

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxaliplatin Pfizer 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.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Oksaliplatiini on tarkoitettu yhdessä 5-fluorourasiilin (5-FU) ja foolihapon (FA) kanssa:

- Levinneisyysasteen III (Dukes C) paksusuolisyövän liitännäishoittoon primaarikasvaimen täydellisen poiston jälkeen.
- Metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Injisoitavia sytotoksisia liuoksia valmistavien henkilöiden tulee olla koulutettuja erikoistuneita ammattilaisia, jotka tuntevat käytettävän lääkevalmisteen, ja valmistuksen on tapahduttava olosuhteissa, jotka takaavat lääkevalmisteen integriteetin sekä ympäristön ja erityisesti lääkevalmistetta käsittelevän henkilökunnan turvallisuuden sairaalan ohjeiden mukaisesti. Tämä edellyttää tähän käyttöön varattua valmistusaluetta. Alueella ei saa tupakoida, syödä eikä juoda (ks. kohta 6.6).

Annostus

VAIN AIKUISILLE

Suosittelun oksaliplatiiniannos liitännäishoidossa on 85 mg/m^2 laskimoon kahden viikon välein yhteensä 12 hoitojakson (6 kuukauden) ajan.

Suosittelun oksaliplatiiniannos metastasoivan kolorektaalisyövän hoidossa on 85 mg/m^2 laskimoon kahden viikon välein kunnes tauti etenee tai potilaan sietokyky toksisille vaikutuksille ylittyy.

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

Oksaliplatiini tulee aina antaa ennen fluoropyrimidiinejä eli 5-fluorourasiilia (5-FU).

Oksaliplatiini annetaan 2–6 tunnin infuusiona laskimoon 250–500 ml:ssa 5 % glukoosiliuosta (50 mg/ml) siten, että pitoisuus on 0,2–0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml on suurin kliinisesti käytettävä pitoisuus oksaliplatiiniannokselle 85 mg/m².

Oksaliplatiinia on käytetty pääasiassa yhdistettynä hoitoihin, jotka perustuvat 5-fluorourasiiliin (5-FU) jatkuvaan infuusioon. Kahden viikon välein toistetussa hoidossa 5-fluorourasiiliin (5-FU) annossa on käytetty boluksen ja jatkuvan infuusion yhdistelmää.

Erityisryhmät

- Munuaisten vajaatoiminta:

Oksaliplatiinia ei saa antaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (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:

Faasi I tutkimuksessa, jossa oli mukana eritasoista maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita, maksa- ja sappihäiriöiden yleisyyden ja vaikeusasteen havaittiin liittyvän progressiiviseen sairauteen ja maksan toimintakokeiden heikentyneisiin arvoihin lähtötilanteessa. Kliinisen tutkimusvaiheen aikana ei tehty erityistä annoksen sovittamista potilaille, joiden maksan toimintakokeiden arvot olivat poikkeavia.

- Iäkkäät potilaat:

Vaikeat toksiset vaikutukset eivät lisääntyneet, kun oksaliplatiinia annettiin yksinään tai yhdistelmänä 5-fluorourasiiliin (5-FU) kanssa yli 65-vuotiaille potilaille. Tämän perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

- Pediatriset potilaat:

Ei ole asianmukaista käyttää oksaliplatiinia lasten hoidossa. Oksaliplatiinin tehoa käytettynä yksinään peditristen potilaiden kiinteiden kasvainten hoitoon ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Oksaliplatiini annetaan infuusiona laskimoon.

Oksaliplatiinin antaminen ei edellytä ylimääräistä nesteytystä.

Oksaliplatiini, joka on laimennettu 250–500 millilitraan 5 % glukoosiliuosta (50 mg/ml) siten, että vähimmäispitoisuudeksi tulee 0,2 mg/ml, on annettava infuusiona joko keskuslaskimoon tai perifeeriseen laskimoon 2–6 tunnin aikana. Oksaliplatiini-infuusio on annettava aina ennen 5-fluorourasiili-infusiota.

Ekstravasaation sattuessa lääkkeen antaminen on keskeytettävä välittömästi.

Käyttöohjeet:

Oksaliplatiini on laimennettava ennen käyttöä. Vain 5 % glukoosiliuosta (50 mg/ml) saa käyttää infuusiokonsentraattivalmisteen laimentamiseen (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Oksaliplatiinin vasta-aiheita ovat

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- imettäminen
- myelosuppressio ennen ensimmäisen hoitojakson aloittamista, eli jos lähtötilanteen neutrofiiliarvo on $< 2 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttiarvo $< 100 \times 10^9/l$
- perifeerinen sensorinen neuropatia, johon liittyy toimintakyvyn heikkeneminen, ennen ensimmäistä hoitojaksoa
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) (ks. kohta 5.2).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Oksaliplatiinia saa 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, jotka voivat joskus johtaa kuolemaan.

Ekstravasaatio

Oksaliplatiinin ekstravasaation sattuessa infuusio on lopetettava heti ja aloitettava tavanomainen paikallinen oireenmukainen hoito.

Neurologiset oireet

Oksaliplatiinin neurologista toksisuutta on seurattava tarkkaan, varsinkin jos sitä annetaan yhdistettynä muihin lääkevalmisteisiin, joilla on spesifisiä neurologisia toksisia vaikutuksia. Neurologinen tutkimus tehdään ennen jokaista antokertaa ja määräajoin sen jälkeen.

Jos potilaalle kehittyy akuutti kurkunpään ja nielun dysestesia (ks. kohta 4.8) kahden tunnin infuusion aikana tai sen jälkeen, seuraava oksaliplatiini-infuusio on annettava 6 tunnin aikana.

Perifeerinen neuropatia Jos neurologisia oireita (parestesioita, dysestesiaa) ilmaantuu, oksaliplatiinin annostusta on muutettava seuraavien suositusten mukaan oireiden keston ja vaikeusasteen perusteella:

- Jos oireet kestävät yli 7 vuorokautta ja ovat hankalia, seuraava oksaliplatiiniannos pienennetään 85 mg:sta 65 mg:aan/m² (metastasoituneen taudin hoidossa) tai 75 mg:aan/m² (liitännäishoidossa).
- Jos parestesia, johon ei liity toimintakyvyn heikkenemistä, jatkuu seuraavaan hoitojaksoon asti, seuraava oksaliplatiiniannos pienennetään 85 mg:sta 65 mg:aan/m² (metastasoituneen taudin hoidossa) tai 75 mg:aan/m² (liitännäishoidossa).

- Jos parestesia, johon liittyy toimintakyvyn heikkenemistä, jatkuu seuraavaan hoitojaksoon asti, oksaliplatiinihoito on keskeytettävä.
- Jos nämä oireet paranevat oksaliplatiinihoidon keskeyttämisen jälkeen, hoidon uudelleenaloittamista voidaan harkita.

Potilaille on kerrottava, että perifeerisen sensorisen neuropatian oireet saattavat jatkua vielä hoidon lopettamisen jälkeen. Paikalliset kohtalaiset parestesiat tai mahdollisesti toimintakykyyn vaikuttavat parestesiat voivat jatkua jopa 3 vuotta liitännäishoidon päättymisen jälkeen.

Reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä (RPLS)

Oksaliplatiinia yhdistelmänä solunsalpaajien kanssa saaneilla potilailla on raportoitu reversiibeliä posteriorista leukoenkefalopatiaoireyhtymää (RPLS, jota kutsutaan myös nimellä posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä, PRES). RPLS on harvinainen, korjautuva, nopeasti kehittyvä neurologinen sairaus, johon saattaa liittyä kouristuskohtauksia, hypertensiota, päänsärkyä, sekavuutta, sokeutumista ja muita näkökyvyn ja hermoston häiriöitä (ks. kohta 4.8). RPLS:n diagnoosi varmistetaan aivojen kuvantamisella, mieluiten magneettikuvauksella.

Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuivuminen ja hematologiset muutokset Maha-suolikanavan toksisuuteen, joka ilmenee pahoinvointina ja oksenteluna, on perusteltua antaa profylaktista ja/tai oireita lievittävää antiemeettistä hoitoa (ks. kohta 4.8).

Vaikea ripuli/oksentelu voi johtaa kuivumiseen, paralyyttiseen ileukseen, suolitukokseen, hypokalemiaan, metaboliseen asidoosiin ja munuaisten vajaatoimintaan erityisesti silloin, kun oksaliplatiinia annetaan yhdessä 5-fluorourasiilin 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 (neutrofiiliarvo $< 1,5 \times 10^9/l$ tai trombosyyttiarvo $< 50 \times 10^9/l$) ilmenee, seuraavaa hoitojaksoa on lykättävä, kunnes hematologiset arvot ovat palautuneet hyväksyttävälle tasolle. Täydellinen verenkuvaa, johon sisältyy valkosolujen erittelylaskenta, määritetään ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen ennen jokaista hoitojaksoa.

Potilaille on kerrottava asianmukaisesti ripulin/oksentelun, limakalvo-/suutulehduksen ja neutropenian mahdollisesta esiintymisestä oksaliplatiinin ja 5-fluorourasiilin annon jälkeen, jotta he voivat tarvittaessa ottaa nopeasti yhteyttä hoitavaan lääkäriin sopivan hoidon aloittamiseksi. Jos potilaalla havaitaan limakalvo-/suutulehdus, johon voi liittyä myös neutropeniaa, seuraavaa hoitokertaa on lykättävä, kunnes limakalvo-/suutulehdus on lievittynyt 1. asteen tasolle tai enemmän ja/tai neutrofiiliarvo on $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Kun oksaliplatiinia annetaan yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa (foolihapon kanssa tai ilman sitä), tavanomaisia 5-fluorourasiilin toksisuuteen liittyviä ohjeita annostuksen muuttamisesta on noudatettava.

Jos potilaalla esiintyy 4. asteen ripulia, 3.–4. asteen neutropeniaa (neutrofiiliarvo $< 1,0 \times 10^9/l$), 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 $> 38,3^\circ\text{C}$ tai ruumiinlämpö on jatkuvasti $> 38^\circ\text{C}$ yli tunnin ajan), tai 3.–4. asteen trombositopeniaa (trombosyyttiarvo $< 50 \times 10^9/l$), oksaliplatiiniannosta pienennetään 85 mg:sta 65 mg:aan/ m^2 (metastasoivan taudin hoidossa) tai 75 mg:aan/ m^2 (liitännäishoidossa), sen lisäksi, että 5-fluororasiiliannosta pienennetään tarpeen mukaan.

Keuhkot

Jos potilaalla esiintyy selittämättömiä hengitystieoireita kuten kuivaa yskää, hengenahdistusta, rahinoita tai röntgenkuvassa todetaan keuhkoinfiltraatteja, oksaliplatiinin anto on keskeytettävä, kunnes tarkemmissa keuhkotutkimuksissa on suljettu pois interstitiaalinen keuhkosairaus tai keuhkofibroosi (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 pohjukaissuolihaavan verenvuoto ja perforaatio, joka voi johtaa kuolemaan. Oksaliplatiinihoito on keskeytettävä ja asianmukaiset toimenpiteet suoritettava pohjukaissuolihaavan ilmetessä (ks. kohta 4.8).

Maksa

Jos maksan toimintakokeiden tulokset ovat poikkeavia tai porttilaskimopaine on koholla, eikä tämä selvästi johdu maksametastaaseista, on otettava huomioon hyvin harvinainen lääkkeen aiheuttama maksan vaskulaarinen häiriö.

Raskaus

Käyttö raskaana oleville naisille, ks. kohta 4.6.

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa oksaliplatiinilla havaittiin olevan genotoksisia vaikutuksia. Siksi oksaliplatiinihoitoa saavia miespotilaita kehoitetaan pidättäytymään lapsen siittämisestä hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen sekä

selvittämään siemennesteen talteenoton mahdollisuutta ennen hoitoa, koska oksaliplatiini saattaa heikentää hedelmällisyyttä pysyvästi. Naiset eivät saa tulla raskaaksi oksaliplatiinihoidon aikana, ja heidän on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.6).

Peritoneaalista verenvuotoa saattaa ilmetä, kun oksaliplatiinia annetaan intraperitoneaalisesti (muu kuin myyntiluvan ehtojen mukainen antoreitti).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun oksaliplatiinia annettiin kerta-annoksena 85 mg/m² juuri ennen 5-fluorourasiiliannosta, 5-fluorourasiilin pitoisuudessa ei havaittu muutoksia.

In vitro ei ole havaittu merkittävää plasmaproteiineihin sitoutuneen oksaliplatiinin vapautumista seuraavien aineiden vaikutuksesta: 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 rabdomyolyysiin (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Valmisteen turvallisuudesta raskaana olevien naisten hoidossa ei toistaiseksi ole tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymiseen kohdistuvaa toksisuutta. Oksaliplatiinia ei sen vuoksi suositella raskaana olevien tai sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Oksaliplatiinin käyttöä tulisi harkita vasta, kun potilaalle on asianmukaisesti kerrottu sikiöön mahdollisesti kohdistuvasta vaarasta ja potilas on antanut suostumuksensa.

Naisten on käytettävä asianmukaista ehkäisymenetelmää hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen ja miesten hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Eritymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu. Naiset eivät saa imettää oksaliplatiinihoidon aikana. Oksaliplatiini saattaa heikentää hedelmällisyyttä pysyvästi (ks. kohta 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Oksaliplatiinihoito voi kuitenkin aiheuttaa huimausta, pahoinvointia ja oksentelua sekä muita neurologisia oireita, jotka vaikuttavat kävelyyn ja tasapainoon, joten sillä voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Näkökyvyn poikkeavuudet, varsinkin ohimenevä näkökyvyn menetys (korjautuu hoidon päättymisen jälkeen), saattavat vaikuttaa potilaan kykyyn ajaa ja käyttää koneita. Sen vuoksi potilaita on varoitettava näiden tapahtumien mahdollisesta vaikutuksesta kykyyn ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Kun oksaliplatiinia annettiin yhdessä 5-fluorourasiilin/foolihapon (5-FU/FA) kanssa, yleisimpiä haittavaikutuksia olivat ruoansulatuskanavan oireet (ripuli, pahoinvointi, oksentelu, limakalvotulehdus), hematologiset muutokset (neutropenia, trombositopenia) ja neurologiset häiriöt (akuutti ja kumulatiivisen annoksen kasvuun liittyvä perifeerinen sensorinen neuropatia). Kokonaisuudessaan nämä haittatapahtumat olivat yleisempiä ja vaikeampia, kun oksaliplatiinia annettiin yhdessä 5-FU/FA-hoidon kanssa kuin pelkkää 5-FU/FA-hoitoa annettaessa.

Alla olevassa taulukossa esitetyt esiintymistiheydet perustuvat kliinisiin tutkimuksiin metastasoituneen taudin hoidossa (416 potilasta oksaliplatiini + 5-FU/FA -ryhmässä) ja liitännäishoidossa (1108 potilasta oksaliplatiini + 5-FU/FA -ryhmässä) sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuihin kokemuksiin.

Tässä taulukossa on käytetty seuraavaa yleisyysluokitusta: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Lisää yksityiskohtia on annettu taulukon jälkeen.

Infektiot*		
	Hyvin yleinen	Infektio
	Yleinen	Nuha, ylempien hengitysteiden infektio, neutropeeninen sepsis
Veri ja imukudos*		
	Hyvin yleinen	Anemia, neutropenia, trombositopenia, leukopenia, lymfopenia
	Yleinen	Kuumeinen neutropenia
	Harvinainen	Immunoallerginen trombositopenia, hemolyyttinen anemia, disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio (DIC), mukaan lukien kuolemaan johtavat tapaukset ²
	Tuntematon ¹	Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, autoimmuunipansytopenia
Immuunijärjestelmä*		
	Hyvin yleinen	Allergia/allerginen reaktio ³
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
	Hyvin yleinen	Ruokahaluttomuus, hyperglykemia, hypokalemia, hyponatremia
	Yleinen	Kuivuminen, hypokalsemia
	Melko harvinainen	Metabolinen asidoosi
Psyykkiset häiriöt		
	Yleinen	Depressio, unettomuus
	Melko harvinainen	Hermostuneisuus
Hermosto*		
	Hyvin yleinen	Perifeerinen sensorinen neuropatia, aistihäiriöt, makuaistin häiriöt, päänsärky
	Yleinen	Huimaus, motorinen neuriitti, meningismi
	Harvinainen	Dysartria, Reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä (RPLS eli PRES) ²
	Tuntematon ¹	Kouristus
Silmät		
	Yleinen	Sidekalvotulehdus, näköhäiriöt

	Harvinainen	Näöntarkkuuden ohimenevä heikkeneminen, näkökenttähäiriö, näköhermon tulehdus, ohimenevä näkökyvyn menetys (korjautuu hoidon päättymisen jälkeen)
Kuulo ja tasapainoelin		
	Melko harvinainen	Ototoksisuus
	Harvinainen	Kuurous
Sydän		
	Tuntematon ¹	QT-ajan pidentyminen ⁴
Verisuonisto		
	Yleinen	Verenvuoto, kasvojen ja kaulan punoitus, syvä laskimotromboosi, hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
	Hyvin yleinen	Hengenahdistus, yskiminen, nenäverenvuoto
	Yleinen	Nikotus, keuhkoembolia
	Harvinainen	Interstitiaalinen keuhkosairaus, joskus kuolemaan johtava; keuhkofibroosi ²
	Tuntematon ¹	Laryngospasmi
Ruoansulatuselimistö*		
	Hyvin yleinen	Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, suutulehdus/limakalvotulehdus, vatsakipu, ummetus
	Yleinen	Dyspepsia, gastro-esofageaalinen refluksi, peräsuolen verenvuoto, maha-suolikanavan verenvuoto
	Melko harvinainen	Ileus, suolitukos
	Harvinainen	Koliitti, myös <i>Clostridium difficile</i> -ripuli, haimatulehdus
	Tuntematon ¹	Suoliston iskemia, mukaan lukien kuolemaan johtava ² , maha-suolikanavan haava ja perforaatio, joka voi olla kuolemaan johtava ²
Maksa ja sappi		
	Hyvin yleinen	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen, bilirubiiniarvon kohoaminen
	Hyvin harvinainen	Maksan sinusoidaalinen obstruktiivinen oireyhtymä (tunnetaan myös maksan laskimotukossairautena) ⁵
Iho ja ihonalainen kudος		
	Hyvin yleinen	Iho-oireet, hiustenlähtö
	Yleinen	Ihon hilseily (esim. käsi-jalka-oireyhtymä), punoittava ihottuma, ihottuma, runsas hikoilu, kynsioireet
	Tuntematon	Yliherkkyysvaskuliitti
Luusto, lihakset ja sidekudos		
	Hyvin yleinen	Selkäkipu
	Yleinen	Nivelsärky, luukipu
	Tuntematon ¹	Rabdomyolyyysi (mukaan lukien kuolemaan johtava) ²
Munuaiset ja virtsatiet		
	Yleinen	Kipu virtsatessa, virtsaamistiheyden muutokset, verivirtsaisuus
	Hyvin harvinainen	Akuutti tubulusnekroosi, akuutti interstitiaalinfriitti, munuaisten akuutti vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
	Hyvin yleinen	Väsymys, kuume ⁶ , astenia, kipu, injektiokohdan reaktio ⁷ , vilunväristykset
Tutkimukset		
	Hyvin yleinen	Alkalisen fosfataasiarvon kohoaminen, laktaattidehydrogenaasiarvon kohoaminen, painon nousu (liitännäishoidossa),
	Yleinen	Painon lasku (metastasoituneen taudin hoidossa), veren kreatiniiniarvon kohoaminen

*Ks. yksityiskohtaiset tiedot alla

¹ Valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus, esiintymistiheys tuntematon

² Ks. kohta 4.4

³ Hyvin yleiset: allergiat / allergiset reaktiot, joita ilmenee enimmäkseen infuusion aikana, joskus kuolemaan johtavia. Yleisiä allergisia reaktioita voivat olla ihottuma (erityisesti urtikaria), konjunktiviitti ja riniitti. Yleisiä anafylaktisia tai anafylaktoidisia reaktioita voivat olla bronkospasmi, angioedeema, hypotensio, rintakivun tunne ja anafylaktinen sokki. Viivästynyttä yliherkkyyttä on raportoitu oksaliplatiinin käytön yhteydessä tunteja ja jopa päiviä infuusion jälkeen.

⁴ QT-ajan pidentyminen saattaa johtaa kammioarytmiaan mukaan lukien kääntyvien kärkien kammiotakykardia eli Torsade de Pointes, joka voi olla hengenvaarallinen (ks. kohta 4.4).

⁵ Tai patologiset oireet, jotka liittyvät maksan häiriöihin, mukaan lukien maksan pelioosi, nodulaarinen regeneroiva hyperplasia, perisinusoidaalinen fibroosi. Kliinisiä oireita saattavat olla kohonnut porttilaskimopaine ja/tai transaminaasiarvojen kohoaminen.

⁶ Hyvin yleiset: kuume ja vilunväristykset, joko infektion (johon voi liittyä myös kuumeinen neutropenia) tai mahdollisesti immunologisen mekanismin aiheuttama.

⁷ Injektiokohdan reaktioita, kuten paikallista kipua, punoitusta, turvotusta ja tromboosia on raportoitu. Ekstravasatio voi aiheuttaa paikallista kipua ja tulehduksen, joka voi olla vaikea ja johtaa komplikaatioihin, myös nekroosiin, varsinkin jos oksaliplatiini-infuusio annetaan perifeeriseen laskimoon (ks. kohta 4.4).

Veri- ja imukudos

Ilmaantuvuus (% potilaista) vaikeusasteen mukaan

Oksaliplatiini ja 5-FU/FA 85 mg/m ² joka toinen viikko	Metastasoineen syövän hoito			Liitännäishoito		
	Kaikki gradukset	Gradus 3	Gradus 4	Kaikki gradukset	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
Neutropeeninen sepsis	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Immuunijärjestelmä

Allergisten reaktioiden ilmaantuvuus (%) vaikeusasteen mukaan

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

Hermoston häiriöt:

Oksaliplatiinin annostusta rajoittava toksisuus on neurologista. Siihen kuuluu sensorinen perifeerinen neuropatia, jonka tyypillisiä oireita ovat raajojen dysestesia ja/tai parestesia ja mahdollisesti niihin liittyvät lihaskouristukset, usein kylmän laukaisemana. Näitä oireita esiintyy jopa 95 prosentilla hoitoa saaneista potilaista. Oireet lievittyvät yleensä hoitojaksojen välillä, mutta niiden kesto pitenee hoitojaksojen lisääntyessä.

Kivun ilmaantuminen ja/tai toimintahäiriö ovat annoksen muuttamisen tai jopa hoidon keskeyttämisen peruste oireiden kestosta riippuen (ks. kohta 4.4).

Toimintahäiriöön kuuluvat vaikeudet tarkkojen liikkeiden suorittamisessa, ja se voi olla seurausta sensoristen toimintojen heikkenemisestä. Pysyvien oireiden riski on 850 mg:n/m² kumulatiivisella annoksella (10 hoitajaksoa) noin 10 % ja 1020 mg:n/m² kumulatiivisella annoksella (12 hoitajaksoa) noin 20 %.

Useimmissa tapauksissa neurologiset löydökset ja oireet lievittyvät tai paranevat täysin, kun hoito keskeytetään. Paksusuolisyövän liitännäishoidossa 87 prosentilla potilaista oli lieviä oireita tai ei ollut lainkaan oireita 6 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä. Enintään 3 vuotta kestäneen seurannan jälkeen noin 3 prosentilla potilaista oli jatkuvia kohtalaisia paikallisia parestesioita (2,3 %) tai parestesioita, jotka voivat vaikuttaa toimintakykyyn (0,5 %).

Akutteja neurosensorisia ilmentymiä on raportoitu (ks. kohta 5.3). Ne alkavat tuntien kuluessa annostelusta ja ilmaantuvat usein kylmäältistuksen yhteydessä. Ne ilmenevät yleensä ohimenevinä parestesioina, dysestesioina ja tuntopuutoksina. Akuuttia nielun ja kurkunpään dysestesia-oireyhtymää esiintyy 1–2 prosentilla potilaista, ja sille ovat tyypillisiä subjektiiviset nielemisvaikeuden tai hengenahdistuksen/tukehtumisen tunteet, joihin ei liity objektiivisia hengitysvaikeuksiin viittaavia merkkejä (syanoosia tai hypoksiaa) eikä laryngospasmin tai bronkospasmin oireita (stridor tai vinkumista). Tällaisissa tapauksissa on annettu antihistamiineja ja keuhkoputkia laajentavia aineita, mutta oireet häviävät nopeasti myös ilman hoitoa. Infuusion pitkittäminen auttaa vähentämään tämän oireyhtymän esiintymistä (ks. kohta 4.4). Muita satunnaisesti havaittuja oireita ovat olleet leuan kouristukset / lihaskouristukset / tahattomat lihassupistukset / lihasnykäykset / myoklonus, koordinaatiohäiriöt / kävelyn epävakaumus / ataksia / tasapainohäiriöt, kurkun ja rintakehän puristus / paine / epämiellyttävät tuntemukset / kipu. Yllä mainittuihin tapahtumiin voi liittyä myös aivohermojen toimintahäiriöitä, jotka voivat esiintyä myös itsenäisinä tapahtumina, kuten riippuloimi, kaksoiskuvat, afonia/dysfonia, käheys, jota toisinaan luonnehditaan äänihuulihalvaukseksi, kielen tuntohäiriöt tai dysartria, jota toisinaan luonnehditaan afasiaksi, kolmoishermostärky/kasvokipu/silmäkipu, heikentynyt näöntarkkuus, näkökenttämuutokset.

Oksaliplatiinihoidon aikana on raportoitu myös muita neurologisia oireita, kuten dysartriaa, syvän jänne-refleksin katoamista ja Lhermitte-oiretta. Yksittäisiä näköhermotulehduksia on myös raportoitu.

Ruoansulatuskanava

Ilmaantuvuus (% potilaista) vaikeusasteen mukaan

Oksaliplatiini ja 5FU/FA 85 mg/m ² joka toinen viikko	Metastasoineen syövän hoito			Liitännäishoito		
	Kaikki gradukset	Gradus 3	Gradus 4	Kaikki gradukset	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
Limakalvotulehdus / suutulehdus	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Profylaksia ja/tai hoito tehokkailla antiemeeteillä on tarpeen.

Vaikea ripuli/oksentelu voi johtaa kuivumiseen, paralyyttiseen ileukseen, suolitukokseen, hypokalemiaan, metaboliseen asidoosiin ja munuaisten vajaatoimintaan erityisesti silloin, kun oksaliplatiinia annetaan yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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.

Oireet

Yliannostustapauksissa voidaan odottaa haittavaikutusten pahenemista.

Hoito

Hematologisten arvojen seuranta on aloitettava ja annettava oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, platinayhdisteet, ATC-koodi: L01XA 03

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

Oksaliplatiini on yksittäinen enantiomeeri, Cis-[oxalato (trans-l-1,2- DACH) platinum].

Oksaliplatiinilla on laajakirjoinen *in vitro* -sytotoksinen ja *in vivo* -antituumorivaikutus useissa kasvainmalleissa, myös ihmisen kolorektaalisyövän malleissa. Oksaliplatiini tehoaa *in vitro* ja *in vivo* myös erilaisissa sisplatiinille resistentissä malleissa.

Sytotoksisen vaikutuksen voimistuminen on havaittu sekä *in vitro* että *in vivo*, kun oksaliplatiini on yhdistetty 5-fluorourasiiliin (5-FU).

Vaikutusmekanismi

Oksaliplatiinin vaikutusmekanismia ei ole vielä täysin selvitetty, mutta tutkimukset osoittavat, että oksaliplatiinin biotransformaatioissa syntyvät vesijohdokset ovat vuorovaikutuksessa DNA:n kanssa ja muodostavat DNA-säikeiden sisäisiä ja välisiä sidoksia, mikä johtaa DNA-synteesin häiriöön ja sen seurauksena sytotoksiin ja antituumorivaikutuksiin.

Oksaliplatiinin (85 mg/m² joka toinen viikko) teho 5-fluorourasiiliin (5- FU) / foolihappoon (FA) yhdistettynä on raportoitu metastasoineen kolorektaalisyövän hoidossa kolmessa kliinisessä tutkimuksessa:

- Ensilinjan hoidossa, 2-haarisessa faasin III (EFC2962) -vertailututkimuksessa potilaat saivat satunnaistetusti joko pelkkää 5-fluorourasiilia/foolihappoa (LV5FU2) tai oksaliplatiinin ja 5-fluorourasiilin/foolihapon yhdistelmää (FOLFOX4, n = 210).
- Aiemmin muuta lääkitystä saaneiden potilaiden 3-haarisessa (EFC4584) -tutkimuksessa potilaat, joihin irinotekaani (CPT-11) + 5-fluorourasiili/foolihappo -yhdistelmä ei tehonnut, saivat satunnaistetusti pelkkää 5-fluorourasiilia/foolihappoa (LV5FU2, n = 275), pelkkää oksaliplatiinia (n = 275) tai oksaliplatiinin ja 5-fluorourasiilin/foolihapon yhdistelmää (FOLFOX4, n = 271).
- Kontrolloimattomassa faasin II (EFC2964) -tutkimuksessa potilaita, joilla 5-fluorourasiili/foolihappo yksinään ei tehonnut, hoidettiin oksaliplatiinin ja 5-fluorourasiilin/foolihapon yhdistelmällä (FOLFOX4, n = 57).

Kliininen teho ja turvallisuus

Kahdessa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa, EFC2962 (ensilinjan hoito) ja EFC4584 (aiemmin muuta hoitoa saaneet potilaat), hoitovaste oli merkitsevästi parempi ja elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) / aika ennen taudin etenemistä (TTP) oli pitempi kuin annettaessa pelkkää 5-fluorourasiilia/foolihappoa. EFC4584-tutkimuksessa (aiemmalle hoidolle resistentit potilaat) ero kokonaiselinaikan (OS) mediaanissa oksaliplatiiniyhdistelmän ja 5-fluorourasiiliin (5-FU) / foolihapon (FA) välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Hoitovasteen vertailu FOLFOX4:n ja LV5FU2:n välillä

Hoitovaste (%) (95 % CI)	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatiini
Riippumaton radiologinen arviointi ITT-analyysi			ainoana lääkkeenä
Ensilinjan hoito EFC2962 Vasteen arviointi joka 8. viikko	22 (16–27) p-arvo = 0,0001	49 (42–46)	NA*
Aiemmin muuta hoitoa saaneet potilaat EFC4584 (CPT-11 + 5FU/FA ei tehonnut) Vasteen arviointi joka 6. viikko	0,7 (0,0–2,7) p-arvo < 0,0001	11,1 (7,6–15,5)	1,1 (0,2–3,2)
Aiemmin muuta hoitoa saaneet potilaat EFC2964 (5-FU/FA ei tehonnut) Vasteen arviointi joka 12. viikko	NA*	23 (13–36)	NA*

NA: Ei sovellettavissa

Mediaanielinaika ilman taudin etenemistä (PFS) / Mediaaniaika taudin etenemiseen (TTP)

FOLFOX4:n ja LV5FU2:n vertailu

Mediaani PFS/TTP, kuukautta (95 % CI) ITT-analyysi ja riippumaton radiologinen tutkimus	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatiini ainoana lääkkeenä
Ensilinjan hoito EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5–6,5) Log-rank p-arvo = 0,0003	8,2 (7,2–8,8)	NA*

Aiemmin muuta hoitoa saaneet potilaat EFC4584 (TTP) (CPT-11 + 5FU/FA ei tehonnut)	2,6 (1,8–2,9)	5,3 (4,7–6,1)	2,1 (1,6–2,7)
	Log-rank p-arvo < 0,0001		
Aiemmin muuta hoitoa saaneet potilaat EFC2964 (5-FU/FA ei tehonnut)	NA*	5,1 (3,1–5,7)	NA*

NA: Ei sovellettavissa

Kokonaiselinajan (OS) mediaani: FOLFOX4:n ja LV5FU2:n vertailu

OS mediaani, kuukautta (95 % CI) ITT-analyysi	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatiini ainoana lääkkeenä
Ensilinjan hoito EFC2962	14,7 (13,0–18,2)	16,2 (14,7–18,2)	NA*
	Log-rank p-arvo = 0,12		
Aiemmin muuta hoitoa saaneet potilaat EFC4584 (CPT-11 + 5FU/FA ei tehonnut)	8,8 (7,3–9,3)	9,9 (9,1–10,5)	8,1 (7,2–8,7)
	Log-rank p-arvo = 0,09		
Aiemmin muuta hoitoa saaneet potilaat EFC2964 (5-FU/FA ei tehonnut)	NA*	10,8 (9,3–12,8)	NA*

NA: Ei sovellettavissa

Aiemmin muuta hoitoa saaneilla potilailla (EFC4584), joilla oli oireita lähtötilanteessa, sairauteen liittyneet oireet lievittyivät merkittävästi suuremmalla osalla oksaliplatiini/5-fluorourasiili/foolihappo-yhdistelmää saaneista potilaista (27,7 %) kuin pelkkää 5-fluorourasiili/foolihappoa saaneista (14,6 %, $p = 0,0033$).

Potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet hoitoa (EFC2962), ei havaittu tilastollista eroa kahden hoitoryhmän välillä missään elämänlaadun mittarissa. Elämänlaatua mittaavat piste-arvot olivat kuitenkin yleensä parempia vertailuhaarassa yleisen terveydentilan ja kivun mittauksissa ja huonompia oksaliplatiinihaarassa pahoinvoinnin ja oksentelun vuoksi.

Liitännäishoitoa koskevassa faasin III MOSAIC-vertailututkimuksessa (EFC3313) 2246 potilasta (899:llä aste II/Dukes B2 ja 1347:llä aste III/Dukes C) sai paksusuolisyövän primaarikasvaimen poiston jälkeen täydentävänä hoitona satunnaistetusti joko pelkkää 5-FU/FA-hoitoa (LV5FU2) tai oksaliplatiinin ja 5-FU/FA:n yhdistelmää (FOLFOX4).

Kolmen vuoden tauditon elossaolo-osuus (ITT-analyysi)* EFC3313-tutkimuksen koko populaatiossa

Hoitohaara	LV5FU2	FOLFOX4
Tauditon elossaolo-osuus (%) (95 % CI)	73,3 (70,6–75,9)	78,7 (76,2–81,1)
Vaarasuhde (95 % CI)	0,76 (0,64–0,89)	
Ositettu log rank -testi	$p = 0,0008$	

* seuranta-ajan mediaani 44,2 kuukautta (kaikkia potilaita seurattiin vähintään 3 vuotta).

Tutkimus osoitti, että 3 vuoden tauditon elossaolo-osuus oli merkitsevästi suurempi oksaliplatiinin ja 5-FU/FA:n yhdistelmää (FOLFOX4) kuin pelkkää 5-FU/FA-hoitoa (LV5FU2) saaneessa ryhmässä.

Kolmen vuoden tauditon elossaolo-osuus (ITT-analyysi)* EFC3313-tutkimuksessa taudin levinneisyysasteen mukaan

Levinneisyysaste	Aste II (Dukes B2)		Aste III Dukes C	
Hoitohaara	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
3 vuoden tauditon elossaolo-osuus (%) (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)
Vaarasuhde (95 % CI)	0,79 (0,57–1,09)		0,75 (0,62–0,90)	
Log rank -testi	p = 0,151		p = 0,002	

* seuranta-ajan mediaani 44,2 kuukautta (kaikkia potilaita seurattiin vähintään 3 vuotta).

Kokonaiselinaika (ITT-analyysi)

Kolmen vuoden elossaolo-osuus oli MOSAIC-tutkimuksen primaarinen päätetapahtuma, ja elossaolo-osuuden analysointiajankohtana FOLFOX4-haaran potilaista 85,1 % ja LV5FU2-haaran potilaista 83,8 % oli vielä elossa. Tämän perusteella kuolemanvaara pieneni kokonaisuudessaan 10 % enemmän FOLFOX4-haarassa, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (vaarasuhde = 0,90). Asteen II (Dukes B2) tautia sairastaneessa alaryhmässä vastaavat luvut olivat 92,2 % (FOLFOX4) ja 92,4 % (LV5FU2) (vaarasuhde = 1,01) ja asteen III (Dukes C) tautia sairastaneessa alaryhmässä 80,4 % ja 78,1 % (vaarasuhde = 0,87).

Oksaliplatiinin käyttöä yksinään pediatrien potilaiden hoitoon arvioitiin kahdessa vaiheen I (69 potilasta) ja kahdessa vaiheen II (166 potilasta) tutkimuksessa, joissa hoidettiin yhteensä 235 pediatriella potilaalla (iältään 7 kuukaudesta 22-vuotiaisiin) olleita kiinteitä kasvaimia. Pediatrialle potilaille yksinään annetun oksaliplatiinin tehoa ei ole varmistettu. Kumpikin vaiheen II tutkimus keskeytettiin, koska kasvaimessa ei todettu vastetta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Yksittäisten aktiivisten yhdisteiden farmakokinetiikkaa ei ole määritetty. Ultrasuodatuksella erotettavan platinan, eli kaikkien sitoutumattomien aktiivisten ja inaktiivisten platinayhdisteiden seoksen, farmakokinetiikka, kun oksaliplatiinia annetaan kahden tunnin infuusiona 130 mg/m² joka kolmas viikko 1–5 hoitojakson ajan ja kun oksaliplatiinia annetaan 85 mg/m² joka toinen viikko 1–3 hoitojakson ajan, käy ilmi seuraavasta taulukosta:

Yhteenveto arvioiduista platinan farmakokineettisistä parametreista ultrasuodatteesta, kun oksaliplatiinia annetaan toistuvina annoksina 85 mg/m² joka toinen viikko tai 130 mg/m² joka kolmas viikko

Annos	C _{max} µg/ml	AUC ₀₋₄₈ µg*h/ml	AUC µg *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

AUC₀₋₄₈- ja C_{max}-arvojen keskiarvot määritettiin kolmantena (85 mg/m²) tai viidentenä (130 mg/m²) hoitojaksona.

AUC-, V_{ss}-, Cl- ja Cl_{R0-48}-arvojen keskiarvot määritettiin ensimmäisenä hoitojaksona.

C_{end}-, C_{max}-, AUC-, AUC₀₋₄₈-, V_{ss} ja Cl arvot määritettiin tilamalleista riippumattomalla analyysillä.

t_{1/2α}-, t_{1/2β} ja t_{1/2γ} määritettiin tilamallianalyysillä (hoitojaksot 1–3 yhdistettyinä).

Jakautuminen

Kahden tunnin infuusion päättyessä 15 % annetusta platinasta on systeemissä verenkierrossa ja loppuosa 85 % jakautuu nopeasti kudoksiin tai poistuu virtsaan. Palautumaton sitoutuminen punasoluihin ja plasmaan johtaa siihen, että puoliintumisaika näissä kudoksissa on lähellä punasolujen ja seerumin albumiinin luonnollista vaihduntaa. Kumuloitumista ei havaittu plasman ultrasuodatteessa, kun annostus oli 85 mg/m² joka toinen viikko tai 130 mg/m² joka kolmas viikko, ja vakaa tila plasmassa saavutettiin ensimmäisen hoitojakson aikana. Yksilöiden väliset ja yksilön sisäiset vaihtelut ovat yleensä vähäisiä.

Biotransformaatio

In vitro biotransformaation katsotaan perustuvan ei-entsymaattiseen hajoamiseen, eikä ole havaittavissa viitteitä diaminosykloheksaanirenkaan (DACH-renkaan) sytokromi P450 -välitteisestä metaboliasta.

Potilaiden elimistössä oksaliplatiinin biotransformaatio on tehokasta, eikä plasman ultrasuodatteessa ollut havaittavissa muuttumatonta lääkeainetta 2 tunnin infuusion päättyessä. Systeemisestä verenkierrosta on tunnistettu myöhempinä ajankohtina useita sytotoksisia hajoamistuotteita, muun muassa monokloori-, dikloori- ja divesi-DACH-platinayhdisteitä, ja lukuisia inaktiivisia konjugaatteja.

Eliminaatio

Platina erittyy suurimmaksi osaksi virtsaan ja poistuu pääasiassa 48 tunnin kuluessa annosta.

Päivään 5 mennessä noin 54 % kokonaisannoksesta oli erittynyt virtsaan ja < 3 % ulosteeseen.

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta elimistössä olevan oksaliplatiinin määrään tutkittiin eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Oksaliplatiinia annettiin verrokkiryhmälle, jossa tutkittavien munuaisten toiminta oli normaali (ClCr > 80 ml/min, n = 12), samoin kuin lievää (ClCr = 50–80 ml/min, n = 13) ja keskivaikeaa (ClCr = 30–49 ml/min, n = 11) munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annoksina 85 mg/m², ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (ClCr < 30 ml/min, n = 5) sairastaville potilaille annoksina 65 mg/m².

Altistuksen mediaani oli verrokkiryhmässä 9 hoitosykliä, lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 4 hoitosykliä, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 6 hoitosykliä ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 3 hoitosykliä. Hoitosyklin 1 farmakokineettiset tiedot saatiin 11 verrokista sekä 13 lievää munuaisten vajaatoimintaa, 10 keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ja 4 vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavasta potilaasta.

Plasman platinaultrafiltraatin (PUF) AUC-arvo ja AUC/annos-arvo suurenivat, ja kokonaispuhdistuma, munuaispuhdistuma sekä vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}) pienenevät munuaisten vajaatoiminnan pahentuessa, etenkin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavassa (pienessä) potilasryhmässä: munuaisten toiminnan ja munuaisten normaalin toiminnan välisen vertailun perusteella arvioitujen AUC/annos-suhteiden keskiarvon piste-estimaatti (90 %:n luottamusväli) oli lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille 1,36 (1,08, 1,71), keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille 2,34 (1,82, 3,01) ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille 4,81 (3,49, 6,64).

Oksaliplatiinin eliminaatio korreloi merkittävästi kreatiniinipuhdistuman kanssa. Plasman platinaultrafiltraatin kokonaispuhdistuma oli lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 0,74 (0,59, 0,92), keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 0,43 (0,33, 0,55) ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 0,21 (0,15, 0,29). Vakaan tilan

jakautumistilavuus (Vss) oli lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 0,52 (0,41, 0,65), keskivaikkea munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 0,73 (0,59, 0,91) ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 0,27 (0,20, 0,36). Plasman platinaulttrafiltraatin kokonaispuhdistuma elimistöstä väheni siten lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 26 %, keskivaikkea munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 57 % ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 79 % verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Plasman platinaulttrafiltraatin munuaispuhdistuma väheni lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 30 %, keskivaikkea munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 65 % ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 84 % verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Plasman platinaulttrafiltraatin beetapuoliintumisaika piteni munuaisten vajaatoiminnan pahentuessa lähinnä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ryhmässä.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita oli vähän, mutta nämä tiedot ovat huolenaihe vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden suhteen, ja ne on otettava huomioon, kun oksaliplatiinia määrätään munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisten lajien (hiiret, rotat, koirat ja/tai apinat) kohdekudokset, joita seurattiin kerta-annoksilla ja toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa, olivat luuydin, ruoansulatuselimistö, munuainen, kivekset, hermosto ja sydän. Eläimillä havaitut kohdekudoksiin kohdistuneet toksiset vaikutukset vastasivat ihmisten syöpäsairauksien hoidossa käytettävien muiden platinapohjaisten lääkkeiden ja DNA:ta vaurioittavien, sytotoksisten, lääkkeiden vastaavia vaikutuksia, sydämeen kohdistuneita vaikutuksia lukuun ottamatta. Sydänvaikutuksia havaittiin vain koirilla, ja niitä olivat elektrofysiologiset häiriöt, joihin liittyi kuolemaan johtanut kammiovärinä. Sydäntoksisuutta pidetään koirille ominaisena, ei pelkästään sen vuoksi, että sitä havaittiin vain koirilla, vaan myös siksi, että ihmiset sietivät hyvin samoja annoksia, jotka aiheuttivat koirille (150 mg/m^2) kuolemaan johtaneita toksisia sydänvaikutuksia. Rottien sensorisissa hermosoluissa tehdyt prekliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että oksaliplatiinista johtuvat akuutit neurosensoriset oireet voivat liittyä jänniteriippuvaisiin Na^+ -kanaviin.

Oksaliplatiini oli mutageeninen ja klastogeeninen nisäkkäiden testijärjestelmissä, ja se aiheutti alkioon ja sikiöön kohdistuvia toksisia vaikutuksia rotilla. Oksaliplatiinia pidetään todennäköisesti karsinogeenisena, vaikka karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi
Viinihappo
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6. Oksaliplatiinia voidaan antaa samanaikaisesti foolihapon kanssa käyttäen Y-liitintä.

- ÄLÄ sekoita emäksisten lääkevalmisteiden tai liuosten kanssa, etenkin 5-fluorourasiiliin (5-FU), trometamolia apuaineena sisältävien foolihappovalmisteiden (FA) tai muiden lääkevalmisteiden kanssa.

trometamolisuolojen kanssa. Emäksiset lääkevalmisteet tai liuokset heikentävät oksaliplatiinin säilyvyyttä (ks. kohta 6.6).

- ÄLÄ laimenna oksaliplatiinia suolaliuoksella äläkä muilla kloridi-ioneja (myöskään kalsium-, kalium- tai natriumkloridia) sisältävillä liuoksilla.
- ÄLÄ käytä alumiinia sisältäviä injektiovälineitä.
- ÄLÄ sekoita muiden lääkevalmisteiden kanssa samassa infuusiopussissa tai -letkussa (ks. kohdasta 6.6 ohjeet samanaikaisesta annostelusta foolihapon kanssa).

6.3 Kestoaika

Lääkevalmiste myyntipakkauksessa: 18 kuukautta

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

Laimennettuna 5 % glukoosiliuoksella kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:ssa ja 6 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta infuusioliuos tulisi käyttää heti.

Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja normaalisti ne saavat olla enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, paitsi jos laimentaminen on tapahtunut valvotusti ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Lääkevalmiste myyntipakkauksessa: Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteiden säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1 injektiopullo, joka sisältää 10 ml konsentraattia (tyypin I kirkas lasinen injektiopullo, jossa voi olla Onco-Tain-suojus) ja jossa on elastomeeritulppa ja repäisykorkki.

1 injektiopullo, joka sisältää 20 ml konsentraattia (tyypin I kirkas lasinen injektiopullo, jossa voi olla Onco-Tain-suojus) ja jossa on elastomeeritulppa ja repäisykorkki.

1 injektiopullo, joka sisältää 40 ml konsentraattia (tyypin I kirkas lasinen injektiopullo, jossa voi olla Onco-Tain-suojus) ja jossa on elastomeeritulppa ja repäisykorkki.

Pakkauskoko: pakkauksessa 1 injektiopullo. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Oksaliplatiiniliuosten, kuten muidenkin mahdollisesti toksisten valmisteiden, käsittelyssä ja käyttöön valmistamisessa on noudatettava varovaisuutta.

Käsittelyohjeet

Tätä sytotoksista ainetta käsittelevän terveydenhoitohenkilöstön on noudatettava kaikkia mahdollisia varotoimia, jotta voidaan taata käsittelijän ja hänen ympäristönsä turvallisuus.

Injisoitavia sytotoksisia liuoksia valmistavien henkilöiden on oltava koulutettuja erikoistuneita ammattilaisia, jotka tuntevat käytettävät lääkevalmisteet, ja valmistuksen on tapahduttava olosuhteissa, jotka takaavat lääkevalmisteen integriteetin sekä ympäristön ja erityisesti lääkevalmistetta käsittelevän henkilökunnan turvallisuuden sairaalan ohjeiden mukaisesti. Tämä edellyttää tähän käyttöön varattua valmistusaluetta. Alueella ei saa tupakoida, syödä eikä juoda.

Henkilökunnalla on oltava asianmukaiset käsittelyyn sopivat varusteet: erityisesti pitkähihaiset suojatakit, kasvosuojukset, päähineet, suojalasit, steriilit kertakäyttöiset suojakäsineet, suojaliinat työskentelyalueelle ja säiliöt ja keräyspussit jätteelle.

Eritteitä ja oksennusta on käsiteltävä varoen.

Raskaana olevia naisia on varoitettava, ettei heidän pitäisi käsitellä sytotoksisia aineita.

Kaikkien rikkoutuneiden säilytysastioiden käsittelyssä on noudatettava samoja varotoimenpiteitä ja niitä on pidettävä saastuneena jätteenä. Saastunut jäte on poltettava asianmukaisissa merkityissä kovissa säiliöissä. Ks. alla oleva kappale ”Hävittäminen”.

Jos oksaliplatiinikonsentraattia tai -infuusioliuosta joutuu iholle, pese heti huolellisesti vedellä.

Jos oksaliplatiinikonsentraattia tai -infuusioliuosta joutuu limakalvoille, pese heti huolellisesti vedellä.

Antotapaa koskevat erityiset varotoimet

- ÄLÄ käytä alumiinia sisältäviä injektiovälineitä.
- ÄLÄ anna laimentamatonta valmistetta.
- Vain 5 % glukoosiliuosta saa käyttää laimentamiseen. ÄLÄ laimenna infuusiota varten natriumkloridia tai klorideja sisältävillä liuoksilla.
- ÄLÄ sekoita muiden lääkevalmisteiden kanssa samassa infuusiopussissa äläkä anna samanaikaisesti saman infuusiioletkun kautta.
- ÄLÄ sekoita emäksisten lääkevalmisteiden tai liuosten kanssa, etenkin 5-fluorourasiiliin, trometamolia apuaineena sisältävien foolihappovalmisteiden tai muiden lääkevalmisteiden trometamolisuolojen kanssa. Emäksiset lääkevalmisteet tai liuokset heikentävät oksaliplatiinin säilyvyyttä.

Käyttö foolihapon (kalsiumfolinaattina tai dinatriumfolinaattina) kanssa

Oksaliplatiini 85 mg/m² annetaan infuusiona laskimoon 250–500 millilitrassa 5 % glukoosiliuosta (50 mg/ml) samanaikaisesti 5 % glukoosiliuksella (50 mg/ml) laimennetun foolihappoinfuusion kanssa 2–6 tunnin aikana aivan infuusiokohdan viereen sijoitetun Y-liittimen kautta.

Näitä kahta lääkevalmistetta ei saa sekoittaa samassa infuusiopussissa. Foolihappo ei saa sisältää trometamolia apuaineena ja sen saa laimentaa vain isotonisella 5 % glukoosiliuksella (50 mg/ml), ei koskaan emäksisillä liuoksilla eikä natriumkloridia tai klorideja sisältävillä liuoksilla.

Käyttö 5-fluorourasiilin kanssa

Oksaliplatiini on annettava aina ennen fluoropyrimidiinejä eli 5-fluorourasiilia (5-FU). Kun oksaliplatiini on annettu, huuhtelee linja ja anna sitten 5-fluorourasiili (5-FU).

Lisätietoja oksaliplatiinin kanssa annettavista lääkevalmisteista saat asianomaisen valmistajan valmisteyhteenvedoista.

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Tarkasta silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkkaita liuoksia, joissa ei ole hiukkasia, saa käyttää. Lääkevalmiste on kertakäyttöinen. Käyttämättä jäänyt konsentraatti on hävitettävä.

Laimentaminen infuusiota varten

Vedä tarvittava määrä konsentraattia injektiopullosta (-pulloista) ja laimenna se 250–500 ml:lla 5 % glukoosiliuosta (50 mg/ml) siten, että oksaliplatiinipitoisuus on 0,2–0,7 mg/ml. Oksaliplatiinin fysikaalis-kemiallinen säilyvyys on osoitettu pitoisuusalueelle 0,2–1,3 mg/ml.

Anna infuusiona laskimoon.

Laimennettuna 5 % glukoosiliuksella kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:ssa ja 6 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmis infuusioliuos tulisi käyttää heti.

Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja normaalisti ne saavat olla enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, paitsi jos laimentaminen on tapahtunut valvotusti ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Tarkasta silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkkaita liuoksia, joissa ei ole hiukkasia, saa käyttää.

Lääkevalmiste on kertakäyttöinen. Käyttämättä jäänyt infuusioliuos on hävitettävä.

ÄLÄ KOSKAAN käytä natriumkloridia tai klorideja sisältäviä liuoksia laimentamiseen.

Oxaliplatin-infuusioliuksen yhteensopivuus on testattu tavanomaisten PVC:tä sisältävien antovälineiden kanssa.

Infuusio

Oksaliplatiinin antaminen ei edellytä nesteytystä etukäteen.

Oksaliplatiini, joka on laimennettu 250–500 millilitraan 5 % glukoosiliuosta (50 mg/ml) siten, että vähimmäispitoisuus on 0,2 mg/ml, **on annettava** infuusiona joko perifeeriseen laskimoon tai keskuslaskimoon 2–6 tunnin aikana. Kun oksaliplatiini annetaan 5-fluorourasiilin (5- FU) kanssa, oksaliplatiini-infuusio on annettava ennen 5-fluorourasiilia (5- FU).

Hävittäminen

Jäljelle jäänyt lääkevalmiste ja kaikki laimentamiseen ja annosteluun käytetyt välineet on hävitettävä sytotoksisten aineiden hävittämisessä noudatettavien sairaalan normaalien menettelytapojen ja vaarallisten jätteiden hävittämistä koskevien paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer PFE Finland Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

22648

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.12.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.6.2017