

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxaliplatin Kalceks, 5 mg/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 5 mg oksaliplatyny.

Każda fiolka z 10 mL koncentratu zawiera 50 mg oksaliplatyny.

Każda fiolka z 20 mL koncentratu zawiera 100 mg oksaliplatyny.

Każda fiolka z 40 mL koncentratu zawiera 200 mg oksaliplatyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Klarowny, bezbarwny roztwór, praktycznie wolny od widocznych cząstek.

pH roztworu 4,0-7,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Oxaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana u dorosłych w:

- leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy stopnia III (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego.
- leczeniu raka jelita grubego z przerzutami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przygotowywanie roztworów do wstrzykiwań produktów cytotoksycznych musi być przeprowadzane przez przeszkolony i wyspecjalizowany personel posiadający wiedzę na temat stosowanych produktów leczniczych, w warunkach gwarantujących integralność produktu leczniczego, ochronę środowiska, a w szczególności ochronę personelu zajmującego się produktami leczniczymi, zgodnie z polityką szpitala (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie

DO STOSOWANIA WYŁĄCZNIE U OSÓB DOROSŁYCH.

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

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami wynosi 85 mg/m², podawana dożylnie co dwa tygodnie, do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnego poziomu toksyczności.

Dawkowanie należy dostosować w zależności od tolerancji pacjenta na produkt leczniczy (patrz punkt 4.4).

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

Koncentrat oksaliplatyny do sporządzania roztworu do infuzji podaje się w infuzji dożylną trwającą od 2 do 6 godzin, przygotowanej w 250 do 500 mL roztworu glukozy w stężeniu 50 mg/mL (5%), w celu uzyskania stężenia w zakresie od 0,2 mg/mL do 0,70 mg/mL; stężenie 0,70 mg/mL jest największym stężeniem w praktyce klinicznej przy stosowaniu dawki oksaliplatyny wynoszącej 85 mg/m².

Oksaliplatynę stosowano głównie według schematów leczenia opartych na skojarzeniu z 5-fluorouracylem, podawanym w ciągłej infuzji dożylną. W schemacie leczenia co 2 tygodnie, 5-fluorouracyl podawano zarówno w bolusie, jak i w ciągłej infuzji dożylną.

Specjalne 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 do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka oksaliplatyny wynosi 85 mg/m² (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 oraz dróg żółciowych były związane z progresją choroby i stopniem pogorszenia 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-fluorouracylem 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

Nie ma 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 dożylną.

Podawanie oksaliplatyny nie wymaga dodatkowego nawodnienia pacjenta.

Koncentrat oksaliplatyny rozcieńczony w 250 do 500 mL roztworu glukozy w stężeniu 50 mg/mL (5%), tak aby uzyskać stężenie nie mniejsze niż 0,2 mg/mL, podaje się przez 2 do 6 godzin przez centralne wkłucie dożylną lub do żyły obwodowej. Infuzję oksaliplatyny podaje się zawsze przed podaniem 5-fluorouracylu.

W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie.

Instrukcja stosowania

Koncentrat oksaliplatyny trzeba rozcieńczyć przed użyciem.

Do rozcieńczania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy stosować wyłącznie roztwór glukozy w stężeniu 50 mg/mL (5%).

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Oksaliplatyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na oksaliplatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- u kobiet karmiących piersią.

- u pacjentów z mielosupresją przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia, o czym świadczy wyjściowa liczba neutrofilów $< 2 \times 10^9/L$ i (lub) liczby płytek krwi $< 100 \times 10^9/L$.
- 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

Koncentrat oksaliplatyny do sporządzania roztworu do infuzji należy stosować wyłącznie w specjalistycznych oddziałach onkologicznych i podawać pod nadzorem doświadczonego lekarza onkologa.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek należy ściśle monitorować w kierunku wystąpienia działań niepożądanych, a dawkę należy dostosować w zależności od objawów toksyczności (patrz punkt 5.2).

Reakcje nadwrażliwości

Pacjentów, u których wywiad wskazuje na reakcję alergiczną na związki platyny należy szczególnie obserwować. W przypadku wystąpienia objawów anafilaksji, należy natychmiast przerwać infuzję i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Ponowne podanie oksaliplatyny takim pacjentom jest przeciwwskazane. Krzyżowe reakcje nadwrażliwości, w tym zakończone zgonem, zgłaszano przy stosowaniu wszystkich związków platyny.

W przypadku wynaczynienia oksaliplatyny należy natychmiast przerwać wykonywanie wlewu i rozpocząć zwykłe 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 produktu leczniczego 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), należy dostosować dawkę oksaliplatyny zgodnie z poniższymi zaleceniami w zależności od czasu trwania i nasilenia tych objawów:

- Jeśli objawy utrzymują się dłużej niż siedem dni i są uciążliwe, następną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² (w leczeniu raka z przerzutami) lub do 75 mg/m² (w leczeniu uzupełniającym).
- Jeśli parestezje bez zaburzenia czynnościowego utrzymują się do następnego cyklu chemioterapii, kolejną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² (w leczeniu raka z przerzutami) lub do 75 mg/m² (w leczeniu uzupełniającym).
- Jeśli parestezje z zaburzeniem czynnościowym utrzymują się do następnego cyklu chemioterapii, stosowanie oksaliplatyny należy przerwać.
- Jeśli wymienione objawy ustępują po przerwaniu stosowania oksaliplatyny, można rozważyć wznowienie leczenia.

Pacjentów należy poinformować o możliwości utrzymywania się objawów obwodowej neuropatii czuciowej po zakończeniu leczenia. Miejscowe parestezje o umiarkowanym nasileniu lub parestezje mogące zaburzać czynności funkcjonalne pacjenta mogą utrzymywać się nawet do 3 lat po zakończeniu stosowania oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym.

Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS)

Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu tylnej odwracalnej leukoencefalopatii (ang. *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*, RPLS, zwanej także jako zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, ang. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES) u pacjentów otrzymujących oksaliplatynę w chemioterapii skojarzonej. RPLS jest rzadkim, odwracalnym, szybko rozwijającym się stanem neurologicznym, który może objawiać się napadami drgawkowymi, nadciśnieniem tętniczym, bólem głowy, uczuciem splątania, ślepotą i innymi zaburzeniami widzenia oraz zaburzeniami neurologicznymi (patrz punkt 4.8). Rozpoznanie RPLS należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu, najlepiej rezonansem magnetycznym (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI).

Nudności, wymioty, biegunka, odwodnienie i zmiany hematologiczne

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy, 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, hipokaliemią, kwasicy metabolicznej i zaburzenia czynności nerek.

Podczas leczenia oksaliplatyną zgłaszano przypadki niedokrwienia jelit, w tym zakończone zgonem. Jeśli wystąpi niedokrwienie jelit, należy przerwać podawanie oksaliplatyny i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Jeśli wystąpi toksyczność hematologiczna (liczba neutrofilów $< 1,5 \times 10^9/L$ lub liczba płytek $< 50 \times 10^9/L$), następny cykl chemioterapii należy opóźnić do czasu powrotu parametrów hematologicznych do odpowiednich wartości. Przed rozpoczęciem leczenia oraz przed każdym kolejnym cyklem chemioterapii należy wykonać pełną morfologię krwi z różnicowaniem białych krwinek. Skutki zahamowania czynności szpiku kostnego mogą być nasilone w przypadku stosowania skojarzonej chemioterapii. Pacjenci z ciężką i utrzymującą się mielosupresją są narażeni na duże ryzyko wystąpienia powikłań związanych z zakażeniem. U pacjentów leczonych oksaliplatyną odnotowano posocznice, posocznice z neutropenią i wstrząs septyczny, włącznie z przypadkami zakończonymi zgonem (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych zdarzeń, stosowanie oksaliplatyny należy przerwać.

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

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

Przy podawaniu oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (z kwasem folinowym lub bez), należy przestrzegać zasad modyfikowania dawek w zależności od pojawienia się objawów działania toksycznego 5-fluorouracylu.

W przypadku wystąpienia biegunki stopnia 4., neutropenii stopnia 3. do 4. (liczba neutrofilów $< 1,0 \times 10^9/L$), gorączki neutropenicznej (gorączka nieznanego pochodzenia bez klinicznie lub mikrobiologicznie potwierdzonego zakażenia z bezwzględną liczbą neutrofilów $< 1,0 \times 10^9/L$, temperatura $> 38,3^\circ C$ lub temperaturą $> 38^\circ C$ utrzymującą się przez ponad jedną godzinę), lub małopłytkowości stopnia 3. do 4. (liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/L$), należy zmniejszyć dawkę oksaliplatyny z 85 do 65 mg/m² (w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami) lub zastosować dawkę 75 mg/m² (w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy), odpowiednio należy zmniejszyć dawkę 5-fluorouracylu.

Wpływ na układ oddechowy

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

Zaburzenia krwi

Zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *haemolytic-uraemic syndrome*, HUS) jest zagrażającym życiu działaniem niepożądanym (częstość nieznana). Oksaliplatynę należy odstawić po wystąpieniu pierwszych objawów niedokrwistości hemolitycznej typu mikroangiopatii, takich jak szybko spadające stężenie hemoglobiny z towarzyszącą małopłytkowością, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego lub LDH we krwi. Niewydolność nerek może być nieodwracalna po przerwaniu leczenia i może być konieczna dializa.

Podczas leczenia oksaliplatyną zgłaszano przypadki rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation*, DIC), w tym zakończone zgonem. W przypadku wystąpienia DIC należy przerwać podawanie oksaliplatyny i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność u pacjentów ze stanami związanymi z występowaniem DIC, takimi jak infekcje, posocznica itp.

Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym zaburzeń typu *Torsade de Pointes*, które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). Należy regularnie kontrolować długość odstępu QT przed i po podaniu oksaliplatyny. Należy zachować ostrożność u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie lub ze skłonnością do takiego wydłużenia, pacjentów przyjmujących produkty lecznicze wydłużające odstęg 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

U pacjentów leczonych oksaliplatyną zgłaszano przypadki rabdomiolizy, w tym zakończone zgonem. W przypadku bólu mięśni i obrzęku z jednoczesnym osłabieniem, gorączką lub przyciemnieniem moczu, leczenie oksaliplatyną należy przerwać. Jeśli zostanie potwierdzona rabdomioliza, należy podjąć odpowiednie działania. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania oksaliplatyny i produktów leczniczych związanych z wystąpieniem rabdomiolizy (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Wrzody żołądkowo-jelitowe/Krwawienie wrzodów żołądkowo-jelitowych i ich perforacja

Leczenie oksaliplatyną może powodować wrzody żołądkowo-jelitowe i potencjalne powikłania takie jak krwotok z przewodu pokarmowego i perforację, które mogą prowadzić do zgonu. W przypadku wrzodów żołądkowo-jelitowych należy przerwać leczenie oksaliplatyną i podjąć odpowiednie działania (patrz punkt 4.8).

Efekty immunosupresyjne/Zwiększona podatność na zakażenia

Podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom z osłabioną odpornością przez produkty chemioterapeutyczne może spowodować ciężkie lub śmiertelne zakażenia. Nie należy podawać żywej szczepionki pacjentom otrzymującym oksaliplatynę. Można podawać szczepionki zabite lub inaktywowane; jednak odpowiedź na takie szczepionki może być zmniejszona.

Wpływ na wątrobę

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

Ciąża

Stosowanie u kobiet w ciąży, patrz punkt 4.6.

Płodność

W badaniach nieklinicznych zaobserwowano działanie genotoksyczne oksaliplatyny. Dlatego zaleca się, aby mężczyźni leczeni oksaliplatyną nie planowali mieć dzieci podczas leczenia i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu, powinni także zasięgnąć porady dotyczącej przechowywania nasienia przed rozpoczęciem leczeniem, ponieważ oksaliplatyna może wpływać na płodność w sposób nieodwracalny.

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

Inne ostrzeżenia

W przypadku podania oksaliplatyny dootrzewnowo (niezarejestrowana droga podania) może wystąpić krwawienie do jamy otrzewnej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów, którym podano pojedynczą dawkę oksaliplatyny wynoszącą 85 mg/m² bezpośrednio przed podaniem 5-fluorouracylu, nie zaobserwowano zmian stopnia narażenia na 5-fluorouracyl.

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

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania oksaliplatyny i innych produktów leczniczych, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT. W przypadku jednoczesnego stosowania z takimi produktami leczniczymi, odstęp QT należy dokładnie monitorować (patrz punkt 4.4).

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania oksaliplatyny i innych produktów leczniczych, o których wiadomo, że powodują rabdomiolizę (patrz punkt 4.4).

Nie należy podawać żywej lub żywej atenuowanej szczepionki pacjentom otrzymującym oksaliplatynę (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Do chwili obecnej nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania oksaliplatyny u kobiet w ciąży. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach zaobserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję. Dlatego, nie zaleca się stosowania oksaliplatyny u kobiet w ciąży, a także u kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują leków antykoncepcyjnych.

Można rozważyć leczenie oksaliplatyną wyłącznie po odpowiednim przedstawieniu pacjentowi związanego z terapią ryzyka dla płodu i po uzyskaniu zgody pacjenta.

Pacjentki powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie terapii i przez 9 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań dotyczących przenikania oksaliplatyny do mleka ludzkiego. W okresie podawania oksaliplatyny karmienie piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

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

Ze względu na potencjalne genotoksyczne działanie oksaliplatyny należy stosować skuteczne metody antykoncepcji zarówno w trakcie terapii oraz przez 9 miesięcy po jej zakończeniu w przypadku kobiet i 6 miesięcy w przypadku mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu oksaliplatyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, podczas leczenia oksaliplatyną zwiększa się ryzyko wystąpienia zawrotów głowy, nudności i wymiotów, a także innych objawów neurologicznych, które wpływają na chód i zachowanie równowagi oraz mogą prowadzić do słabego lub umiarkowanego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Zaburzenia widzenia, w szczególności krótkotrwała utrata wzroku (odwracalna po przerwaniu leczenia) mogą wpłynąć na zdolność pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Z tego powodu pacjentów należy poinformować o potencjalnym wpływie tych działań niepożądanych na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA) były zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia hematologiczne (neutropenia, małopłytkowość) oraz zaburzenia układu nerwowego (ostra i nasilająca się podczas podawania kolejnych dawek oksaliplatyny 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 5-FU/FA w monoterapii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące częstości przedstawione w tabeli poniżej pochodzą z badań klinicznych z udziałem pacjentów z przerzutami oraz pacjentów poddanych leczeniu uzupełniającemu (w tym odpowiednio, 416 pacjentów oraz 1 108 pacjentów w grupach otrzymujących oksaliplatynę + 5-FU/FA) oraz obserwacji zebranych po wprowadzeniu oksaliplatyny do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych została zdefiniowana zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dalsze szczegóły podano w tabeli.

Klasyfikacja układów i narządów	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+			Wstrząs septyczny+
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	Niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia	Gorączka neutropeniczna		Małopłytkowość immunologiczna, niedokrwistość hemolityczna* ***, zespół rozsianego wykrzepiania wewnętrznego		Zespół hemolityczno-mocznicowy, pancytopenia autoimmunologiczna, pancytopenia, wtórna białaczka

				czyniowego (DIC)+**		
Zaburzenia układu immunologicznego*	Alergia/reakcje alergiczne++					
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Anoreksja, hiperglikemia, hipokaliemia, hipernatremia	Odwodnienie, hipokalcemia	Kwasica metaboliczna			
Zaburzenia psychiczne		Depresja, bezsenność	Nerwowość			
Zaburzenia układu nerwowego*	Obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia czuciowe, zaburzenia smaku, ból głowy	Zawroty głowy, zapalenie nerwów ruchowych, meningizm (odczyn oponowy)		Dyzartria, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS lub PRES)**		Drgawki, niedokrwienne lub krwotoczne zaburzenia naczyniowo-mózgowe
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia		Przemijające pogorszenie się ostrości wzroku, zaburzenia pola widzenia, zapalenie nerwu wzrokowego, przemijająca utrata wzroku, odwracalna po przerwaniu terapii		
Zaburzenia ucha i błędnika			Ototoksyczność	Głuchota		
Zaburzenia serca						Wydłużenie odstępu QT, które może prowadzić do komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym torsade de pointes+**, ostry zespół wieńcowy, w tym zawał mięśnia sercowego, skurcz tętnic wieńcowych i dławica piersiowa u pacjentów leczonych oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU lub bewacyzumabem
Zaburzenia naczyniowe		Krwotok, zaczerwienienie twarzy, zakrze-				

		pica żył głębokich, nadciśnienie tętnicze				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel, krwawienie z nosa	Czkawka, zatorowość płucna		Śródmiąższowa choroba płuc+, zwłóknienie płuc**		Skurcz krtani, zapalenie płuc i odoskrzelowe zapalenie płuc+
Zaburzenia żołądka i jelit*	Nudności, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej lub błon śluzowych, ból brzucha, zaparcie	Niestrawność, refluks żółdkowo-przełykowy, krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z odbytu	Niedrożność jelita, zacczopowanie jelit	Zapalenie jelita grubego, w tym biegunka wywołana <i>Clostridioides difficile</i> , zapalenie trzustki		Niedokrwienie jelit+, wrzód przewodu pokarmowego i perforacja+**, zapalenie przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zespół niedrożności zatok wątrobowych, znany również jako choroba żyłno-okluzyjna wątroby, lub objawy patologiczne związane z takim zaburzeniem wątroby, w tym peliosis hepatitis, guzowy przerost regeneracyjny, zwłóknienie okołozatokowe. Objawami klinicznymi mogą być nadciśnienie wrotne i (lub) podwyższony poziom transaminaz	Ogniskowy rozrost guzowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zaburzenia skóry, łysienie	Złuszczenie skóry (tj. zespół dłoni i stóp), wysypka rumieniowa, wysypka, nadmierne pocenie się, choroba paznokci				Alergiczne zapalenie naczyń
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Ból stawów, ból kości				Rabdomioliza +**
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwimocz, dyzuria, nieprawidłowa częstość oddawania moczu			Ostra martwica kanalików nerkowych, ostre śródmiąższowe zapalenie nerek i ostra	

					niewydolność nerek	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, gorączka+++ osłabienie, ból, reakcja w miejscu wstrzyknięcia+++					
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie poziomu bilirubiny, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie masy ciała (leczenie uzupełniające)	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie masy ciała (leczenie raka z przerzutami)				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Przewracanie się				

* Patrz szczegółowy opis poniżej.

** Patrz punkt 4.4.

*** Dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu.

**** Niedokrwistość hemolityczna mikroangiopatyczna związana z zespołem hemolityczno-mocznicowym (HUS, ang. *haemolytic uraemic syndrome*) lub niedokrwistość hemolityczna z dodatnim testem Coombsa (patrz punkt 4.4).

+ W tym zakończone zgonem.

++ Bardzo często alergia/reakcje alergiczne występujące głównie podczas infuzji, czasem zakończone zgonem. Często występujące reakcje alergiczne to wysypka skórna, zwłaszcza pokrzywka, zapalenie spojówek i zapalenie śluzówki nosa. Często występujące reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne obejmują skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie tętnicze, uczucie bólu w klatce piersiowej i wstrząs anafilaktyczny. Zgłaszano opóźnione reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu oksaliplatyny występujące kilka godzin lub nawet kilka dni po infuzji.

+++ Bardzo często gorączka, dreszcze (drżenia), spowodowane zakażeniem (z gorączką neutropeniczną lub bez) lub prawdopodobnie spowodowane mechanizmem immunologicznym.

++++ Zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym miejscowy ból, zaczerwienienie, obrzęk i zakrzepicę. Wynaczynienie może spowodować miejscowy ból i stan zapalny, które mogą być ciężkie i prowadzić do powikłań, w tym martwicy, szczególnie po podawaniu oksaliplatyny do żyły obwodowej (patrz punkt 4.4).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość występowania (% pacjentów), według stopnia nasilenia

Oksaliplatyna	Leczenie raka z przerzutami	Leczenie uzupełniające
---------------	-----------------------------	------------------------

i 5-FU/FA 85 mg/m² co dwa tygodnie	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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Częstość występowania (% pacjentów)

Oksaliplatyna i 5-FU/FA 85 mg/m² co dwa tygodnie	Leczenie raka z przerzutami	Leczenie uzupełniające
	Wszystkie stopnie	Wszystkie stopnie
Posocznica (w tym posocznica i posocznica z neutropenią)	1,5	1,7

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość występowania reakcji alergicznych (% pacjentów), według stopnia nasilenia

Oksaliplatyna i 5-FU/FA 85 mg/m² co dwa 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

Działanie toksyczne oksaliplatyny na układ nerwowy jest czynnikiem ograniczającym możliwą do zastosowania dawkę oksaliplatyny. Obejmuje czuciową neuropatię obwodową, która charakteryzuje się zaburzeniami czucia i (lub) parestezją kończyn z lub bez skurczy mięśni, które często wywoływane są przez zimno. Objawy te występują u nie więcej niż 95% leczonych pacjentów. Okres występowania tych objawów, które zwykle ustępują pomiędzy cyklami leczenia, wydłuża się wraz z ilością cykli leczenia.

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

Zaburzenia czynnościowe obejmują trudności przy wykonywaniu precyzyjnych ruchów i są prawdopodobnym następstwem zaburzenia czucia. Ryzyko wystąpienia utrzymujących się objawów po dawce skumulowanej 850 mg/m² (10 cykli leczenia) wynosi około 10% i 20% po dawce skumulowanej 1020 mg/m² (12 cykli). W większości przypadków, po przerwaniu leczenia neurologiczne objawy podmiotowe i przedmiotowe ulegają poprawie. Po sześciu miesiącach po zakończeniu leczenia u 87% pacjentów, u których zastosowano leczenie uzupełniające raka okrężnicy nie stwierdzono objawów lub miały one charakter łagodny. 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 wykonywanie codziennych czynności (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. Mają one zwykle postać przemijających parestezji, zaburzeń czucia i niedoculicy. Ostry zespół zaburzeń czucia w gardle i krtani występował u 1% do 2% pacjentów i charakteryzuje go subiektywne uczucie zaburzeń połykania lub duszności, bez obiektywnych cech zaburzeń oddychania (sinicy lub hipoksji), skurczu krtani lub skurczu oskrzeli (świstu krtaniowego lub sapania). Pomimo podawania pacjentom w takich wypadkach leków przeciwhistaminowych i leków rozszerzających oskrzela, objawy były szybko odwracalne nawet bez stosowania tego typu leczenia. Wydłużenie podawania wlewu dożylnego zmniejsza częstość występowania tych objawów (patrz punkt 4.4).

Sporadycznie obserwowano inne objawy, w tym skurcze szczęki, skurcze mięśni, mimowolne skurcze mięśni, nieprawidłową koordynację i chód, bezład, zaburzenia równowagi, ucisk, ból i dyskomfort w gardle i w klatce piersiowej. Dodatkowo, w połączeniu z opisanymi wyżej zaburzeniami mogą wystąpić zaburzenia nerwu czaszkowego, lub osobno takie zaburzenia 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 ze ścięgna głębokiego oraz objaw Lhermitte. Zgłaszano pojedyncze przypadki zapalenia nerwu wzrokowego.

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość występowania (% pacjentów), według stopnia nasilenia

Oksaliplatyna i 5-FU/FA 85 mg/m² co dwa 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
Zapalenia błon śluzowych/jamy ustnej	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Wskazana jest profilaktyka i (lub) leczenie silnie działającymi lekami przeciwwymiotnymi.

Odwodnienie, porażenna niedrożność jelita, niedrożność jelita, hipokaliemia, kwasica metaboliczna i zaburzenia czynności nerek mogą być spowodowane ciężką biegunką i (lub) wymiotami, w szczególności, gdy oksaliplatyna podawana jest w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

PL-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 znane antidotum na oksaliplatynę. W przypadku przedawkowania można spodziewać się nasilenia działań niepożądanych.

Postępowanie

Należy rozpocząć monitorowanie parametrów hematologicznych i zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe leki przeciwnowotworowe, pochodne platyny, kod ATC: L01XA03.

Mechanizm działania

Oksaliplatyna jest substancją czynną o działaniu przeciwnowotworowym, należącą do nowej grupy leków, pochodnych platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem („DACH”) oraz grupą szczawianową. Oksaliplatyna jest pojedynczym enancjomerem, (SP-4-2)-[(1R,2R)-cykloheksano-1,2-diamino-kN, kN'] [etanedioato(2-)-kO¹, kO²] platyny.

Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum 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 synergistyczne działanie cytotoksyczne w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU).

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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, co dwa tygodnie) w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA):

- W leczeniu pierwszego rzutu, w dwuramiennym, porównawczym randomizowanym badaniu III fazy numer EFC2962 z udziałem 420 pacjentów otrzymujących albo jedynie 5-FU/FA (LV5FU2, N=210), albo oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210).
- W trójramiennym badaniu III fazy numer EFC4584 z udziałem 821 pacjentów, u których nie było odpowiedzi na wcześniejsze leczenie irynotekanem (CPT-11) w skojarzeniu z 5-FU/FA, podawano albo jedynie 5-FU/FA (LV5FU2, N=275), oksaliplatynę w monoterapii (N=275) lub oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271).
- W badaniu II fazy numer EFC2964, bez grupy kontrolnej, pacjentom, u których nie było odpowiedzi na leczenie jedynie 5-FU/FA, podawano oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, N=57).

W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych: numer EFC2962 w leczeniu pierwszego rzutu oraz numer EFC4584 z udziałem pacjentów, którym wcześniej podawano leki przeciwnowotworowe, wykazano znacznie wyższy wskaźnik odpowiedzi i wydłużony czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS)/wydłużony czas do wystąpienia progresji (ang. *time to progression*, TTP) w porównaniu do leczenia jedynie 5-FU/FA. W badaniu numer EFC4584 z udziałem pacjentów, u których nie było odpowiedzi na wcześniejszą terapię lekami przeciwnowotworowymi, nie uzyskano statystycznie znaczącej różnicy w medianie czasu przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) pomiędzy grupą otrzymującą oksaliplatynę w skojarzeniu, w porównaniu do grupy otrzymującej 5-FU/FA.

Wskaźniki odpowiedzi po stosowaniu FOLFOX4 w porównaniu z LV5FU2

Wskaźnik odpowiedzi, % (95% przedział ufności)	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Niezależna ocena radiologiczna			

analizy populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> , ITT)			
Leczenie pierwszego rzutu EFC2962 Ocena odpowiedzi co 8 tygodni	22 (16-27)	49 (42-56)	Nie dotyczy
	wartość P = 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584 (oporni na CPT-11 + 5- FU/FA) Ocena odpowiedzi co 6 tygodni	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
	wartość P < 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964 (oporni na 5-FU/FA) Ocena odpowiedzi co 12 tygodni	Nie dotyczy	23 (13-36)	Nie dotyczy

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *Progression Free Survival*, PFS)/mediana czasu do wystąpienia progresji (ang. *Time to Progression*, TTP) FOLFOX4 w porównaniu z LV5FU2

Mediana PFS/TTP miesiące (95% przedział ufności) Nieależna ocena radiologiczna analizy populacji zgodnej z zaplanowanym 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 (log-rank) = 0,0003		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584 (oporni na CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Wartość P (log-rank) < 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964 (oporni na 5-FU/FA)	Nie dotyczy	5,1 (3,1-5,7)	Nie dotyczy

Mediana czasu przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*, OS) po stosowaniu schematu FOLFOX4 w porównaniu z LV5FU2

Mediana OS, miesiące (95% przedział ufności) analiza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu EFC2962 (PFS)	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	Nie dotyczy
	Wartość P (log-rank) = 0,12		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584 (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 (log-rank) = 0,09		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC2964 (oporni na 5-FU/FA)	Nie dotyczy	10,8 (9,3-12,8)	Nie dotyczy

U pacjentów, u których wcześniej stosowano inne leczenie przeciwnowotworowe (EFC4584), z objawami na początku leczenia, odnotowywano znamienne wyższy odsetek pacjentów, u których odnotowano znaczącą poprawę dotyczącą objawów związanych z chorobą po zastosowaniu leczenia oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU/FA w porównaniu z pacjentami, którym podawano jedynie 5-FU/FA (27,7% w porównaniu do 14,6%, p=0,0033).

Wśród pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni (EFC2962), nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy dwoma grupami biorąc pod uwagę kryteria oceny jakości życia. Niemniej

jednak, wskaźniki jakości życia w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia i bólu były na ogół lepsze w grupie kontrolnej, natomiast gorsze w odniesieniu do nudności i wymiotów w grupie otrzymującej oksaliplatinę. W leczeniu uzupełniającym, w porównawczym badaniu MOSAIC III fazy (EFC3313) randomizowano 2 246 pacjentów (899 etap II/Duke B2 i 1 347 pacjentów w etapie III/Duke C) po całkowitej resekcji guza okrężnicy leczonych albo 5-FU/FA (LV5FU2, N=1 123, B2/C=448/675) lub oksaliplatiną w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, N=1 123, B2/C=451/672).

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

Grupa leczona	LV5FU2	FOLFOX4
Odsetek przeżycia 3-letniego bez objawów choroby (95% przedział ufności)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Wskaźnik ryzyka (95% przedział ufności)	0,76 (0,64-0,89)	
Stratyfikowany test log-rank	P=0,0008	

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

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

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

Stopień zaawansowania	Stopień II (Duke B2)		Stopień III (Duke C)	
Grupa leczona	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Odsetek przeżycia 3-letniego 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)
Wskaźnik ryzyka (95% przedział ufności)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Test log-rank	P=0,151		P=0,002	

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

Czas przeżycia całkowitego (analiza populacji ITT)

W czasie analizy przeżycia 3-letniego bez objawów choroby, co stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu klinicznym MOSAIC, stwierdzono, że 85,1% pacjentów pozostawało przy życiu w grupie pacjentów leczonych schematem FOLFOX4 w porównaniu do 83,8% w grupie LV5FU2. Oznacza to ogólne zmniejszenie ryzyka zgonu o 10% na korzyść schematu FOLFOX4. Różnica nie była jednak znamionna statystycznie (współczynnik ryzyka = 0,90). Wskaźniki w grupach przyjmujących schematy FOLFOX4 oraz LV5FU2 wyniosły odpowiednio: 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).

Dzieci i młodzież

Oksaliplatyna w monoterapii została oceniona w populacji dzieci i młodzieży w 2 badaniach I fazy (69 pacjentów) i 2 badaniach II fazy (166 pacjentów). Badaniu poddano łącznie 235 pacjentów z guzem litym (w wieku od 7 miesięcy do 22 lat). Skuteczność oksaliplatyny w populacji dzieci i młodzieży nie została ustalona. Oba badania II fazy zostały wstrzymane z powodu braku reakcji guza na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Nie określono właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych. Tabela poniżej przedstawia właściwości farmakokinetyczne platyny podlegającej ultrafiltracji, stanowiącej mieszaninę wszystkich rodzajów niezwiązanej, czynnej i nieaktywnej platyny, po trwającej 2 godziny infuzji oksaliplatyny w dawce 130 mg/m², co 3 tygodnie przez 1 do 5 cykli oraz oksaliplatyny w dawce 85 mg/m², podawanej co 2 tygodnie przez 1 do 3 cykli jak poniżej:

Zestawienie szacunkowych parametrów farmakokinetycznych platyny w ultrafiltracji po wielokrotnym podaniu oksaliplatyny w dawce 85 mg/m² co 2 tygodnie lub w dawce 130 mg/m² co 3 tygodnie.

Dawka	C _{max} µg/mL	AUC ₀₋₄₈ µg.h/mL	AUC µg.h/mL	t _{1/2α} godz.	t _{1/2β} godz.	t _{1/2γ} godz.	Vss L	CL L/godz.
85 mg/m ²								
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/m ²								
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) lub w cyklu 5. (130 mg/m²).

Średnie wartości AUC, Vss, i CL określano w 1. cyklu.

Wartości C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, Vss i CL określano w analizie niekompartmentowej. t_{1/2α}, t_{1/2β}, t_{1/2γ} określano w analizie kompartmentowej (połączenie cykli 1-3).

Na zakończenie infuzji trwającej 2 godziny, 15% podanej platyny znajduje się w krążeniu układowym, zaś pozostałe 85% szybko przenika do tkanek lub jest wydalone w moczu. Nieodwracalne wiązanie się z czerwonymi krwinkami i osoczem krwi powoduje, że okresy półtrwania w tych macierzach są bliskie naturalnemu okresowi przemiany krwinek czerwonych lub albumin surowicy krwi. Nie obserwowano gromadzenia się produktu leczniczego w ultrafiltracie osocza po podawaniu produktu leczniczego w dawce 85 mg/m² co 2 tygodnie lub 130 mg/m² co 3 tygodnie, a stan równowagi uzyskiwano w tej macierzy po pierwszym cyklu podawania produktu leczniczego. Zmienność wewnątrz- i międzypersonalna jest ogólnie niska.

Metabolizm

Uważa się, że biotransformacja *in vitro* jest wynikiem rozkładu bez udziału enzymów i nie ma dowodów na to, że układ cytochromu P450 uczestniczy w metabolizmie pierścienia diaminocykloheksanu (DACH). Oksaliplatyna podlega w znacznym stopniu biotransformacji w organizmie pacjenta, a na zakończenie infuzji trwającej dwie godziny, w ultrafiltracie osocza krwi nie stwierdzano produktu leczniczego w postaci niezmienionej. W krążeniu układowym, w późniejszym czasie po podaniu produktu leczniczego, wykryto kilka cytotoksycznych produktów biotransformacji, w tym monochloro-, dichloro- i diwodnianocykloheksanowe (DACH) pochodne platyny oraz liczne nieaktywne związki sprzężone.

Eliminacja

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

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

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ zaburzeń czynności nerek na dystrybucję oksaliplatyny badano u pacjentów z różnym stopniem czynności nerek. Podawano oksaliplatynę w dawce 85 mg/m² pacjentom z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny > 80 mL/minutę, N=12), pacjentom z łagodnymi

zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 mL/minutę, N=13), pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 mL/minutę, N=11) oraz pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w dawce 65 mg/m² (klirens kreatyniny < 30 mL/minutę, N=5). Mediana czasu ekspozycji na produkt leczniczy wyniosła odpowiednio 9, 4, 6 i 3 cykle, a dane farmakokinetyczne z cyklu I uzyskano odpowiednio od 11, 13, 10 i 4 pacjentów.

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

Wydalanie oksaliplatyny jest istotnie powiązane z klirensiem kreatyniny. Całkowity klirens platyny w ultrafiltracie osocza wynosił odpowiednio 0,74 (0,59; 0,92), 0,43 (0,33; 0,55) i 0,21 (0,15; 0,29), a dla V_{ss} 0,52 (0,41; 0,65), 0,73 (0,59; 0,91) i 0,27 (0,20; 0,36) odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek. Całkowity klirens platyny w ultrafiltracie osocza został więc obniżony o 26%, 57% i 79% odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

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

Obserwowano wydłużenie okresu półtrwania platyny w ultrafiltracie osocza wraz z pogarszaniem się stopnia niewydolności nerek zwłaszcza u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Pomimo niewielkiej liczby pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dane te dotyczą tej grupy pacjentów i należy wziąć je pod uwagę przepisując lek pacjentom 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, oceniono następujące narządy: szpik kostny, przewód pokarmowy, nerki, jądra, układ nerwowy i serce. Działanie toksyczne na wyżej wymienione narządy obserwowane u zwierząt jest zgodne z danymi dotyczącymi innych produktów leczniczych zawierających platynę oraz uszkodzających DNA, cytotoksycznych produktów leczniczych, stosowanych w leczeniu nowotworów u ludzi, z wyjątkiem działania na serce. Działanie kardiotoksyczne zaobserwowane zostało jedynie u psów i dotyczyło zaburzeń elektrofizjologicznych z prowadzącym do zgonu migotaniem komór. Kardiotoksyczność jest uważana za swoistą gatunkowo nie tylko dlatego, że zaobserwowana została jedynie u psów, ale również dlatego, że dawki produktu leczniczego, wywołujące śmiertelną kardiotoksyczność u psów (150 mg/m²) były dobrze tolerowane u ludzi. Badania niekliniczne z wykorzystaniem neuronów czuciowych u szczurów wskazują na to, że ostre objawy zaburzeń czucia podczas podawania oksaliplatyny mogą obejmować interakcje z kanałami sodowymi zależnymi od potencjału błonowego.

W testach na komórkach ssaków stwierdzono, że oksaliplatyna ma działanie mutagenne i klastogenne. W badaniach na szczurach stwierdzono toksyczne działanie na zarodek i płód. Uważa się, że oksaliplatyna prawdopodobnie ma działanie rakotwórcze chociaż badania oceniające działanie rakotwórcze nie zostały przeprowadzone.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Rozcieńczonego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi w tym samym worku do infuzji lub zestawie do infuzji. Zgodnie z instrukcją stosowania opisaną w punkcie 6.6, oksaliplatyna może być podawana z kwasem folinowym (FA) przez łącznik w kształcie litery Y.

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

6.3 Okres ważności

2 lata

Wykazano, że roztwór w stężeniach od 0,2 mg/mL do 2 mg/mL po rozcieńczeniu w roztworze glukozy w stężeniu 50 mg/mL (5%) zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 25°C i 4 dni w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 mL, 20 mL lub 40 mL roztworu w fiolce z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej oraz aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off. Fiolki umieszczone są w tekturowych pudełkach.

Wielkości opakowań: 1 fiołka po 10 mL, 20 mL lub 40 mL

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 szczególną ostrożność podczas stosowania i przygotowywania roztworów oksaliplatyny.

Instrukcje dotyczące przygotowania i stosowania produktu leczniczego

Przygotowanie i stosowanie roztworów leków cytotoksycznych przez personel medyczny wymaga zachowania szczególnych środków ostrożności w celu zapewnienia bezpieczeństwa przygotowującemu i jego otoczeniu.

Przygotowywanie roztworów do wstrzykiwań leków cytotoksycznych musi być przeprowadzane przez przeszkolony i wyspecjalizowany personel posiadający wiedzę na temat stosowanych produktów leczniczych, w warunkach gwarantujących integralność produktu leczniczego, ochronę środowiska, a w szczególności ochronę personelu zajmującego się produktami leczniczymi, zgodnie z polityką szpitala. Wymaga to wydzielenia powierzchni przeznaczonej wyłącznie do tych czynności. W pomieszczeniach tych zabrania się palenia papierosów, picia napojów i spożywania posiłków.

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 rękawiczki jednorazowego użytku, odpowiednie okrycia ochronne w obszarze roboczym, pojemniki i worki na odpady.

Należy zachować ostrożność podczas kontaktu z wydzielinami lub wymiocinami.

Należy ostrzec kobiety w ciąży, aby unikały kontaktu z lekami cytotoksycznymi.

Każde uszkodzone opakowania należy traktować z taką samą ostrożnością, jak zanieczyszczone odpady. Zanieczyszczone odpady należy spalić po umieszczeniu ich w odpowiednio oznakowanych, sztywnych pojemnikach (patrz poniżej punkt „Usuwanie pozostałości”).

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

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

Specjalne środki ostrożności dotyczące podawania produktu leczniczego

- NIE używać sprzętu do wstrzykiwań zawierającego aluminium.
- NIE podawać nierozcieńczonych roztworów.
- Do rozcieńczania stosować tylko roztwór glukozy w stężeniu 50 mg/mL (5%) do infuzji. NIE rozcieńczać roztworu do infuzji za pomocą roztworu chlorku sodu lub roztworów zawierających chlorki.
- NIE mieszać z innymi produktami leczniczymi w tym samym worku do infuzji i NIE podawać jednocześnie w tym samym zestawie do infuzji.
- NIE mieszać z produktami leczniczymi lub roztworami o odczynie zasadowym, w szczególności z 5-fluorouracyłem, produktami kwasu folinowego zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą i solami trometamolu innych substancji czynnych. Produkty lecznicze lub roztwory o odczynie zasadowym wpływają negatywnie na stabilność oksaliplatyny.

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

Oksaliplatynę w dawce 85 mg/m², podawanej w infuzji dożylniej w 250 mL do 500 mL roztworu glukozy w stężeniu 50 mg/mL (5%) podaje się w tym samym czasie co infuzję kwasu folinowego w roztworze glukozy w stężeniu 50 mg/mL (5%), przez 2 do 6 godzin, przy zastosowaniu łącznika w kształcie litery Y, umieszczonego bezpośrednio przed miejscem infuzji. Nie należy mieszać obu tych produktów leczniczych w tym samym worku do infuzji. Kwas folinowy nie może zawierać trometamolu jako substancji pomocniczej i musi być rozcieńczany tylko za pomocą izotonicznego roztworu glukozy w stężeniu 50 mg/mL (5%), nigdy nie stosować do rozcieńczania roztworów zasadowych, roztworu chlorku sodu lub roztworów zawierających chlorki.

Instrukcja dotycząca stosowania z 5-fluorouracyłem

Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed fluoropirymidynami, tzn. 5-fluorouracyłem.

Po podaniu oksaliplatyny zestaw do infuzji należy przepłukać, a następnie podać 5-fluorouracyl.

W celu uzyskania dodatkowych informacji o produktach leczniczych stosowanych jednocześnie z oksaliplatyną, patrz odpowiednie punkty Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przed użyciem należy obejrzeć produkt leczniczy. Należy stosować wyłącznie klarowne roztwory bez cząstek stałych.

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie pozostałości niezużytego roztworu należy usunąć (patrz poniżej punkt „Usuwanie pozostałości”).

Rozcieńczanie roztworu do infuzji dożylniej

Pobrać wymaganą ilość koncentratu z fiolki (fiolek), a następnie rozcieńczyć w 250 mL do 500 mL roztworu glukozy w stężeniu 50 mg/mL (5%), w celu uzyskania stężenia roztworu oksaliplatyny pomiędzy 0,2 mg/mL, a 0,7 mg/mL; zakres stężeń, dla których wykazano stabilność fizyko-chemiczną oksaliplatyny to od 0,2 mg/mL do 2,0 mg/mL.

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

Czas i warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

Podawać w infuzji dożylniej.

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

Przed użyciem należy obejrzeć roztwór. Należy stosować wyłącznie klarowne roztwory bez cząstek stałych. Niewykorzystany roztwór należy usunąć (patrz poniżej punkt „Usuwanie pozostałości”).

Infuzja

Podawanie oksaliplatyny nie wymaga wcześniejszego nadmiernego nawodnienia pacjenta.

Oksaliplatyna rozcieńczona w 250 mL do 500 mL roztworu glukozy w stężeniu 50 mg/mL (5%), tak aby uzyskać stężenie nie mniejsze niż 0,2 mg/mL, musi być podawana do żyły obwodowej lub głównej przez 2 do 6 godzin.

Gdy oksaliplatyna podawana jest wraz z 5-fluorouracylem, infuzja oksaliplatyny musi poprzedzać podanie 5-fluorouracylu.

Usuwanie pozostałości

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
LV-1057 Rīga
Łotwa

Tel.: +371 67083320

E mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 28394

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 maja 2024 r.

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

25/03/2025