

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxaliplatin Accord 5 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 5 mg oksaliplatiinia.

10 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 50 mg oksaliplatiinia.

20 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 100 mg oksaliplatiinia.

40 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 200 mg oksaliplatiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön liuos, joka ei sisällä näkyviä hiukkasia ja jonka pH-arvo on 3,5 - 6,5 ja osmolaarisuus 125 m Osm/l – 175 m Osm/l.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Oxaliplatiini yhdistelmänä 5-fluorourasiilin (5-FU) ja foliinihapon (FA) kanssa on indisoitu:

- III asteen (Duke's C) paksusuolen syövän adjuvanttihoitoon primaarikasvaimen täydellisen resektion jälkeen
- metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

VAIN AIKUISILLE

Suosittelun oksaliplatiiniannos adjuvanttihoitossa on 85 mg/m² laskimoon toistettuna kahden viikon välein 12 jakson ajan (6 kuukautta).

Suosittelun oksaliplatiiniannos metastasoineen kolorektaalisyövän hoidossa on 85 mg/m² laskimoon toistettuna kahden viikon välein, kunnes tauti etenee tai potilaan sietokyky toksisille vaikutuksille ylittyy.

Annos säädetään potilaan sietokyvyn mukaan (ks. kohta 4.4).

Oxaliplatiini tulee aina antaa ennen fluoropyrimidiineja eli 5-fluorourasiilia.

Oxaliplatiini-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, annetaan 2-6 tunnin infuusiona laskimoon 250-500 ml:ssa 5 % glukoosiliuosta, jolloin pitoisuus saadaan välille 0,20 mg/ml - 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml on

korkein kliinisesti käytettävä pitoisuus oksaliplatiiniannokselle 85 mg/m².

Oksaliplatiini-infuusio-konsentraattia, liuosta varten, on käytetty pääasiassa yhdistettynä hoitoihin, jotka perustuvat 5-fluorourasiiliin jatkuvaan infuusion. Kahden viikon välein toistetussa hoidossa 5-fluorourasiilin annossa käytettiin boluksen ja jatkuvan infuusion yhdistelmää.

Erityis potilasryhmät

- Munuaisten vajaatoiminta:

Oksaliplatiinia ei saa antaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositeltu oksaliplatiinin annos on 85 mg/m² (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

- Maksan vajaatoiminta:

Faasin I tutkimuksessa, jossa potilaiden maksavaurion vaikeusaste vaihteli, maksaan ja sappeen liittyvien toiminnan häiriöiden esiintyvyys ja vaikeusaste näyttivät liittyvän taudin etenemiseen ja maksan toimintakokeiden poikkeaviin arvoihin lähtötilanteessa. Erityistä annoksen sovittamista ei tehty potilaille, joiden maksan toimintakokeiden arvot olivat poikkeavia, kliinisen kehitysvaiheen aikana.

- Iäkkäät potilaat:

Vaikea toksisuus ei lisääntynyt, kun oksaliplatiinia käytettiin yksinään tai yhdistelmänä 5-fluorourasiilin kanssa yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa. Tämän seurauksena erityistä annoksen sovittamista ei tarvita iäkkäille potilaille.

- Pediatriset potilaat:

Oksaliplatiinilla ei ole olemassa asianmukaista käyttöaihetta lapsille. Oksaliplatiinin tehoa ainoana lääkkeenä lapsipotilaiden kiinteiden kasvainten hoidossa ei ole osoitettu (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Oksaliplatiini-infuusio-konsentraatti, liuosta varten, annetaan laskimonsisäisenä infuusiona.

Oksaliplatiini-infuusio-konsentraatin, liuosta varten, antaminen ei edellytä ylimääräistä nesteytystä.

Oksaliplatiini-infuusio-konsentraatti, liuosta varten, laimennettuna 250 – 500 millilitraan 5 % glukoosiliuosta vähintään 0,2 mg/ml vahvuisen liuoksen saamiseksi tulee antaa infuusiona keskuslaskimoon tai perifeeriseen laskimoon 2 - 6 tuntia kestäväenä infuusiona. Oksaliplatiini-infuusio tulee aina antaa ennen 5-fluorourasiili-infuusiota.

Ekstravasaatiossa lääkkeen antaminen tulee keskeyttää välittömästi.

Käyttöohjeet

Oksaliplatiini tulee laimentaa ennen käyttöä. Vain 5 % glukoosiliuosta saa käyttää infuusio-konsentraattivalmisteen laimentamiseen (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Oksaliplatiini on vasta-aiheinen potilaille,

- jotka ovat yliherkkiä oksaliplatiinille tai tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6.1).

- jotka imettävät.

- joilla on myelosuppressio ennen ensimmäisen hoidon aloitusta, jolloin lähtötilanteessa neutrofiilitaso $< 2 \times 10^9 /l$ ja /tai verihiutaleiden määrä $< 100 \times 10^9 /l$.

- joilla on perifeerinen sensorinen neuropatia, johon liittyy toiminnallinen vajaatoiminta, ennen ensimmäisen hoidon aloitusta.

- joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Oksaliplatiinia tulee käyttää vain onkologiaan erikoistuneissa yksiköissä ja antaa vain kokeneen onkologin valvonnassa.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava tarkkaan haittavaikutusten varalta ja annosta muutettava toksisuuden mukaisesti (ks. kohta 5.2).

Yliherkkyysoireet

Jos potilaalla on aiemmin ilmennyt allergisia oireita muiden platinaa sisältävien valmisteiden annon yhteydessä, on varmistettava, että hänet asetetaan erikoistarkkailuun. Jos potilaalle ilmaantuu anafylaktisia oireita, infuusio pitää keskeyttää välittömästi ja aloittaa tilanteen vaatima oireenmukainen hoito. Oksaliplatiinin antaminen uudestaan näille potilaille on vasta-aiheista. Kaikkien platinavalmisteiden yhteydessä on raportoitu ristireaktioita, joskus fataaleja.

Oksaliplatiinin ektravasaatiossa infuusio tulee keskeyttää välittömästi ja aloittaa tavallinen paikallinen oireenmukainen hoito.

Neurologiset oireet

Oksaliplatiinin neurologista toksisuutta tulee seurata tarkkaan erityisesti, jos sitä on annettu yhdistettynä muihin lääkevalmisteisiin, joilla on erityistä neurologista toksisuutta. Neurologinen tutkimus on tehtävä ennen jokaista antokertaa ja määräajoin sen jälkeen.

Potilaille, joille kehittyy akuutti kurkunpään-nielun tuntohäiriö (ks. kohta 4.8) 2 tunnin infuusion aikana tai sen jälkeen, seuraava oksaliplatiini-infuusio tulee antaa 6 tunnin kestoisena.

Perifeerinen neuropatia

Jos neurologisia oireita (parestesioita, tuntohäiriöitä) ilmaantuu, on seuraavien oksaliplatiinin annosten sovittamisen perustuttava oireiden keston ja vaikeuteen:

- Jos oireet kestävät pidempään kuin 7 päivää ja ovat vaikeita, seuraava oksaliplatiiniannos tulee pienentää 85:stä 65:een mg/m^2 (metastasoituneen syövän hoidossa) tai 75:een mg/m^2 (adjuvanttihoitoissa).

- Jos parestesia ilman toiminnallista vajaatoimintaa kestää seuraavaan antokertaan asti, seuraava oksaliplatiiniannos tulee pienentää 85:stä 65:een mg/m^2 (metastasoituneen syövän hoidossa) tai 75:een mg/m^2 (adjuvanttihoitoissa).

- Jos parestesia, johon liittyy toiminnallinen vajaatoiminta, jatkuu seuraavaan antokertaan asti, oksaliplatiini tulee keskeyttää.

- Jos nämä oireet paranevat oksaliplatiinihoidon keskeyttämisen jälkeen, terapian jatkamista voidaan harkita.

Potilaille tulee kertoa, että hoidon lopettamisen jälkeen perifeerisestä sensorisesta neuropatiasta saattaa jäädä pysyviä oireita. Paikalliset lievät parestesiat tai parestesiat, jotka saattavat häiritä toiminnallisesti, voivat jatkua 3 vuotta adjuvanttihoidon keskeyttämisen jälkeen.

Posteriorinen reversiibeli leukoenkefalopatia -oireyhtymä (RPLS)

Posteriorisen reversiibelin leukoenkefalopatian oireyhtymää (RPLS, tunnetaan myös nimellä PRES eli posteriorinen reversiibeli enkefalopatiasyndrooma) on raportoitu potilailla, jotka saivat oksaliplatiinia yhdistelmäsyöstöhoitossa. Oireyhtymä on harvinainen, palautuva, nopeasti kehittyvä neurologinen tila, jossa oireina voi olla kouristuksia, kohonnutta verenpainetta, päänsärkyä, sekavuutta, sokeutta sekä muita näkö- ja neurologisia häiriöitä (ks. kohta 4.8). Oireyhtymän diagnosointi vahvistuu aivojen kuvantamisella, mieluiten magneettikuvauksella (MRI).

Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuivuminen ja hematologiset muutokset

Mahasuolikanavan toksisuuteen, joka ilmenee pahoinvointina ja oksenteluna, on perusteltua antaa profylaktista ja / tai terapeutista antiemeettistä hoitoa (ks. kohta 4.8).

Kuivuminen, paralyttinen ileus, suolen tukos, hypokalemia, metabolinen asidoosi ja munuaisten vajaatoiminta voivat kehittyä vaikean ripulin / pahoinvoinnin seurauksena erityisesti, kun oksaliplatiini annetaan yhdistelmänä 5-FU:n kanssa.

Suoliston iskemiatapauksia, myös kuolemaan johtavia, on raportoitu oksaliplatiinihoidon yhteydessä. Suoliston iskemiatapauksessa oksaliplatiinihoito tulee keskeyttää ja aloittaa asianmukaiset toimenpiteet (ks. kohta 4.8).

Jos hematologista toksisuutta (neutrofiilit $< 1,5 \times 10^9/l$ tai verihiutaleet $< 50 \times 10^9/l$) ilmaantuu, tulee seuraavaa hoitojakson antoa siirtää, kunnes hematologiset arvot ovat palautuneet hyväksyttävälle tasolle. Täydellinen verenkuvaa, johon kuuluu valkosolujen erittelylaskenta, tulee tehdä ennen hoitojakson aloittamista ja ennen jokaista antokertaa.

Myelosuppressiiviset vaikutukset voivat voimistaa samanaikaisen kemoterapian aiheuttamia vaikutuksia. Potilailla, joilla on vakava ja pysyvä luuydinloma, on suuri riski saada tulehduksellisia komplikaatioita. Sepsistä, neutropeenistä sepsistä ja septistä sokkia, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu potilailla, joita on hoidettu oksaliplatiinilla (ks. kohta 4.8). Jos jokin näistä ilmenee, oksaliplatiinihoito on keskeytettävä.

Potilaita tulee informoida riittävästi oksaliplatiinin / 5-fluorourasiilin (5-FU:n) annon jälkeen esiintyvistä ripulin tai oksentelun, limakalvo- tai suutulehdusten ja neutropenian riskistä, jotta he voivat tarvittaessa nopeasti ottaa yhteyttä heitä hoitavaan lääkäriin saadakseen tarvittavaa hoitoa.

Jos limakalvo- tai suutulehdusta ilmenee neutropenian kanssa tai ilman, seuraava hoito tulee siirtää, kunnes limakalvo- tai suutulehdus on parantunut gradus 1:ksi tai alle ja/tai neutrofiililukema on $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Kun oksaliplatiini annetaan yhdistelmänä 5-fluorourasiilin kanssa (foliinihapon kanssa tai ilman), tulee noudattaa tavanomaista toksisuuteen liittyvää 5-fluorourasiilin annoksen sovittamista.

Jos gradus 4 ripulia, gradus 3-4 neutropeniaa (neutrofiilit $< 1,0 \times 10^9 / l$), kuumeista neutropeniaa (tuntemattomasta syystä johtuva kuume ilman kliinisesti tai mikrobiologisesti dokumentoitua infektiota, jossa absoluuttinen neutrofiilien määrä on $< 1,0 \times 10^9/l$, yksittäinen ruumiinlämpö $> 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$

tai ruumiinlämpö on jatkuvasti > 38 °C yli tunnin ajan), tai gradus 3-4 trombositopeniaa (verihituleet < 50 x 10⁹ / l) ilmenee, oksaliplatiiniannosta tulee pienentää 85:stä 65:een mg/m² (metastasoituneen syövän hoidossa) tai 75:een mg/m² (adjuvanttihoidossa), vaadittavan 5-fluorourasiilin annoksen pienentämisen lisäksi.

Keuhkot

Selittämättömien hengitysoireiden, esim. ärsytysyskän, hengenahdistuksen, rahinoiden tai radiologisten keuhkovarjostumien tapauksessa oksaliplatiinin annostelu tulee keskeyttää, kunnes keuhkojen jatkotutkimuksissa on poissuljettu interstitiaalisen keuhkosairauden mahdollisuus (ks. kohta 4.8).

Verisairaudet

Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS) on hengenvaarallinen haittavaikutus (esiintymistiheyttä ei tunneta). Oksaliplatiinin käyttö on keskeytettävä mikroangiopaattiseen hemolyyttiseen anemiaan viittaavien ensimmäisten merkkien ilmenemisen yhteydessä. Tällaisia merkkejä ovat nopeasti laskeva hemoglobiini ja samanaikainen trombositopenia, kohonnut seerumin bilirubiini-, seerumin kreatiniini-, veren ureatyppi- tai LDH-arvo. Hoidon keskeyttäminen ei välttämättä korjaa munuaisten vajaatoimintaa ja dialyysi voi olla tarpeen.

Disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota (DIC), mukaan lukien kuolemaan johtavat tapaukset, on raportoitu oksaliplatiinihoidon yhteydessä. Jos DIC on todettu, oksaliplatiinihoito on keskeytettävä ja asianmukainen hoito on annettava (ks. kohta 4.8).

QT-ajan pidentyminen

QT-ajan pidentyminen saattaa johtaa lisääntyneeseen kammioarytmian riskiin mukaan lukien kääntyvien kärkien kammiotakykardia eli Torsade de Pointes, joka voi olla hengenvaarallinen (ks. kohta 4.8). QT-aikaa tulisi seurata tarkkaan säännöllisesti ennen oksaliplatiinin antoa ja sen jälkeen. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on aiemmin ilmennyt QT-ajan pidentymistä tai alttiutta sille; jotka ottavat lääkevalmisteita, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa ja potilaita, joilla on elektrolyyttisiä häiriöitä kuten hypokalemia, hypokalsemia tai hypomagnesemia. Jos QT-aika pidentyy, oksaliplatiinihoito pitää keskeyttää (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Rabdomyolyyysi

Rabdomyolyyysiä on raportoitu oksaliplatiinilla hoidetuilla potilailla, mukaan lukien kuolemaan johtavat tapaukset. Oksaliplatiinihoito on keskeytettävä, jos ilmenee lihaskipua ja turvotusta yhdessä heikkouden, kuumeen tai tummentuneen virtsan kanssa. Jos rabdomyolyyysi vahvistetaan, asianmukaiset toimenpiteet tulee aloittaa. Varovaisuutta suositellaan, jos oksaliplatiinin kanssa annetaan samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka on yhdistetty rabdomyolyyysiin (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Maha-suolikanavan haava / maha-suolikanavan verenvuoto ja perforaatio

Oksaliplatiinihoito voi aiheuttaa maha-suolikanavan haavan ja mahdollisia komplikaatioita, kuten maha-suolikanavan verenvuoto ja perforaatio, joka voi johtaa kuolemaan. Oksaliplatiinihoito on keskeytettävä ja asianmukaiset toimenpiteet suoritettava maha-suolikanavan haavan ilmetessä (ks. kohta 4.8).

Maksa

Jos maksan toimintakokeiden tulokset ovat poikkeavia tai potilaalla on kohonnut porttilaskimopaine, joka ei selvästikään johdu maksametastaaseista, saattaa kyseessä olla erittäin harvinainen lääkkeen indusoima maksan verisuoniston häiriö.

Immunosuppressiiviset vaikutukset/Lisääntynyt herkkyys infektioille

Rokottaminen eläviä- tai heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla saattaa johtaa vakaviin tai fataaleihin infektioihin potilailla, joilla on heikentynyt vastustuskyky sytostaattien johdosta. Rokottamista eläviä taudinaiheuttajia sisältävällä rokotteella tulisi välttää oksaliplatiini hoitoa saavilla potilailla. Tapettuja- tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan antaa; kuitenkin, vaste tällaiselle rokotteelle saattaa olla heikentynyt.

Raskaus

Käyttö raskaana oleville naisille (ks. kohta 4.6).

Hedelmällisyys

Oksaliplatiinilla havaittiin genotoksisia vaikutuksia prekliinisissä tutkimuksissa. Tämän vuoksi oksaliplatiinihoitoa saavia miespotilaita neuvotaan pidättäytymään lapsen hankkimisesta hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon jälkeen sekä hakemaan ohjeita sperman säilyttämisestä ennen hoitoa, sillä oksaliplatiini saattaa heikentää hedelmällisyyttä pysyvästi.

Naiset eivät saa tulla raskaaksi oksaliplatiinihoidon aikana ja heidän tulee käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Oksaliplatiinin 85 mg/m²:n kerta-annos välittömästi ennen 5-fluorourasiilin (5-FU:n) antoa ei muuttanut potilaan altistusta 5-fluorourasiilille (5-FU:lle).

In vitro, ei ole havaittu merkittävää plasmaproteiineihin sitoutuneen oksaliplatiinin vapautumista seuraavien aineiden kanssa: erytromysiini, salisylaattit, granisetroni, paklitakseli ja natriumvalproaatti.

On noudatettava varovaisuutta, kun oksaliplatiinihoidon kanssa annetaan muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään aiheuttavan QT-ajan pidentymistä. Jos tällaisia lääkevalmisteita annetaan samanaikaisesti, on QT-aikaa seurattava tarkkaan (ks. kohta 4.4). On noudatettava varovaisuutta, kun oksaliplatiinihoitoa annetaan samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa, jotka on yhdistetty rabdomyolyyysiin (ks. kohta 4.4).

Rokottamista eläviä- tai heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla tulisi välttää oksaliplatiinihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja oksaliplatiinin turvallisesta käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisia vaikutuksia.

Oksaliplatiinia ei sen vuoksi suositella raskaana olevien tai sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Oksaliplatiinin käyttöä tulee harkita vasta sen jälkeen, kun on arvioitu lääkkeen sopivuus potilaalle ja riski sikiölle ja saatu potilaan suostumus.

Naisten on käytettävä asianmukaista ehkäisymenetelmää hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Imetys

Erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu. Imettäminen on vasta-aiheista oksaliplatiinihoidon aikana.

Hedelmällisyys

Oksaliplatiini saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohta 4.4).

Oksaliplatiinin mahdollisten genotoksisten vaikutusten vuoksi naisten on käytettävä asianmukaista ehkäisymenetelmää hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä asianmukaista ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia ei ole tehty ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn liittyvistä vaikutuksista. Oksaliplatiinihoidolla, joka lisää heitehuimauksen, pahoinvoinnin ja oksentelun, sekä kävelyyn ja tasapainoon vaikuttavien muiden neurologisten oireiden riskiä, saattaa kuitenkin olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Näköhäiriöt, erityisesti tilapäinen näönmenetyks (korjaantuu, kun hoito lopetetaan), voivat vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Siksi potilaita on varoitettava näiden haittojen mahdollisista vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tavallisimmat haittavaikutukset oksaliplatiinille yhdistelmänä 5-fluorourasiilin (5-FU)/foliinihapon (FA) kanssa olivat mahalaukkuun ja suoleen liittyviä (ripuli, pahoinvointi, oksentelu, limakalvotulehdus), vereen liittyviä (neutropenia, trombosytopenia) ja neurologisia (akuutti ja annoksen myötä kumuloituva perifeerinen sensorinen neuropatia). Kaikkiaan näitä haittoja ilmaantui yleisemmin ja ne olivat vaikeampia, kun oksaliplatiinia annettiin yhdistelmänä 5-fluorourasiilin (5-FU)/foliinihapon (FA) kanssa verrattuna pelkkään 5-fluorourasiili (5-FU)/foliinihappo (FA) -lääkitykseen.

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa raportoitu yleisyys perustuu kliinisiin tutkimuksiin metastasoituneen syövän hoidossa ja adjuvanttihoidossa (johon kuului 416 ja vastaavasti 1108 potilasta oksaliplatiini + 5-fluorourasiili (5-FU)/foliinihappo (FA) ryhmässä) ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuaan kokemukseen.

Yleisyydet on määritelty tässä taulukossa seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Lisää yksityiskohtia on annettu taulukon jälkeen.

MedDRA systeeminen elinluokitus	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Tutkimukset	- Maksaentsyymien nousu - Alkalisen fosfataasin nousu - Bilirubiinin nousu - - Laktaasidehydroge-naasin nousu - Painon nousu (adjuvanttihoidossa)	- Kreatiniinin nousu - Painon lasku (metastasoituneen syövän hoidossa)				
Veri ja imukudos*	- Anemia - Neutropenia -	- Kuumeinen neutropenia+		- Immunoallerginen		- Hemolyytis-ureeminen oireyhtymä

	Trombosytopenia - Leukopenia - Lymfopenia			trombosytopenia - Hemolyyttinen anemia - disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio (DIC), mukaan lukien kuolemaan johtavat tapaukset (ks. kohta 4.4)		mä, - autoimmuunipansytopenia, - pansytopenia, - sekundaarinen leukemia
Hermosto*	- Perifeerinen sensorinen neuropatia - Aistihäiriöt - Makuaistin häiriöt - Päänsärky	- Heitehuimaus - Motorinen neuroitti - Aivokalvo-oireisto		- Dysartria - Posteriorinen reversiibeli leukoencefalopatia - oireyhtymä (RPLS tai PRES)** (ks. kohta 4.4)		- Kouristus
Silmät		- Konjunktiviitti - Näköhäiriöt		- Näöntarkkuuden ohimenevä heikkeneminen - Näkökenttähäiriöt - Optikusneuriitti - Tilapäinen näön menetys, joka korjaantuu, kun hoito lopetetaan		
Kuulo ja tasapainoelin			- Ototoksisuus	- Kuurous		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	- Hengenahdistus - Yskä - Nenäverenvuoto	- Nikotus - Keuhkoembolia		- Interstitiaalinen keuhkosairaus, joskus kuolemaan johtava - Keuhkofibroosi**		- Laryngospasmi - Pneumonia, bronkopneumonia, mukaan lukien kuolemaan johtava
Ruoansulatuselimistö*	- Pahoinvointi - Ripuli - Oksentelu - Suutulehdus / Limakalvotule	- Ruoansulatushäiriöt - Maha-ruokatorvi	- Ileus - Ohutsuolen tukos	- Koliitti sisältäen Clostridium difficilen aiheuttaman		- Suoliston iskemia, mukaan lukien kuolemaan

	hdus - Vatsakipu - Ummetus	refluksi -Maha- suolikanavan verenvuoto - Peräsuolen verenvuoto		ripulin - Haimatulehdus		johtava (ks. kohta 4.4), maha- suolikanavan haava ja perforaatio, joka voi olla kuolemaan johtava (ks. kohta 4.4) - Esofagiitti
Maksa ja sappi					- Maksan sinusoidaalinen obstruktiivinen oireyhtymä (tunnetaan myös maksan laskimotukos sairautena) tai patologiset oireet, jotka liittyvät maksan häiriöihin, mukaan lukien maksan pelioosi, nodulaarinen regeneroiva hyperplasia, perisinusoidaalinen fibroosi. -kohonnut porttilaskimo paine ja/tai transaminaasiarvojen kohoaminen.	- Fokaalinen nodulaarinen hyperplasia
Munuaiset ja virtsatie		- Verivirtsaisuus - Dysuria - Epänormaali virtsaamistiheydet			Akuutti tubulusnekroosi, akuutti interstitiaalinen efrüitti, munuaisten akuutti vajaatoiminta	
Iho ja ihonalainen kudokset	- Ihon häiriöt - Hiusten lähtö	- Ihon kesiminen (esim. käsi- jalka-				Yliherkkyyss- vaskuliitti

		oireyhtymä) - Punoittava ihottuma - Ihottuma - Lisääntynyt hikoilu - Kynsien häiriöt				
Luusto, lihakset ja sidekudos	- Selkäkipu	- Nivelsärky - Luuston kipu				Rabdomyolyyysi (mukaan lukien kuolemaan johtava) (ks. kohta 4.4)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	- Anoreksia - Hyperglykemia - Hypokalemia - Hyponatremia	- Kuivuminen - Hypokalsemia	- Metabolinen asidoosi			
Infektiot*	- Infektio	- Riniitti - Ylempien hengitysteiden infektiot Neutropeeninen sepsis	Sepsis+			- septinen sokki (mukaan lukien kuolemaan johtava.
Sydän						QT-ajan pidentyminen, joka saattaa johtaa kammiotakykardiaan mukaan lukien kääntyvien kärkien kammiotakykardia eli Torsade de Pointes, joka voi olla hengenvaarallinen (ks. kohta 4.4). - Äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä, joka käsittää sydäninfarktin, sepelvaltimospasmin

						ja rasisurintakivun, potilailla, jotka ovat saaneet oksaliplatiiniä yhdistelmänä 5-fluorourasiilin ja bevasitumabin kanssa.
Verisuonisto		- Verenvuoto - Punastelu - Syvä tromboflebiitti - - Hypertensio				- iskeeminen, hemorraginen tai serebrovas-kulaarinen häiriö.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	- Väsymys - Kuume+++ - Astenia - Kipu - Injektiokohdan reaktio++++					
Immuunijärjestelmä*	- Allergia / allergiset reaktiot++					
Psyykkiset häiriöt		- Depressio - Unettomuus	- Hermostuneisuus			
Vammat ja myrkytykset		Kaatuminen				

* ks. yksityiskohtainen jakso alla

** ks. kohta 4.4

+ Yleinen neutropeeninen sepsis, myös kuolemaan johtaneita tapauksia.

++ Pääasiassa infuusion aikana esiintyvät, joskus kuolemaan johtavat hyvin yleiset allergiat/allergiset reaktiot. Yleiset allergiset reaktiot, kuten ihottumat (erityisesti urtikaria), konjunktiviitti ja riniitti.

Yleiset anafylaktiset tai anafylaktoidiset reaktiot, kuten bronkospasmi, angioedeema, hypotensio, rintakivun tunne, ja anafylaktinen sokki. Viivästynyttä yliherkkyyttä on raportoitu oksaliplatiinin käytön yhteydessä tunteja tai jopa päiviä infuusion jälkeen

+++ Hyvin yleiset, joko infektion (kuumeisen neutropenian kanssa tai ilman) tai mahdollisesti immunologisen mekanismin aiheuttama kuume ja vilunväreet (vavistukset).

++++ Injektiokohdan reaktioita, mukaan lukien paikallista kipua, punoitusta, turvotusta ja trombooseja on raportoitu. Ekstravasaatio saattaa aiheuttaa myös paikallista kipua ja tulehdusta, joka saattaa olla vaikea ja johtaa komplikaatioihin, nekroosi mukaan lukien, erityisesti silloin, kun oksaliplatiini annetaan infuusiona perifeeriseen laskimoon (ks. kohta 4.4)

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Veri ja imukudos

Esiintymistiheys potilailla (%), graduksen mukaan

Oksaliplatiini/5-FU/FA 85 mg/m ² joka toinen viikko	Metastasoituneen syövän hoito			Adjuvanttihoito		
	Kaikki	Gradus 3	Gradus 4	Kaikki	Gradus 3	Gradus 4
Anemia	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropenia	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombosytopenia	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Kuumeinen neutropenia	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Infektiot

Ilmaantuvuus potilasmäärän (%) mukaan

Oksaliplatiini ja 5-FU/FA 85 mg/m ² 2 viikon välein	Etäpesäkkeisen syövän hoito	Liitännäis hoito
	Kaikki asteet	Kaikki asteet
Sepsis (sepsis ja neutropeeninen sepsis) 1	1,5	1,7

Immuunijärjestelmä

Allergisten reaktioiden esiintymistiheys (%), graduksen mukaan

Oksaliplatiini/5-FU/FA 85 mg/m ² joka toinen viikko	Metastasoituneen syövän hoito			Adjuvanttihoito		
	Kaikki	Gradus 3	Gradus 4	Kaikki	Gradus 3	Gradus 4
Allergiset reaktiot / Allergia	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Hermosto:

Oksaliplatiinin annostusta rajoittava toksisuus on neurologista. Siihen kuuluu sensorinen perifeerinen neuropatia, jolle on luonteenomaista raajojen tuntohäiriöt ja / tai parestesiat, kouristusten kanssa tai ilman, usein kylmän laukaisemana. Näitä oireita ilmenee jopa 95 %:lla hoidetuista potilaista. Näiden oireiden, jotka yleensä lievittyvät hoitokertojen välillä, kesto pitenee hoitojaksojen lisääntyessä.

Kivun alkaminen ja / tai toiminnallinen vajaatoiminta ovat syitä sovittaa annosta tai jopa lopettaa hoito, riippuen oireiden kestosta (ks. kohta 4.4).

Toiminnalliseen vajaatoimintaan kuuluu vaativien liikkeiden tekemisen vaikeus ja se on mahdollisesti sensorisen heikkenemisen seurausta. Pysyvien oireiden esiintyvyyden riski on kumulatiivisella annoksella 850 mg/m² (10 hoitojaksoa) noin 10 % ja kumulatiivisella annoksella 1020 mg/m² (12 hoitojaksoa) noin 20 %.

Useimmissa tapauksissa neurologiset merkit ja oireet kohentuvat tai paranevat kokonaan, kun hoito keskeytetään. 6 kuukautta paksusuolen syövän adjuvanttihoiton keskeyttämisen jälkeen 87 prosentilla potilaista ei ollut oireita tai oireet olivat lieviä. Kolmen vuoden jälkiseurannassa noin 3 %:lla potilaista oli joko jatkuvia lieviä paikallisia parestesioita (2,3 %:lla) tai parestesioita, jotka saattavat häiritä toiminnallisesti (0,5 %:lla).

Akutteja neurosensorisia oireita on raportoitu (ks. kohta 5.3). Ne alkavat joitakin tunteja annostelusta ja ilmaantuvat usein kylmälle altistuttaessa. Yleensä ne ilmenevät ohimenevinä parestesioina,

tuntohäiriönä ja heikentyneenä tuntona. Akuutti ruokatorven - kurkunpään tuntohäiriöoireyhtymä esiintyy 1 - 2 %:lla potilaista ja se ilmenee nielemishäiriö- tai hengenahdistustuntemuksena/ tukehtumisen tunteena, ilman objektiivisia merkkejä hengitysvaikeudesta (ei sinerrystä tai hypoksiaa) tai kurkunpään tai keuhkoputkien supistumisesta (ei vinkunaa tai rohinaa). Vaikka tällaisissa tapauksissa on annettu antihistamiineja ja keuhkoputkia laajentavia aineita, ovat oireet nopeasti ohimeneviä ilman hoitoakin. Infuusion pitkittäminen auttaa vähentämään tämän oireyhtymän esiintymistiheyttä (ks. kohta 4.4). Silloin tällöin havaittuihin muihin oireisiin kuuluu leuan/lihasten spasmit/ lihasten tahaton supistelu/ lihasten värinä/ myoklonus, koordinaatiovaikeudet/ horjuva kävely/ ataksia/ tasapainon häiriöt, puristava tunne kurkussa tai rinnassa/ paineen tunne/ epämukava olo/ kipu. Yllä mainittuihin tapahtumiin voi liittyä aivohermojen toimintahäiriöitä tai myös yksittäisiä oireita, kuten ptoosi, kaksoiskuvat, afonia/ dysfonia/ äänen käheys, joskus kuvattu äänihuulten halvaantumisenä, kielen epätavallisina tuntemuksina tai dysartriana, joskus kuvattu afasiana, kolmoishermostärkynä/ kasvojen kipuna/ silmien kipuna, tarkkan näön heikentymisenä, näkökenttähäiriönä.

Muita neurologisia oireita, kuten dysartriaa, syvän jännerefleksin katoamista ja Lhermitten oiretta on raportoitu oksaliplatiinihoidon aikana. Yksittäisiä tapauksia optikusneuritista on raportoitu.

Ruoansulatuselimistö

Esiintymistiheys potilailla (%), graduksen mukaan

Oksaliplatiini/5-FU/FA 85 mg/m ² joka toinen viikko	Metastasoituneen syövän hoito			Adjuvanttihoito		
	Kaikki	Gradus 3	Gradus 4	Kaikki	Gradus 3	Gradus 4
Pahoinvointi	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Ripuli	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Oksentelu	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Limakalvo- tai suutulehdus	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Profylaksia ja/tai hoito antiemeeteillä on tarpeen.

Kuivuminen, paralyttinen ileus, ohutsuolen tukos, hypokalemia, metabolinen asidoosi ja munuaisten vajaatoiminta voivat kehittyä vaikean ripulin / pahoinvoinnin seurauksena erityisesti, kun oksaliplatiini annetaan yhdistelmänä 5-fluorourasiiliin (5FU) kanssa (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oksaliplatiinille ei ole tunnettua antidoottia. Yliannostustapauksissa voidaan odottaa haittavaikutusten pahenemista. Veriarvoja tulee seurata ja antaa oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut syöpälääkkeet, Platinayhdisteet

ATC-koodi: L01XA 03

Vaikutusmekanismi

Oksaliplatiini on antineoplastinen vaikuttava aine ja kuuluu platinapohjaisten yhdisteiden uuteen luokkaan, jossa platina-atomi muodostaa kompleksin 1,2-diaminosykloheksaanin ("DACH") ja oksalaattiryhmän kanssa.

Oksaliplatiini on yksittäinen enantiomeeri, (SP-4-2)-[(1R,2R)-sykloheksaani-1,2-diamiini- kN,kN'] [etaanidioato(2-)- kO^1,kO^2] platina.

Oksaliplatiinilla on laaja kirjo sekä *in vitro* sytotoksisuudessa että *in vivo* antituumoriaktiivisuudessa useissa tuumorimalleissa mukaan lukien paksu- ja peräsuolisyövän mallit. Oksaliplatiini on myös aktiivinen *in vitro* ja *in vivo* erilaisissa sisplatiinille resistentteissä malleissa.

Sytotoksisen vaikutuksen voimistuminen on havaittu yhdistelmässä 5-fluorourasiilin (5-FU) kanssa sekä *in vitro* että *in vivo*.

Tutkimukset oksaliplatiinin vaikutusmekanismista osoittavat, tosin eivät täysin selvästi, että oksaliplatiinin biotransformaatioissa syntyvät vesijohdokset ovat vuorovaikutuksessa DNA:n kanssa muodostaen DNA-nauhojen sisäisiä ja DNA-nauhojen välisiä sidoksia, josta seuraa DNA-synteesin häiriö, sytotoksisuus ja antituumorivaikutus.

Kliininen teho ja turvallisuus

Metastasoituneessa kolorektaalisyövässä oksaliplatiinin (85 mg/m² joka toinen viikko) teho yhdistelmänä 5-fluorourasiilin (5-FU)/foliinihapon (FA) kanssa on raportoitu kolmessa kliinisessä tutkimuksessa:

- Ensilinjan hoidossa, 2-ryhmäinen vertaileva faasi III EFC2962 tutkimus, jossa 420 potilasta oli satunnaistettu saamaan joko 5-fluorourasiilia (5-FU)/foliinihappoa (FA) ainoana lääkityksenä (LV5FU2, N=210) tai oksaliplatiinia yhdistelmänä 5-fluorourasiilin (5-FU)/foliinihapon (FA) kanssa (FOLFOX4, N=210)

- Aiemmin muuta lääkitystä saaneiden potilaiden 3-ryhmäisessä faasi III EFC4584 tutkimuksessa 821 potilasta, joihin irinotekaani (CPT-11) + 5-fluorourasiili (5-FU)/foliinihappo (FA) yhdistelmä ei tehonnut, satunnaistettiin saamaan joko 5-fluorourasiilia (5-FU)/foliinihappoa (FA) ainoana lääkityksenä (LV5FU2, N = 275), oksaliplatiinia ainoana lääkityksenä (N = 275), tai oksaliplatiinia yhdistelmänä 5-fluorourasiilin (5-FU)/foliinihapon (FA) kanssa (FOLFOX4, N = 271)

- Lopuksi ei-kontrolloidussa faasi II tutkimuksessa EFC2964 potilaita, joihin 5-fluorourasiili (5-FU)/foliinihappo (FA) yksinään ei tehonnut, hoidettiin oksaliplatiinin ja 5-fluorourasiilin (5-FU)/foliinihapon (FA) yhdistelmällä (FOLFOX4, N = 57)

Kaksi satunnaistettua kliinistä tutkimusta, EFC2962 ensilinjan hoitona ja EFC4584 aiemmin muuta lääkitystä saaneilla potilailla, osoittivat merkittävästi suurempaa hoitovastetta ja pidentynyttä eloonjäämistä ilman taudin etenemistä (PFS) / aika taudin etenemiseen (TTP) verrattuna hoitoon 5-FU/FA:lla yksinään. EFC4584 tutkimuksessa aiemmin muulla lääkityksellä huonon hoitovasteen saaneiden potilaiden kokonaiseloonjäämisajan mediaanissa (OS) ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa oksaliplatiinin yhdistelmähoidon ja 5-fluorourasiili (5-FU)/foliinihappo (FA) - lääkityksen välillä.

Hoitovaste FOLFOX4:llä verrattuna LV5FU2:een

Hoitovaste (95% CI) riippumaton radiologinen arviointi ITT analyysissä	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatiini ainoana aineena
Ensilinjan hoito EFC2962 Hoitovasteen arviointi joka 8. viikko	22 (16 - 27)	49 (42 - 56)	NA*
		p-arvo = 0,0001	
Muuta hoitoa saaneet potilaat EFC4584 (CPT-11 + 5-FU/FA- hoito ei tehonnut) Hoitovasteen arviointi joka 6. viikko	0,7 (0,0 - 2,7)	11,1 (7,6 - 15,5)	1,1 (0,2 - 3,2)
		p-arvo < 0,0001	
Muuta hoitoa saaneet potilaat EFC2964 (5-FU/FA- hoito ei tehonnut) Hoitovasteen arviointi joka 12. viikko	NA*	23 (13 - 36)	NA*

*NA: Ei sovellettavissa

**Mediaaniaika ilman taudin etenemistä (PFS)/Mediaaniaika taudin etenemiseen (TTP)
FOLFOX4 verrattuna LV5FU2:een**

Mediaani PFS/TTP, kk (95% CI) riippumaton radiologinen arviointi ITT analyysissä	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatiini ainoana aineena
Ensilinjan hoito EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5 - 6,5)	8,2 (7,2 - 8,8)	NA*
		logaritmiasteikko, p-arvo = 0,0003	
Muuta hoitoa saaneet potilaat EFC4584 (TTP) (CPT-11 + 5-FU/FA- hoito ei tehonnut)	2,6 (1,8 - 2,9)	5,3 (4,7 - 6,1)	2,1 (1,6 - 2,7)
		logaritmiasteikko, p-arvo < 0,0001	
Muuta hoitoa saaneet potilaat EFC2964 (5-FU/FA- hoito ei tehonnut)	NA*	5,1 (3,1 - 5,7)	NA*

*NA: Ei sovellettavissa

Mediaani kokonaiseloonjäämisaika (OS) FOLFOX4:llä verrattuna LV5FU2:een			
Mediaani OS, kk (95% CI) ITT analyysi	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatiini ainoana aineena
Ensilinjan hoito EFC2962	14,7 (13,0 - 18,2)	16,2 (14,7 - 18,2)	NA*
		logaritmiasteikko, p-arvo = 0,12	

Muuta hoitoa saaneet potilaat EFC4584* (CPT-11 + 5-FU/FA- hoito ei tehonnut)	8,8 (7,3 - 9,3)	9,9 (9,1 - 10,5)	8,1 (7,2 - 8,7)
	logaritmiasteikko, p-arvo = 0,09		
Muuta hoitoa saaneet potilaat EFC2964 (5-FU/FA- hoito ei tehonnut)	NA	10,8 (9,3 - 12,8)	NA*

*NA: Ei sovellettavissa

Muuta hoitoa saaneilla potilailla (EFC4584), jotka oirehtivat lähtötilanteessa, suurempi osuus oksaliplatiini/5-fluorourasiili (5- FU)/foliinihappo (FA) -yhdistelmää saaneista koki merkittävää sairauteen liittyvien oireiden lievittymistä verrattuna 5-fluorourasiili (5- FU)/foliinihappo (FA) -lääkitystä pelkästään saaneisiin (27,7 % vs. 14,6 %, p<0,0033).

Potilaiden, jotka eivät olleet saaneet muuta lääkitystä aiemmin (EFC2962), missään elämänlaadun mittareissa ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa kahden hoitoryhmän välillä. Kuitenkin elämänlaatua mitanneet muuttujat olivat yleisesti ottaen parempia kontrolliryhmässä yleisen hyvinvoinnin ja kivun osalta ja huonompia oksaliplatiiniryhmässä pahoinvoinnin ja oksentelun osalta. Adjuvanttihoidon vertailevassa faasin III MOSAIC tutkimuksessa (EFC3313) 2246 potilasta (899 II asteen/Duke's B2 syöpä ja 1347 III asteen/Duke's C syöpä), joilta paksusuolen syövän primaari kasvain oli leikattu, satunnaistettiin saamaan joko pelkkää 5-FU/FA -lääkitystä (LV5FU2 N=1123, B2/C = 448/675) tai oksaliplatiinin ja 5-FU/FA:n yhdistelmä-lääkitystä (FOLFOX4 N=1123, B2/C = 451/672).

EFC 3313, kokonaispopulaation selviytyminen 3 vuotta ilman taudin ilmenemistä (ITT analyysi)*

Hoitoryhmä	LV5FU2	FOLFOX4
Prosenttiosuus, 3 vuotta ilman taudin ilmenemistä (95 % CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Riskisuhde (95 % CI)	0,76 (0,64-0,89)	
Ositettu log rank -testi	P=0,0008	

* medianiseuranta 44,2 kuukautta (kaikkia potilaita seurattu vähintään 3 vuotta)

Tutkimus osoitti merkittävän hyödyn oksaliplatiinin ja 5 FU/FA:n yhdistelmälle (FOLFOX4) verrattuna pelkkään 5 FU/FA -lääkitykseen (LV5FU2) selviytymisessä 3 vuotta ilman sairauden ilmenemistä.

EFC 3313, kokonaispopulaation selviytyminen 3 vuotta ilman taudin ilmenemistä (ITT analyysi)*

Vaihe	Aste II (Duke's B2)		Aste III (Duke's C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Prosenttiosuus, 3 vuotta ilman taudin ilmenemistä (95 % CI)	84,3 (80,9- 87,7)	87,4 (84,3- 90,5)	65,8 (62,2- 69,5)	72,8 (69,4- 76,2)
Riskisuhde (95 % CI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Log rank -testi	P=0,151		P=0,002	

* mediaaniseuranta 44,2 kuukautta (kaikkia potilaita seurattu vähintään 3 vuotta)

Kokonaisselviytyminen (ITT analyysi)

Analysointihetkellä kolmen sairausvapaan vuoden jälkeen, mikä oli ensimmäinen MOSAIC tutkimuksen päätepisteistä, FOLFOX4-ryhmässä 85,1 prosenttia potilaista oli edelleen elossa verrattuna 83,8 prosenttiin LV5FU2-ryhmässä. Tämä tulkittiin siten, että kuolleisuusriski väheni kokonaisuudessaan 10 prosenttia FOLFOX4-hoidon hyväksi, mikä oli tilastollisesti merkityksetöntä (riskisuhde = 0,90). Luvut olivat FOLFOX4-hoidolle 92,2 prosenttia verrattuna LV5FU2-hoidon 92,4 prosenttiin II asteen (Duke's B2) alapopulaatiossa (riskisuhde = 1,01) ja vastaavasti 80,4 prosenttia verrattuna 78,1 prosenttiin III asteen (Duke's C) alapopulaatiossa (riskisuhde = 0,87).

Pediatriset potilaat:

Oksaliplatiinia ainoana lääkkeenä pediatrisille potilaille on arvioitu kahdessa faasi I -tutkimuksessa (69 potilasta) ja kahdessa faasi II -tutkimuksessa (166 potilasta). Kaikkiaan on hoidettu 235 lapsipotilasta (iältään 7 kk - 22 vuotta), joilla oli kiinteitä kasvaimia. Oksaliplatiinin tehoa ainoana lääkkeenä lapsipotilaiden hoidossa ei ole osoitettu. Potilaiden rekrytointi molempiin faasi II -tutkimuksiin lopetettiin, koska vastetta kasvaimen suhteen ei saatu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Pelkän vaikuttavan aineen farmakokinetiikkaa ei ole määritetty. Ultrasuodatetun platinan, joka on sekoitus kaikista sitoutumattomista aktiivisista ja inaktiivisista platinayhdisteistä, farmakokinetiikka perustuu analyyseihin kahden tunnin infuusion jälkeen oksaliplatiiniannoksella 130 mg/m² joka kolmas viikko 1-5 hoitosyklin aikana ja oksaliplatiiniannoksella 85 mg/m² joka toinen viikko 1-3 hoitojakson aikana:

Yhteenveto platinan farmakokineettisistä parametreista ultrasuodatteesta, toistuvien oksaliplatiiniannosten 85 mg/m² joka toinen viikko tai 130 mg/m² joka kolmas viikko jälkeen

Annos	C _{max} mikrog/ml	AUC ₀₋₄₈ mikrog h/ml	AUC mikrog h/ml	t _{1/2α} h	t _{1/2β} h	t _{1/2γ} h	V _{ss} l	Cl l/h
85 mg/m²								
keskiarvo	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
SD	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m²								
keskiarvo	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
SD	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Keskiarvo AUC₀₋₄₈ ja C_{max} arvot määritettiin kolmannelta (85 mg/m²) tai viidennestä (130 mg/m²) hoitojaksosta.

Keskiarvo AUC, V_{ss}, Cl arvot määritettiin ensimmäisestä hoitojaksosta.

C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} ja Cl arvot määritettiin tilamalleista riippumattomalla analyyysillä t_{1/2α}, t_{1/2β} ja t_{1/2γ} määritettiin tilamalli analyyysillä (hoitojaksot 1-3 yhdistettynä)

2-tunnin infuusion lopussa 15 % annetusta platinasta on systeemisessä verenkierrössä ja loput 85 % jakautuvat nopeasti kudoksiin tai poistuvat virtsaan. Palautumaton sitoutuminen veren punasoluihin ja plasmaan näkyy puoliintumisajoissa näissä kudoksissa ja on lähellä luonnollista punasolujen ja seerumin albumiinin kiertoa. Kertymistä ei havaittu plasmalultrasuodatteesta annosten 85 mg/m² joka

toinen viikko tai 130 mg/m² joka kolmas viikko jälkeen ja vakaa taso tässä saavutettiin yhdellä hoitokerralla. Vaihtelu koehenkilöstä toiseen ja saman koehenkilön välillä on yleensä pieni.

Biotransformaatio

In vitro biotransformaation uskotaan johtuvan ei-entsymaattisesta hajoamisesta eikä ole todisteita sytokromi P450:n välittämästä diaminosykloheksaani (DACH) renkaan metaboliasta.

Potilaissa oksaliplatiinin biotransformaatio on laaja eikä hajoamatonta lääkeainetta todettu plasmaltrasuodatteesta 2 tunnin infuusion loputtua. Useita sytotoksisia biotransformaatiotuotteita sisältäen monokloori-, dikloori- ja divesi-DACH platina yhdisteitä on identifioitu systeemisestä verenkierrosta yhdessä lukuisien ei-aktiivisten konjugaattien kanssa myöhempiä ajankohtina.

Eliminaatio

Platina erittyy pääasiassa virtsaan ja poistuu pääasiassa 48 tunnin sisällä annosta.

Päivänä 5 noin 54 % kokonaisannoksesta oli kertynyt virtsaan ja < 3 %:a ulosteisiin.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta oksaliplatiinin jakautumiseen tutkittiin potilailla, joiden munuaisten toimintataso vaihteli. Oksaliplatiinia annettiin 85 mg/m² annoksella vertailuryhmän potilaille, joiden munuaistoiminta oli normaalia (CL_{cr} > 80 ml/min, n=12) sekä potilaille, joiden munuaisten vajaatoiminta oli lievää (CL_{cr} = 50 to 80 ml/min, n=13) tai kohtalaista (CL_{cr} = 30 to 49 ml/min, n=11) ja 65 mg/m² annoksella potilaille, joiden munuaisten vajaatoiminta oli vaikea (CL_{cr} < 30 ml/min, n=5). Mediaani altistuminen oli vastaavasti 9, 4, 6 ja 3 hoitajaksoa ja farmakokineettiset tulokset saatiin ensimmäisestä hoitajaksoista vastaavasti 11, 13, 10 ja 4 potilaasta.

Platinan plasmaltrasuodattteen (PUF) AUC- arvo ja AUC/annos-arvo kasvoivat ja kokonaispuhdistuma, munuaispuhdistuma ja V_{ss} laskivat samalla, kun munuaisten vajaatoiminta paheni, erityisesti vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien (pienessä) ryhmässä: pisteennusteet (90% CI) munuaistoiminnan mukaan arvioidusta keskiarvosta verrattuna normaaliin munuaistoimintaan AUC/annos-arvolle olivat 1,36 (1,08, 1,71) lievää, 2,34 (1,82, 3,01) kohtalaista ja 4,81 (3,49, 6,64) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Oksaliplatiinin puhdistuma korreloi merkitsevästi kreatiniinipuhdistuman kanssa. Platinan plasmaltrasuodattteen kokonaispuhdistuma oli 0,74 (0,59, 0,92) lievää, 0,43 (0,33, 0,55) kohtalaista ja 0,21 (0,15, 0,29) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja V_{ss} oli 0,52 (0,41, 0,65) lievää, 0,73 (0,59, 0,91) kohtalaista ja 0,27 (0,20, 0,36) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Platinan plasmaltrasuodattteen elimistön kokonaispuhdistuma väheni siten 26 % lievää, 57 % kohtalaista ja 79 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaalia.

Platinan plasmaltrasuodattteen munuaispuhdistuma väheni 30 % lievää, 65 % kohtalaista ja 84 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaalia.

Platinan plasmaltrasuodattteen beeta ja gamma -puoliintumisajan suureneminen oli havaittavissa munuaisten vajaatoiminnan lisääntyessä ja pääasiassa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Huolimatta siitä, että vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita oli vähän, tämä tulos on huolestuttava vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville ja on otettava huomioon, kun oksaliplatiinia määrätään vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kohde-elimet, joita seurattiin yksittäis- ja moniannostutkimuksissa prekliinisillä lajeilla (hiiret, rotat, koirat ja/tai apinat) olivat luuydin, gastrointestinaalijärjestelmä, munuainen, kivekset, hermojärjestelmä, ja sydän. Eläinten kohde-elimissä havaitut toksisuudet ovat yhdenmukaisia muiden ihmisten syöpiin käytettävien platinaa sisältävien lääkkeiden ja DNA:ta vaurioittavien, sytotoksisten lääkkeiden kanssa paitsi sydänvaikutusten osalta. Sydänvaikutuksia havaittiin vain koirissa ja ne sisälsivät elektrofysiologisia häiriöitä, joihin liittyi kuolemaan johtavia kammioväriä. Kardiotoxisuutta pidetään koirille ominaisena, ei pelkää sen vuoksi, että se havaittiin vain koirissa, vaan myös koska samanlaiset annokset, jotka aiheuttivat kardiotoxisen kuoleman koirille (150 mg/m²) olivat ihmisten hyvin sietäviä. Rottien aistihermoilla tehdyt prekliiniset tutkimukset viittaavat, että oksaliplatiinista johtuvat akuutit neurosensoriset oireet saattavat liittyä jänniteherkkiin Na⁺-kanaviin.

Oksaliplatiini oli mutageeninen ja klastogeeninen nisäkästestijärjestelmissä ja aiheutti sikiötoksisuutta rotissa. Oksaliplatiinia pidetään mahdollisena karsinogeeninä, vaikka karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Liuotettua lääkevalmistetta ei tule sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa samassa infuusiopussissa tai infuusiolinjassa. Kohdassa 6.6 kuvattujen käyttöohjeiden mukaan oksaliplatiinia voi antaa yhtä aikaa foliinihapon kanssa, kun käyttää kolmitiekanyyliä.

- ÄLÄ sekoita emäksisten lääkevalmisteiden tai liuosten kanssa, etenkin 5-fluorourasiiliin (5-FU), trometamolilla apuaineena sisältävien foliinihappotuotteiden (FA) tai muiden lääkeaineiden trometamolisuolojen kanssa. Emäksiset lääkevalmisteet ja liuokset heikentävät oksaliplatiinin säilyvyyttä (ks. kohta 6.6).

- ÄLÄ laimenna oksaliplatiinia suolaliuksella tai muulla kloridi-ioneja sisältävällä liuksella (mukaan lukien kalsium-, kalium- ja natriumkloridit).

- ÄLÄ sekoita muihin lääkevalmisteisiin samassa infuusiopussissa tai infuusiolinjassa (ks. kohta 6.6 ohjeet samanaikaisesta antamisesta foliinihapon (FA) kanssa).

- ÄLÄ käytä alumiinia sisältäviä injektiovälineitä.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

5 % glukosiliukseen laimentamisen jälkeen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytössä on osoitettu 48 tunnin ajan +2 °C - +8 °C:n lämpötilassa ja 24 tunnin ajan +25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologisesti kannalta infuusioliuos tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käyttökuntoon saatun valmisteen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä tavallisesti saisi kestää pidempään kuin 24 tuntia +2 °C - +8 °C:n lämpötilassa ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä. Laimennetun lääkevalmisteen säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

10 ml

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten on tyyppin I kirkkaasta putkimaisesta lasista valmistetussa silikonoidussa 15 ml:n injektiopullossa, joka on varustettu 20 mm:n V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF –kumitulpalla ja 20 mm:n alumiinisella laventelinsinisellä repäisysulkimella.

20 ml

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten on tyyppin I kirkkaasta putkimaisesta lasista valmistetussa silikonoidussa 20 ml:n injektiopullossa, joka on varustettu 20 mm:n V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF –kumitulpalla ja 20 mm:n alumiinisella laventelinsinisellä repäisysulkimella.

40 ml

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten on tyyppin I kirkkaasta putkimaisesta lasista valmistetussa silikonoidussa 50 ml:n injektiopullossa, joka on varustettu 20 mm:n V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF –kumitulpalla ja 20 mm:n alumiinisella laventelinsinisellä repäisysulkimella.

Pakkauskoot: pakkauksessa 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Kuten muidenkin potentiaalisesti toksisten yhdisteiden kanssa, varovaisuutta on noudatettava käsiteltäessä ja valmistettaessa oksaliplatiiniliuoksia.

Käsittelyohjeet

Tämän sytotoksisen aineen käsittely vaatii kaikki varotoimet terveydenhoitohenkilöstöltä, jotta taattaisiin käsitelijän ja hänen ympäristönsä turvallisuus.

Infusoitavia sytotoksisia liuoksia valmistavien henkilöiden tulee olla koulutettuja ammattilaisia, jotka tuntevat lääkevalmisteen. Valmistusolosuhteiden tulee taata lääkevalmisteen, ympäristön ja erityisesti lääkevalmistetta käsittelevän henkilökunnan suojaaminen sairaalan ohjeiden mukaisesti. Tämä edellyttää tähän käyttöön varattua valmistusalueetta. Tupakointi, syöminen ja juominen on kielletty tällä alueella.

Henkilökunnalle tulee antaa käsittelyyn sopivat välineet: erityisesti pitkähihaiset asut, kasvosuojukset, päähineet, suojalasit, steriilit kertakäyttöhansikkaat, suojapeitteet työalueelle ja säiliöt ja keräysastiat jätteelle.

Eritteet ja oksennus tulee käsitellä varovaisesti.

Raskaana olevia naisia tulee varoittaa, etteivät he käsittele sytotoksisia aineita.

Kaikki rikkoutuneet säilytysastiat tulee käsitellä samoin varotoimin ja niitä pidetään saastuneena jätteenä. Saastunut jäte tulee polttaa asianmukaisissa, merkityissä, kovissa säiliöissä. Katso alla oleva kohta ”Hävittäminen”.

Jos oksaliplatiini infuusiokonsentraattia, liuosta varten joutuu iholle, pese välittömästi perusteellisesti vedellä.

Jos oksaliplatiini infuusiokonsentraattia, liuosta varten joutuu limakalvoille, pese välittömästi perusteellisesti vedellä.

- Annostelua koskevat erityiset varotoimet

- ÄLÄ käytä alumiinisia injektiovälineitä.

- ÄLÄ annostele laimentamatonta valmistetta.

- Vain 5 % glukoosiliuosta käytetään laimentamiseen. ÄLÄ laimenna infuusioksi natriumkloridia tai klorideja sisältävällä liuksella.

- ÄLÄ sekoita muihin lääkevalmisteisiin samassa infuusiopussissa tai annostele samanaikaisesti samalla infuusiolinjalla.

- ÄLÄ sekoita emäksisten lääkevalmisteiden tai liuosten kanssa, etenkin 5-fluorourasiilin (5-FU), trometamolia apuaineena sisältävien foliinihappotuotteiden (FA) tai muiden lääkeaineiden trometamolisuolojen kanssa. Emäksiset lääkevalmisteet ja liukset heikentävät oksaliplatiinin stabiiliutta.

Käyttöohje foliinihapon (FA) kanssa (kalsiumfolinaattina tai dinatriumfolinaattina)

Oksaliplatiini 85 mg/m² laskimonsisäinen infuusio laimennettuna 250 - 500 millilitraan 5 % glukoosiliuosta annetaan samanaikaisesti 5 % glukoosiliuokseen laimennetun foliinihapon laskimonsisäisen infuusion kanssa 2 - 6 tuntia kestäväenä infuusiona käyttäen Y-liitintä, joka on sijoitettu välittömästi ennen pistoskohtaa. Näitä kahta lääkevalmistetta ei saa sekoittaa samassa infuusiopussissa. Foliinihappo ei saa sisältää trometamolia apuaineena ja se tulee laimentaa käyttäen isotonista 5 %:sta glukoosiliuosta (50 mg/ml), ei koskaan emäksisiä liuksia tai natriumkloridia tai klorideja sisältäviä liuksia.

Käyttöohje 5-fluorourasiilin kanssa

Oksaliplatiini tulee antaa ennen fluoropyrimidiineja eli 5-fluorourasiilia.

Oksaliplatiinin antamisen jälkeen huuhtelee linja ja anna sen jälkeen 5-fluorourasiili.

Lisätietoja varten oksaliplatiinin kanssa yhtä aikaa annettavista lääkevalmisteista, ks. vastaavan valmistajan valmisteyhteenveto.

Laimentaminen laskimonsisäistä infuusiota varten

Ota tarvittava määrä konsentraattia, liuosta varten, ampullista (ampulleista) ja laimenna sen jälkeen 250 ml - 500 ml:lla 5 % glukoosiliuosta, jotta saat oksaliplatiinipitoisuuden välille 0,2 mg/ml - 2 mg/ml. Fysikaalis-kemiallinen stabiilius on osoitettu tuolle pitoisuusvälille.

Annostele laskimonsisäisenä infuusiona.

5 % glukoosiliuokseen laimentamisen jälkeen kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius käytössä on osoitettu 48 tunnin ajan +2 °C - +8 °C:n lämpötilassa ja 24 tunnin ajan +25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologisesti kannalta infuusioliuos tulee käyttää välittömästi.

Jos sitä ei käytetä välittömästi, käyttökuntoon saatun valmisteen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä tavallisesti saisi kestää pidempään kuin 24 tuntia +2 °C - +8 °C:n lämpötilassa ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten:

Tarkasta ulkonäkö silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkkaat liuokset, joissa ei ole hiukkasia, tulee käyttää.

Lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt konsentraatti tulee hävittää. (Ks. alla oleva kappale ”Hävittäminen”.)

ÄLÄ KOSKAAN käytä natriumkloridia tai kloridia sisältäviä liuoksia laimentamiseen.

Oksaliplatiinin infuusioliuoksen yhteensopivuus on testattu tyypillisten PVC-pohjaisten infuusion antovälineiden kanssa.

Infuusio

Oksaliplatiinin antaminen ei edellytä etukäteen tapahtuvaa nesteytystä. Oksaliplatiini laimennettuna 250 – 500 ml:aan 5 % glukoosiliuosta (50 mg/ml), jolloin saadaan vähintään 0,2 mg/ml pitoisuus, tulee antaa 2-6 tunnin pituisena infuusiona joko perifeeriseen laskimoon tai keskuslaskimokatetriin. Kun oksaliplatiini annetaan 5-fluorourasiilin (5- FU) kanssa, oksaliplatiini-infuusio tulee antaa ennen 5-fluorourasiilia (5- FU).

Hävittäminen

Lääkevalmisteen jätteet kuten myös kaikki laimentamiseen ja annosteluun käytetty materiaali tulee hävittää sytotoksisia aineita koskevien sairaalan standardikäytäntöjen mukaisesti ja voimassa olevia vaarallisten jätteiden hävittämiseen liittyviä paikallisia vaatimuksia noudattaen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

26943

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.01.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.12.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.08.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxaliplatin Accord 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg oxaliplatin.

10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 50 mg oxaliplatin.

20 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 100 mg oxaliplatin.

40 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 200 mg oxaliplatin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning utan synliga partiklar med ett pH-värde på 3,5–6,5 och en osmolaritet på 125-175 mOsmol/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oxaliplatin i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och folinsyra (FA) är indicerat för:

- Adjuvant behandling av stadium III (Dukes C) koloncancer efter total resektion av primärtumören.
- Behandling av metastaserande kolorektalcancer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

ENDAST FÖR VUXNA

Den rekommenderade dosen vid adjuvant behandling är 85 mg/m² intravenöst varannan vecka under 12 cykler (6 månader).

Den rekommenderade dosen vid behandling av metastaserande kolorektalcancer är 85 mg/m² intravenöst varannan vecka till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Dosen ska justeras efter patientens tolerans mot läkemedlet (se avsnitt 4.4).

Oxaliplatin ska alltid administreras före fluoropyrimidiner – dvs. 5-fluorouracil.

Oxaliplatin koncentrat till infusionsvätska, lösning ges under 2–6 timmar som intravenös infusion i 250–500 ml 5 % glukoslösning, vilket ger en koncentration på mellan 0,2 mg/ml och 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml är den högsta koncentration som används i klinisk praxis för oxaliplatindosen 85 mg/m².

Oxaliplatin koncentrat till infusionsvätska, lösning används huvudsakligen i kombination med regimer baserade på kontinuerlig infusion av 5-fluorouracil. Vid behandling med oxaliplatin varannan vecka används regimer med en kombination av bolus och kontinuerlig infusion av 5-fluorouracil.

Särskilda patientgrupper

- Nedsatt njurfunktion:

Oxaliplatin får inte administreras till patienter med grav njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Hos patienter med lätt till måttlig njurfunktionsnedsättning är den rekommenderade dosen oxaliplatin 85 mg/m² (se avsnitt 4.4 och 5.2).

- Leverinsufficiens:

I en fas I-studie på patienter med olika grader av leverfunktionsnedsättning föreföll frekvensen och svårighetsgraden av hepatobiliära rubbningar vara relaterade till progredierande sjukdom och nedsatta leverfunktionsvärden före påbörjande av oxaliplatinbehandling. Under den kliniska utvecklingen har inga särskilda dosjusteringar gjorts för patienter med onormala leverfunktionsvärden.

- Äldre patienter:

Ingen ökning av svår toxicitet observerades när oxaliplatin användes som monoterapi eller i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) hos patienter över 65 år. Därför krävs ingen särskild dosjustering för äldre.

- Pediatrisk population:

Det finns ingen relevant indikation för användning av oxaliplatin hos barn. Effekten av oxaliplatin i monoterapi hos barn med solida tumörer har inte fastställts (se avsnitt 5.1).

Administreringsätt

Oxaliplatin koncentrat till infusionsvätska, lösning ges som intravenös infusion.

Administrering av Oxaliplatin koncentrat till infusionsvätska, lösning kräver ingen föregående hyperhydrering.

Oxaliplatin koncentrat till infusionsvätska, lösning spädd i 250–500 ml 5 % glukoslösning, med en koncentration på minst 0,2 mg/ml, måste infunderas via en central venkateter eller i en perifer ven under 2–6 timmar. Oxaliplatininfusion ska alltid ges före tillförsel av 5-fluorouracil.

Vid extravasation måste infusionen avbrytas omedelbart.

Bruksanvisning:

Oxaliplatin koncentrat till infusionsvätska, lösning måste spädas före användning. Endast 5 % glukoslösning får användas till spädningen (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Oxaliplatin är kontraindicerat hos patienter som:

- har känd överkänslighet mot oxaliplatin eller mot något av de hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1

- ammar
- har myelosuppression innan första kuren startar, vilket yttrar sig som neutrofilantal på $< 2 \times 10^9$ /liter och/eller trombocytantal på $< 100 \times 10^9$ /liter före behandling
- har perifer sensorisk neuropati med funktionsstörning före start av första behandlingen
- har gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min).

4.4 Varningar och försiktighet

Oxaliplatin koncentrat till infusionsvätska, lösning ska endast användas vid onkologiska specialistavdelningar och ska endast administreras under överinseende av en erfaren onkolog.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ska kontrolleras noga med avseende på biverkningar och dosen justeras beroende på toxiciteten (se avsnitt 5.2).

Överkänslighetsreaktioner

Särskild övervakning ska säkerställas för patienter med anamnes på allergiska manifestationer mot andra läkemedel som innehåller platina. Vid anafylaktiska manifestationer ska infusionen avbrytas omedelbart och en lämplig symtomatisk behandling sätts in. Återinsättning av oxaliplatin till dessa patienter är kontraindicerat. Korsreaktioner har rapporterats, ibland med dödlig utgång, för samtliga platinaföreningar.

Vid extravasation av oxaliplatin ska infusionen omedelbart stoppas och sedvanlig symtomatisk lokalbehandling sätts in.

Neurologiska symtom

Patienten ska monitoreras noga med avseende på neurologisk toxicitet, särskilt vid samtidig administrering av andra läkemedel med specifik neurologisk toxicitet. Neurologisk undersökning ska genomföras före varje administrering och därefter med jämna mellanrum.

Om patienten utvecklar akut laryngofaryngeal dysestesi (se avsnitt 4.8) under eller inom några timmar efter en 2-timmarsinfusion, ska nästa oxaliplatininfusion ges över 6 timmar.

Perifer neuropati

Om neurologiska symtom (parestesi, dysestesi) uppträder, ska följande rekommenderade justeringar av oxaliplatindosen göras med utgångspunkt från symtomens varaktighet och svårighet:

- Om symtomen varar längre än sju dagar och är svåra, ska den påföljande oxaliplatindosen sänkas från 85 till 65 mg/m² (behandling av metastaserande kolorektalcancer) eller 75 mg/m² (adjuvant behandling).
- Om parestesi utan funktionsstörning varar till nästa cykel, ska efterföljande dos sänkas från 85 till 65 mg/m² (behandling mot metastaserande kolorektalcancer) eller 75 mg/m² (adjuvant behandling).
- Om parestesi med funktionsnedsättning varar till nästa cykel ska oxaliplatin sättas ut.
- Om dessa symtom förbättras efter det att behandlingen med oxaliplatin har avbrutits kan fortsatt behandling övervägas.

Patienter ska informeras om risken för varaktiga symtom på perifer sensorisk neuropati efter avslutad behandling. Lokaliserad måttlig parestesi, eller parestesi som kan påverka funktionella aktiviteter, kan kvarstå i upp till 3 år efter avslutad adjuvant behandling.

Reversibel Posterior Leukoencefalopati syndrom (RPLS)

Fall av Reversibel Posterior Leukoencefalopati syndrom (RPLS, också känt som PRES, Posterior Reversibel Encefalopati Syndrom) har rapporterats hos patienter som fått oxaliplatin i kombination med annan kemoterapi. RPLS är ett ovanligt, reversibelt och snabbt utvecklande neurologiskt tillstånd vilket kan omfatta kramper, högt blodtryck, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra visuella och neurologiska besvär (se avsnitt Biverkningar). Diagnos av RPLS kräver bekräftande hjärnröntgen, företrädesvis MRI (magnetrontgen).

Illamående, kräkningar, diarré, uttorkning och hematologiska förändringar

Gastrointestinal toxicitet i form av illamående och kräkning motiverar profylaktisk och/eller terapeutisk antiemetisk behandling (se avsnitt 4.8).

Dehydrering, paralytisk ileus, intestinal obstruktion, hypokalemi, metabol acidosis och nedsatt njurfunktion kan orsakas av svår diarré/kräkning, särskilt när oxaliplatin kombineras med 5-fluorouracil.

Fall av tarmischemi, även med dödlig utgång, har rapporterats vid behandling med oxaliplatin. Vid tarmischemi ska behandling med oxaliplatin avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas (se avsnitt 4.8).

Om hematologisk toxicitet uppträder (neutrofiler $<1,5 \times 10^9/l$ eller trombocyter $<50 \times 10^9/l$), ska nästa behandling skjutas upp till dess att de hematologiska värdena återgått till acceptabla nivåer. En fullständig blodkroppsräkning med differentialräkning av vita blodkroppar skall utföras före behandlingsstart och före varje efterföljande behandling. Myelosuppressiva effekter kan vara additiva till de som orsakas av samtidig kemoterapi. Patienter med svår och ihållande myelosuppression löper stor risk för infektionskomplikationer. Sepsis, neutropen sepsis och septisk chock har rapporterats hos patienter behandlade med oxaliplatin inklusive dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Om några av dessa biverkningar uppstår ska oxaliplatin sättas ut.

Patienterna ska få tillräcklig information om risken för diarré/kräkning, mukosit/stomatit och neutropeni efter behandling med oxaliplatin och 5-fluorouracil, så att de snabbt kan kontakta sin läkare för lämplig behandling.

Om mukosit/stomatit uppträder med eller utan neutropeni, ska nästa behandling skjutas upp till dess att mukositen/stomatiten har gått tillbaka till grad 1 eller lägre och/eller till dess att neutrofiltalet är $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Om oxaliplatin kombineras med 5-fluorouracil (med eller utan folinsyra), ska dosen justeras för 5-fluorouracil-associerad toxicitet på sedvanligt sätt.

Vid diarré av grad 4, neutropeni av grad 3–4 (neutrofiler $<1,0 \times 10^9/l$), febril neutropeni (feber av okänd orsak utan kliniskt eller mikrobiologiskt dokumenterad infektion med ett absolut neutrofilantal på $<1,0 \times 10^9/l$, kroppstemperatur $>38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ eller ihållande kroppstemperatur $>38 \text{ }^\circ\text{C}$ under mer än en timme) eller trombocytopeni av grad 3–4 (trombocyter $<50 \times 10^9/l$) ska dosen oxaliplatin sänkas från 85 mg/m^2 till 65 mg/m^2 (behandling mot metastaserande kolorektalcancer) eller 75 mg/m^2 (adjuvant behandling), utöver eventuella erforderliga sänkningar av dosen 5-fluorouracil.

Lungor

Vid oförklarliga respiratoriska symtom, som icke-produktiv hosta, dyspné, rassel eller radiologiska lunginfiltrat, ska oxaliplatin sättas ut till dess att ytterligare lungutredningar utesluter en interstitiell lungsjukdom (se avsnitt 4.8).

Blodsjukdomar

Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) är en livshotande biverkning (ingen känd frekvens). Behandling med oxaliplatin ska avbrytas vid de första tecknen på mikroangiopatisk hemolytisk anemi, såsom ett snabbt sjunkande hemoglobinvärde med samtidig trombocytopeni, förhöjt serumbilirubin, serumkreatinin, blodurea eller LD. Njursvikten är eventuellt inte reversibel när behandlingen avbryts

och dialys kan bli nödvändig.

Disseminerad intravasal koagulation (DIC), även med dödlig utgång, har rapporterats i samband med behandling med oxaliplatin. Vid förekomst av DIC ska behandling med oxaliplatin avbrytas och lämplig behandling sättas in (se avsnitt 4.8)

Förlängning av QT-intervallet

Förlängning av QT-intervallet kan medföra ökad risk för ventrikulärrytmier, däribland Torsades de pointes, som kan ha dödlig utgång (se avsnitt 4.8). QT-intervallet ska övervakas noggrant och regelbundet före och efter administrering av oxaliplatin. Försiktighet ska iaktas för patienter med en känd anamnes av eller anlag för förlängning av QT-intervallet, patienter som tar läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, och patienter med störningar i elektrolytbalansen, till exempel hypokalemi, hypokalcemi eller hypomagnesemi. Vid förlängning av QT-intervallet ska behandling med oxaliplatin avbrytas (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Rabdomolys

Rabdomolys har rapporterats hos patienter som behandlas med oxaliplatin, även med dödlig utgång. Om muskelsmärta och svullnad uppkommer i kombination med svaghet, feber eller mörk urin ska behandling med oxaliplatin avbrytas. Om rabdomolys bekräftas ska lämpliga åtgärder vidtas. Försiktighet rekommenderas om läkemedel som förknippas med rabdomolys administreras samtidigt med oxaliplatin (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Gastrointestinala sår/gastrointestinal blödning och perforering

Behandling med oxaliplatin kan orsaka gastrointestinala sår och eventuella komplikationer, såsom magsår med blödning och perforering, som kan ha dödlig utgång. Om magsår uppkommer ska behandling med oxaliplatin avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas (se avsnitt 4.8).

Lever

Vid avvikande leverfunktionsvärden eller portal hypertoni, som inte uppenbart beror på levermetastaser, ska mycket sällsynta fall av läkemedelsinducerade hepatiska kärlrubbningar övervägas.

Immunsuppressiva effekter/Ökad mottaglighet för infektioner

Administrering av levande eller levande försvagade vacciner till patienter som har ett nedsatt immunförsvar orsakat av cytostatika kan resultera i allvarliga eller dödliga infektioner. Vaccination med ett levande vaccin bör undvikas hos patienter som får oxaliplatin. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan administreras; däremot kan svaret på sådana vacciner vara minskat.

Graviditet

För användning hos gravida kvinnor (se avsnitt 4.6).

Fertilitet

I prekliniska studier har genotoxiska effekter observerats. Manliga patienter som behandlas med oxaliplatin ska därför avrådas från att avla barn under behandling och upp till 6 månader efter avslutad behandling med oxaliplatin. Manliga patienter bör också informeras om möjligheten att före behandlingen spara sperma genom nedfrysning, eftersom oxaliplatin kan orsaka infertilitet som kan vara irreversibel.

Kvinnor ska inte bli gravida under behandling med oxaliplatin, och de ska använda ett tillförlitligt preventivmedel (se avsnitt 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hos patienter som har fått en enkeldos om 85 mg/m² oxaliplatin omedelbart före tillförsel av 5-fluorouracil, har ingen förändring av exponeringen för 5-fluorouracil observerats.

In vitro har ingen signifikant förändring av plasmaproteinbindningen för oxaliplatin observerats med följande substanser: erytromycin, salicylater, granisetron, paklitaxel och natriumvalproat.

Försiktighet ska iakttas när behandling med oxaliplatin kombineras med andra läkemedel som orsakar förlängt QT-intervall. Vid kombination med sådana läkemedel ska QT-intervallet övervakas noga (se avsnitt 4.4). Försiktighet rekommenderas när behandling med oxaliplatin administreras samtidigt med andra läkemedel som förknippas med rabdomolys (se avsnitt 4.4).

Vaccination med levande eller levande försvagade vacciner bör undvikas hos patienter som får oxaliplatin (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns för närvarande inga data om säker användning hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Oxaliplatin rekommenderas därför inte under graviditet och till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Användning av oxaliplatin ska därför endast övervägas efter att patienten på lämpligt sätt har informerats om riskerna för fostret och har givit sitt medgivande.

Lämpliga preventivmetoder måste användas under behandling samt under 4 månader efter behandling för kvinnor.

Amning

Utsöndring i bröstmjolk har inte studerats. Amning är kontraindicerat under behandling med oxaliplatin.

Fertilitet

Oxaliplatin kan ha en fertilitetshämmande verkan (se avsnitt 4.4).

På grund av de eventuella gentoxiska effekterna av oxaliplatin måste lämpliga preventivmetoder användas under behandling och efter avslutad behandling under 4 månader för kvinnor och under 6 månader för män.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Behandling med oxaliplatin kan emellertid orsaka yrsel, illamående och kräkning och andra neurologiska symtom som kan påverka gång och balans. Detta kan leda till mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Synpåverkan, framförallt övergående synnedsättning (reversibel efter utsättandet av behandlingen) kan påverka patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Därför skall patienterna varnas för den möjliga effekten av dessa biverkningar på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna av oxaliplatin i kombination med 5-fluorouracil/folinsyra (5-FU/FA) var gastrointestinala (diarré, illamående, kräkning och mukositis), hematologiska (neutropeni, trombocytopeni) och neurologiska (akut och doskumulativ perifer sensorisk neuropati). Dessa biverkningar var i allmänhet mer frekventa och allvarligare med kombinationen oxaliplatin och 5-FU/FA än med enbart 5-FU/FA.

Biverkningar i tabellform

Nedanstående frekvenser bygger dels på kliniska prövningar på patienter som behandlats för metastaserande kolorektalcancer eller som fått adjuvant behandling (omfattande 416 respektive 1 108 patienter i oxaliplatin + 5-FU/FA-behandlingsarmen) och dels på erfarenheter efter godkännandet för försäljning.

Frekvenserna i tabellen definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Ytterligare information ges efter tabellen.

MedDRA organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Undersökningar	<ul style="list-style-type: none"> - Förhöjda leverenzymerna - Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet - Förhöjt bilirubin i blodet - Förhöjt laktatdehydrogenas i blodet - Viktökning (adjuvant behandling) 	<ul style="list-style-type: none"> - Förhöjd kreatininhalt i blodet - Viktminskning (behandling mot metastaserande kolorektalcancer) 				
Blodet och lymfsystemet*	<ul style="list-style-type: none"> - Anemi - Neutropeni - Trombocytopeni - Leukopeni - Lymfopeni 	<ul style="list-style-type: none"> - Febril neutropeni+ 		<ul style="list-style-type: none"> - Immunoallergisk trombocytopeni - Hemolytisk anemi - Disseminerad intravasal koagulation (DIC), även med dödlig utgång (se avsnitt 4.4) 		<ul style="list-style-type: none"> - Hemolytiskt uremiskt syndrom - Autoimmun pancytopeni - Pancytopeni - Sekundär leukemi
Centrala och perifera nervsystemet*	<ul style="list-style-type: none"> - Perifer sensorisk neuropati - Sensorisk rubbning - Dysgeusi 	<ul style="list-style-type: none"> - Yrsel - Neurit i motoriska nerver - Meningism 		<ul style="list-style-type: none"> - Dysartri - Reversibel Posterior Leukoencefalopati syndrom 		<ul style="list-style-type: none"> - Kramper

	- Huvudvärk			(RPLS, också känt som PRES, Posterior Reversibel Encefalopati Syndrom)** (se avsnitt 4.4)		
Ögon		- Konjunktivit - Synrubbing		- Övergående nedsatt synskärpa - Synfältsrubbingar - Optisk neurit - Övergående synnedsättning, reversibel efter utsättande av behandling		
Öron och balansorgan			- Ototoxicitet	- Dövhet		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	- Andnöd - Hosta - Epistaxis	- Hicka - Lungembolism		- Interstitiell lungsjukdom, ibland med dödlig utgång - Lungfibros*		- Laryngospasm - Pneumoni och bronkopneumoni, även med dödlig utgång
Magtarmkanalen*	- Illamående - Diarré - Kräkning - Stomatit/mukosit - Buksmärta - Förstoppning	- Dyspepsi - Gastroesofagal reflux - Gastrointestinal blödning - Rektal blödning	- Ileus - Tarmobstruktion	- Kolit inklusive <i>Clostridium difficile</i> -orsakad diarré - Pankreatit		- Tarmischemi, även med dödlig utgång (se avsnitt 4.4) - Gastrointestinala sår och perforering, som kan vara dödlig (se avsnitt 4.4) - Esofagit

Lever och gallvägar					- Sinusoidalt obstruktions syndrom (kallas även venocklusiv lever-sjukdom), eller patologiska manifestationer relaterat till lever-sjukdom inklusive peliosis hepatis, nodulär regenerativ hyperplasi, peri-sinusoidal fibros. - Portal hypertension och/eller ökade transaminaser	- Fokal nodulär hyperplasi
Njurar och urinvägar		- Hematuri - Dysuri - Onormal blåstömning s-frekvens			Akut tubulär nekros, akut interstitiell nefrit, akut njursvikt	
Hud och subkutan vävnad	- Hudbesvär - Alopeci	- Hudavflagning (dvs. hand- och fotsyndrom) - Erytematösa utslag - Utslag - Hyperhidros - Nagelbesvär				-Allergisk vaskulit
Muskuloskeletalsystemet och bindväv	- Ryggvärk	- Artralgi - Skelettsmärta				- Rabdomolys, även med dödlig utgång (se avsnitt 4.4)
Metabolism och nutrition	- Anorexi - Hyperglykemi	- Dehydrering - Hypo-	- Metabol acidosis			

	- Hypo- kalemi - Hyper- natremi	kalcemi				
Infektioner och infestationer*	- Infektion	- Rinit - Övre luftvägsinfektion - Neutropen sepsis	Sepsis+			- Septisk chock, inklusive dödlig utgång
Hjärtat						- Förlängning av QT- intervallet vilket kan leda till ventrikulär arytmi inklusive Torsades de Pointes, vilket kan vara dödligt (se avsnitt 4.4) - Akut kronarsyndrom, inklusive hjärtinfarkt och koronar arteriospasm och angina pectoris hos patienter som behandlats med oxaliplatin i kombination med 5-FU och bevacizumab.
Blodkärl		- Blödning - Värmevallning - Djup ventrombos - Hypertoni				- Ischemisk eller hemorragisk cerebrovasculär störning
Allmänna symtom och/eller	- Utmattning - Feber+++ - Kraftlöshet					

symtom vid administrerings-stället	- Smärta - Reaktion vid injektionsstället++++					
Immunsystemet*	- Allergi/allergisk reaktion++					
Psykiska störningar		- Depression - Insomni	- Nervositet			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		- Fallolycka				

* Se detaljerat avsnitt nedan.

** Se avsnitt 4.4

+ Vanlig neutropen sepsis, inklusive dödlig utgång

++ Mycket vanliga allergier/allergiska reaktioner inträffar främst under infusionen, ibland fatale. Vanliga allergiska reaktioner inkluderar hudutslag, i synnerhet nässelfeber, konjunktivit och rinit.

Vanliga anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner inkluderar bronkospasm, angioödem, hypotoni, känsla av bröstsmärta och anafylaktisk chock. Fördröjd överkänslighet har också rapporterats med oxaliplatin timmar eller till och med dagar efter infusionen.

+++ Mycket vanlig feber, rigor (tremor), antingen på grund av infektion (med eller utan febril neutropeni) eller möjligen på grund av en immunologisk mekanism.

++++ Reaktioner vid injektionsstället inkluderande lokal smärta, rodnad, svullnad och trombos har rapporterats. Extravasation kan leda till lokal smärta och inflammation, som kan vara allvarlig och leda till komplikationer, bland annat nekros, särskilt när oxaliplatin infunderas via en perifer ven (se avsnitt 4.4).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blodet och lymfsystemet:

Incidens per patient (%) per grad

Oxaliplatin och 5-FU/FA 85 mg/m² varannan vecka	Metastaserande kolorektalcancer			Adjuvant behandling		
	Alla grader	Gr 3	Gr 4	Alla grader	Gr 3	Gr 4
Anemi	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropeni	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocytopeni	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Febril neutropeni	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Infektioner och infestationer

Incidens per patient (%)

Oxaliplatin och 5-FU/FA 85 mg/m ² varannan vecka	Metastaserande cancer			Adjuvant behandling		
	Alla grader			Alla grader		
Sepsis (<i>inklusive sepsis och neutropen sepsis</i>)	1,5			1,7		

Immunsystemet:

Incidens av allergiska reaktioner per patient (%) per grad

Oxaliplatin och 5-FU/FA 85 mg/m ² varannan vecka	Metastaserande kolorektalcancer			Adjuvant behandling		
	Alla grader	Gr 3	Gr 4	Alla grader	Gr 3	Gr 4
Allergi/allergisk reaktion	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Centrala och perifera nervsystemet:

Den dosbegränsande toxiciteten är neurologisk. Denna omfattar sensorisk perifer neuropati karakteriserad av dysestesi och/eller parestesi i extremiteter, med eller utan kramper, ofta utlösta av kyla. Dessa symtom förekommer hos upp till 95 % av de behandlade patienterna. Varaktigheten av dessa symtom, som vanligen går tillbaka mellan de enskilda behandlingstillfällena, ökar med antalet givna doser.

Uppkomst av smärta och/eller försämrad funktion är, beroende på symtomens varaktighet, indikationer för dosjustering, eller t.o.m. utsättande av behandlingen (se avsnitt 4.4).

Sådan försämrad funktion omfattar svårigheter att utföra finmotoriska rörelser och är en möjlig följd av sensorisk nedsättning. Risken för ihållande symtom är 10 % vid en kumulativ dos om 850 mg/m² (10 cykler) och 20 % vid en kumulativ dos om 1020 mg/m² (12 cykler).

I de flesta fall förbättras eller försvinner de neurologiska symtomen när behandlingen sätts ut. Vid adjuvant behandling av koloncancer hade 87 % av patienterna inga eller lindriga symtom 6 månader efter behandlingens slut. Efter upp till 3 års uppföljning hade ca 3 % av patienterna antingen ihållande lokaliserad parestesi av måttlig intensitet (2,3 %) eller funktionsnedsättande parestesier (0,5 %).

Akuta neurosensoriska manifestationer (se avsnitt 5.3) har rapporterats. De uppträder inom några timmar från tillförseln och ofta i samband med exponering för kyla. De yttrar sig vanligen som övergående parestesi, dysestesi och hypoestesi. Ett akut syndrom med faryngolaryngeal dysestesi uppträder hos 1–2 % av patienterna, vilket karakteriseras av subjektiva förmimmelser av dysfagi eller dyspné/kvävningskänsla utan några objektiva tecken på respiratoriska svårigheter (ingen cyanos eller hypoxi) eller laryngospasm eller bronkospasm (varken väsande eller pipande andning). Antihistaminer och bronkvidgande medel har givits i sådana fall men symtomen är snabbt reversibla även om ingen behandling ges. Förlängning av infusionstiden bidrar till att minska incidensen av detta symtom (se avsnitt 4.4). Ibland har symtomen omfattat kramp i käken/ muskelspasm/ ofrivilliga muskelkontraktioner/ muskelryckningar/ myoklonus, störd koordination/ störd gång/ ataxi/

balansrubbingar, trånghet/ tryck/ obehag/ smärta i hals eller bröst. Dessutom kan funktionsstörningar i kranialnerver vara associerade med ovan angivna biverkningar, eller uppträda isolerat i form av ptos, diplopi, afoni/ dysfoni/ heshet, ibland beskrivet som stämbandsförlamning, onormal känsla i tungan eller dysartri, ibland beskrivet som afasi, trigeminusneuralgi/ ansiktssmärta/ ögonsmärta, nedsatt synskärpa, synfältsrubbingar.

Andra neurologiska symptom som dysartri, förlust av djupa senreflexer och Lhermittes tecken har rapporterats under behandling med oxaliplatin. Enstaka fall av optisk neurit har rapporterats.

Magtarmkanalen:

Incidens per patient (%) per grad

Oxaliplatin och 5-FU/FA 85 mg/m ² varannan vecka	Metastaserande kolorektalcancer			Adjuvant behandling		
	Alla grader	Gr 3	Gr 4	Alla grader	Gr 3	Gr 4
Illamående	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Diarré	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Kräkningar	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mukosit/stomatit	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Profylax och/eller behandling med potenta antiemetika är indicerad.

Dehydrering, paralytisk ileus, tarmobstruktion, hypokalemi, metabol acidosis och nedsatt njurfunktion kan orsakas av svår diarré/kräkning, särskilt när oxaliplatin kombineras med 5-fluorouracil (5-FU) (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen känd antidot mot oxaliplatin. Vid överdosering kan exacerbation av biverkningar förväntas. Övervakning av hematologiska parametrar ska inledas och symptomatisk behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel, platinaföreningar

ATC-kod: L01XA03

Verkningsmekanism

Oxaliplatin är ett antineoplastisk aktiv substans som tillhör en ny klass av platinabaserade föreningar i vilka platinaatomen bildar komplex med 1,2-diaminocyklohexan ("DACH") och en oxalatgrupp.

Oxaliplatin är en singel enantiomer, $(SP-4-2)-[(1R,2R)\text{-Cyclohexan-1,2-diamin-}kN, kN']$ [ethanedioat(2-)- kO' , kO^2] platin.

Oxaliplatin uppvisar ett brett spektrum av både cytotoxicitet *in vitro* och antitumoral aktivitet *in vivo* i en rad tumörmodellssystem, inklusive humana kolorektala cancermodeller. Oxaliplatin har också effekt både *in vitro* och *in vivo* på flera cisplatinresistenta tumörmodeller.

En synergistisk cytotoxisk verkan har observerats i kombination med 5-fluorouracil både *in vitro* och *in vivo*.

Oxaliplatinets verkningsmekanism inte är helt klarlagd men studier visar att biotransformerade, hydrerade former av oxaliplatin interagerar med DNA och bildar korsbindningar, både inom och mellan strängar, varvid DNA-syntesen avbryts, vilket leder till cytotoxisk och tumörhämmande effekt.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av oxaliplatin (85 mg/m² varannan vecka) kombinerat med 5-fluorouracil/folinsyra (5-FU/FA) hos patienter med metastaserande kolorektalcancer rapporteras i tre kliniska studier:

- I den tvåarmade, jämförande fas III-studien EFC2962 randomiserades 420 tidigare obehandlade patienter till antingen enbart 5-FU/FA (LV5FU2, N=210) eller kombinationen oxaliplatin och 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210).

- I den jämförande trearmade fas III-studien EFC4584 randomiserades 821 tidigare behandlade patienter, som inte svarat på kombinationen irinotekan (CPT-11) + 5-FU/FA, till antingen enbart 5-FU/FA (LV5FU2, N=275), enbart oxaliplatin (N=275) eller kombinationen oxaliplatin med 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271).

- Slutligen, i den okontrollerade fas II-studien EFC2964 gavs patienter som inte svarat på enbart 5-FU/FA kombinationen oxaliplatin och 5-FU/FA (FOLFOX4, n=57).

De två randomiserade kliniska prövningarna, EFC2962 på tidigare obehandlade patienter och EFC4584 på tidigare behandlade patienter, visade en signifikant högre grad av respons och förlängd progressionsfri överlevnad (PFS)/tid till progression (TTP) jämfört med behandlingarna med enbart 5-FU/FA. I EFC4584 som utfördes på tidigare behandlade patienter som ej svarat på behandling var skillnaden i median överlevnad (OS) mellan kombinationen oxaliplatin och 5-FU/FA inte statistiskt säkerställd.

Grad av respons i FOLFOX4 jämfört med LV5FU2

Grad av respons % (95% CI)	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin monoterapi
Oberoende radiologisk ITT-analys			

Tidigare obehandlade patienter EFC2962	22 (16-27)	49 (42-56)	NA*
Utvärdering av respons var 8:e vecka	P-värde = 0,0001		
Tidigare behandlade patienter EFC4584 (ej svarat på behandling med CPT-11 + 5-FU/FA)	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6–15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Utvärdering av respons var 6:e vecka	P-värde < 0,0001		
Tidigare behandlade patienter EFC2964 (ej svarat på behandling med 5-FU/FA) Utvärdering av respons var 12:e vecka	NA*	23 (13-36)	NA*

NA* = ej relevant

Medianvärde för progressionsfri överlevnad (PFS) / mediantid till progression (TTP) FOLFOX4 jämfört med LV5FU2

Median PFS/TTP, månader (95% CI) Oberoende radiologisk ITT-analys	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin monoterapi
Tidigare obehandlade patienter EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5–6,5)	8,2 (7,2–8,8)	NA*
	Log-rank P-värde = 0,0003		
Tidigare behandlade patienter EFC4584 (TTP) (ej svarat på behandling med CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7–6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Log-rank P-värde < 0,0001		
Tidigare behandlade patienter EFC2964 (ej svarat på behandling med 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1–5,7)	NA*

NA* = ej relevant

Medianvärde för överlevnad (OS) under behandling med FOLFOX4 jämfört med LV5FU2

Median-OS, månader (95% CI)	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin monoterapi
ITT-analys			
Tidigare obehandlade patienter	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
EFC2962	Log-rank P-värde = 0,12		
Tidigare behandlade patienter	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
EFC4584 (ej svarat på behandling med CPT-11 + 5-FU/FA)	Log-rank P-värde = 0,09		
Tidigare behandlade patienter	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*
EFC2964 (ej svarat på behandling med 5- FU/FA)			

NA* = ej relevant

Hos tidigare behandlade patienter (EFC4584) som uppvisade symtom vid baslinjen upplevde en större andel av dem som behandlades med oxaliplatin och 5-FU/FA en signifikant förbättring av sina sjukdomsrelaterade symtom jämfört med dem som behandlades med enbart 5-FU/FA (27,7 % respektive 14,6 %, p = 0,0033).

Hos tidigare obehandlade patienter (EFC2962) fann man ingen statistiskt signifikant skillnad mellan de två behandlingsgrupperna med avseende på något av livskvalitetsmåten. I kontrollarmen var emellertid livskvalitetspoängen högre avseende allmänt hälsotillstånd och smärta, och i oxaliplatinarmen var den lägre för illamående och kräkningar.

Som adjuvant behandling till total resektion av den primära koloncercertumören randomiserade den jämförande fas III-studien MOSAIC (EFC3313) 2 246 patienter (899 stadium II/Dukes B2 och 1347 stadium III/Dukes C) till antingen enbart 5-FU/FA (LV5FU2 N=1 123, B2/C = 448/675) eller kombinationen oxaliplatin och 5-FU/FA (FOLFOX4, N=1 123, B2/C = 451/672).

EFC 3313; 3 års sjukdomsfri överlevnad (ITT-analys)* för den samlade populationen.

Behandlingsarm	LV5FU2	FOLFOX4
Procentandel 3-års sjukdomsfri överlevnad (95 % CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Risikkvot (95 % CI)	0,76 (0,64-0,89)	
Stratifierat log rank-test	p=0,0008	

* medianuppföljning 44,2 månader (alla patienter följdes i minst 3 år).

Vad avser 3 års sjukdomsfri överlevnad visade studien att kombinationen oxaliplatin och 5FU/FA (FOLFOX4) totalt sett gav en signifikant fördel jämfört med enbart 5 FU/FA (LV5FU2).

EFC 3313; 3 års sjukdomsfri överlevnad (ITT-analys)* per sjukdomsstadium

Patientstadium	Stadium II (Dukes B2)		Stadium III (Dukes C)	
	Behandlingsarm	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2
Procentandel 3 års sjukdomsfri överlevnad (95 % CI)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Riskkvot (95 % CI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Log rank-test	P=0,151		P=0,002	

* medianuppföljning 44,2 månader (alla patienter följdes i minst 3 år).

Total överlevnad (ITT-analys)

Vid tidpunkten för analysen av 3 års sjukdomsfri överlevnad, som var primär endpoint i MOSAIC-prövningen, levde fortfarande 85,1 % av patienterna i behandlingsarmen FOLFOX4 jämfört med 83,8 % i behandlingsarmen LV5FU2. Detta innebär en total minskning av mortalitetsrisken med 10% vid behandling med FOLFOX4, som inte var statistiskt signifikant (riskkvot = 0,90).

Siffrorna var 92,2 % respektive 92,4 % i subpopulationen med stadium II (Dukes B2) (riskkvot = 1,01) och 80,4 % respektive 78,1 % i subpopulationen med stadium III (Dukes C) (riskkvot = 0,87), för FOLFOX4 respektive LV5FU2.

Pediatrisk population:

Oxaliplatin monoterapi till barn har utvärderats i två Fas 1-studier (69 patienter) och två Fas 2-studier (160 patienter). Totalt har 235 barn (ålder 7 månader till 22 år) med fasta tumörer behandlats.

Effekten av oxaliplatin i monoterapi hos barn med solida tumörer har inte visats. Patientrekryteringen stoppades i båda Fas 2-studierna på grund av bristande tumörrespons.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Farmakokinetiken för de enskilda aktiva substanserna har inte fastställts. Farmakokinetiken för ultrafiltrerbart platina, som representerar en blandning av alla obundna, aktiva och inaktiva platinaföreningar, efter en tvåtimmars infusion av 130 mg/m² oxaliplatin var tredje vecka i 1–5 cykler respektive 85 mg/m² oxaliplatin varannan vecka i 1–3 cykler visas i följande tabell:

Sammanfattning av farmakokinetiska parametrar för platina, beräknade utifrån ultrafiltrat efter multipla doser oxaliplatin 85 mg/m² varannan vecka eller 130 mg/m² var tredje vecka

Dos	C _{max}	AUC ₀₋₄₈	AUC	t _{1/2 α}	t _{1/2 β}	t _{1/2 γ}	V _{ss}	CL
	µg/ml	µg.tim/ml	µg.tim/ml	h	h	h	L	L/tim
85 mg/m²								
Medelvärde	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4

SD	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m²								
Medel- värde	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
SD	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Genomsnittliga värden för AUC_{0-48} , and C_{max} bestämdes i cykel 3 (85 mg/m²) eller cykel 5 (130 mg/m²). Genomsnittliga värden för AUC, V_{ss} , och CL bestämdes i cykel 1.

Värden för C_{max} , AUC, AUC_{0-48} , V_{ss} och CL bestämdes med icke-kompartiment-analys. $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$ och $t_{1/2\gamma}$ bestämdes med kompartiment-analys (cyklerna 1-3 kombinerade).

Vid slutet av en tvåtimmars infusion återfinns 15 % av tillfört platina i den systemiska cirkulationen medan resterande 85 % snabbt har distribuerats till vävnader eller eliminerats via urinen. Irreversibel bindning till röda blodkroppar och plasma leder till halveringstider i dessa matriser som ligger nära den naturliga livslängden för röda blodkroppar och serumalbumin. Ingen ackumulering observerades i ultrafiltrat av plasma efter 85 mg/m² varannan vecka eller 130 mg/m² var tredje vecka, och steady state uppnåddes inom cykel 1 i denna matris. Den inter- och intraindividuelle variabiliteten var liten.

Biotransformation

Biotransformation in vitro anses vara resultatet av icke-enzymatisk nedbrytning och det finns inga belägg för cytokrom P450-medierad metabolism av diaminocyklohexanringen (DACH).

Oxaliplatin genomgår omfattande metabolism och inget oförändrat läkemedel kunde påvisas i ultrafiltrat av plasma i slutet av en 2-timmars infusion. Vid senare tidpunkter har flera cytotoxiska biotransformationsprodukter, inkluderande monoklor-, diklor- och diaqua-DACH-platinaföreningar, identifierats i den systemiska cirkulationen tillsammans med ett antal inaktiva konjugat.

Eliminering

Platina utsöndras huvudsakligen via urinen, främst under de första 48 timmarna efter administrering.

Dag 5 hade ca 54 % av den totala dosen påvisats i urinen och <3 % i feces.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Effekten av njurfunktionsnedsättning vid behandling med oxaliplatin har studerats hos patienter med varierande grad av njurfunktion. Oxaliplatin administrerades med dosen 85 mg/m² i kontrollgruppen med normal njurfunktion (CLcr>80 ml/min, n=12) och hos patienter med mild försämring (CLcr 50-80 ml/min, n=13) och måttlig njurfunktionsnedsättning (CLcr=30-49 ml/min, n=11) och vid dosen 65 mg/m² hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (CLcr <30 ml/min, n=5). Medianexponeringen var 9, 4, 6 och 3 cykler vardera. PK data vid första cykeln uppnåddes hos 11, 13, 10 och 4 patienter vardera.

Det förelåg en ökning i plasma ultrafiltrat (PUF) platinum AUC, AUC/dos och en minskning i totalt och renalt clearance (CL) och V_{ss} med ökande njurfunktionsnedsättning, särskild i den (lilla) gruppen av patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning: punktskattning (90%CI) av en uppskattad medelkvot av renal status kontra normal njurfunktion för AUC/dos var 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) och 4,81 (3,49, 6,64) för patienter med mild till måttlig respektive allvarlig njurfunktionsnedsättning.

Elimination av oxaliplatin är signifikant korrelerat till kreatininclearance. Total PUF platinaclearance var vardera 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) och 0,21 (0,15, 0,29) hos patienter med mild, måttlig

respektive allvarlig njurfunktionsnedsättning. För V_{ss} 0,52 (0,41 , 0,65), 0,73 (0,59 , 0,91 och 0,27 (0,20, 0,36) hos patienter med mild, måttlig respektive allvarlig njurfunktionsnedsättning. Total kropps clearance av PUF platina reducerades därför med vardera 26 % vid mild respektive 57% vid måttliga och 79% vid allvarlig njurfunktionsnedsättning jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Renal clearance av PUF platina var reducerad med 30% hos patienter med milt försämrad njurfunktion, 65% vid måttlig och med 84% vid allvarlig njurfunktionsnedsättning jämfört med patienter med normal funktion.

Det förelåg en ökning av betahalveringstiden av PUF platina vid en ökande grad av njurfunktionsnedsättning främst i den grupp med sämst status. Trots det mindre antalet patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning är dessa data viktiga för dessa patienter och ska tas i beaktande vid förskrivning av oxaliplatin hos patienter med försämrad njurfunktion (se avsnitten 4.2, 4.3 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De målorgan som identifierades hos prekliniska arter (mus, råtta, hund och/eller apa) i enkel- och flerdosstudier inkluderade benmärg, magtarmkanalen, njurarna, testiklarna, nervsystemet och hjärtat. Med undantag av effekterna på hjärtat överensstämde de observerade toxiciteterna i målorganen hos djur med dem som orsakas av andra platinahaltiga läkemedel och DNA-skadande, cytotoxiska läkemedel som används i behandlingen av cancerformer hos människa. Effekter på hjärtat observerades endast hos hund och omfattade elektrofysiologiska störningar med dödligt kammarflimmer. Kardiotoxiciteten anses vara specifik för hund, inte enbart därför att den endast observerades hos hund utan också därför att doser liknande dem som orsakade dödlig kardiotoxicitet hos hund (150 mg/m²) tolererades väl hos människa. Prekliniska studier av sensoriska neuroner från råtta tyder på att de akuta neurosensoriska symtomen som är relaterade till oxaliplatin kan omfatta en interaktion med spänningsstyrda Na⁺-kanaler.

Oxaliplatin var mutagen och klastogen i däggdjurstestsystem och framkallade embryofetal toxicitet hos råtta. Oxaliplatin anses vara en sannolik karcinogen, även om inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Det spädda läkemedlet får inte blandas med andra läkemedel i samma infusionspåse eller samma infusions slang. Avsnitt 6.6 innehåller anvisningar om samtidig administrering av oxaliplatin och folinsyra via trevägskran.

- Får INTE blandas med alkaliska läkemedel eller lösningar, särskilt inte beredningar av 5-fluorouracil eller folinsyra innehållande trometamol som hjälpämne och trometamolsalter av andra läkemedel. Alkaliska läkemedel eller lösningar försämrar oxaliplatinets stabilitet (se avsnitt 6.6).

- Får INTE spädas med saltlösningar eller andra lösningar som innehåller kloridjoner (inklusive kalcium-, kalium- och natriumklorid).

- Får INTE blandas med andra läkemedel i samma infusionspåse eller infusions slang (se avsnitt 6.6 för anvisningar om samtidig administrering med folinsyra).

- Injektionsutrustning som innehåller aluminium får INTE användas.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter spädning med 5 % glukos har kemisk och fysisk stabilitet påvisats i upp till 48 timmar vid +2 till +8°C och i 24 timmar vid +25°C.

Från mikrobiologisk synpunkt bör den beredda infusionslösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid +2 till +8°C, såvida inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

För förvaringsanvisningar för berett läkemedel, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

För 10 ml:

Koncentrat till infusionsvätska, lösning fylls i 15 ml klar injektionsflaska (silikoniserad) av rördraget typ I-glas med 20 mm V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF gummipropp och 20 mm aluminiumförsegling med lavendelblått snäpplock.

För 20 ml:

Koncentrat till infusionsvätska, lösning fylls i 20 ml klar injektionsflaska (silikoniserad) av rördraget typ I-glas med 20 mm V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF gummipropp och 20 mm aluminiumförsegling med lavendelblått snäpplock.

För 40 ml:

Koncentrat till infusionsvätska, lösning fylls i 50 ml klar injektionsflaska (silikoniserad) av rördraget typ I-glas med 20 mm V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF gummipropp och 20 mm aluminiumförsegling med lavendelblått snäpplock.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska per kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Liksom med andra potentiellt toxiska föreningar måste försiktighet iakttas vid hantering och beredning av oxaliplatinlösningar.

Anvisningar om hantering

Då medicinsk personal hanterar denna cytotoxiska substans måste alla försiktighetsåtgärder vidtas för att skydda den som handhar substansen och den omgivande miljön.

Beredning av injicerbara lösningar av cytotoxiska substanser ska utföras i enlighet med sjukhusets rutiner av specialutbildad personal med kunskap om de läkemedel som används och under betingelser som garanterar att läkemedlet, miljön och särskilt den personal som hanterar läkemedlen, skyddas. Detta kräver ett beredningsutrymme som är reserverat för ändamålet. Det är förbjudet att röka, äta och dricka i detta utrymme.

Personalen måste förses med lämplig utrustning, i synnerhet långärmad rock, skyddsmask, huvudskydd, skyddsglasögon, sterila engångshandskar, skyddsdukar för arbetsutrymmet och

avfallspåsar.

Exkret och uppkastningar måste hanteras med försiktighet.

Gravida kvinnor bör undvika att hantera cytotoxiska substanser.

Trasiga förpackningar måste hanteras med samma försiktighet och betraktas som kontaminerat avfall. Kontaminerat avfall ska förbrännas i särskilt märkta, fasta behållare. Se ”Destruktion” nedan.

Om oxaliplatin koncentrat till infusionsvätska, lösning kommer i kontakt med hud, tvätta omedelbart och noga med vatten.

Om oxaliplatin koncentrat till infusionsvätska, lösning kommer i kontakt med slemhinnor, tvätta omedelbart och noga med vatten.

Särskilda anvisningar för administrering

- Använd INTE injektionsutrustning som innehåller aluminium.

- Administrera INTE oxaliplatin utspätt.

– - Endast 5 % (50 mg/ml) glukoslösning får användas som spädningsvätska. Späd INTE för infusion med lösningar som innehåller natriumklorid eller andra kloridhaltiga lösningar.

- Blanda INTE med andra läkemedel i samma infusionspåse och administrera inte samtidigt via samma infusions slang.

- Blanda INTE med alkaliska läkemedel eller lösningar, särskilt inte beredningar av 5-fluorouracil eller folinsyra som innehåller trometamol som hjälpämne och trometamolsalter av andra läkemedel. Alkaliska läkemedel eller lösningar försämrar oxaliplatinets stabilitet.

Anvisningar för användning med folinsyra (i form av kalciumfolinat eller dinatriumfolinat)

Oxaliplatin 85 mg/m² intravenös infusion (IV) i 250–500 ml 5 % glukoslösning ges samtidigt med folinsyra intravenös infusion i 5 % glukoslösning under 2–6 timmar, via en trevägskran som placeras omedelbart före injektionsstället. De två läkemedlen får inte kombineras i samma infusionspåse. Folinsyra (FA) får inte innehålla trometamol som hjälpämne och får endast spädas med isoton 5 % glukoslösning, aldrig med natriumkloridlösningar, kloridhaltiga lösningar eller alkaliska lösningar.

Anvisningar för användning med 5-fluorouracil

Oxaliplatin ska alltid administreras före fluoropyrimidiner – dvs 5-fluorouracil.

Slangen ska alltid spolas efter administrering av oxaliplatin. Först därefter kan 5-fluorouracil administreras.

För ytterligare information om läkemedels blandbarhet med oxaliplatin hänvisas till respektive läkemedels produktresumé.

Spädning för intravenös infusion

Dra upp erforderlig volym koncentrat från injektionsflaskan/flaskorna och späd sedan med 250 –500 ml 5 % glukoslösning så att en oxaliplatinkoncentration på 0,2–2 mg/ml erhålls, vilket är det koncentrationsintervall för vilket kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats.

Administreras som intravenös infusion (IV).

Efter spädning i 5 % glukos har kemisk och fysikalisk stabilitet visats under 48 timmar vid +2 till +8°C och i 24 timmar vid +25°C. Från mikrobiologisk synpunkt bör infusionsberedningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar. Normalt bör beredningen inte förvaras under längre tid än 24 timmar vid +2 till +8°C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Inspektera infusionslösningen före användning. Endast klara lösningar utan partiklar ska användas.

Läkemedlet är endast avsett för engångsbruk. Överblivet koncentrat ska kasseras (se ”Destruktion” nedan).

Använd ALDRIG lösningar innehållande natriumklorid eller andra kloridhaltiga lösningar till spädning.

Kompatibiliteten hos oxaliplatin infusionsvätska, lösning, har testats med representativa, PVC-baserade infusionsaggregat.

Infusion

Administreringen kräver inte föregående hydrering.

Oxaliplatin spädd i 250–500 ml 5 % glukoslösning, med en koncentration om minst 0,2 mg/ml, ska infunderas via en perifer ven eller central venkateter under 2–6 timmar. När oxaliplatin kombineras med 5-fluorouracil ska oxaliplatininfusionen ges före infusionen av 5-fluorouracil.

Destruktion

Läkemedelsrester och allt material som har använts till spädning och administrering måste destrueras i enlighet med sjukhusets rutiner för cytotoxiska substanser och med beaktande av aktuella lagar om omhändertagande av farligt avfall.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B. V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

26943

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19.01.2011
Datum för den senaste förnyelsen: 11.12.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.08.2022