CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxaliplatin Kabi, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Przezroczysty, bezbarwny roztwór, bez widocznych cząstek stałych

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana do stosowania w:
- leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego;
- leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

DO STOSOWANIA WYŁĄCZNIE U PACJENTÓW DOROSŁYCH

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

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami wynosi 85 mg/m^2 pc. dożylnie, co dwa tygodnie do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnego poziomu toksyczności.

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

Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropyrymidynowymi, np. 5-fluorouracylem.

Oksaliplatyna podawana jest w infuzji dożylnej trwającej od 2 do 6 godzin. Roztwór do infuzji przygotowuje się w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, aby otrzymać stężenie pomiędzy 0,2 mg/ml i 0,70 mg/ml; stężenie 0,70 mg/ml jest największym stężeniem w praktyce klinicznej dla dawki oksaliplatyny wynoszącej 85 mg/m^2 pc.

Oksaliplatyna była stosowana głównie w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, podawanym w ciągłej infuzji dożylnej. W schemacie dawkowania 5-fluorouracylu co dwa tygodnie, stosowano podawanie zarówno w bolusie, jak i ciągłej infuzji dożylnej.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Oksaliplatyny nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 5.2). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka oksaliplatyny wynosi 85 mg/m^2 pc. (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Niewydolność wątroby
W badaniu I fazy z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia, częstość występowania oraz nasilenie zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych wydały się być związane z progresją choroby i stopniem pogorszenia wyników testów czynnościowych wątroby na początku obserwacji. Nie dokonano żadnej istotnej zmiany dawki produktu leczniczego w trakcie badań klinicznych u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich objawów toksyczności u pacjentów w wieku powyżej 65 lat podczas stosowania oksaliplatyny w monoterapii lub w skojarzeniu z 5-fluorouracylem. Dlatego, nie ma konieczności szczególnego dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież
Nie ma żadnych istotnych wskazań do stosowania oksaliplatyny u dzieci i młodzieży. Skuteczność oksaliplatyny w monoterapii guzów litych u dzieci i młodzieży nie została ustalona (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Oksaliplatyna podawana jest w infuzji dożylnej.

Podawanie oksaliplatyny nie wymaga nadmiernego nawodnienia pacjenta.

Oksaliplatyna rozcieńczona w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, tak aby uzyskać stężenie nie mniejsze niż 0,2 mg/ml, musi być podawana do żyły głównej lub obwodowej przez 2 do 6 godzin. Infuzja oksaliplatyny musi zawsze poprzedzać podanie 5-fluorouracylu.

W przypadku wynaczynienia, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego.

Instrukcja stosowania

Przed zastosowaniem oksaliplatyna musi być rozcieńczona. Tylko 5% roztwór glukozy może być stosowany do rozcieńczania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Oksaliplatyna jest przeciwwskazana:
- u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na oksaliplatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- podczas karmienia piersią;
- u pacjentów z zahamowaną czynnością szpiku kostnego przed pierwszym cyklem leczenia: liczba neutrofili $<2 \times 10^9$/l i (lub) liczba płytek krwi $<100 \times 10^9$/l;
- u pacjentów z obwodową neuropatią czuciową wraz z zaburzeniem czynnościowym przed pierwszym cyklem leczenia;
- u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/minutę) (patrz punkt 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Oksaliplatynę należy stosować wyłącznie w wyspecjalizowanych oddziałach onkologicznych i podawać pod nadzorem doświadczonego lekarza onkologa.

Zaburzenia czynności nerek
Należy ściśle monitorować pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek pod kątem wystąpienia działań niepożądanych i dostosowania dawek w zależności od objawów toksyczności (patrz punkt 5.2).

Reakcje nadwrażliwości
Należy zapewnić szczególny nadzór nad pacjentami z historią objawów alergicznych występujących po zastosowaniu innych produktów leczniczych zawierających platynę. W przypadku wystąpienia objawów anafilaktycznych należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe. Ponowne podanie oksaliplatyny u tych pacjentów jest przeciwwskazane. Zgłaszano reakcje krzyżowe, czasami zakończone zgonem, po stosowaniu wszystkich związków platyny.

W przypadku wynaczynienia oksaliplatyny, należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć zwykle stosowane miejscowe leczenie objawowe.

Objawy neurologiczne
Należy uważnie obserwować neurologiczne objawy toksyczności oksaliplatyny, zwłaszcza jeśli podawana jest w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o swoistym działaniu neurotoksycznym. Badania neurologiczne należy wykonać przed każdym podaniem kolejnej dawki i okresowo po jej podaniu.

U pacjentów, u których wystąpiło ostre zaburzenie czucia w gardle i krtani (patrz punkt 4.8), podczas infuzji trwającej 2 godziny lub w kilka godzin po jej zakończeniu, kolejna dawka oksaliplatyny powinna być podawana przez 6 godzin.

Neuropatia obwodowa
W przypadku wystąpienia objawów neurologicznych (parestezja, upośledzenie czucia), należy dostosowywać dawkę oksaliplatyny w zależności od czasu trwania i nasilenia tych objawów:
- jeżeli objawy utrzymują się dłużej niż siedem dni i są uciążliwe, kolejną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (w leczeniu raka z przerzutami) lub 75 mg/m² pc. (w leczeniu uzupełniającym);
- w razie utrzymywania się parestezji bez zaburzenia czynnościowego do następnego cyklu leczenia, kolejną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (w leczeniu raka z przerzutami) lub 75 mg/m² pc. (w leczeniu uzupełniającym);
- jeśli parestezja z zaburzeniem czynnościowym utrzymuje się do następnego cyklu leczenia, należy przerwać podawanie oksaliplatyny;
- w razie ustąpienia tych objawów po przerwaniu leczenia oksaliplatyną, można rozważyć wznowienie terapii.

Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia objawów obwodowej neuropatii czuciowej utrzymujących się po zakończeniu leczenia. Miejscowe parestezje o umiarkowanym nasileniu lub parestezje, które mogą mieć wpływ na aktywność pacjenta, mogą utrzymywać się przez okres do 3 lat po zakończeniu leczenia uzupełniającego.

Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome, RPLS)
Donoszono o występowaniu przypadków zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (znanej również jako zespół odwracalnej tylnej encefalopatii - RPLS) u pacjentów leczonych oksaliplatyną w chemioterapii skojarzonej. RPLS jest rzadką, odwracalną, szybko rozwijającą się chorobą neurologiczną, która może dawać następujące objawy: napady drgawkowe, nadciśnienie tętnicze, ból głowy, dezorientację, ślepotę lub inne zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne

(patrz punkt 4.8). Rozpoznanie RPLS należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu, najlepiej rezonansem magnetycznym.

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).

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.

Podczas leczenia oksaliplatyną zgłaszano przypadki niedokrwienia jelit, w tym zakończone zgonem. W przypadku niedokrwienia jelit należy przerwać leczenie oksaliplatyną i rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

W razie wystąpienia toksyczności hematologicznej (liczba neutrofili $<1,5 \times 10^9$/l lub liczba płytek krwi $<50 \times 10^9$/l) należy przełożyć następny cykl leczenia do czasu, gdy parametry hematologiczne powrócą do właściwych wartości. Przed rozpoczęciem podawania oksaliplatyny oraz przed każdym następnym cyklem leczenia należy wykonać pełne badanie morfologii krwi z rozmazem. U pacjentów stosujących chemioterapię zahamowanie czynności szpiku może być nasilone. Pacjenci z ciężkim i przewlekłym zahamowaniem czynności szpiku są narażeni na wysokie ryzyko powikłań infekcyjnych. U pacjentów leczonych oksaliplatyną zgłaszano przypadki posocznicy, neutrofilowej posocznicy i wstrząsu septycznego, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi którekolwiek z tych zdarzeń, należy przerwać podawanie oksaliplatyny.

Należy odpowiednio poinformować pacjentów o ryzyku wystąpienia biegunki i (lub) wymiotów, zapalenia błon śluzowych lub zapalenia jamy ustnej oraz neutropenii po podaniu oksaliplatyny i (lub) 5-fluorouracylu, tak aby mogli oni natychmiast zgłosić się do lekarza prowadzącego w celu podjęcia odpowiedniego leczenia.

W razie wystąpienia zapalenia błon śluzowych i (lub) zapalenia jamy ustnej z lub bez neutropenii, należy przełożyć następny cykl leczenia do częściowego ustąpienia objawów zapalenia błon śluzowych lub zapalenia jamy ustnej do stopnia 1. lub niższego i (lub) zwiększenia liczby neutrofili do $\geq 1,5 \times 10^9$/l.

Podczas podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (z lub bez kwasu folinowego), w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z podawaniem 5-fluorouracylu, należy przestrzegać standardowych zasad dotyczących dostosowywania dawki.

W razie wystąpienia biegunki stopnia 4., neutropenii stopnia 3. do 4. (liczba neutrofili $<1,0 \times 10^9$/l), gorączki neutropenicznej (gorączka nieznanego pochodzenia bez udokumentowanej klinicznie lub mikrobiologicznie infekcji z bezwzględną liczbą neutrofili $<1,0 \times 10^9$/l, temperatura >38,3°C lub utrzymująca się temperatura > 38°C przez ponad 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 pc. (w leczeniu raka z przerzutami) lub 75 mg/m² pc. (w leczeniu wspomagającym), ponadto, należy odpowiednio zmniejszyć dawkę 5-fluorouracylu.

Wpływ na układ oddechowy
W razie 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 (HUS, ang. haemolytic-uraemic syndrome) 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 (DIC, ang. disseminated intravascular coagulation), w tym zakończone zgonem. Jeśli wystąpi DIC, podawanie oksaliplatyny należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami związanymi z DIC, takimi jak infekcje, posocznica, itd.

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 odstęp QT oraz pacjentów z zaburzeniami elektrolitowymi, takimi jak hipokaliemia, hipokalcemia lub hipomagnezemia. W razie stwierdzenia wydłużenia odstępu QT, stosowanie oksaliplatyny należy przerwać (patrz punkty 4.5 i 4.8).

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

Działanie immunosupresyjne/zwiększona podatność na zakażenia
Podawanie szczepionek zawierających żywe lub żywe atenuowane drobnoustroje u pacjentów z obniżoną odpornością w wyniku stosowania chemioterapeutyków może powodować ciężkie lub prowadzące do zgonu zakażenia. Należy unikać podawania żywych szczepionek pacjentom otrzymującym oksaliplatynę. Szczepionki inaktywowane mogą być podawane, jednak odpowiedź immunologiczna na takie szczepionki może być osłabiona.

Wpływ na wątrobę
W przypadku nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby, splenomegalii albo nadciśnienia wrotnego, które nie są skutkiem obecności przerzutów do wątroby, należy wziąć pod uwagę bardzo rzadko występujące przypadki zaburzeń naczyniowych wątroby wywołanych stosowaniem produktu leczniczego.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet w wieku rozrodczym
Ze względu na możliwe działanie genotoksyczne oksaliplatyny, należy rozpocząć stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji w trakcie i po zakończeniu leczenia.

Biorąc pod uwagę długi okres eliminacji substancji czynnej (patrz punkt 5.2), jako środek zapobiegawczy, zalecane jest kontynuowanie antykoncepcji przez 15 miesięcy po zaprzestaniu leczenia u kobiet w wieku rozrodczym i przez 12 miesięcy po zakończeniu leczenia u mężczyzn.

Płodność u mężczyzn i kobiet
Przed leczeniem mężczyźni powinni zasięgnąć porady dotyczącej przechowywania nasienia, ponieważ oksaliplatyna może mieć nieodwracalny wpływ na płodność (patrz punkt 4.6).

Krwotok otrzewnowy może wystąpić, gdy oksaliplatyna jest podawana drogą dootrzewnową (niezarejestrowana droga podania).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono istotnego wypierania oksaliplatyny z połączeń z białkami osocza krwi po podaniu następujących leków: erytromycyna, salicylany, granisetron, paklitaksel i walproinian sodu.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania oksaliplatyny i innych produktów leczniczych, które powodują wydłużenie odstępu QT. Podczas takiego skojarzonego leczenia należy ściśle kontrolować odstęp QT (patrz punkt 4.4). Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania oksaliplatyny i produktów leczniczych związanych z wystąpieniem rabdomiolizy (patrz punkt 4.4).

Należy unikać podawania żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom otrzymującym oksaliplatynę (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet w wieku rozrodczym
Ze względu na możliwe działanie genotoksyczne oksaliplatyny, należy rozpocząć stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji w trakcie i po zaprzestaniu leczenia.

Biorąc pod uwagę długi okres eliminacji substancji czynnej (patrz punkt 5.2), jako środek zapobiegawczy zalecane jest kontynuowanie antykoncepcji przez 15 miesięcy po zaprzestaniu leczenia u kobiet w wieku rozrodczym i przez 12 miesięcy po zaprzestaniu leczenia u mężczyzn.

Ciąża
Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u kobiet w okresie ciąży. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach zaobserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję. Dlatego, nie zaleca się stosowania oksaliplatyny u kobiet w okresie ciąży i w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Podanie oksaliplatyny można rozważyć wyłącznie po odpowiednim przedstawieniu pacjentowi ryzyka dla płodu i po uzyskaniu zgody pacjenta.

Karmienie piersią
Nie przeprowadzono badań dotyczących przenikania oksaliplatyny do mleka ludzkiego. Karmienie piersią w trakcie leczenia oksaliplatyną jest przeciwwskazane.

Płodność u mężczyzn i kobiet
Oksaliplatyna może powodować bezpłodność. Przed leczeniem mężczyźni powinni zasięgnąć porady dotyczącej przechowywania nasienia, ponieważ oksaliplatyna może mieć nieodwracalny wpływ na płodność (patrz punkt 4.4).

Pacjentkom planującym ciążę po zakończeniu leczenia oksaliplatyną, zaleca się konsultację w poradni genetycznej.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem oksaliplatyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. W trakcie leczenia oksaliplatyną zwiększa się ryzyko wystąpienia zawrotów głowy, nudności i wymiotów oraz innych objawów neurologicznych, które wpływają na chód i zachowanie równowagi, a także mogą prowadzić do słabego lub umiarkowanego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Zaburzenia widzenia, w szczególności przemijająca utrata wzroku (odwracalna po przerwaniu leczenia) mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Dlatego też, należy poinformować pacjentów o potencjalnym wpływie produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (5-FU/FA) były zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia hematologiczne (neutropenia, małopłytkowość) oraz zaburzenia neurologiczne (ostra i nasilająca się przy podawaniu kolejnych dawek obwodowa neuropatia czuciowa). Ogólnie, działania niepożądane występowały częściej i były bardziej nasilone podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-FU/FA niż podczas stosowania 5-FU/FA w monoterapii.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych
Dane dotyczące częstości, przedstawione w tabeli poniżej pochodzą z badań klinicznych z udziałem pacjentów z przerzutami oraz pacjentów poddanych leczeniu uzupełniającemu (odpowiednio 416 oraz 1108 pacjentów w grupie otrzymującej oksaliplatynę + 5-FU/FA) oraz z obserwacji zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

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

Szczegółowe dane przedstawione zostały pod tabelą.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	– zakażenie	– zapalenie błony śluzowej nosa, – zakażenie górnych dróg oddechowych, – posocznica z neutropenią+	- posocznica +		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	– niedokrwistość, – neutropenia, – małopłytkowość, – leukopenia, – limfopenia	– gorączka neutropeniczna		– małopłytkowość immunoalergiczna, – niedokrwistość hemolityczna ***(rzadko)	– pancytopenia autoimmunologiczna
Zaburzenia układu immunologicznego*	– alergia i (lub) reakcje alergiczne++				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	– brak łaknienia, – hipokaliemia, – hiperglikemia, – hipernatremia	– odwodnienie, – hipokalcemia	– kwasica metaboliczna		
Zaburzenia psychiczne		– depresja, – bezsenność	– nerwowość		
Zaburzenia układu nerwowego*	– obwodowa neuropatia czuciowa, – zaburzenia czucia, – zaburzenia smaku, – ból głowy	– zawroty głowy, – zapalenie nerwów ruchowych, – odczyn oponowy		– dyzartria, – zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopa-tii (RPLS)** (patrz punkt 4.4)	
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			– ototoksycz-ność	– głuchota	
Zaburzenia serca					- ostry zespół wieńcowy, w tym zawał mięśnia sercowego, skurcz tętnic wieńcowych i dławica piersiowa u pacjentów leczonych oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU lub bewacyzuma-bem
Zaburzenia naczyniowe		– krwotok, – zaczerwienienie twarzy, – zakrzepica żył głębokich,			

		– nadciśnienie tętnicze			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	– duszność, – kaszel, – krwawienie z nosa	– czkawka, – zator płucny		– śródmiąższowa choroba płuc, niekiedy zakończona zgonem, – zwłóknienie płuc**	
Zaburzenia żołądka i jelit*	– nudności, – biegunka, – wymioty, – zapalenie jamy ustnej i (lub) zapalenie błon śluzowych, – ból brzucha, – zaparcie	– niestrawność, – refluks żołądkowo-przełykowy, – krwotok z odbytu, – krwotok z przewodu pokarmowego	– niedrożność jelita, – zaczopowanie jelit	– zapalenie okrężnicy wraz z biegunką wywołaną przez *Clostridium difficile*, – zapalenie trzustki	- zapalenie przełyku
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	– zaburzenia skóry, – łysienie	– złuszczanie się skóry (np. zespół dłoniowo-podeszwowy), – wysypka z rumieniem, – wysypka, – nadmierne pocenie się, – zmiany w obrębie paznokci			– alergiczne zapalenie naczyń
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	– ból pleców	– ból stawów, – ból kości			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		– bolesne oddawanie moczu, – zaburzenia częstości oddawania moczu, – krew w moczu			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	– uczucie zmęczenia, – 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	– zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, – zmniejszenie masy ciała (leczenie raka z przerzutami)			

	mleczanowej we krwi, – zwiększenie masy ciała (leczenie uzupełniające)				
Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach		– upadki			

* Patrz szczegółowy opis poniżej.
** Patrz punkt 4.4.
*** 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 i (lub) 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 neutropenią 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 zapalenie, które może 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 limfatycznego

Częstość występowania (% pacjentów), według stopnia nasilenia

Oksaliplatyna i 5-FU/FA 85 mg/m² pc. co dwa tygodnie	**Rak z przerzutami**			**Leczenie uzupełniające**		
	Wszystkie stopnie	**Stopień 3**	**Stopień 4**	**Wszystkie stopnie**	**Stopień 3**	**Stopień 4**
Niedokrwistość	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropenia	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Małopłytkowość	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Gorączka neutropeniczna	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Rzadko (>1/10 000, <1/1 000)
Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC), w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (działania niepożądane o nieznanej częstości):
Zespół hemolityczno-mocznicowy,
Autoimmunologiczna pancytopenia,
Pancytopenia,
Wtórna białaczka.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Częstość występowania (% pacjentów)

Oksaliplatyna i 5-FU/FA 85 mg/m² pc. 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

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (działania niepożądane o nieznanej częstości):
Wstrząs septyczny, w tym zakończony zgonem.

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Oksaliplatyna i 5-FU/FA 85 mg/m² pc. co dwa tygodnie	Leczenie raka z przerzutami			Leczenie uzupełniające		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Reakcje alergiczne i (lub) 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 tego produktu leczniczego. 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 pc. (10 cykli leczenia) wynosi około 10%, a po dawce skumulowanej 1 020 mg/m² pc. (12 cykli) wynosi około 20%.

W większości przypadków neurologiczne objawy podmiotowe i przedmiotowe ulegają poprawie lub całkowicie ustępują po przerwaniu leczenia. W leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy, po 6 miesiącach od zakończenia leczenia u 87% pacjentów, objawy te już nie występowały lub były łagodne. Po okresie obserwacji do 3 lat, u około 3% pacjentów, występowały utrzymujące się, miejscowe parestezje o umiarkowanym nasileniu (2,3%) lub parestezje, które mogą mieć wpływ na wykonywanie codziennych czynności pacjenta (0,5%).

Odnotowano ostre objawy zaburzeń czucia (patrz punkt 5.3). Pojawiają się one w okresie kilku godzin po podaniu produktu leczniczego i często występują podczas narażenia pacjenta na niskie temperatury. Zwykle mają one postać przemijających parestezji, zaburzeń czucia i niedoczulicy. Ostry zespół zaburzeń czucia w gardle i w krtani występuje u 1% do 2% pacjentów i charakteryzuje się subiektywnym uczuciem zaburzeń połykania lub duszności i (lub) duszenia się, bez obiektywnych cech zaburzeń oddychania (sinicy lub hipoksji), skurczu krtani lub skurczu oskrzeli (świstu krtaniowego lub świszczącego oddechu). Chociaż w takich przypadkach podawano leki antyhistaminowe i leki rozszerzające oskrzela, objawy te szybko ustępują nawet bez stosowania leczenia. Wydłużenie czasu infuzji pomaga zmniejszyć częstość występowania tego zespołu (patrz punkt 4.4). Sporadycznie obserwowano inne objawy, w tym skurcz szczęki lub mimowolne skurcze mięśni lub drżenia mięśni, lub drgawki kloniczne mięśni, zaburzenia koordynacji lub zaburzenia chodu, lub niezborność ruchów, lub zaburzenia równowagi, uczucie ścisku lub ucisku, lub bólu w krtani, lub w klatce piersiowej.
Ponadto mogą wystąpić zaburzenia czynności nerwów czaszkowych – w skojarzeniu z wyżej opisanymi zaburzeniami lub osobno w postaci opadania powieki, podwójnego widzenia, utraty głosu i (lub) dysfonii, chrypki, niekiedy opisywane jako porażenie strun głosowych, nieprawidłowe czucie języka lub dyzartria, niekiedy opisywana jako afazja, porażenie nerwu trójdzielnego lub ból twarzy, lub ból oka, pogorszenie ostrości widzenia, zaburzenia pola widzenia.

Podczas leczenia oksaliplatyną zgłaszano również inne objawy neurologiczne, takie jak dyzartria, brak odruchu ze ścięgna głębokiego oraz objaw Lhermitte'a. Zgłaszano pojedyncze przypadki zapalenia nerwu wzrokowego.

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (działania niepożądane o nieznanej częstości):
Drgawki,
Niedokrwienne lub krwotoczne epizody naczyniowo – mózgowe.

Zaburzenia serca

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (działania niepożądane o nieznanej częstości):
Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do zwiększenia ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*, które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (działania niepożądane o nieznanej częstości):
Skurcz krtani,
Zapalenie płuc i odoskrzelowe zapalenie płuc, w tym zakończone zgonem.

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość występowania (% pacjentów), według stopnia nasilenia

Oksaliplatyna i 5-FU/FA 85 mg/m² pc. co dwa tygodnie	**Rak z przerzutami**			**Leczenie uzupełniające**		
	Wszystkie stopnie	**Stopień 3**	**Stopień 4**	**Wszystkie stopnie**	**Stopień 3**	**Stopień 4**
Nudności	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Biegunka	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Wymioty	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Zapalenie błon śluzowych i (lub) zapalenie 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 lub wymiotami, w szczególności, gdy oksaliplatyna podawana jest w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) (patrz punkt 4.4).

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (działania niepożądane o nieznanej częstości):
Niedokrwienie jelit, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).
Wrzód żołądka i perforacja, które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko (≤1/10 000):
Zespół niedrożności zatok wątrobowych, znany również jako choroba z niedrożnością żylną wątroby albo objawy patologiczne, związane z takimi zaburzeniami wątroby jak plamica wątroby, regeneracyjny przerost guzkowy, zwłóknienie wokół zatok wątrobowych. Objawy kliniczne takich zaburzeń mogą obejmować nadciśnienie wrotne i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Częstość nieznana
Ogniskowy rozrost guzkowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (działania niepożądane o nieznanej częstości):
Rabdomioliza, w zakończona zgonem (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko (≤1/10 000):
Ostra martwica kanalików nerkowych, ostre śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (działania niepożądane o nieznanej częstości):
Zapalenie naczyń z nadwrażliwości.

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

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Nie jest znane antidotum dla oksaliplatyny.
W razie wystąpienia przedawkowania można się spodziewać nasilenia działań niepożądanych.

Leczenie
Należy rozpocząć kontrolę parametrów hematologicznych i zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania
Oksaliplatyna jest substancją czynną o działaniu przeciwnowotworowym, należącą do nowej grupy leków, opartych na związkach platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem (DACH) oraz grupą szczawianową.

Oksaliplatyna jest pojedynczym enancjomerem (*SP*-4-2)-[(1*R*,2*R*)-cykloheksano-1,2-diamino-k*N*, k*N'*] [etanedioato(2-)-kO^1, kO^2] platyny.

Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego *in vitro* oraz działa przeciwnowotworowo *in vivo* w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytu u człowieka. Ponadto, oksaliplatyna wykazuje aktywność *in vitro* oraz *in vivo* w różnych modelach opornych na cisplatynę.

Zarówno *in vitro,* jak i *in vivo* obserwowano synergistyczne działanie cytotoksyczne podczas stosowania produktu leczniczego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem.

Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że uwodnione pochodne powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny wchodzą w interakcje z DNA, aby utworzyć połączenia krzyżowe, zarówno wewnątrz, jak i pomiędzy łańcuchami DNA powodując przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.

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

- w leczeniu pierwszego rzutu, w 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 okres przeżycia bez progresji (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 znamiennej różnicy w medianie ogólnego przeżycia (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) **niezależna ocena radiologiczna, analiza całej zaplanowanej do leczenia populacji (ITT)**	**LV5FU2**	**FOLFOX4**	**Oksaliplatyna w monoterapii**
Leczenie pierwszego rzutu (EFC2962)	22 (16-27)	49 (42-56)	Nie dotyczy
Ocena odpowiedzi co 8 tygodni	Wartość p = 0,0001		
Pacjenci wcześniej leczeni EFC4584	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)

(oporni na CPT-11 + 5-FU/FA) Ocena odpowiedzi co 6 tygodni	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).

FOLFOX4 w porównaniu z LV5FU2

Mediana PFS/TTP, miesiące **(95% przedział ufności)** **niezależna ocena radiologiczna** **analiza ITT (ang. intention-to-treat)**	**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 (TTP) (oporni na CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Wartość p (log-rank) <0,0001		
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 schematu FOLFOX4 w porównaniu z LV5FU2

Mediana (OS), miesiące **(95% przedział ufności)** **niezależna ocena radiologiczna** **analiza ITT (ang. intention-to-treat)**	**LV5FU2**	**FOLFOX4**	**Oksaliplatyna w monoterapii**
Leczenie pierwszego rzutu EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	Nie dotyczy
	Wartość p (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 znamiennie 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 oksaliplatynę.

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

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

Badanie wykazało ogólną znamienną korzyść w zakresie przeżycia okresu 3-letniego bez objawów choroby w grupie pacjentów przyjmujących oksaliplatynę 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 badana	**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)
Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Test log-rank	p = 0,151		p = 0,002	

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

Ogólne przeżycie (analiza populacji ITT)

W 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 znamienna 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 pc., co 3 tygodnie przez 1 do 5 cykli oraz oksaliplatyny w dawce 85 mg/m² pc., podawanej co 2 tygodnie przez 1 do 3 cykli.

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

Dawka	**C_{max}**	**AUC_{0-48}**	**AUC**	**$t_{1/2}\alpha$**	**$t_{1/2}\beta$**	**$t_{1/2}\gamma$**	**V_{ss}**	**CL**
	µg/ml	**µg·h/ml**	**µg·h/ml**	**h**	**h**	**h**	**l**	**l/h**
85 mg/m² pc.								
Średnia	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
Odchylenie standardowe	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m² pc.								
Średnia	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
Odchylenie standardowe	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Średnie wartości AUC_{0-48} i wartości C_{max} określano w 3. cyklu (85 mg/m² pc.) lub w cyklu 5. (130 mg/m² pc.).
Średnie wartości AUC, V_{ss}, i CL określano w 1. cyklu.
Wartości C_{max}, AUC, AUC_{0-48}, V_{ss} i CL określano w analizie niekompartmentowej.
$t_{1/2}\alpha$, $t_{1/2}\beta$, $t_{1/2}\gamma$ 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 wydalane w moczu. Nieodwracalne wiązanie się z czerwonymi krwinkami i osoczem krwi powoduje, że okresy półtrwania w tych macierzach są bliskie naturalnemu okresowi przemiany krwinek czerwonych lub albumin surowicy krwi. Średnie okresy półtrwania w końcowej fazie eliminacji we krwi i w komórkach krwi oceniono także w tych dwóch badaniach (85 mg/m^2 co dwa tygodnie lub 130 mg/m^2 co trzy tygodnie) i wyniosły 771 godzin, odpowiednio od 589 do 1296 godzin. Nie obserwowano gromadzenia się produktu leczniczego w ultrafiltracie osocza po podawaniu produktu leczniczego w dawce 85 mg/m² pc. co 2 tygodnie lub 130 mg/m² pc. co 3 tygodnie, a stan równowagi uzyskiwano w tej macierzy po pierwszym cyklu podawania produktu leczniczego. Zmienność wewnątrz- i międzyosobnicza 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 diwodzianocykloheksanowe (DACH) pochodne platyny oraz liczne nieaktywne związki sprzężone.

Eliminacja
Platyna jest głównie wydalana z moczem, z klirensem 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.

Szczególne 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/m^2 pc. 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/m^2 pc. (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 równowagi (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 klirensem kreatyniny. Całkowity klirens platyny w ultrafiltracie wynosił odpowiednio 0,74 (0,59; 0,92), 0,43 (0,33; 0,55) i 0,21 (0,15; 0,29), a dla V_{ss} 0,52 (0,41; 0,65), 0,73 (0,59; 0,91) i 0,27 (0,20; 0,36) odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek. Całkowity klirens platyny w ultrafiltracie osocza został więc obniżony o 26%, 57% i 79% odpowiednio u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności 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 łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Obserwowano wydłużenie okresu półtrwania platyny w ultrafiltracie osocza wraz z pogarszaniem się stopnia zaburzenia czynności nerek zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Pomimo niewielkiej liczby pacjentów z ciężką dysfunkcją nerek, dane te dotyczą tej grupy pacjentów i należy wziąć je pod uwagę przepisując produkt leczniczy pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 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 pojedynczych lub wielokrotnych dawkach, oceniono następujące narządy: szpik kostny, przewód pokarmowy, nerki, jądra, układ nerwowy i serce. Działanie toksyczne na wyżej wymienione narządy obserwowane u zwierząt jest zgodne z danymi dotyczącymi innych produktów leczniczych zawierających platynę oraz uszkadzających DNA, cytotoksycznych produktów leczniczych, stosowanych w leczeniu nowotworów u ludzi, z wyjątkiem działania na serce. Działanie kardiotoksyczne zaobserwowane zostało jedynie u psów i dotyczyło zaburzeń elektrofizjologicznych z prowadzącym do zgonu migotaniem komór. Kardiotoksyczność jest uważana za swoistą gatunkowo nie tylko dlatego, że zaobserwowana została jedynie u psów, ale również dlatego, że dawki produktu leczniczego, wywołujące śmiertelną kardiotoksyczność u psów (150 mg/m² pc.) były dobrze tolerowane u ludzi. Badania 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. Instrukcję stosowania opisano 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-fluorouracylem, 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 używać sprzętu do wstrzykiwań, który zawiera aluminium.
- 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).

6.3 Okres ważności

2 lata

Po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy, wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 24 godziny podczas przechowywania w temperaturze pokojowej (od 15ºC do 25ºC) i w lodówce w temperaturze od 2ºC do 8ºC.

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

Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie użyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Okres przechowywania nie powinien być zwykle dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2ºC do 8ºC, chyba, że roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25ºC. Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml koncentratu w fiolce (ze szkła bezbarwnego typu I) z korkiem z gumy chlorobutylowej lub bromobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym wieczkiem typu „flip off". Każda fiolka może być zapakowana w folię i plastikowy pojemnik.
20 ml koncentratu w fiolce (ze szkła bezbarwnego typu I) z korkiem z gumy chlorobutylowej lub bromobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym wieczkiem typu „flip off". Każda fiolka może być zapakowana w folię i plastikowy pojemnik.
40 ml koncentratu w fiolce (ze szkła bezbarwnego typu I) z korkiem z gumy chlorobutylowej lub bromobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym wieczkiem typu „flip off". Każda fiolka może być zapakowana w folię i plastikowy pojemnik.

Wielkość opakowania: 1 fiolka w tekturowym pudełku.

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.

Przygotowanie roztworów leków cytotoksycznych do wstrzykiwań musi być przeprowadzone przez przeszkolony specjalistyczny personel posiadający wiedzę na temat stosowanych produktów leczniczych, w warunkach, które gwarantują integralność produktu leczniczego, ochronę otoczenia, a w szczególności ochronę personelu przygotowującego produkt leczniczy, zgodnie z polityką szpitala. Przygotowanie produktu leczniczego może odbywać się wyłącznie w pomieszczeniu przeznaczonym do tego celu. Palenie, jedzenie lub picie w tym miejscu jest zabronione.

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.

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

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 5% roztwór glukozy do infuzji. NIE rozcieńczać roztworu do infuzji za pomocą roztworu chlorku sodu lub roztworów zawierających chlorki.
- NIE mieszać z innymi produktami leczniczymi w tym samym worku do infuzji i NIE podawać jednocześnie w tym samym zestawie do infuzji.
- NIE mieszać z produktami leczniczymi lub roztworami o odczynie zasadowym, w szczególności z 5-fluorouracylem, 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 (FA) (jako folinian wapnia lub folinian disodu)
Oksaliplatynę w dawce 85 mg/m² pc. podawanej w infuzji dożylnej w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy podaje się w tym samym czasie co infuzję kwasu folinowego w 5% roztworze glukozy, przez 2 do 6 godzin, przy zastosowaniu łącznika w kształcie litery Y, umieszczonego bezpośrednio przed miejscem infuzji.
Nie należy mieszać obu tych produktów leczniczych w tym samym worku do infuzji. Kwas folinowy nie może zawierać trometamolu jako substancji pomocniczej i musi być rozcieńczany tylko za pomocą izotonicznego 5% roztworu glukozy, nigdy nie stosować do rozcieńczania roztworów zasadowych, roztworu chlorku sodu lub roztworów zawierających chlorki.

Instrukcja dotycząca stosowania z 5-fluorouracylem
Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed fluoropyrymidynami, np. 5-fluorouracylem.

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 roztwór. Należy stosować jedynie przezroczyste roztwory, bez jakichkolwiek cząstek stałych.

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego zastosowania. Wszelkie pozostałości niezużytego roztworu należy usunąć.

Rozcieńczanie roztworu do infuzji dożylnej
Pobrać wymaganą ilość koncentratu z fiolki(-ek), a następnie rozcieńczyć za pomocą 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, w celu uzyskania stężenia roztworu oksaliplatyny pomiędzy 0,20 mg/ml i 0,7 mg/ml. Zakres stężeń, dla których wykazano stabilność fizyko-chemiczną oksaliplatyny to od 0,20 mg/ml do 2,0 mg/ml.

Podawać w infuzji dożylnej.

Po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 24 godziny przy przechowywaniu w temperaturze pokojowej (od 15ºC do 25ºC) i w temperaturze od 2ºC do 8ºC.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji należy użyć natychmiast.
Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie użyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Okres przechowywania nie powinien być zwykle dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2ºC do 8ºC, chyba, że roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Przed użyciem należy obejrzeć roztwór. Należy stosować jedynie przezroczyste roztwory, bez widocznych cząstek stałych.

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego zastosowania. Wszelkie pozostałości niezużytego roztworu należy usunąć (patrz poniżej punkt „Usuwanie pozostałości").

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

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

Infuzja
Podawanie oksaliplatyny nie wymaga wcześniejszego nadmiernego nawodnienia pacjenta.

Oksaliplatyna rozcieńczona w 250 ml do 500 ml roztworu 5% glukozy, 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 niebezpiecznych odpadów.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17086

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 16 listopada 2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia 10 lutego 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.03.2025 r.

ZATWIERDZONE
w dniu 03.04.2025 r.
w procedurze nr:
NL/H/4321/001/IA/048

Signature Not Verified
Dokument podpisany przez Dominika Gurba; Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Data: 2025.04.10 08:56:58 CEST
Dominika Gurba
Starszy Kierownik Działu Rejestracji