

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxaliplatin Fosun Pharma, 5 mg/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

10 mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg oksaliplatyny.

20 mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 100 mg oksaliplatyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przejrzysty, bezbarwny roztwór, bez widocznych cząstek stałych, o wartości pH w zakresie od 4,0 do 7,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Oxaliplatin Fosun Pharma w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazany 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

Roztwory cytotoksycznych produktów leczniczych do wstrzykiwań muszą być przygotowywane przez odpowiednio przeszkolony personel, posiadający wiedzę o stosowanych produktach leczniczych, w warunkach zapewniających integralność produktu leczniczego, ochronę środowiska, a w szczególności bezpieczeństwo personelu przygotowującego 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).

DO STOSOWANIA WYŁĄCZNIE U OSÓB DOROSŁYCH

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

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

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

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

Oksaliplatyna podaje się w infuzji dożylniej trwającej od 2 do 6 godzin. Roztwór do infuzji przygotowuje się w 250 mL do 500 mL 5% (50 mg/mL) roztworu glukozy, aby otrzymać stężenie w zakresie od 0,2 mg/mL do 0,7 mg/mL; stężenie 0,7 mg/mL jest największym stężeniem w praktyce klinicznej dla dawki oksaliplatyny wynoszącej 85 mg/m² pc.

Oksaliplatynę stosowano głównie w schematach chemioterapii skojarzonej z 5-fluorouracylem, podawanym w ciągłej infuzji dożylniej. W schemacie dawkowania 5-fluorouracylu (5-FU) co dwa tygodnie, stosowano podawanie zarówno w bolusie, jak i ciągłej infuzji dożylniej.

Szczególne populacje 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 leczenie można rozpocząć od dawki zwykle zalecanej (patrz punkty 4.4 i 5.2).
- **Zaburzenia czynności 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 parametrów testów czynnościowych wątroby na początku obserwacji. Nie dokonano żadnej istotnej zmiany dawki produktu leczniczego w trakcie badań klinicznych u pacjentów z nieprawidłowymi parametrami testów czynnościowych 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 (5-FU). 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. Skuteczność oksaliplatyny w monoterapii guzów litych u dzieci i młodzieży nie została ustalona (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Oksaliplatyna podawana jest w infuzji dożylniej.

Podawanie oksaliplatyny nie wymaga nadmiernego nawodnienia pacjenta.

Oksaliplatyna rozcieńczona w 250 mL do 500 mL roztworu 5 % (50 mg/mL) 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 (5-FU). 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 substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- podczas karmienia piersią;
- z zahamowaną czynnością szpiku kostnego przed pierwszym cyklem leczenia, z udokumentowaną wyjściową liczbą neutrofili $< 2 \times 10^9/L$ i (lub) liczbą 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/min) (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 w kierunku 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);
- jeżeli parestezja bez zaburzenia czynnościowego utrzymuje się do następnego cyklu leczenia, kolejną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² (w leczeniu raka z przerzutami) lub 75 mg/m² pc. (w leczeniu uzupełniającym);
- jeżeli 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 tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES) 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 (5-FU). 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 dotyczącym krwinek białych.

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 i (lub) zapalenia jamy ustnej oraz neutropenii po podaniu oksaliplatyny oraz 5-fluorouracylu, tak aby mogli oni natychmiast zgłosić się do lekarza 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 i (lub) zapalenia jamy ustnej do stopnia 1. lub niższego i (lub) zwiększenia liczby neutrofili do $\geq 1,5 \times 10^9/L$.

W przypadku podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) (z kwasem folinowym lub bez niego) przestrzegać standardowych zasad dotyczących dostosowywania dawki ze względu na toksyczność związaną z podawaniem 5-fluorouracylu.

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 udokumentowanego klinicznie lub mikrobiologicznie zakażenia z bezwzględną liczbą neutrofili $<1,0 \times 10^9/L$, pojedynczym pomiarem temperatury $>38,3^\circ C$ lub utrzymująca się temperatura $>38^\circ C$ 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 (5-FU).

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 wykluczają obecność choroby śródmiąższowej płuc lub zwłóknienia płuc (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia krwi

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

Podczas leczenia oksaliplatyną zgłaszano przypadki rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation*, DIC), w tym zakończone zgonem. 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 zakażenia, posocznica, itp.

Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*, które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). Należy regularnie kontrolować długość odstępu QT przed i po podaniu oksaliplatyny. Należy zachować ostrożność u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie lub ze skłonnością do takiego wydłużenia, pacjentów przyjmujących produkty lecznicze wydłużające 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 i perforacja przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu. W przypadku wrzodów żołądkowo-jelitowych należy przerwać leczenie oksaliplatyną i podjąć odpowiednie działania (patrz punkt 4.8).

Wpływ na wątrobę

W przypadku nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby lub nadciśnienia wrotnego, które nie wynikają w oczywisty sposób z obecności przerzutów do wątroby, należy wziąć pod uwagę bardzo rzadko występujące przypadki zaburzeń naczyńiowych wątroby wywołanych stosowaniem produktu leczniczego.

Ciąża

Stosowanie w okresie ciąży, patrz punkt 4.6.

Płodność

W badaniach przedklinicznych obserwowano działanie genotoksyczne oksaliplatyny. Dlatego też zaleca się, aby mężczyźni leczeni oksaliplatyną nie planowali mieć dzieci podczas i do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ponadto, przed rozpoczęciem leczenia, powinni zasięgnąć porady dotyczącej przechowywania nasienia, ponieważ oksaliplatyna może wpływać na płodność w sposób nieodwracalny.

Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia oksaliplatyną i powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji (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 (5-FU), nie zaobserwowano zmian stopnia narażenia na 5-fluorouracyl (5-FU).

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).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania oksaliplatyny 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 oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Podanie oksaliplatyny można rozważyć wyłącznie po odpowiednim przedstawieniu pacjentce ryzyka dla płodu i po uzyskaniu zgody pacjentki.

Podczas leczenia i po jego zakończeniu, przez 15 miesięcy w przypadku kobiet, muszą być stosowane odpowiednie metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

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

Płodność

Oksaliplatyna może powodować bezpłodność (patrz punkt 4.4).

Ze względu na potencjalne genotoksyczne działanie oksaliplatyny, podczas leczenia i po jego zakończeniu, muszą być stosowane odpowiednie metody antykoncepcji przez 15 miesięcy w przypadku kobiet i przez 12 miesięcy w przypadku mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem oraz 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-fluorouracyl (5-FU)/ kwas folinowy (FA)] oraz z obserwacji zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego oksaliplatynę do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych została zdefiniowana zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Szczegółowe dane przedstawione zostały pod tabelą.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	Zakażenia	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		Pancytopenia autoimmunologiczna
Zaburzenia układu immunologicznego*	Alergia, reakcje alergiczne+					
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia, hipokalcemia, hiperglikemia,	Odwodnienie, hipokalcemia	Kwasica metaboliczna			

	hipernatremia					
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 leukoencefalopatii (RPLS, znany również jako PRES)**		
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia		Przemijające pogorszenie się ostrości wzroku, zaburzenia pola widzenia, zapalenie nerwu wzrokowego przemijająca utrata wzroku (odwracalna po przerwaniu terapii)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Ototoksyczność	Głuchota		
Zaburzenia serca						Ostry zespół wieńcowy, w tym zawał mięśnia sercowego, skurcz tętnic wieńcowych i dławica piersiowa u pacjentów leczonych oksaliplatiną w skojarzeniu z 5-FU lub bewacyzumabem
Zaburzenia naczyniowe		Krwotok, zaczerwienienie twarzy, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie tętnicze				
Zaburzenia układu	Duszność, kaszel,	Czkawka, zator płucny		Śródmiąższowa		

oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa			choroba płuc, niekiedy zakończona zgonem, zwłóknienie płuc**		
Zaburzenia żołądka i jelit*	Nudności, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej/zapalenie błon śluzowych, ból brzucha, zaparcie	Niestrawność, refluks żołądkowo-przełykowy, krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z odbytu	Niedrożność jelita, zaciopowanie jelit	Zapalenie okrężnicy wraz z biegunką wywołaną przez <i>Clostridium difficile</i> , zapalenie trzustki		Zapalenie przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zespół sinusoidalnej niedrożności wątroby (patrz poniżej)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zaburzenia skóry, łysienie	Złuszczenie się skóry (np. zespół dłoniowo-podeszwoowy), 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		Krew w moczu, bolesne oddawanie moczu, zaburzenia częstości oddawania moczu				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka +++, uczucie zmęczenia, osłabienie, – ból,					

	– reakcja w miejscu wstrzyknięcia ⁺⁺⁺					
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi (LDH), zwiększenie masy ciała (leczenie uzupełniające)	Zwiększenie stężenia kreatyniny, zmniejszenie masy ciała (leczenie raka z przerzutami)				
Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach		Upadek				

* Patrz szczegółowy opis poniżej.

** Patrz punkt 4.4.

+ Często posocznica neutropeniczna, w tym zakończona 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 oraz 5 FU/FA, 85 mg/m² pc. co 2 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 do <1/1000)

Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC), w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.4)

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego oksaliplatynę do obrotu (działania niepożądane o nieznanej częstotliwości):

Zespół hemolityczno-mocznicowy,
Autoimmunologiczna pancytopenia,
Wtórna białaczka.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Częstość występowania (% pacjentów)

Oksaliplatyna oraz 5 FU/FA, 85 mg/m² pc. co 2 tygodnie	Rak z przerzutami Wszystkie stopnie	Leczenie uzupełniające Wszystkie stopnie
Posocznica (w tym posocznica i posocznica z neutropenią)	1,5	1,7

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego oksaliplatynę do obrotu (działania niepożądane o nieznanej częstotliwości):

Wstrząs septyczny, w tym zakończony zgonem.

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Oksaliplatyna oraz 5 FU/FA, 85 mg/m² pc. co 2 tygodnie	Rak z przerzutami			Leczenie uzupełniające		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Reakcje alergiczne/alergia	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Zaburzenia układu nerwowego

Działanie toksyczne oksaliplatyny na układ nerwowy jest czynnikiem ograniczającym możliwą do zastosowania dawkę 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 1020 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 lub ostry zespół zaburzeń czucia w gardle i w krtani. 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 przeciwhistaminowe 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, drgawki kloniczne mięśni, zaburzenia koordynacji, zaburzenia chodu, niezdolność ruchów, zaburzenia równowagi, uczucie ścisku lub ucisku, dyskomfortu, 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, dysfonii, chrypki, niekiedy opisywane jako porażenie strun głosowych, nieprawidłowe czucie języka lub dyzartria, niekiedy opisywana jako afazja, porażenie nerwu trójdzielnego lub ból twarzy, 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 zawierającego oksaliplatynę do obrotu (działania niepożądane o nieznanej częstości):

Drgawki,

Niedokrwiennie lub krwotoczne epizody naczyniowo – mózgowo.

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 zawierającego oksaliplatynę 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 oraz 5 FU/FA, 85 mg/m² pc. co 2 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/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-fluorouracyłem (5-FU) (patrz punkt 4.4).

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego oksaliplatynę 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),

Zapalenie przełyku.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko (<1/10 000):

Zespół sinusoidalnej niedrożności wątroby, znany również jako choroba z niedrożnością żyłą 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.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego oksaliplatynę do obrotu (działania niepożądane o nieznanej częstości):

Rabdomioliza, w tym 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 zawierającego oksaliplatynę 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 181 C, 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, należąca 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)-[(1R,2R)-cykloheksano-1,2-diamino-kN, kN'] [etanedioato(2-)-kOI, kO2] 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 (5-FU).

Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że uwodnione pochodne powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny wchodzi 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 (de Gramont, A i wsp., 2000) 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 (Rothenberg, ML i wsp., 2003) 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 (André, T i wsp., 1999) 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: w leczeniu pierwszego rzutu (de Gramont, A i wsp.) oraz z udziałem pacjentów, którym wcześniej podawano leki przeciwnowotworowe (Rothenberg ML i wsp.) 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 Rothenberg i wsp. 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,	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
---	--------	---------	--------------------------------

analiza całej zaplanowanej do leczenia populacji (ang. <i>intention-to-treat</i>, ITT)			
Leczenie pierwszego rzutu (de Gramont, i wsp., 2000) Ocena odpowiedzi co 8 tygodni	22 (16-27) Wartość p = 0,0001	49 (42-56)	Nie dotyczy
Pacjenci wcześniej leczeni (Rothenberg, ML i wsp., 2003) (oporni na CPT-11 + 5-FU/FA) Ocena odpowiedzi co 6 tygodni	0,7 (0,00-2,7) Wartość p < 0,0001	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Pacjenci wcześniej leczeni (André, T i wsp., 1999) (oporni na 5-FU/FA) Ocena odpowiedzi co 12 tygodni	Nie dotyczy	23 (13-36)	Nie dotyczy

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

Mediana PFS/TTP, miesiące (95% przedział ufności) niezależna ocena radiologiczna analiza ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplata-tyna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu (de Gramont, A i wsp., 2000) (PFS)	6,0 (5,5-6,5) Wartość p (log-rank) = 0,0003	8,2 (7,2-8,8)	Nie dotyczy
Pacjenci wcześniej leczeni (Rothenberg, ML i wsp., 2003) (TTP) (oporni na CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9) Wartość p (log-rank) < 0,0001	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
Pacjenci wcześniej leczeni (André, T i wsp., 1999) (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	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatyna w monoterapii
Leczenie pierwszego rzutu (de Gramont, A i wsp., 2000)	14,7 (13,0-18,2) Wartość p (log-rank) = 0,12	16,2 (14,7-18,2)	Nie dotyczy
Pacjenci wcześniej leczeni (Rothenberg, ML i wsp., 2003) (TTP)	8,8 (7,3-9,3) Wartość p (log-rank) = 0,09	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)

(oporni na CPT-11 + 5-FU/FA)			
Pacjenci wcześniej leczeni (André, T i wsp., 1999) (oporni na 5-FU/FA)	Nie dotyczy	1 (90,,38-12,8)	Nie dotyczy

U pacjentów, u których wcześniej stosowano inne leczenie przeciwnowotworowe (Rothenberg, ML I wsp., 2003), z objawami na początku leczenia, odnotowywano znamienne wyższy odsetek pacjentów, u których odnotowano znaczącą poprawę dotyczącą objawów związanych z chorobą po zastosowaniu leczenia oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU/FA w porównaniu z pacjentami, którym podawano jedynie 5-FU/FA (27,7% w porównaniu do 14,6%, $p=0,0033$).

Wśród pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni (de Gramont, A i wsp., 2000), 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 randomizowano 2246 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, $n=1123$, B2/C=448/675) lub oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, $n=1123$, B2/C=451/672).

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

Grupa badana	LV5-FU2	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 znamienne 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 MOSAIC: przeżycie 3-letnie bez objawów choroby (analiza w populacji ITT)* z podziałem według stopnia zaawansowania

Stopień zaawansowania	Stopień II (Duke B2)		Stopień II (Duke B2)	
	LV5-FU2	FOL-FOX4	LV5-FU2	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 z rozwarstwieniem grup	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 ultrafiltracji 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} (mikrogra- mów/mL)	AUC ₀₋₄₈ (mikrogra- mów.h/mL)	AUC (mikrogra- mów.h/mL)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	t _{1/2γ} (h)	V _{ss} (L)	CL (L/h)
85 mg/m² pc. Średnia Odchylenie standardowe	0,814 0,193	4,19 0,647	4,68 1,40	0,43 0,35	16,8 5,74	391 406	440 199	17,4 6,35
130 mg/m² pc. Średnia Odchylenie standardowe	1,21 0,10	8,20 2,40	11,9 4,60	0,28 0,06	16,3 2,90	273 19,0	582 261	10,1 3,07

Średnie wartości AUC₀₋₄₈ 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, AUC₀₋₄₈, V_{ss} i CL określano w analizie niekompartmentowej.

t_{1/2α}, t_{1/2β}, t_{1/2γ} określano w analizie kompartmentowej (połączenie cykli 1-3).

Na zakończenie infuzji trwającej 2 godziny, 15% podanej platyny znajduje się w krążeniu układowym, zaś pozostałe 85% szybko przenika do tkanek lub jest wydalone w moczu. Nieodwracalne wiązanie się z czerwonymi krwinkami i osoczem krwi powoduje, że okresy półtrwania w tych macierzach są bliskie naturalnemu okresowi przemiany krwinek czerwonych lub albumin surowicy krwi. Nie obserwowano gromadzenia się produktu leczniczego w ultrafiltracie osocza po podawaniu produktu leczniczego w dawce 85 mg/m² 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 diwodianocykloheksanowe (DACH) pochodne platyny oraz liczne nieaktywne związki sprzężone.

Eliminacja

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

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

Zaobserwowano istotne zmniejszenie klirensu z 17,6 ± 2,18 L/h do 9,95 ± 1,91 L/h u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wraz ze statystycznie istotnym zmniejszeniem objętości dystrybucji z 330 ± 40,9 do 241 ± 36,1 L.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ zaburzeń czynności nerek na dystrybucję oksaliplatyny badano u pacjentów z różnym stopniem czynności nerek. Podawano oksaliplatynę w dawce 85 mg/m² 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/m² 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.

Wydalenie 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_{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 beta 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 punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na różnych gatunkach zwierząt [myszy, szczury, psy i (lub) małpy], którym podawano oksaliplatynę w 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-fluorouracyłem, produktami kwasu folinowego zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą i solami trometamolu innych substancji czynnych. Produkty lecznicze lub roztwory o odczynie zasadowym wpływają negatywnie na stabilność oksaliplatyny (patrz punkt 6.6).
- NIE rozcieńczać roztworu oksaliplatyny za pomocą roztworu soli fizjologicznej lub innych roztworów zawierających jony chlorkowe (w tym chlorki wapnia, potasu lub sodu).
- NIE mieszać z innymi produktami leczniczymi w tym samym worku do infuzji lub zestawie do infuzji (patrz punkt 6.6 - Instrukcja dotycząca stosowania z kwasem folinowym).
- NIE używać sprzętu do wstrzykiwań, który zawiera aluminium.

6.3 Okres ważności

2 lata

Stabilność po rozcieńczeniu

Wykazano, że roztwór po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy zachowuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 96 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C oraz przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z bezbarwnego szkła typu I z korkami z gumy bromobutyloowo-fluoropolimerowej i aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off” z nasadką w kolorze żółtym (fiolka 50 mg/ 10 mL) lub nasadką w kolorze błękitu królewskiego (fiolka 100 mg/ 20 mL).

Wielkości opakowań:

50 mg/ 10 mL: 1 fiolka

100 mg/ 20 mL: 1 fiolka

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

Instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego

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

Roztwory cytotoksycznych produktów leczniczych do wstrzykiwań muszą być przygotowywane przez odpowiednio przeszkolony personel, posiadający wiedzę o stosowanych produktach leczniczych, w warunkach zapewniających integralność produktu leczniczego, ochronę otoczenia, a w szczególności bezpieczeństwo personelu przygotowującego cytotoksyczne produkty lecznicze, zgodnie z zasadami obowiązującymi w szpitalu. Wymaga to przygotowania miejsca, wyłącznie przeznaczonego do tego celu. W wyznaczonym miejscu nie wolno palić tytoniu, jeść ani pić.

Osoby przygotowujące leki cytotoksyczne muszą być zaopatrzone w odpowiednie środki ochrony osobistej, w szczególności w fartuchy z długimi rękawami, maski ochronne, ochronne nakrycia głowy, okulary ochronne, jałowe rękawiczki jednorazowego użytku, odpowiednie osłony ochronne na stanowiska robocze, pojemniki i worki na odpady.

Należy zachować ostrożność podczas kontaktu z wydaliniami oraz 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 do sporządzania roztworu do infuzji lub roztworu do infuzji oksaliplatyny ze skórą, miejsce to należy natychmiast obficie przemyć wodą.

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

Specjalne środki ostrożności dotyczące podawania leku

- 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 lekami w tym samym worku do infuzji i NIE podawać jednocześnie w tym samym zestawie do infuzji.
- NIE mieszać z lekami lub roztworami o odczynie zasadowym, w szczególności z 5-fluorouracylem, produktami kwasu folinowego zawierającymi trometamol jako substancję pomocniczą i solami trometamolu innych substancji czynnych. Leki lub roztwory o odczynie zasadowym wpływają negatywnie na stabilność oksaliplatyny.

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

Oksaliplatynę w dawce 85 mg/m² pc. podawanej w infuzji dożylniej w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy podaje się w tym samym czasie co infuzję kwasu folinowego (FA) 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 fluoropirymidynami, 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 obejrzyć roztwór. Należy stosować jedynie przejrzyste roztwory, bez jakichkolwiek cząstek stałych. Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie pozostałości niezużytego roztworu należy usunąć.

Rozcieńczanie roztworu do infuzji dożylniej

Pobrać wymaganą ilość koncentratu z fiolki(-ek), a następnie rozcieńczyć za pomocą 250 mL do 500 mL roztworu 5% glukozy, w celu uzyskania stężenia roztworu oksaliplatyny w zakresie od 0,2 mg/mL do 2 mg/mL. Jest to zakres stężeń, dla których wykazano stabilność fizyczną i chemiczną oksaliplatyny.

Podawać w infuzji dożylniej.

Wykazano, że roztwór po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy zachowuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 96 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C oraz przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast.

Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, to za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Roztwór przed i po rozcieńczeniu powinien być praktycznie wolny od widocznych cząstek stałych. Przed podaniem roztwór należy obejrzyć. Należy stosować jedynie przejrzyste roztwory, bez jakichkolwiek cząstek stałych.

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

NIE WOLNO stosować do rozcieńczania roztworów chlorku sodu lub roztworów zawierających chlorki.

Infuzja

Podawanie oksaliplatyny nie wymaga wcześniejszego nawodnienia pacjenta.

Oksaliplatyna rozcieńczona w 250 mL do 500 mL roztworu 50 mg/mL (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 oraz wszystkie materiały użyte do rozcieńczenia i podania należy zniszczyć zgodnie ze standardowymi procedurami szpitalnymi dotyczącymi postępowania ze środkami cytotoksycznymi oraz z uwzględnieniem lokalnych wymagań dotyczących usuwania odpadów niebezpiecznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Masuu Pharma Europe Limited

Unit 3d North Point House,
North Point Business Park,
New Mallow Road, Cork,
Co. Cork, T23 WYK5,
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 28784

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO