fazy (Rothenberg, M.L. i wsp., 2003) z udziałem pacjentów leczonych uprzednio bez powodzenia irynotekaniem (CPT-11) z 5-FU/FA, 821 pacjentów zostało losowo przydzielonych do trzech grup (ramion) chemioterapii: grupy otrzymującej tylko 5-FU/FA (LV5FU2, n=275), grupy otrzymującej oksaliplatinę w monoterapii (n=275) lub oksaliplatinę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, n=271).
- Wreszcie, w badaniu II fazy bez grupy kontrolnej (André, T. i wsp., 1999) pacjenci oporni na leczenie samym 5-FU/FA otrzymywali oksaliplatinę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, n=57).

Dwa randomizowane badania kliniczne z chemioterapią pierwszego rzutu (de Gramont, A. i wsp.) i u leczonych uprzednio pacjentów (Rothenberg, M.L. i wsp.) wykazały znacząco większy odsetek odpowiedzi i wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby (ang. progression free survival – PFS) oraz czasu do wystąpienia progresji (ang. time to progression – TTP) w porównaniu z leczeniem samym 5-FU/FA. W badaniu Rottenberga i wsp., przeprowadzonym u pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy mediany całkowitego czasu przeżycia (ang. overall survival – OS) w stosunku do grupy otrzymującej oksaliplatinę w skojarzeniu z 5-FU/FA.

Odsetek odpowiedzi na leczenie FOLFOX4 *versus* LV5FU2

Odsetek odpowiedzi (%) (95% CI) niezależna ocena radiologiczna; analiza w populacji zgodnej z zamierzonym leczeniem (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu (de Gramont, A. i wsp., 2000) <i>Ocena odpowiedzi co 8 tygodni</i>	22 (16 - 27)	49 (42 - 46)	ND*
	Wartość p=0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni (Rothenberg, M.L. i wsp., 2003) (oporni na CPT-11 + 5-FU/FA) <i>Ocena odpowiedzi co 6 tygodni</i>	0,7 (0,0 - 2,7)	11,1 (7,6 - 15,5)	1,1 (0,2 - 3,2)
	Wartość p <0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni (André, T. i wsp., 1999) (oporni na 5-FU/FA) <i>Ocena odpowiedzi co 12 tygodni</i>	ND*	23 (13 - 36)	ND*

*ND = nie dotyczy

Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS)/mediana czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP) po zastosowaniu schematu FOLFOX4 *versus* LV5FU2

Mediana PFS/TTP, miesiące (95% CI) niezależna ocena radiologiczna; analiza w populacji zgodnej z zamierzonym leczeniem (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu (de Gramont, A. i wsp., 2000) (PFS)	6,0 (5,5 - 6,5)	8,2 (7,2 - 8,8)	ND*
	Wartość p w logarytmicznym teście rang = 0,0003		
Pacjenci wcześniej leczeni (Rothenberg, M.L. i wsp., 2003) (TTP) (oporni na CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8 - 2,9)	5,3 (4,7 - 6,1)	2,1 (1,6 - 2,7)
	Wartość p w logarytmicznym teście rang <0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni	ND*	5,1	ND*

(André, T. i wsp., 1999) (oporni na 5-FU/FA)		(3,1 - 5,7)	
---	--	-------------	--

*ND = nie dotyczy

Mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) w grupie FOLFOX4 *versus* LV5FU2

Mediana OS, miesiące (95% CI) analiza w populacji zgodnej z zamierzonym leczeniem (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu (de Gramont, A. i wsp., 2000)	14,7 (13,0 - 18,2)	16,2 (14,7 - 18,2)	ND*
	Wartość p w logarytmicznym teście rang = 0,12		
Pacjenci wcześniej leczeni (Rothenberg, M.L. i wsp., 2003) (TTP) (oporni na CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3 - 9,3)	9,9 (9,1 - 10,5)	8,1 (7,2 - 8,7)
	Wartość p w logarytmicznym teście rang <0,09		
Pacjenci wcześniej leczeni (André, T. i wsp., 1999) (oporni na 5-FU/FA)	ND*	10,8 (9,3 - 12,8)	ND*

*ND = nie dotyczy

Spośród leczonych wcześniej pacjentów (Rothenberg, M.L. i wsp., 2003), u których występowały objawy choroby na początku leczenia, u większego odsetka osób leczonych oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU/FA uzyskano znaczącą poprawę w porównaniu z osobami leczonymi samym 5-FU/FA (27,7% vs. 14,6%, p=0,0033).

U pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni (de Gramont, A. i wsp., 2000), nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między dwiema grupami terapeutycznymi w odniesieniu do wyników oceny jakości życia. Jednak wyniki oceny jakości życia były przeważnie lepsze w ramieniu kontrolnym pod względem ogólnego stanu zdrowia i bólu oraz gorsze pod względem nudności i wymiotów w grupie otrzymującej oksaliplatynę.

W badaniu porównawczym III fazy (badanie MOSAIC), dotyczącym leczenia wspomagającego, 2246 pacjentów (899 z rakiem okrężnicy w stopniu II zaawansowania klinicznego/B2 wg Duke i 1347 z rakiem okrężnicy w stopniu III/C wg Duke) w uzupełnieniu doszczętnej resekcji guza pierwotnego zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej tylko 5-FU/FA (LV5FU2, n=1123 [B2/C=448/675]) lub oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, n=1123 [B2/C=451/672]).

Badanie MOSAIC: 3-letnie przeżycie bez objawów choroby (analiza ITT)* dla całej populacji

Ramię terapeutyczne	LV5FU2	FOLFOX4
Odsetek 3-letnich przeżyć bez objawów choroby (95% CI)	73,3 (70,6 - 75,9)	78,7 (76,2 - 81,1)
Wskaźnik ryzyka (95% CI)	0,76 (0,64 - 0,89)	
Stratyfikowany logarytmiczny test rang (test log-rank)	p=0,0008	

* Mediana czasu obserwacji: 44,2 miesiąca (co najmniej 3 lata u wszystkich pacjentów).

Badanie wykazało znaczącą, całkowitą przewagę leczenia oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4) w porównaniu z leczeniem samym 5-FU/FA (LV5FU2) pod względem 3-letniego przeżycia bez objawów choroby

Badanie MOSAIC: 3-letnie przeżycie bez objawów choroby (analiza ITT)* według stadium zaawansowania choroby

Stopień zaawansowania choroby	Stopień II (Duke B2)		Stopień III (Duke C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Ramię terapeutyczne				
Odsetek 3-letnich przeżyć bez objawów choroby (95% CI)	84,3 (80,9 - 87,7)	87,4 (84,3 - 90,5)	65,8 (62,2 - 69,5)	72,8 (69,4 - 76,2)
Wskaźnik ryzyka (95% CI)	0,79 (0,57 - 1,09)		0,75 (0,62 - 0,90)	
Logarytmiczny test rang (test log-rank)	p=0,151		p=0,002	

* Mediana czasu obserwacji: 44,2 miesiąca (co najmniej 3 lata u wszystkich pacjentów).

Całkowity czas przeżycia (analiza ITT):

W czasie analizy 3-letniego okresu przeżycia bez objawów choroby (który stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu MOSAIC), 85,1% pacjentów pozostawało przy życiu w ramieniu FOLFOX4 w porównaniu z 83,8% w ramieniu LV5FU2. Oznacza to całkowite obniżenie ryzyka umieralności, które wynosiło 10% na korzyść schematu FOLFOX4, nie osiągając jednak znamienności statystycznej (wskaźnik ryzyka= 0,90). Wartości liczbowe były następujące: 92,2% vs. 92,4% w podgrupie z II stopniem zaawansowania klinicznego (Duke B2) (wskaźnik ryzyka= 1,01) i 80,4% vs. 78,1% w podgrupie z III stopniem zaawansowania klinicznego (Duke C) (wskaźnik ryzyka = 0,87), odpowiednio dla schematu FOLFOX4 i LV5FU2.

Dzieci i młodzież

Monoterapię oksaliplatiną oceniano w populacji pediatrycznej w 2 badaniach I fazy (u 69 pacjentów) i 2 badaniach fazy II (u 166 pacjentów). Ogółem leczeniu poddano 235 pacjentów pediatrycznych (w wieku od 7 miesięcy do 22 lat) z guzami litymi. Nie ustalono skuteczności monoterapii oksaliplatiną u dzieci i młodzieży. Nie zwiększono liczby pacjentów w obydwu badaniach II fazy ze względu na brak odpowiedzi guza na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Nie ustalono właściwości farmakokinetycznych poszczególnych związków czynnych. Właściwości farmakokinetyczne platyny podlegającej ultrafiltracji, stanowiącej mieszaninę wszystkich rodzajów platyny niezwiązanej, czynnej i nieaktywnej, po dwugodzinnej infuzji oksaliplatin w dawce 130 mg/m² pc., podawanej co trzy tygodnie w 1 do 5 cykli oraz oksaliplatin w dawce 85 mg/m² pc., podawanej co dwa tygodnie w 1 do 3 cykli, przedstawia się następująco:

Podsumowanie oszacowanych parametrów farmakokinetycznych platyny w ultrafiltracie po wielokrotnym podawaniu oksaliplatin 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} (l)	Cl (l/godz.)
85 mg/m² pc.								
Średnia	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
OS	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m² pc.								
Średnia	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
OS	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

OS oznacza odchylenie standardowe.

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

Średnie wartości AUC, V_{ss}, Cl i CLR₀₋₄₈ ustalano w cyklu 1.

Wartości C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} i Cl ustalano w analizie modelu bezkompartamentowego.

Wartości t_{1/2α}, t_{1/2β} i t_{1/2γ} ustalano w analizie modelu kompartamentowego (cykle 1-3 łącznie).

Pod koniec dwugodzinnej infuzji 15% podanej platyny znajduje się w krążeniu układowym, a pozostałe 85% ulega szybkiej dystrybucji do tkanek lub jest wydalane w moczu.

Nieodwracalne wiązanie z krwinkami czerwonymi i białkami osocza powoduje, że okresy półtrwania w tych podłożach są zbliżone do naturalnego okresu obrotu erytrocytów i albumin surowicy. Nie obserwowano kumulacji leku w ultrafiltracie osocza po podaniu dawki 85 mg/m² pc. co dwa tygodnie lub dawki 130 mg/m² pc. co trzy tygodnie, a stan stacjonarny w tym podłożu uzyskiwano po pierwszym cyklu. Zmienność międzyosobnicza i osobnicza jest przeważnie niewielka.

Metabolizm

Uważa się, że biotransformacja *in vitro* jest wynikiem nieenzymatycznego rozpadu i nie ma dowodu na udział cytochromu P450 w metabolizmie pierścienia diaminocykloheksanowego (DACH).

Oksaliplatyna podlega w organizmie pacjenta znacznemu metabolizmowi. Pod koniec dwugodzinnej infuzji nie wykrywa się niezmięnionej substancji czynnej w ultrafiltracie osocza. W krążeniu układowym wykryto szereg cytotoksycznych produktów biotransformacji, w tym monochloro-, dichloro-, diwodziano- diaminoheksanowe pochodne platyny oraz kilka nieczynnych związków sprzężonych w późniejszych punktach czasowych.

Wydalanie

Platyna jest wydalana przede wszystkim w moczu, głównie w ciągu 48 godzin po podaniu. W ciągu 5 dni około 54% dawki całkowitej wykrywano w moczu, a mniej niż 3% w kale.

Znaczące zmniejszenie klirensu z $17,6 \pm 2,18$ l/godz. do wartości $9,95 \pm 1,91$ l/godz. obserwowano w zaburzeniach czynności nerek, razem ze statystycznie istotnym zmniejszeniem objętości dystrybucji z $330 \pm 40,9$ l do $241 \pm 36,1$ l.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ zaburzeń czynności nerek na rozmieszczenie oksaliplatyny badano u pacjentów z różnego stopnia upośledzeniem czynności nerek. Oksaliplatynę w dawce 85 mg/m² pc. stosowano w grupie kontrolnej pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CLkr >80 ml/min, n=12), u pacjentów z łagodnymi (CLkr = 50 do 80 ml/min, n=13) i umiarkowanymi (CLkr = 30 do 49 ml/min, n=11) zaburzeniami czynności nerek, zaś w dawce 65 mg/m² pc. u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLkr <30 ml/min, n=5). Mediana ekspozycji wynosiła 9, 4, 6 i 3 cykle, a dane farmakokinetyczne uzyskano, odpowiednio u 11, 13, 10 i 4 pacjentów. Stwierdzono zwiększenie wartości AUC, AUC/dawka i zmniejszenie całkowitego i nerkowego klirensu oraz V_{ss} w ultrafiltracie osocza (PUF) wraz ze zwiększeniem stopnia zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza w (małej) grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek: oceniany punkt (90% CI) szacowanych średnich wskaźników stanu czynności nerek wobec prawidłowej czynności nerek dla AUC/dawka u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wynosiły, odpowiednio, 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) i 4,81 (3,49, 6,64).

Eliminacja oksaliplatyny koreluje znacząco z klirensem kreatyniny. U pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek całkowity klirens platyny w PUF wynosił, odpowiednio, 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) i 0,21 (0,15, 0,29), a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) odpowiednio 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) i 0,27 (0,20, 0,36). W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, całkowity klirens platyny w PUF zmniejszył się u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek o 26%, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek o 65% i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek o 79%, a klirens nerkowy platyny w PUF zmniejszył się, odpowiednio, o 30%, 65% i 84%.

Wraz ze zwiększającym się stopniem zaburzeń czynności nerek wystąpiło wydłużenie okresu półtrwania beta platyny w PUF, zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami. Mimo niewielkiej liczby pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dane te dotyczą pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i należy brać je pod uwagę podczas przepisywania oksaliplatyny pacjentom

z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych na różnych gatunkach zwierząt (myszy, szczury, psy i [lub] małpy) z zastosowaniem dawek pojedynczych i wielokrotnych, narządami docelowymi były: szpik kostny, układ pokarmowy, nerki, jądra, układ nerwowy i serce. Toksyczny wpływ na narządy docelowe, obserwowany u zwierząt doświadczalnych, jest zgodny z działaniem wywoływanym przez inne produkty lecznicze zawierające platynę oraz cytotoksyczne produkty lecznicze uszkodzające DNA, stosowane w leczeniu nowotworów złośliwych u ludzi, z wyjątkiem wpływu na serce. Wpływ na serce obserwowano tylko u psów i obejmował on zaburzenia elektrofizjologiczne ze śmiertelnym migotaniem komór. Kardiotoxycyżność jest uważana za efekt swoisty gatunkowo u psów nie tylko dlatego, że była obserwowana wyłącznie u tych zwierząt, lecz także z uwagi na to, że dawki podobne do dawek o letalnym działaniu kardiotoxycyżnym u psów (150 mg/m² pc.) były dobrze tolerowane przez ludzi. Badania niekliniczne z zastosowaniem neuronów czuciowych szczura wskazują, że ostre objawy zaburzeń czucia związane z oksaliplatyną mogą polegać na oddziaływaniu na zależne od potencjału błonowego kanały sodowe.

Oksaliplatyna wykazywała działanie mutagenne i klastogenne w układach testowych z użyciem linii komórek ssaków oraz działała toksycznie na rozwój zarodka i płodu u szczurów. Oksaliplatyna jest uważana za potencjalny karcynogen, chociaż nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Rozcieńczonego produktu leczniczego nie mieszać z innymi produktami leczniczymi w tym samym worku infuzyjnym lub linii infuzyjnej. Oksaliplatynę można podawać jednocześnie z kwasem folinowym (FA) przez łącznik Y, zgodnie z instrukcjami przedstawionymi w punkcie 6.6.

- NIE mieszać z produktami leczniczymi lub roztworami o odczynie zasadowym, zwłaszcza z 5-fluorouracylem, trometamolem, preparatami kwasu folinowego zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą i z solami trometamolu innych produktów leczniczych. Produkty lecznicze lub roztwory o odczynie zasadowym wpływają niekorzystnie na stabilność oksaliplatyny (patrz punkt 6.6).
- NIE rozcieńczać oksaliplatyny roztworem chlorku sodu lub innymi roztworami zawierającymi jony chlorkowe (w tym chlorki wapnia, potasu lub sodu).
- NIE mieszać z innymi produktami leczniczymi w tym samym worku infuzyjnym lub linii infuzyjnej (instrukcje dotyczące jednoczesnego podawania z kwasem folinowym - patrz punkt 6.6).
- NIE stosować sprzętu do wstrzykiwań, zawierającego aluminium.

6.3 Okres ważności

Produkt leczniczy gotowy do sprzedaży: 2 lata

Stabilność po rozcieńczeniu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy powinien być zużyty natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptyki.

Wykazano, że roztwór po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy do stężenia 0,2 mg/ml i 2,0 mg/ml zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 48 godzin w temperaturze od 2 do 8°C oraz przez 6 godzin w temperaturze od 20 do 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła (typu I) zamknięta korkiem z gumy halobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off. Fiolka może być pakowana w zabezpieczające plastikowe opakowanie („OncoSafe[®]” lub „Sleeving”). „Onco-Safe” i „Sleeving” nie mają styczności z produktem leczniczym i stanowią dodatkową ochronę podczas transportu, zwiększając tym samym bezpieczeństwo personelu medycznego i farmaceutycznego.

Wielkość opakowań:

50 mg/10 ml: 1, 5 i 10 fiolek

100 mg/20 ml: 1 fiolka

150 mg/30 ml: 1 fiolka

200 mg/40 ml: 1 fiolka

250 mg/50 ml: 1 fiolka

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Instrukcja użytkowania

Posługiwanie się tym lekiem cytotoksycznym przez personel pielęgniarski i lekarski wymaga zachowania wszelkich możliwych środków ostrożności dla zagwarantowania ochrony osobie posługującej się lekiem i jej otoczeniu.

Roztwory środków cytotoksycznych przeznaczone do wstrzykiwań lub infuzji muszą być przygotowywane przez odpowiednio wyszkolony, specjalistyczny personel posiadający wiedzę o stosowanych produktach leczniczych, w warunkach zapewniających czystość produktu, ochronę środowiska, a zwłaszcza bezpieczeństwo personelu posługującego się lekami, zgodnie z zasadami obowiązującymi w szpitalu. Wymaga to przygotowania miejsca, przeznaczonego wyłącznie do tego celu. W wyznaczonym miejscu nie wolno palić tytoniu, jeść ani pić.

Personel musi być wyposażony w odpowiednie środki ochronne, w szczególności fartuchy z długimi rękawami, maski ochronne, czepki, okulary ochronne, jałowe rękawiczki jednorazowe, osłony ochronne na stanowiska robocze, pojemniki i worki zbiorcze na odpady.

Należy zachować ostrożność w obchodzeniu się z wydalinami i wymiocinami.

Kobiety w ciąży należy przestrzec przed kontaktem ze środkami cytotoksycznymi.

Ze wszystkimi uszkodzonymi pojemnikami należy obchodzić się z zachowaniem takich samych środków ostrożności i traktować jako odpady skażone. Odpady skażone powinny zostać spalone

w odpowiednio oznakowanych, sztywnych kontenerach. Usuwanie – patrz poniżej.

W razie kontaktu koncentratu oksaliplatyny lub roztworu do infuzji ze skórą, należy natychmiast dokładnie umyć skażoną powierzchnię wodą.

W razie kontaktu koncentratu oksaliplatyny lub roztworu do infuzji z błonami śluzowymi, należy natychmiast dokładnie przemyć skażoną powierzchnię wodą.

Szczególne środki ostrożności dotyczące podawania produktu leczniczego

- NIE używać sprzętu do wstrzykiwań zawierającego aluminium.
- NIE podawać nierozcieńczonego koncentratu.
- Jako rozcieńczalnika można używać tylko 5% roztworu glukozy do infuzji. NIE rozcieńczać roztworami zawierającymi chlorek sodu lub chlorki.
- NIE mieszać z jakimikolwiek innymi produktami leczniczymi w tym samym worku infuzyjnym ani nie podawać jednocześnie przez tę samą linię infuzyjną.
- NIE mieszać z produktami leczniczymi lub roztworami o odczynie zasadowym, zwłaszcza z preparatami 5-fluorouracylu, kwasu folinowego zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą oraz z solami trometamolu innych produktów leczniczych. Zasadowe produkty lecznicze lub roztwory wpływają niekorzystnie na stabilność oksaliplatyny.

Instrukcja stosowania z kwasem folinowym (w postaci soli wapniowej lub disodowej)

Oksaliplatynę w dawce 85 mg/m² pc. w infuzji dożylniej, rozcieńczoną w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy do infuzji, podaje się jednocześnie z dożylną infuzją kwasu folinowego, rozcieńczonego 5% roztworem glukozy. Infuzja trwa od 2 do 6 godzin i podawana jest przez łącznik Y umieszczony bezpośrednio przed miejscem wkłucia. Nie należy łączyć tych dwóch produktów leczniczych w tym samym worku infuzyjnym. Kwas folinowy nie może zawierać trometamolu jako substancji pomocniczej i może być rozcieńczony wyłącznie izotonicznym 5% roztworem glukozy do infuzji. Nigdy nie należy stosować roztworów o odczynie zasadowym ani chlorku sodu lub innych roztworów zawierających jony chlorkowe.

Instrukcja stosowania z 5-fluorouracylem

Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed fluoropirymidynami (tzn. 5-fluorouracylem).

Po podaniu oksaliplatyny należy przepłukać linię dożylną, a następnie podać 5-fluorouracyl.

Dodatkowe informacje dotyczące produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z oksaliplatyną - patrz odpowiednie charakterystyki produktu leczniczego.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Obejrzeć przed użyciem. Można stosować wyłącznie przejrzysty roztwór nie zawierający cząstek.

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Niewykorzystany koncentrat należy usunąć.

Rozcieńczenie przed infuzją

Pobrać odpowiednią ilość koncentratu z fiolki (fiolek), a następnie rozcieńczyć w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy do infuzji, aby uzyskać stężenie oksaliplatyny nie mniejsze niż 0,2 mg/ml.

Podawać w infuzji dożylniej.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być zużyty natychmiast.

Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie było wykonane w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptyki.

Wykazano, że roztwór rozcieńczony 5% roztworem glukozy do stężenia 0,2 mg/ml i 2,0 mg/ml zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 48 godzin w temperaturze od 2 do 8°C oraz przez 6 godzin w temperaturze od 20 do 25°C.

Obejrzeć roztwór przed użyciem. Należy stosować wyłącznie przejrzyste roztwory niezawierające cząstek.

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Niewykorzystany roztwór do infuzji należy usunąć (patrz niżej punkt „Usuwanie”).

Do rozcieńczania nie stosować NIGDY roztworu chlorku sodu.

Infuzja

Podawanie oksaliplatyny nie wymaga uprzedniego nawodnienia pacjenta.

Oksaliplatynę rozcieńczoną w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy do infuzji w celu otrzymania stężenia nie mniejszego niż 0,2 mg/ml trzeba podawać w infuzji do żyły obwodowej lub przez centralne wkłucie dożylnie, przez 2 do 6 godzin. Jeśli oksaliplatyna jest podawana z 5-fluorouracylem, obowiązuje następująca kolejność: najpierw należy podawać oksaliplatynę w infuzji, a następnie 5-fluorouracyl.

Usuwanie

Pozostałości produktu leczniczego, jak również wszystkie materiały używane do rozcieńczenia i podawania roztworu, muszą zostać zniszczone zgodnie ze standardowymi procedurami szpitalnymi dotyczącymi leków cytotoksycznych, z odpowiednim uwzględnieniem aktualnych przepisów dotyczących usuwania odpadów niebezpiecznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18330

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.06.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.01.2024 r.