

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxaliplatinum Accord, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 5 mg oksaliplatinu.  
10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg oksaliplatinu.  
20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 100 mg oksaliplatinu.  
40 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 200 mg oksaliplatinu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Klarowny, bezbarwny roztwór, nie zawierający widocznych cząsteczek, odczyn pH z przedziału od 3,5 do 6,5 i osmolarności od 125 mOsm/l do 175 mOsm/l.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

- leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy stopnia III (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego,
- leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy 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 oksaliplatinu w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy wynosi 85 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana dożylnie co dwa tygodnie, przez 12 cykli (6 miesięcy).

Zalecana dawka oksaliplatinu w leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami wynosi 85 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana dożylnie co dwa tygodnie, do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

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

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

Oksaliplatynę podaje się w trwającym od 2 do 6 godzin wlewie dożylnym. Roztwór do wlewu dożylnego przygotowuje się w 250 ml do 500 ml roztworu 5% (50 mg/ml) glukozy, w celu uzyskania stężenia w granicach od 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml; stężenie 0,7 mg/ml jest największym stężeniem stosowanym w praktyce klinicznej przy stosowaniu dawki oksaliplatyny wynoszącej 85 mg/m<sup>2</sup> pc.

Oksaliplatynę stosowano głównie w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, podawanym w ciągłym wlewie. Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, w schemacie dawkowania co dwa tygodnie, stosowano zarówno w bolusie, jak i w ciągłym wlewie dożylnym.

**Szczególne grupy pacjentów**

- Zaburzenia czynności nerek:

Oksaliplatynę nie wolno podawać pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. (patrz punkt 4.3 i 5.2).

U pacjentów z umiarkowanym lub łagodnym zaburzeniem czynności nerek zalecana dawka oksaliplatyny wynosi 85 mg/m<sup>2</sup> pc (patrz punkt 4.4 i 5.2).

- Zaburzenia czynności wątroby:

W badaniu I fazy, z udziałem pacjentów z różnego stopnia zaburzeniami czynności wątroby, okazało się, że stopień ciężkości i częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych były związane z progresją choroby i stopniem pogorszenia wyników testów czynnościowych wątroby na początku leczenia. W trakcie badań klinicznych u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynnościowych wątroby nie zmieniano dawki leku.

- Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat, u których zastosowano oksaliplatynę w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z 5-fluorouracylem nie zaobserwowano zwiększonej częstości występowania ciężkiego działania toksycznego. Oznacza to, że nie ma potrzeby szczególnego dostosowywania dawki u pacjentów w wieku podeszłym.

- Dzieci i młodzież:

Nie ma właściwego wskazania do stosowania oksaliplatyny u dzieci. Nie określono skuteczności stosowania oksaliplatyny w monoterapii u dzieci z guzami litymi (patrz punkt 5.1).

**Sposób podawania**

Oksaliplatynę podaje się w postaci wlewu dożylnego.

Nie ma konieczności nadmiernego nawadniania pacjenta przed podaniem oksaliplatyny.

Rozcieńczony w 250 ml do 500 ml roztworu 5% (50 mg/ml) glukozy, do uzyskania stężenia nie mniejszego niż 0,2 mg/ml, oksaliplatynę należy podawać w trwającym od 2 do 6 godzin wlewie dożylnym, do żyły głównej lub obwodowej. Wlew oksaliplatyny należy wykonywać zawsze przed podaniem 5-fluorouracylu.

W przypadku wystąpienia wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego.

**Instrukcja stosowania:**

Przed użyciem produkt leczniczy Oxaliplatinum Accord należy odtworzyć i dodatkowo rozcieńczyć. Do odtworzenia, a następnie rozcieńczenia liofilizowanego produktu leczniczego stosuje się wyłącznie roztwór 5% (50 mg/ml) glukozy (patrz punkt 6.6).

### 4.3 Przeciwwskazania

Oksaliplatinum jest przeciwwskazana:

- u pacjentów z nadwrażliwością na oksaliplatinum lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- w okresie karmienia piersią
- u pacjentów, u których przed pierwszym cyklem leczenia wystąpiły objawy zahamowania czynności szpiku kostnego; liczba neutrofilów wynosi  $<2 \times 10^9/l$  i (lub) liczba płytek krwi wynosi  $<100 \times 10^9/l$
- u pacjentów z obwodową neuropatią czuciową z zaburzeniem czynnościowym przed pierwszym cyklem leczenia
- u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), patrz punkt 5.2.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

#### Zaburzenia czynności nerek

Pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy uważnie monitorować pod kątem działań niepożądanych i dostosować dawkę leku 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. Jeśli po podaniu oksaliplatinum wystąpią objawy przypominające anafilaksję, należy natychmiast przerwać wlew i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Ponowne podanie oksaliplatinum takim pacjentom jest przeciwwskazane. Krzyżowe reakcje nadwrażliwości, w tym zakończone zgonem zgłaszano przy stosowaniu wszystkich związków platyny.

W razie wynacznienia roztworu oksaliplatinum należy natychmiast przerwać wykonywanie wlewu i rozpocząć zazwyczaj stosowane miejscowe leczenie objawowe.

#### Objawy neurologiczne

Należy uważnie obserwować pacjenta w kierunku neurotoksycznego działania oksaliplatinum. Dotyczy to w szczególności pacjentów, którym równolegle podaje się inne produkty lecznicze, wykazujące swoiste działanie toksyczne na układ nerwowy. Należy przeprowadzić badanie neurologiczne zawsze przed podaniem kolejnej dawki leku oraz okresowo po jego podaniu.

Pacjentom, u których w trakcie lub kilka godzin po wykonaniu wlewu trwającego 2 godziny, wystąpiły ostre zaburzenia czucia w gardle i krtani (patrz punkt 4.8) kolejną dawkę oksaliplatinum należy podać we wlewie trwającym ponad 6 godzin.

#### Neuropatia obwodowa

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

- Jeśli objawy utrzymują się dłużej niż siedem dni i są uciążliwe, należy zmniejszyć kolejną dawkę oksaliplatyny z 85 do 65 mg/m<sup>2</sup> pc. (w leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami) lub podać dawkę wynoszącą 75 mg/m<sup>2</sup> pc. (w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy).
- W przypadku, gdy parestezja bez zaburzenia czynnościowego utrzymuje się do następnego cyklu leczenia, kolejną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m<sup>2</sup> pc. (w leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami) lub podać dawkę wynoszącą 75 mg/m<sup>2</sup> pc. (w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy).
- W przypadku, gdy parestezja z zaburzeniem czynnościowym utrzymuje się do następnego cyklu leczenia, należy przerwać podawanie oksaliplatyny.
- Jeśli po przerwaniu leczenia oksaliplatyną objawy te ustąpią, można rozważyć ponowne podawanie leku.

Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia nieprzemijających objawów obwodowej neuropatii czuciowej po zakończeniu leczenia. Miejscowe umiarkowane parestezje lub parestezje, które mogą wpływać na czynności funkcjonalne mogą utrzymywać się nawet do trzech lat po zaprzestaniu leczenia uzupełniającego raka okrężnicy.

#### Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RLPS)

Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu tylnej odwracalnej leukoencefalopatii (ang. *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*, RLPS), zwanej także jako zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES) u pacjentów leczonych oksaliplatyną w skojarzeniu z chemioterapią. RLPS jest rzadkim, odwracalnym, szybko rozwijającym się stanem neurologicznym, który może objawiać się napadami padaczkowymi, nadciśnieniem, bólem głowy, uczuciem splątania, ślepotą i innymi zaburzeniami widzenia oraz zaburzeniami neurologicznymi (patrz punkt 4.8). Rozpoznanie należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu ze wskazaniem na magnetyczny rezonans jądrowy (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI).

#### Nudności, wymioty, biegunka, odwodnienie i zmiany hematologiczne

Toksyczne działanie oksaliplatyny na przewód pokarmowy z takimi objawami, jak nudności i wymioty, wymaga profilaktycznego i (lub) terapeutycznego podawania leków przeciwwymiotnych (patrz punkt 4.8.).

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

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

Jeżeli wystąpią objawy toksycznego działania na krew i układ krwiotwórczy (liczba neutrofilów <1,5x10<sup>9</sup>/l lub liczba płytek krwi <50x10<sup>9</sup>/l), należy opóźnić zastosowanie kolejnego cyklu leczenia do czasu, gdy parametry hematologiczne powrócą do wartości, dopuszczalnych. Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego oraz przed każdym kolejnym cyklem leczenia należy wykonać pełne badanie morfologii krwi. U pacjentów przyjmujących chemioterapię zahamowanie czynności szpiku może być nasilone. Pacjenci z ciężkim, przewlekłym zahamowaniem czynności szpiku są w grupie wysokiego ryzyka powikłań infekcyjnych. U pacjentów leczonych oksaliplatyną zgłaszano przypadki wystąpienia posocznicy, posocznicy neutropenicznej i wstrząsu septycznego,

w tym przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi którekolwiek z tych zdarzeń, należy przerwać leczenie oksaliplatyną.

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

W przypadku wystąpienia zapalenia błon śluzowych 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  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ .

Podawanie 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  $< 1 \times 10^9/l$ ) gorączka neutropeniczna (gorączka nieznanego pochodzenia bez klinicznie lub mikrobiologicznie potwierdzonego zakażenia z bezwzględną liczbą neutrofilów  $< 1,0 \times 10^9/l$ , temperaturą  $> 38,3^\circ C$  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/m<sup>2</sup> pc. (w leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami) lub zastosować dawkę 75 mg/m<sup>2</sup> pc. (w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy), dodatkowo należy zmniejszyć dawkę 5-fluorouracylu.

#### Wpływ na układ oddechowy

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

#### Zaburzenia krwi

Zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. hemolytic-uremic syndrome – HUS) jest działaniem niepożądanym zagrażającym życiu (częstość występowania nieznana). W przypadku wystąpienia pierwszych objawów niedokrwistości hemolitycznej mikroangiopatycznej takich jak gwałtowny spadek poziomu hemoglobiny wraz z małopłytkowością, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy oraz zwiększenie stężenia mocznika lub LDH we krwi podawanie oksaliplatyny należy przerwać. Niewydolność nerek może być nieodwracalna, konieczne może być przerwanie leczenia i zastosowanie dializy.

Podczas leczenia oksaliplatyną odnotowano przypadki rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (ang. Disseminated Intravascular Coagulation, DIC), w tym przypadki prowadzące do zgonu. W przypadku rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego należy przerwać podawanie oksaliplatyny 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 zwiększać ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym częstoskurczu wielokształtnego (*Torsade de Pointes*), który może prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). Długość odstępu QT należy dokładnie i regularnie monitorować przed podaniem oksaliplatyny oraz po zakończeniu podawania. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których wystąpiło w przeszłości wydłużenie odstępu QT lub u pacjentów ze skłonnością do wydłużenia odstępu QT, oraz u pacjentów z zaburzeniami równowagi elektrolitowej, takimi jak hipokaliemia, hipokalcemia lub hipomagnezemia. W przypadku wydłużenia odstępu QT leczenie oksaliplatyną należy przerwać.

### Rabdomioliza

Podczas leczenia oksaliplatyną odnotowano przypadki rabdomiolizy, w tym przypadki prowadzące do zgonu. W przypadku bólu mięśni lub obrzęku z jednoczesnym osłabieniem, gorączką lub ciemnym zabarwieniem moczu leczenie oksaliplatyną należy przerwać. W przypadku potwierdzenia rozpoznania rabdomiolizy należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania oksaliplatyny i produktów leczniczych związanych z rabdomiolizą (patrz punkt 4.5 i 4.8).

### Wrzód żołądka i jelit / krwawienie z wrzodu żołądka i jelit i jego perforacja

Leczenie oksaliplatyną może powodować wrzody żołądka i jelit i potencjalne powikłania, np. krwawienie z wrzodu żołądka i jelit i jego perforację, które mogą prowadzić do zgonu. W przypadku wrzodu żołądka i jelit należy przerwać podawanie oksaliplatyny i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

### Wpływ na wątrobę

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

### Efekty immunosupresyjne/zwiększona podatność na infekcje

Podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom z osłabioną odpornością przez środki chemioterapeutyczne może spowodować poważne 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.

### Ciąża

Stosowanie u kobiet w ciąży, patrz punkt 4.6.

### Płodność

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

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

### Inne ostrzeżenia

W przypadku podania oksaliplatyny dootrzewnowo (sposób podania poza zarejestrowanymi wskazaniami) 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/m<sup>2</sup> pc. bezpośrednio przed podaniem 5-fluorouracylu, nie zaobserwowano zmian stopnia narażenia na 5-fluorouracyl.

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

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 oksaliplatyiny i innych produktów leczniczych, o których wiadomo, że powodują rabdomiolizę (patrz punkt 4.4).

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### **Ciąża**

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania oksaliplatyiny u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach zaobserwowano toksyczne działanie na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania oksaliplatyiny w okresie ciąży, a także przez kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują środków antykoncepcyjnych. Można rozważyć leczenie oksaliplatyiną po przedstawieniu pacjentowi związanego z terapią ryzyka dla płodu i za zgodą pacjenta. Pacjentki powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne w trakcie terapii i przez 4 miesiące po zakończeniu leczenia.

##### **Karmienie piersią**

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

##### **Płodność**

Oksaliplatyina może mieć wpływ na płodność (patrz punkt 4.4).

Ze względu na potencjalne właściwości genotoksyczne oksaliplatyiny należy stosować odpowiednie metody antykoncepcji zarówno w trakcie terapii oraz przez 4 miesiące 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 nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, podczas leczenia oksaliplatyiną zwiększa się ryzyko wystąpienia zawrotów głowy, nudności i wymiotów, a także innych objawów neurologicznych, które wpływają na chód i zachowanie równowagi i mogą prowadzić do słabego lub umiarkowanego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Zaburzenia wzroku, w szczególności krótkotrwała utrata wzroku (odwracalna po przerwaniu leczenia) może wpłynąć na zdolność pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Z tego powodu pacjentów należy przestrzec przed potencjalnym wpływem tych działań niepożądanych na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas podawania oksaliplatyiny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA) były zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia krwi i układu krwiotwórczego (neutropenia, małopłytkowość) oraz zaburzenia układu nerwowego (ostra i nasilająca się podczas podawania kolejnych dawek produktu leczniczego obwodowa neuropatia czuciowa). Ogólnie te działania niepożądane występowały częściej i z większym nasileniem podczas podawania oksaliplatyiny w skojarzeniu z 5-FU/FA niż podczas stosowania 5-FU/FA w monoterapii.

##### **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

Dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w tabeli poniżej pochodzą z badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych na raka odbytnicy i okrężnicy z

przerzutami oraz pacjentów poddanych leczeniu uzupełniającemu raka okrężnicy (w tym 416 pacjentów oraz 1108 pacjentów, odpowiednio w grupach otrzymujących oksaliplatynę + 5-FU/FA) oraz z doniesień zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawione w tabeli opisano według następujących zasad: 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).

Szczegółowe dane przedstawiono pod tabelą.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie	Bardzo rzadkie	Częstość nieznana
<b>Badania diagnostyczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych</li> <li>- zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi</li> <li>- zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi</li> <li>- zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi</li> <li>- zwiększenie masy ciała (w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi</li> <li>- zmniejszenie masy ciała (w leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami)</li> </ul>				
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- niedokrwistość</li> <li>- neutropenia</li> <li>- małopłytkowość</li> <li>- leukopenia</li> <li>- limfopenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-gorączka neutropeniczna<sup>+</sup></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- małopłytkowość immunoalergiczna</li> <li>- niedokrwistość hemolityczna</li> <li>- rozsianego krzepnięcie wewnątrznaczy- niowe (ang. Disseminated Intravascular Coagulation, DIC), w tym przypadki prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.4).</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- zespół hemolityczno- mocznicowy</li> <li>- pancytopenia autoimmunolo- giczna</li> <li>- pancytopenia</li> <li>- białaczka wtórna</li> </ul>

<b>Zaburzenia układu nerwowego*</b>	- obwodowa neuropatia czuciowa - zaburzenia czucia - zaburzenia smaku - ból głowy	- zawroty głowy - zapalenie nerwów ruchowych - odczyn oponowy		- obwodowa neuropatia czuciowa - zaburzenia czucia - zaburzenia smaku - ból głowy - zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (RLPS lub PRES)**(patrz punkt 4.4)		- drgawki - niedokrwienne lub krwotoczne zaburzenie naczyniowo-mózgowe
<b>Zaburzenia oka</b>		- zapalenie spojówek - zaburzenia widzenia		- przemijające pogorszenie się ostrości wzroku - zaburzenia pola widzenia - zapalenie nerwu wzrokowego		
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>			- ototoksyczność	- głuchota		
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	- duszność - kaszel - krwawienie z nosa	- czkawka - zator tętnicy płucnej		- śródmiąższowa choroba płuc - zwłóknienie płuc**		- skurcz krtani - zapalenie płuc i odoskrzelowe zapalenie płuc, w tym przypadki zakończone zgonem
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe*</b>	- nudności - biegunka - wymioty - zapalenie jamy ustnej/ zapalenie błon śluzowych - ból brzucha - zaparcie	- krwotok z odbytnicy - niestrawność - refluks żołądkowo-przełykowy	- niedrożność jelit - zaciopowanie jelit	- zapalenie okrężnicy, w tym biegunka wywołana przez Clostridium difficile - zapalenie trzustki		- niedokrwienie jelit, w tym przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.4) - wrzody żołądka i jelit i perforacja, które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4) - zapalenie przełyku
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>					- zespół niedrożności zatok wątrobowych, znany także jako choroba	- ogniskowy rozrost guzkowy

					zarostowa żył wątrobowych lub objawy patologiczne związane z tym rodzajem zaburzeń czynności, w tym, regeneracyjny przerost guzkowy i okołozatokowe zwłóknienie. - nadciśnienie wrotne i (lub) zwiększona aktywność aminotransferaz we krwi	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		- bolesne, utrudnione oddawanie moczu - zaburzenia częstości oddawania moczu - krwiomocz			- ostra nefropatia cewkowo-śródmiąższowa, ostra niewydolność nerek.	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	- choroba skóry - łysienie	- złuszczenie się skóry (tj. zespół dłoniowo-podeszwowy) - wysypka z rumieniem - wysypka - nadmierne pocenie się - zmiany w obrębie paznokci				- alergiczne zapalenie naczyń
<b>Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego, tkanki łącznej i kości</b>	- ból pleców	- ból stawów - ból kości				- rabdomioliza, w tym przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	- anoreksja - hiperglikemia - hipokaliemia	- odwodnienie - hipokalcemia	- kwasica metaboliczna			
<b>Zakażenia i</b>	- zakażenie	- zapalenie	-posocznica <sup>+</sup>			- wstrząs

<b>zarażenia pasożytnicze*</b>		błony śluzowej nosa - zapalenie górnych dróg oddechowych - posocznica z neutropenią <sup>+</sup>				septyczny, w tym przypadki zakończone zgonem
<b>Zaburzenia serca</b>						- wydłużenie odstępu QT, które może powodować komorowe zaburzenia rytmu serca, w tym <i>Torsade de Pointes</i> , który może prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4) - 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
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		- krwotok - nagłe zaczerwienienie twarzy - zakrzepica żył głębokich - nadciśnienie tętnicze				
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	- uczucie zmęczenia - gorączka+++ - osłabienie - ból - reakcja w miejscu wstrzyknięcia++++					
<b>Zaburzenia układu immunologicznego*</b>	- alergia/reakcje alergiczne++					
<b>Zaburzenia</b>		- depresja	- nerwowość			

psychiczne		- bezsenność				
Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach		- upadki				

\* Patrz opis szczegółowy poniżej

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

+ Często posocznica neutropeniczna, w tym przypadki prowadzące do zgonu

++ Bardzo częste alergię/reakcje alergiczne występujące głównie w trakcie infuzji, czasami śmiertelne.

Częste reakcje alergiczne takie jak wysypka skórna (w szczególności pokrzywka), zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej nosa. Częste reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, w tym skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie, uczucie bólu w klatce piersiowej i wstrząs anafilaktyczny. Zgłaszano również opóźnione reakcje nadwrażliwości, które występowały w ciągu kilku godzin a nawet dni po zakończonym wlewie.

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

++++ Zgłaszano reakcje w miejscu podania, w tym bólu miejscowego, zaczerwienienia, obrzęku i zakrzepicy. Wynacznienie może również prowadzić do miejscowego bólu i zapalenia, które może być ciężkie i prowadzić do powikłań, w tym martwicy, szczególnie po podaniu oksaliplatyny w postaci wlewu dożylnego do żyły obwodowej (patrz punkt 4.4).

Opis wybranych działań niepożądanych

#### Działanie toksyczne na krew i układ krwiotwórczy:

Częstość występowania (% pacjentów) według stopnia nasilenia

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

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Częstość występowania (odsetek pacjentów)

Oksaliplatyna z 5-FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> pc. Co 2 tygodnie	Choroba z przerzutami	Leczenie uzupełniające
	Wszystkie stopnie	Wszystkie stopnie
Posocznica (w tym posocznica i Posocznica neutropeniczna)	1,5	1,7

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość występowania (% pacjentów) według stopnia nasilenia

Oksaliplatyna/5 FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> pc., co dwa tygodnie	Leczenie raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami	Leczenie uzupełniające raka okrężnicy

	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
<b>Reakcje alergiczne/ alergia</b>	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

#### Układ nerwowy:

Działanie toksyczne oksaliplatyny na układ nerwowy jest czynnikiem ograniczającym możliwą do zastosowania dawkę tego produktu leczniczego. Działanie toksyczne oksaliplatyny na układ nerwowy obejmuje czuciową neuropatię obwodową, która charakteryzuje się zaburzeniami czucia i (lub) parestezją kończyn z występowaniem skurczów mięśni lub bez, często wywoływanych przez zimno. Powyższe objawy występują u nie więcej niż 95% leczonych pacjentów. Czas trwania tych objawów, które zazwyczaj ustępują pomiędzy cyklami leczenia, wydłuża się wraz ze wzrostem liczby cykli leczenia.

Wystąpienie bólu i (lub) zaburzeń czynnościowych, w zależności od czasu trwania tych objawów, wskazują na potrzebę zmodyfikowania dawki produktu leczniczego lub nawet przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynnościowe obejmują trudności przy wykonywaniu precyzyjnych ruchów i są ewentualnym następstwem upośledzenia czucia. Ryzyko wystąpienia utrzymujących się objawów po podaniu dawki skumulowanej 850 mg/m<sup>2</sup> pc. (10 cykli leczenia) wynosi około 10%, a po podaniu dawki skumulowanej 1020 mg/m<sup>2</sup> pc. (12 cykli leczenia) wynosi 20%.

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 niedoczulicy. 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, drżenie 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.

#### Działanie toksyczne na przewód pokarmowy:

### Częstość występowania (% pacjentów) według stopnia nasilenia

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

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

Ciężka biegunka lub wymioty, w szczególności, gdy oksaliplatyna podawana jest w skojarzeniu z 5-fluorouracylem mogą być przyczyną odwodnienia, porażenia niedrożności jelit, innego rodzaju niedrożności jelit, niedoboru potasu we krwi, kwasicy metabolicznej i zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do podmiotu odpowiedzialnego lub 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 do podmiotu odpowiedzialnego.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

Nie jest znane antidotum na oksaliplatynę. Jeśli nastąpi przedawkowanie, można się spodziewać nasilenia działań niepożądanych.

### Postępowanie

Należy rozpocząć przeprowadzanie regularnych kontroli parametrów hematologicznych i zastosować leczenie objawowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

## Mechanizm działania

Oksaliplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym, należącym do nowej grupy leków, pochodnych platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem oraz grupą szczawianową.

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

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

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

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

## Skuteczności kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność oksaliplatyny oceniano w trzech badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, u których stosowano oksaliplatinę (w dawce 85mg/m<sup>2</sup> pc., co dwa tygodnie) w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym.

- W badaniu porównawczym III fazy o numerze EFC2962 oksaliplatinę stosowano jako lek pierwszego rzutu. 420 pacjentów w tym badaniu randomizowano do dwóch grup: pierwszej, której podawano 5-fluorouracyl i kwas folinowy (LV5FU2, n=210) lub drugiej leczonej oksaliplatiną w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (FOLFOX4, n=210).

- W innym badaniu III fazy o numerze EFC4584 podawano oksaliplatinę pacjentom po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z użyciem irynotekanu (CPT-11) w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym. 821 pacjentów randomizowano do trzech ramion badania: pacjenci, którym podawano 5-fluorouracyl i kwas folinowy (LV5FU2, n=275), oksaliplatinę w monoterapii lub oksaliplatinę w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (FOLFOX4, n=271).

- W badaniu II fazy o numerze EFC2964, bez grupy kontrolnej, wzięli udział pacjenci, u których nie było odpowiedzi na leczenie 5-fluorouracylem i kwasem folinowym. Pacjentom tym podawano następnie oksaliplatinę w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (FOLFOX4, n=57).

Dwa randomizowane badania kliniczne: EFC2962 (z udziałem pacjentów, którzy wcześniej nie przyjmowali leków przeciwnowotworowych) oraz EFC4584 (z udziałem wcześniej leczonych pacjentów), przedstawiły znamienne większy wskaźnik odpowiedzi i wydłużony okres przeżycia bez progresji oraz wydłużony czas do wystąpienia progresji w grupie otrzymującej oksaliplatinę w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym, w porównaniu z grupą, której podawano jedynie 5-fluorouracyl i kwas folinowy. W badaniu EFC 4584 z udziałem pacjentów, u których nie było odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lekami przeciwnowotworowymi, nie stwierdzono znamiennej różnicy w medianie ogólnego przeżycia pomiędzy grupą otrzymującą oksaliplatinę w skojarzeniu, w porównaniu z grupą, której podawano 5-fluorouracyl i kwas folinowy.

## Wskaźniki odpowiedzi po stosowaniu FOLFOX4 w porównaniu z LV5FU2

<b>Wskaźnik odpowiedzi % (95% przedział ufności) Niezależna ocena radiologiczna, analiza populacji zgodnej z zamierzonym leczeniem (ITT)</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>Oksaliplatyna w monoterapii</b>
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 + 5FU/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 przeżycia bez progresji (ang. Progression Free Survival, PFS) / mediana czasu do wystąpienia progresji (ang. Time to Progression, TTP) po stosowaniu schematu FOLFOX4 w porównaniu z LV5FU2**

<b>Mediana PFS/TTP, Miesiące (95% przedział ufności) Niezależna ocena radiologiczna, analiza populacji zgodnej z zamierzonym leczeniem (ITT)</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>Oksaliplatyna w monoterapii</b>
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 (TTP) (oporni na CPT-11 + 5FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	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 ogólnego przeżycia (ang. Overall Survival, OS) po stosowaniu FOLFOX4 w porównaniu z LV5FU2**

Mediana OS, Miesiące (95% przedział ufności) Analiza w populacji ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatylna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu EFC2962	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 + 5FU/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, stwierdzano znamienne wyższy odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę w wyniku zastosowanego leczenia oksaliplatiną w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym w porównaniu z pacjentami, którym podawano jedynie 5-fluorouracyl i kwas folinowy (27,7% w porównaniu z 14,6% p= 0,0033).

Wśród pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni, nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy między dwoma leczonymi grupami, w odniesieniu do kryteriów oceny jakości życia. Niemniej jednak, wskaźniki jakości życia były z reguły lepsze w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia oraz bólu w grupie kontrolnej, natomiast gorsze w odniesieniu do nudności i wymiotów w grupie, której podawano oksaliplatinę. W badaniu porównawczym fazy III o nazwie MOSAIC (EFC3313) wzięli udział pacjenci, u których stosowano leczenie uzupełniające raka okrężnicy. W tym badaniu randomizowano 2246 pacjentów po całkowitej resekcji guza pierwotnego raka okrężnicy (899 pacjentów z rakiem stopnia II (Duke B2) i 1347 pacjentów z rakiem stopnia III (Duke C)), którym podawano 5-fluorouracyl i kwas folinowy (LV5FU2, n=1123, B2/C = 448/675) lub oksaliplatinę w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (FOLFOX 4, n =1123, B2/C = 451/672).

**EFC 3313 Trzyletnie przeżycie bez objawów choroby (analiza w populacji ITT)\* w ogólnej populacji.**

Leczona grupa	LV5FU2	FOLFOX4
Trzyletnie przeżycie bez objawów choroby (95% przedział ufności)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności)	0,76 (0,64-0,89)	
Zastosowano test log rank, analiza warstwowa (stratyfikacja)	p=0,0008	

\* po medianie obserwacji trwającej 44,2 miesiące (wszyscy pacjenci pozostawali pod obserwacją przez co najmniej 3 lata)

Badanie wykazało ogólnie istotną przewagę w zakresie 3-letniego przeżycia bez objawów choroby podczas podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (FOLFOX4), w stosunku do podawania 5-fluorouracylu i kwasu folinowego (LV5FU2). EFC 3313 3-letnie przeżycie bez objawów choroby (analiza w populacji ITT)\* w zależności od stopnia zaawansowania.

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

\* po medianie obserwacji trwającej 44,2 miesiące (wszyscy pacjenci pozostawali pod obserwacją przez co najmniej 3 lata)

#### **Całkowite przeżycie (analiza w populacji ITT)**

W analizie 3-letniego przeżycia bez objawów choroby, która była pierwotnym punktem końcowym badania MOSAIC wykazano, że 85,1% pacjentów z grupy FOLFOX4 przeżyła względem 83,8% pacjentów z grupy LV5FU2. Odpowiedź ta odzwierciedlała się w ogólnym spadku ryzyka zgonu wynoszącym 10% z przewagą dla grupy FOLFOX4, która nie osiągnęła istotnej statystycznie wartości (współczynnik ryzyka = 0,90).

Odpowiednie wskaźniki dla grupy FOLFOX4 i LV5FU2 wynosiły: 92,2% względem 92,4% w podgrupie pacjentów z rakiem stopnia II (Duke B2) (współczynnik ryzyka = 1,01) oraz 80,4% względem 78,1% w podgrupie pacjentów z rakiem stopnia III (Duke C) (współczynnik ryzyka = 0,87).

Dzieci:

Stosowanie oksaliplatyny w monoterapii oceniano u dzieci w dwóch badaniach fazy I (z udziałem 69 pacjentów) oraz dwóch badaniach fazy II (z udziałem 166 pacjentów). Łącznie leczeniu poddano 235 dzieci z guzami litymi (w wieku od 7 miesięcy do 22 lat). Nie ustalono skuteczności stosowania oksaliplatyny w monoterapii u leczonych dzieci. Dalsze badania fazy II zostały przerwane ze względu na brak odpowiedzi klinicznej guza.

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

##### Wchłanianie i dystrybucja

Nie określono właściwości farmakokinetycznych poszczególnych składników czynnych. Właściwości farmakokinetyczne platyny podlegającej ultrafiltracji, stanowiącej mieszaninę wszystkich rodzajów platyny niezwiązanej, czynnej i nieaktywnej, po podaniu trwającego dwie godziny wlewu dożylnego oksaliplatyny w dawce 130 mg/m<sup>2</sup> pc., co trzy tygodnie w 1 do 5 cyklach oraz oksaliplatyny w dawce 85 mg/m<sup>2</sup> pc, co dwa tygodnie, w 1 do 3 cykli, przedstawia tabela poniżej:

**Zestawienie szacunkowych parametrów farmakokinetycznych platyny w ultrafiltracji po wielokrotnym podaniu oksaliplatyny w dawce 85 mg/m<sup>2</sup> pc., co dwa tygodnie lub w dawce 130 mg/m<sup>2</sup> pc., co trzy tygodnie.**

Dawka	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-48</sub>	AUC	t <sub>1/2α</sub>	t <sub>1/2β</sub>	t <sub>1/2γ</sub>	V <sub>ss</sub>	CL
-------	------------------	---------------------	-----	-------------------	-------------------	-------------------	-----------------	----

	µg/ml	µg.godz./ml	µg.godz./ml	godz.	godz.	godz.	l	l/godz.
85 mg/m <sup>2</sup> pc								
Średnia	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
Odchylenie standardowe	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m <sup>2</sup> pc								
Średnia	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
Odchylenie standardowe	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Średnie wartości AUC<sub>0-48</sub>, i wartości C<sub>max</sub> określano w 3 cyklu (85 mg/m<sup>2</sup> pc.) lub w cyklu 5 (130 mg/m<sup>2</sup> pc.).

Średnie wartości AUC, V<sub>ss</sub>, CL określano w 1. cyklu. Wartości C<sub>end</sub>, C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0-48</sub>, V<sub>ss</sub> i CL określano w analizie nie-kompartmentowej. t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub>, i t<sub>1/2γ</sub> określano w analizie kompartmentowej (połączenie cykli 1-3).

Na zakończenie, trwającego 2 godziny wlewu dożylnego, 15% podanej platyny znajduje się w krążeniu układowym, natomiast pozostałe 85% szybko przenika do tkanek lub jest wydalane w moczu. Nieodwracalne wiązanie się z krwinkami czerwonymi i osoczem krwi powoduje, że okresy półtrwania w tych macierzach są bliskie naturalnemu okresowi przemiany krwinek czerwonych lub albumin osocza surowicy krwi. Nie obserwowano gromadzenia się leku w ultrafiltracie osocza po podaniu leku w dawce 85 mg/m<sup>2</sup> pc., co dwa tygodnie lub 130 mg/m<sup>2</sup> pc., co trzy tygodnie. Stan równowagi uzyskiwano w tej macierzy po pierwszym cyklu podawania produktu leczniczego. Zmienność wewnątrzosobnicza i międzynosobnicza jest na ogół mała.

#### Biotransformacja

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

Oksaliplatyna podlega w znacznym stopniu biotransformacji w organizmie pacjenta. Na zakończenie trwającego dwie godziny wlewu dożylnego, w ultrafiltracie osocza krwi nie stwierdzano produktu leczniczego w postaci niezmienionej. W krążeniu układowym, w późniejszym czasie po podaniu produktu leczniczego, wykryto wiele cytotoksycznych produktów biotransformacji, w tym monochloro-, dichloro- i diwodziano- diaminocykloheksanowe pochodne platyny oraz liczne nieaktywne związki sprzężone.

#### Wydalenie

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

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

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Wpływ niewydolności nerek na dystrybucję oksaliplatyny badano u pacjentów z różnym stopniem czynności nerek. Podawano oksaliplatynę w dawce 85 mg/m<sup>2</sup> pacjentom z grupy kontrolnej

z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny > 80ml/min, n=12) , pacjentom z lekką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min, n=13) pacjentom z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min, n=13) oraz pacjentom z ciężką niewydolnością nerek w dawce 65 mg/m<sup>2</sup>) . Mediana czasu ekspozycji na lek 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 równowagi (V<sub>ss</sub>) wraz ze zwiększeniem zaburzenia czynności nerek zwłaszcza w (małej) grupie pacjentów z ciężką niewydolnością 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 wynosił odpowiednio 0,74 (0,59;0,92), 0,43 (0,33;0,55) i 0,21 (0,15;0,29), a dla V<sub>ss</sub> 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 punk 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, określono, że produkt ten ma szczególne działanie toksyczne na następujące narządy: szpik kostny, przewód pokarmowy, nerki, jądra, układ nerwowy i serce. Stwierdzenie to jest zgodne z danymi, dotyczącymi innych produktów zawierających platynę oraz produktów cytotoksycznych uszkadzających DNA, stosowanych w leczeniu nowotworów złośliwych u ludzi. Wyjątek stanowi działanie toksyczne na serce. Wpływ toksyczny na serce zaobserwowano jedynie u psów.

Stwierdzono między innymi zaburzenia elektrofizjologiczne z występowaniem migotania komór, które prowadziło do zgonu. Uznano, że działanie kardiotoksyczne jest swoiste gatunkowo. Nie tylko występowało ono jedynie u psów, lecz ponadto dawki produktu o letalnym działaniu kardiotoksycznym u psów (150 mg/m<sup>2</sup> pc.) były dobrze tolerowane u ludzi. Badania niekliniczne na modelu neuronów czuciowych u szczurów wskazują na to, że ostre objawy zaburzeń czucia podczas podawania oksaliplatyny mogą obejmować interakcję z kanałami sodowymi zależnymi od potencjału błonowego.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z żadnymi innymi produktami leczniczymi w tym samym worku do wlewu albo przewodach do wlewu. Zgodnie ze wskazówkami podanymi w punkcie 6.6, oksaliplatinę można podawać z kwasem folinowym (FA) przez łącznik w kształcie litery Y.

- NIE mieszać z produktami lub roztworami o odczynie zasadowym, szczególnie z 5-fluorouracylem, produktami kwasu folinowego, zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą i solami trometamolu w innych substancjach czynnych. Produkty lecznicze lub roztwory o odczynie zasadowym mają negatywny wpływ na stabilność oksaliplatiny (patrz punkt 6.6).
- NIE sporządzać lub rozcieńczać roztworu oksaliplatiny z użyciem roztworu soli fizjologicznej lub innych roztworów zawierających jony chlorkowe (w tym chlorki wapnia, potasu lub sodu).
- NIE dodawać jakichkolwiek innych produktów leczniczych do tego samego worka do wlewu albo przewodów do wlewu (patrz punkt 6.6, aby zapoznać się ze wskazówkami dotyczącymi jednoczesnego podawania z kwasem folinowym).
- NIE stosować wyposażenia do wstrzykiwań zawierającego aluminium

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Po odtworzeniu koncentratu w 5% roztworze glukozy z chemicznego i fizycznego punktu widzenia roztwór jest stabilny przez 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C i przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do wlewu należy podać natychmiast.

Jeżeli roztwór nie jest podany od razu, za czas oraz warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi osoba podająca produkt leczniczy. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, z wyjątkiem sytuacji, gdy roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jałowych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Należy przechowywać fiołki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania odtworzonego roztworu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Dla 10 ml

Koncentrat oksaliplatiny do sporządzania roztworu do infuzji w fiołce z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 15 ml (silikonowanej), zamkniętej 20 mm korkiem z gumy bromobutylowej typu V9048

FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF i 20 mm lawendowym uszczelnieniem aluminiowym typu flip-off.

Dla 20 ml

Koncentrat oksaliplatyny do sporządzania roztworu do infuzji w fiolce z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 20 ml (silikonowanej), zamkniętej 20 mm korkiem z gumy bromobutyłowej typu V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF i 20 mm lawendowym uszczelnieniem aluminiowym typu flip-off.

Dla 40 ml

Koncentrat oksaliplatyny do sporządzania roztworu do infuzji w fiolce z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 50 ml (silikonowanej), zamkniętej 20 mm korkiem z gumy bromobutyłowej typu V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF i 20 mm lawendowym uszczelnieniem aluminiowym typu flip-off.

Wielkość opakowania: 1 fiolka na opakowanie

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

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

### **Instrukcje dotyczące stosowania**

Stosowanie niniejszego środka cytotoksycznego przez personel medyczny wymaga zachowania szczególnych środków ostrożności w celu zapewnienia bezpieczeństwa osoby stosującej produkt leczniczy oraz jej otoczenia.

Przygotowywanie roztworów środków cytotoksycznych do wstrzykiwań lub wlewów musi być przeprowadzone przez odpowiednio przeszkolony personel, posiadający wiedzę na temat stosowanego produktu leczniczego, w warunkach, które zapewniają właściwe podanie produktu leczniczego.

Konieczne jest zachowanie warunków, które zapewniają ochronę otoczenia, a w szczególności osób przygotowujących produkt leczniczy, zgodnie z przepisami oraz standardami obowiązującymi w szpitalu. Wymaga to przygotowania specjalnego miejsca, przeznaczonego tylko do tego celu. W miejscu tym nie wolno palić, jeść, ani pić.

Personel powinien być zaopatrzony w odpowiednie środki ochrony osobistej, szczególnie w fartuchy z długimi rękawami, maski ochronne, ochronne nakrycia głowy, okulary ochronne, sterylne rękawiczki jednorazowego użytku. W obszarze roboczym należy stosować ochronne nakrycia, pojemniki i worki na odpady.

Należy zachować ostrożność podczas kontaktu z wydzielinami i wymiocinami.

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

Jakiegolwiek uszkodzone opakowania należy traktować z taką samą ostrożnością, jak zanieczyszczone odpady. Zanieczyszczone odpady należy spalić, po umieszczeniu ich we właściwie oznakowanych, twardych pojemnikach. Patrz poniżej, podpunkt „Usuwanie pozostałości”.

W razie kontaktu oksaliplatyny w formie proszku, roztworu po odtworzeniu lub roztworu do wlewu ze skórą, zanieczyszczone miejsce należy zmyć obficie wodą.

W razie kontaktu oksaliplatyny w formie proszku, roztworu po odtworzeniu lub roztworu do wlewu z błonami śluzowymi, należy natychmiast zastosować obfite płukanie wodą.

### **Specjalne środki ostrożności dotyczące podawania**

- NIE stosować wyposażenia do wstrzykiwań zawierającego aluminium.
- NIE podawać nierozcieńczonych roztworów.
- Do rozcieńczania stosować wyłącznie roztwór 5% (50 mg/ml) glukozy do wlewów. NIE odtwarzać lub rozcieńczać roztworu oksaliplatyny do wlewu z użyciem roztworu chlorku sodu lub innych roztworów zawierających chlorki.
- NIE dodawać jakiegokolwiek innych produktów leczniczych do tego samego worka do wlewu albo przewodów do wlewu.
- NIE mieszać z produktami lub roztworami o odczynie zasadowym, szczególnie z 5-fluorouracyłem, produktami kwasu folinowego, zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą i solami trometamolu w innych substancjach czynnych. Produkty lecznicze lub roztwory o odczynie zasadowym mają negatywny wpływ na stabilność oksaliplatyny.

### **Instrukcje dotyczące stosowania z kwasem folinowym (jako folinian wapnia lub folinian dwusodowy)**

Oksaliplatynę w dawce wynoszącej 85 mg/m<sup>2</sup> pc., podawanej wlewem dożylnym w 250 do 500 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy podaje się w tym samym czasie co wlew dożylny kwasu folinowego w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy, trwający powyżej 2 do 6 godzin, przy zastosowaniu łącznika w kształcie litery Y, umieszczonego bezpośrednio przed miejscem wlewu. Nie należy mieszać obu produktów leczniczych w tym samym worku do wlewu. Kwas folinowy (FA) nie może zawierać trometamolu jako substancji pomocniczej i należy go rozcieńczyć wyłącznie poprzez zastosowanie izotonicznego 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy. Do rozcieńczania nigdy nie należy stosować roztworów zasadowych, roztworu chlorku sodowego, ani roztworów zawierających chlorki.

### **Instrukcje dotyczące stosowania z 5-fluorouracyłem**

Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropirymidynowymi, np. 5-fluorouracyłem.

Po podaniu oksaliplatyny należy przepłukać przewody do wlewu dożylnego, a następnie podać 5-fluorouracyl.

W celu uzyskania dodatkowych informacji na temat produktów leczniczych stosowanych równoległe z oksaliplatyną, patrz odpowiednie charakterystyki produktów leczniczych.

### **Rozcieńczenie roztworu do podania we wlewie dożylnym**

Należy pobrać wymaganą ilość odtworzonego roztworu z fiołki (fiolek), po czym rozcieńczyć w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, w celu uzyskania stężenia oksaliplatyny pomiędzy 0,2 mg/ml do 2 mg/ml, to jest, zakresu stężeń, dla których wykazano stabilność fizyko-chemiczną oksaliplatyny.

Należy podawać wyłącznie w postaci wlewu dożylnego.

Po rozcieńczeniu w 5 % (50 mg/ml) roztworze glukozy, chemiczną i fizyczną stabilność wykazano przez 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C i przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowany roztwór do wlewu należy podać natychmiast. Jeżeli roztwór nie jest podany od razu, za czas oraz warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi osoba podająca produkt leczniczy. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, z wyjątkiem sytuacji, gdy roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jałowych.

### **Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji**

Przed podaniem roztwór należy obejrzeć. Należy stosować jedynie przezroczyste roztwory pozbawione cząstek.

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego koncentratu należy zniszczyć (patrz punkt „Usuwanie pozostałości” poniżej).

Do odtworzenia lub rozcieńczania roztworu NIGDY nie wolno stosować roztworów chlorku sodu, ani roztworów zawierających chlorki.

Zgodność roztworu oksaliplatyny do wlewu zbadano przy pomocy reprezentatywnych urządzeń do podawania, wykonanych z PCW.

#### **Wlew dożylny**

Podawanie oksaliplatyny nie wymaga uprzedniego nawodnienia pacjenta.

Oksaliplatyna rozcieńczona w 250 ml do 500 ml roztworu 5% glukozy do uzyskania stężenia nie mniejszego niż 0,2 mg/ml należy podawać w trwającym od 2 do 6 godzin wlewie dożylnym, do żyły głównej lub obwodowej. Jeśli oksaliplatyna jest podawana z 5-fluorouracylem, wlew należy zawsze wykonać przed podaniem 5-fluorouracylu.

#### **Usuwanie pozostałości**

Pozostałości produktu leczniczego, jak również wszystkie materiały użyte do sporządzenia, rozcieńczenia i podania należy zniszczyć zgodnie ze standardowymi procedurami szpitalnymi, dotyczącymi postępowania ze środkami cytotoksycznymi, z uwzględnieniem lokalnych wymagań dotyczących usuwania odpadów niebezpiecznych.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Warszawa

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

17070

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

20.07.2010/ 17.12.2015

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

15.03.2024