

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Oxaliplatin-Teva 5 mg/ml, infusioonilahuse kontsentratsioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahuse kontsentratsioon sisaldab 5 mg oksaliplatiini.
4 ml infusioonilahuse kontsentratsioon sisaldab 20 mg oksaliplatiini.
10 ml infusioonilahuse kontsentratsioon sisaldab 50 mg oksaliplatiini.
20 ml infusioonilahuse kontsentratsioon sisaldab 100 mg oksaliplatiini.
40 ml infusioonilahuse kontsentratsioon sisaldab 200 mg oksaliplatiini.

INN. *Oxaliplatinum*

Teadaolevat toimet omav aine: laktoosmonohüdraat

1 ml infusioonilahuse kontsentratsioon sisaldab 45 mg laktoosmonohüdraati.
4 ml infusioonilahuse kontsentratsioon sisaldab 180 mg laktoosmonohüdraati.
10 ml infusioonilahuse kontsentratsioon sisaldab 450 mg laktoosmonohüdraati.
20 ml infusioonilahuse kontsentratsioon sisaldab 900 mg laktoosmonohüdraati.
40 ml infusioonilahuse kontsentratsioon sisaldab 1800 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentratsioon.
Selge, värvitu või peaaegu värvitu lahus.
pH: 4,0...6,0
Osmolaarsus: 0,200 osmol/kg

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Oxaliplatiin kombinatsioonis 5-fluorouratsiili (5-FU) ja foliinhappega (FA) on näidustatud:

- III (Dukes'i C) staadiumi käärsoolevähi adjuvantravis pärast primaarse tuumori täielikku eemaldamist.
- Metastaatilise kolorektaalvähi ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

AINULT TÄISKASVANUTELE

Oxaliplatiini soovitatav annus adjuvantravis on 85 mg/m² veenisiseselt manustatuna, korratuna iga kahe nädala tagant 12 tsükliks (6 kuu jooksul).

Oxaliplatiini soovitatav annus metastaatilise kolorektaalvähi ravis on 85 mg/m² veenisiseselt, korratuna iga 2 nädala järel kuni haiguse progressioonini või mittevastuvõetava toksilisuseni.

Manustatav annus tuleb kohandada vastavalt patsiendi taluvusele (vt lõik 4.4).

Oksaliplatiini peab alati manustama enne fluoropürimidiine - st 5-fluorouratsiili.

Oksaliplatiini manustatakse 2...6-tunniste veenisest infusioonidena, lahustatuna 250...500 ml 5% glükoosilahuses, et saavutada oksaliplatiini kontsentratsioon 0,2 mg/ml kuni 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml on kliinilises praktikas kõrgeim kontsentratsioon oksaliplatiini annuse 85 mg/m² saavutamiseks.

Oksaliplatiini on peamiselt kasutatud pideva infusioonina kombinatsioonis 5-fluorouratsiilil põhinevate ravimitega. Kahenädalase ravitsükli jooksul on kasutatud 5-fluorouratsiili kombinatsioone, kombineerides boolus- ja pidevat infusiooni.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Oksaliplatiini ei tohi manustada raske neerukahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel on oksaliplatiini soovitatav annus 85 mg/m² (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

I faasi uuringus, kuhu kaasati ka maksakahjustuse erinevate astmetega patsiendid, olid maksa ja sapiteede kahjustuste esinemissagedus ja raskus seotud haiguse progresseerumisega ja kõrvalekalletega maksafunktsioonide laboratoorsetes näitajates enne ravi. Ravimi kliinilise arendamise ajal ei kohandatud annuseid patsientidel, kellel esines kõrvalekaldeid maksafunktsiooni näitajates.

Eakad

Raske toksilisuse tõusu ei täheldatud, kui üle 65-aastastel patsientidel kasutati oksaliplatiini üksikravimina või kombinatsioonis 5-fluorouratsiiliga. Seega ei ole eakatel patsientidel spetsiifiline annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Puudub oksaliplatiini asjakohane kasutus lastel. Oksaliplatiini kui ainsa toimeaine efektiivsus soliidtuumoriga laste populatsioonis ei ole tõestatud (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Oksaliplatiini manustatakse veenisese infusioonina. Oksaliplatiini manustamine ei nõua hüperhüdratsiooni.

Pärast valmistamist tuleb oksaliplatiin, lahjendatuna 250...500 ml 5% glükoosilahuses, saavutamaks kontsentratsiooni, mis ei oleks väiksem kui 0,2 mg/ml, infundeerida tsentraalse või perifeerse kateetri kaudu veeni 2...6 tunni jooksul. Oksaliplatiini infusioon peab alati eelnema 5-fluorouratsiili manustamisele.

Ekstrasatsioon korral tuleb manustamine otsekohe lõpetada.

Kasutamishüvend

Enne kasutamist tuleb oksaliplatiin lahjendada. Infusioonilahuse kontsentraadi lahjendamiseks tohib kasutada ainult 5% glükoosilahust (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

- Varasem teadaolev ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Imetamine.

- Müelosupressioon enne esimese ravikuuri algust, mida näitab neutrofiilide arv $< 2 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$.
- Perifeerne sensoorne neuropaatia koos funktsioonihäirega enne esimest ravikuuri.
- Raske neerufunktsiooni häire (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) (vt lõik 5.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Oksaliplatiini tuleb kasutada vaid spetsialiseerunud onkoloogiaosakondades ning seda tohib manustada vaid kogenud onkoloogi järelevalve all.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes ning kohandada annuseid vastavalt toksilisusele (vt lõik 5.2).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Patsientidele, kellel on varem esinenud allergiline reaktsioon teistele platinat sisaldavatele ravimitele, tuleb tagada eriline järelevalve. Anafülaksia avaldumisel tuleb infusioon otsekohe katkestada ning alustada sobivat sümptomaatilist ravi. Sellistele patsientidele on oksaliplatiini uuesti kasutamine vastunäidustatud. Kõigi platinatühenditega on teatatud ristuvatest reaktsioonidest, mis mõnikord on olnud fataalsed.

Ekstrasatsiooni korral peab infusiooni otsekohe peatama ning rakendama tavapärasest lokaalset sümptomaatilist ravi.

Neuroloogilised sümptomid

Patsienti tuleb hoolikalt jälgida oksaliplatiini neurotoksilisuse suhtes, eriti kui oksaliplatiini manustatakse koos teiste neurotoksiliste ravimpreparaatidega. Enne iga manustamist ning perioodiliselt pärast ravikuuri tuleb patsiendile teha neuroloogiline läbivaatus.

Patsientide puhul, kellel 2-tunnise infusiooni ajal või tundide jooksul pärast seda tekib äge larüngofarüingeaalne düsesteesia (vt lõik 4.8), peab järgmine oksaliplatiini manustamine kestma 6 tundi.

Perifeerne neuropaatia

Kui tekivad neuroloogilised sümptomid (paresteesia, düsesteesia), peab oksaliplatiini annust kohandama järgnevalt, vastavalt nende sümptomite kestusele ja raskusastmele:

- Kui sümptomid kestavad kauem kui seitse päeva ning on häirivad, peab oksaliplatiini järgnevat annust vähendama 85 mg/m^2 -lt 65 mg/m^2 -ni (metastaatilise vähi raviskeem) või 75 mg/m^2 -ni (adjuvantravi).
- Kui paresteesia ilma funktsioonihäireta püsib järgmise tsüklini, peab oksaliplatiini järgmist annust vähendama 85 mg/m^2 -lt 65 mg/m^2 -ni (metastaatilise vähi raviskeem) või 75 mg/m^2 -ni (adjuvantravi).
- Kui paresteesia koos funktsionaalse häirega püsib järgmise tsüklini, peab oksaliplatiinravi katkestama.
- Kui need sümptomid paranevad pärast oksaliplatiinravi lõppu, võib kaaluda ravi taasalustamist.

Patsiente tuleb teavitada võimalikust perifeerse sensoorse neuropaatia sümptomite püsijäämisest ka pärast ravi lõppu. Lokaalne mõõdukas paresteesia või funktsionaalsust häiriv paresteesia võib püsida kuni 3 aastat pärast adjuvantravi lõppu.

Pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (PPLS)

Patsientidel, kes on saanud oksaliplatiini osana kombineeritud keemiaravist, on teatatud pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroomi (PPLS ehk teise nimega PRES, *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*) juhtudest. PPLS on harvaesinev pöörduv kiiresti arenev neuroloogiline seisund, mis võib hõlmata krampe, hüpertensiooni, peavalu, segasust, pimedust ja teisi nägemis- ning

neuroloogilisi häireid (vt lõik 4.8). PPLS diagnoos kinnitatakse ajuskaneeringu, eelistatult MRI (magnetresonantsuuring) abil.

Ilveldus, oksendamine, kõhulahtisus, dehüdratsioon ja hematoloogilised muutused

Toksiline toime seedetraktile, mille ilmingud on ilveldus ja oksendamine, nõuab profülaktilise ja/või terapeutilise antiemeetilise ravi kasutamist (vt lõik 4.8).

Oksaliplatiini kombinatsioon 5-fluorouratsiiliga võib põhjustada rasket kõhulahtisust/oksendamist ning nendest tulenevat dehüdratsiooni, paralüütilist iileust, sooleobstruktsiooni, hüpokaleemiat, metaboolset atsidoosi ja neerukahjustust.

Seoses oksaliplatiinraviga on teatatud soole isheemia juhtudest, sh surmaga lõppenud juhud. Soole isheemia korral tuleb ravi oksaliplatiiniga lõpetada ning rakendada sobivaid meetmeid (vt lõik 4.8).

Hematoloogilise toksilisuse ilmnemisel (neutrofiile $< 1,5 \times 10^9/l$ või trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$) tuleb järgmine ravitsükkel edasi lükata, kuni hematoloogilised väärtused on taas lubatud tasemel. Enne ravi algust ja enne iga järgnevat kuuri tuleb teostada täielik vereanalüüs koos valgete vererakkude eristusega. Müelosupressiivne toime võib lisanduda kaasneva keemiaravi kõrvaltoimetele. Raske ja püsiva müelosupressiooniga patsientidel on suur risk infektsioosete tüsistuste tekkeks.

Oksaliplatiiniga ravitud patsientidel on teatatud sepsisest, neutropeenilisest sepsisest ja septilisest šokist, sh surmaga lõppenud juhud (vt lõik 4.8). Mis tahes sellise sündmuse esinemisel tuleb oksaliplatiinravi lõpetada.

Patsiente peab teavitama oksaliplatiini ja 5-fluorouratsiili kombinatsiooni manustamise järgsest kõhulahtisuse/oksendamise, mukosiidi/stomatiidi ja neutropeenia tekke riskist, et nad teaksid kiiresti ühendust võtta oma raviarstiga saamaks vajalikku ravi.

Kui tekib mukosiit/stomatiit koos neutropeeniaga või ilma, tuleb järgmine ravikuur edasi lükata, kuni mukosiit/stomatiit on taandunud 1. raskusastmeni või veelgi madalamaks ja/või neutrofiilide arv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Oksaliplatiini kombineerimisel 5-fluorouratsiiliga (koos foliinhappega või ilma) kehtivad 5-fluorouratsiili toksilisusega seotud annuste kohandamisskeemid.

Kui tekivad WHO standardite järgi 4. astme kõhulahtisus, 3. kuni 4. astme neutropeenia (neutrofiile $< 1,0 \times 10^9/l$), febriilne neutropeenia (teadmata põhjusega palavik ilma kliiniliselt või mikrobioloogiliselt dokumenteeritud infektsioonita, neutrofiilide absoluutarvuga $< 1,0 \times 10^9/l$, kehatemperatuur ühekordselt $> 38,3^\circ\text{C}$ või püsivalt $\geq 38^\circ\text{C}$ rohkem kui ühe tunni jooksul) või 3. kuni 4. astme trombotsütopeenia (trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$), tuleb oksaliplatiini annust vähendada 85 mg/m^2 -lt 65 mg/m^2 -ni (metastaatilise vähi raviskeem) või 75 mg/m^2 -ni (adjuvantravi), lisaks on vajalik vähendada 5-fluorouratsiili annust.

Kopsusümptomid

Ebaselge etioloogiaga respiratoorsete sümptomite puhul, nagu mitteproduktiivne köha, düspnoe, räginald või radioloogiliselt diagnoositavad infiltraadid kopsudes, tuleb oksaliplatiinravi katkestada, kuni uuringute abil on välistatud interstitsiaalne kopsuhaigus (vt lõik 4.8).

Verehäired

Hemolüütilis-ureemiline sündroom (HUS) on eluohtlik kõrvaltoime (esinemissagedus teadmata). Oksaliplatiini manustamine tuleb lõpetada mis tahes esimeste nähtude tekkimisel, mis viitavad mikroangiopaatilisele hemolüütilisele aneemiale, nagu kiiresti langev hemoglobiinisisaldus koos samaaegse trombotsütopeenia, seerumi bilirubiini-, kreatiniini-, vere lämmastikuurea või LDH taseme tõusuga. Neerupuudulikkus ei pruugi olla ravi lõpetamisel pöörduv ning vajalik võib olla dialüüs. Oksaliplatiinraviga seoses on teatatud dissemineeritud intravaskulaarsest koagulatsioonist (DIK), sh surmaga lõppenud juhtudest. DIK esinemisel tuleb ravi oksaliplatiiniga lõpetada ja rakendada sobivat ravi (vt lõik 4.8). Ettevaatust tuleb rakendada patsientide puhul, kellel on seisundeid, mis on seotud DIK tekkega, nagu infektsioonid, sepsis jne.

QT-intervalli pikenemine

QT-intervalli pikenemine võib põhjustada suurenenud riski ventrikulaarsete arütmiate, kaasa arvatud *Torsade de Pointes*'i tekkeks, mis võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). QT-intervalli tuleb hoolikalt jälgida regulaarsete vahemike järel nii enne kui ka pärast oksaliplatiini manustamist. Ettevaatust tuleb rakendada patsientide puhul, kellel on anamneesis kalduvus QT-intervalli pikenemisele, kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli ning kellel esineb elektrolüütide häireid, nagu hüpokaleemia, hüpokaltseemia või hüpomagneseemia. QT-intervalli pikenemisel tuleb oksaliplatiinravi peatada (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Rabdomüolüüs

Oksaliplatiiniga ravitud patsientidel on teatatud rabdomüolüüsist, sh surmaga lõppenud juhtudest. Juhul kui patsiendil tekivad lihaste valulikkus ja turse kombinatsioonis nõrkuse, palaviku või tumenenud uriiniga, tuleb ravi oksaliplatiiniga katkestada. Rabdomüolüüsi diagnoosi kinnitumisel tuleb rakendada sobivaid meetmeid. Rabdomüolüüsiga seostatavate ravimpreparaatide manustamisel samaaegselt oksaliplatiiniga on soovitatav ettevaatus (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Seedetrakti haavand/seedetrakti haavandi verejooks ja perforatsioon

Ravi oksaliplatiiniga võib põhjustada seedetrakti haavandeid ning nende võimalikke tüsistusi, nagu seedetrakti verejooks ja perforatsioon, mis võivad lõppeda surmaga. Seedetrakti haavandi korral tuleb ravi oksaliplatiiniga lõpetada ning rakendada sobivaid meetmeid (vt lõik 4.8).

Toimed maksale

Kui esineb kõrvalekaldeid maksafunktsiooni näitajates või portaalhüpertensiooni, mis ei ole selgelt tingitud maksa metastaasidest, tuleb kaaluda ravimist tingitud, väga harva esinevate maksa vaskulaarsete häirete võimalust.

Rasedus

Ravimi kasutamise kohta rasedatel vt lõik 4.6.

Fertiilsus

Oksaliplatiini prekliinilistes uuringutes täheldati genotoksilisi toimeid. Seetõttu on oksaliplatiiniga ravi saavatel meespatsientidel soovitatav mitte eostada last ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu ning uurida võimalusi sperma konserveerimiseks enne ravi alustamist, sest oksaliplatiinil võib olla viljakust kahjustav mõju, mis võib olla pöördumatu.

Naised ei tohi rasestuda ravi ajal oksaliplatiiniga ja peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6).

Kui oksaliplatiini manustamiseks kasutatakse intraperitoneaalset teed (näidustusele mittevastav manustamistee), on võimalik peritoneaalhemorraagia.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Patsientidel, kes on vahetult enne 5-fluorouratsiili manustamist saanud 85 mg/m² oksaliplatiini, ei ole täheldatud 5-fluorouratsiili toimete tugevnemist.

In vitro ei põhjusta oksaliplatiini märkimisväärset väljatõrjumist sidemest plasmaproteiinidega järgmised ained: erütromütsiin, salitsülaadid, granisetron, paklitaksel ja naatriumvalproaat.

Oksaliplatiinravi kasutamisel koos teiste ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, on soovitatav ettevaatus. Selliste ravimikombinatsioonide kasutamisel tuleb QT-intervalli hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Oksaliplatiinravi kasutamisel samaaegselt teiste ravimitega, mis teadaolevalt võivad põhjustada rabdomüolüüsi, on soovitatav ettevaatus (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Seni ei ole saadaval andmeid oksaliplatiini kasutamise ohutuse kohta rasedatel. Loomkatsetes leiti reproduktsioonitoksilisust. Seega ei ole oksaliplatiini soovitatav kasutada raseduse ajal ning fertiilses eas naistel, kes ei kasuta kontratseptsioonimeetodeid.

Oksaliplatiini kasutamist võib kaaluda alles pärast seda, kui patsienti on riskidest lootele piisavalt teavitatud ja patsient on raviga nõus.

Naised peavad kasutama sobivat rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

Imetamine

Ravimi eritumist rinnapiima ei ole uuritud. Oksaliplatiinravi ajal on imetamine vastunäidustatud.

Fertiilsus

Oksaliplatiinil võib olla fertiilsust kahjustav mõju (vt lõik 4.4).

Oksaliplatiini potentsiaalsete genotoksiliste toimete tõttu tuleb ravi ajal ja naistel 4 kuu jooksul, meestel 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu kasutada sobivaid rasestumisvastaseid meetodeid.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ravi oksaliplatiiniga põhjustab siiski suurenenud riski peeringluse, iivelduse ja oksendamise ning muude neuroloogiliste sümptomite tekkeks, mis häirivad kõnnakut ja tasakaalu; see võib avaldada kerget kuni mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele.

Patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet võivad kahjustada nägemishäired, eriti ajutine nägemise kaotus (mis on pöörduv pärast ravi lõpetamist). Seetõttu tuleb patsiente hoiatada selliste võimalike toimete suhtes, mis mõjutavad nende autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad oksaliplatiini ja 5-fluorouratsiili/foliinhappe (5-FU/FA) kombinatsioonravi kõrvaltoimed olid gastrointestinaalsed (kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine ja mukosiit), hematoloogilised (neutropeenia, trombotsütopeenia) ja neuroloogilised (äge ja kumulatiivsest annusest sõltuv perifeerne sensoorne neuropaatia). Need kõrvaltoimed esinesid üldiselt kõige sagedamini ja olid kõige raskemad oksaliplatiini ja 5-fluorouratsiili/foliinhappe (5-FU/FA) kombineerimisel, võrrelduna 5-fluorouratsiili/foliinhappe (5-FU/FA) monoteeraapiaga.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool olevas tabelis on toodud täheldatud esinemissagedused, mis on saadud metastaatilise vähi raviskeemi ja adjuvantravi kliinilistest uuringutest (millesse oli vastavalt kaasatud 416 ja 1108 patsienti oksaliplatiini + 5-fluorouratsiili/foliinhappe (5-FU/FA) raviskeemides) ja turuletulekujärgsetest kogemustest.

Tabelis kasutatavad esinemissagedused on määratletud järgmise konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Täpsemad üksikasjad on toodud tabeli järel.

| MedDRA organsüsteemi klassid | Väga sage | Sage | Aeg-ajalt | Harv |
|---|---|--|-------------------------------|---|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | - Infektsioon | - Riniit - Ülemiste hingamisteede infektsioon - Neutropeeniline sepsis+ | - Sepsis+ | |
| Vere ja lümfisüsteemi häired* | - Aneemia - Neutropeenia - Trombotsütopeenia - Leukopeenia - Lümfopeenia | - Febriline neutropeenia | | - Immuunallergiline trombotsütopeenia - Hemolüütiline aneemia |
| Immuunsüsteemi häired* | - Allergia/ allergiline reaktsioon++ | | | |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | - Anoreksia - Hüperglükeemia - Hüpokaleemia - Hüpernatreemia | - Dehüdratsioon - Hüpokaltseemia | - Metaboolne atsidoos | |
| Psühhiaatrilised häired | | - Depressioon - Unetus | - Närvilisus | |
| Närvisüsteemi häired* | - Perifeerne sensoorne neuropaatia - Tundlikkushäired - Düsgeusia - Peavalu | - Pearinglus - Motoorne neuriit - Meningism | | - Düsartria - Pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (PPLS või PRES) (vt lõik 4.4) |
| Silma kahjustused | | - Konjunktiviit - Nägemishäired | | - Mõõduv nägemisteravuse vähenemine - Nägemisvälja häired - Optiline neuriit - Mõõduv nägemiskaotus, mis on pöörduv pärast ravi lõpetamist |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | | | - Ototoksilisus | - Kurtus |
| Vaskulaarsed häired | | - Verejooks - Õhetus - Süvaveenide tromboos - Hüpertensioon | | |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | - Düspnoe - Köha - Ninaverejooks | - Luksumine - Kopsuemboolia | | - Interstitsiaalne kopsuhaigus, mõnikord fataalne - Kopsufibroos** |
| Seedetrakti häired* | - Iiveldus - Kõhulahtisus - Oksendamine - Stomatiit/mukosiit - Kõhuvalu - Kõhukinnisus | - Düspepsia - Gastrosofageaalne refluks - Gastrointestinaalne verejooks - Pärasoole verejooks | - Iileus - Soolte ummistus | - Koliit, sh <i>Clostridium difficile</i> kõhulahtisus - Pankreatiit |

| MedDRA organsüsteemi klassid | Väga sage | Sage | Aeg-ajalt | Harv |
|--|--|---|-----------|------|
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | - Nahakahjustus - Alopeetsia | - Naha irdumine (nt labakäe & -jala sündroom) - Erütematoosne lööve - Lööve - Hüperhidroos - Kүүnte kahjustus | | |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused | - Seljavalu | - Liigesevalu - Luuvalu | | |
| Neerude ja kuseteede häired | | - Hematuuria - Düsuuria - Urineerimissageduse muutused | | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | - Väsimus - Palavik+++ - Jõuetus - Valu - Süstekoha reaktsioon++++ | | | |
| Uuringud | - Maksaensüümide aktiivsuse tõus - Alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus veres - Bilirubiini sisalduse suurenemine veres - Laktaatdehüdrogenaasi (LDH) sisalduse suurenemine veres - Kehakaalu suurenemine (adjuvantravis) | - Kreatiini taseme tõus veres - Kehakaalu langus (metastaatilise vähi ravis) | | |

* Vt üksikasjalik lõik allpool.

** Vt lõik 4.4.

+ Sealhulgas surmaga lõppenud juhud.

++ Väga sage: allergia/allergilised reaktsioonid, mis tekivad peamiselt infusiooni ajal, lõppedes mõnikord surmaga. Sagedased allergilised reaktsioonid on muuhulgas nahalööve, eriti urtikaaria, konjunktiviit ja riniit. Sagedased anafülaktilised või anafülaktoidsed reaktsioonid on muuhulgas bronhospasm, angioödem, hüpotensioon, valutunne rindkeres ja anafülaktiline šokk). Oksaliplatiiniga seoses on teatatud ka hilisest ülitundlikkusreaktsioonist tunde või isegi päevi pärast infusiooni.

+++ Väga sageli palavik, värinad (treemor), kas infektsiooni tõttu (koos febrilise neutropeeniaga või ilma) või võimaliku immunoloogilise mehhanismi tõttu.

++++ Süstekoha reaktsioonidena on teatatud paiksest valust, punetusest, tursed ja tromboosist. Ka ekstravasatsiooni tunnuseks võib olla paikne valu ja põletik, mis võivad olla tugevad ja viia tüsistusteni, sh nekroosini, eriti kui oksaliplatiini on infundeeritud läbi perifeerse veeni (vt lõik 4.4).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vere ja lümfisüsteemi häired

Esinemissagedus patsientide järgi (%), staadiumite järgi

| Oksaliplatiin 85 mg/m ² ja 5-FU/FA iga 2 nädala järel | Metastaatilise vähi ravi | | | Adjuvantravi | | |
|--|--------------------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|-------------|
| | Kõik staadiumid | 3. staadium | 4. staadium | Kõik staadiumid | 3. staadium | 4. staadium |
| Aneemia | 82,2 | 3 | < 1 | 75,6 | 0,7 | 0,1 |
| Neutropeenia | 71,4 | 28 | 14 | 78,9 | 28,8 | 12,3 |
| Trombotsütopeenia | 71,6 | 4 | < 1 | 77,4 | 1,5 | 0,2 |
| Febriilne neutropeenia | 5,0 | 3,6 | 1,4 | 0,7 | 0,7 | 0,0 |

Harv (> 1/10 000 kuni < 1/1000)

Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon (DIK), sh surmaga lõppenud juhud (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgne kogemus, esinemissagedus teadmata

Hemolüütilis-ureemiline sündroom.

Autoimmuunne pantsütopeenia.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Esinemissagedus patsientide järgi (%)

| Oksaliplatiin 85 mg/m ² ja 5-FU/FA iga 2 nädala järel | Metastaatilise vähi ravi | Adjuvantravi |
|---|--------------------------|-----------------|
| | Kõik staadiumid | Kõik staadiumid |
| Sepsis (<i>sh sepsis ja neutropeeniline sepsis</i>) | 1,5 | 1,7 |

Turuletulekujärgne kogemus, esinemissagedus teadmata

Septiline šokk, sh surmaga lõppenud juhud.

Immuunsüsteemi häired

Allergiliste reaktsioonide esinemissagedus patsientide järgi (%), staadiumite järgi

| Oksaliplatiin 85 mg/m ² ja 5-FU/FA iga 2 nädala järel | Metastaatilise vähi ravi | | | Adjuvantravi | | |
|--|--------------------------|-------------|-------------|--------------------|-------------|-------------|
| | Kõik staadiumid | 3. staadium | 4. staadium | Kõik staadiumid | 3. staadium | 4. staadium |
| Allergiline reaktsioon/allergia | 9,1 | 1 | < 1 | 10,3 | 2,3 | 0,6 |

Närvisüsteemi häired

Oksaliplatiini annust piirav toksilisus on neuroloogiline. Sii kuulub sensoorne perifeerne neuropaatia, millele on iseloomulik jäsemete düsesteesia ja/või paresteesia koos krampidega või ilma, mis sageli vallandub kokkupuutel külmaga. Need sümptomid esinevad kuni 95%-l ravitud patsientidest. Ravitsükli vahelisel ajal need sümptomid tavaliselt vähenevad, kuid nende kestus pikeneb iga järgneva tsükliga.

Sõltuvalt sümptomite kestusest on valu ja/või funktsionaalse häire teke annuse kohandamise või isegi ravi katkestamise näidustuseks (vt lõik 4.4).

See funktsionaalne häire hõlmab peenmotoorika häireid ning on võimalik sensoorse neuropaatia tagajärg. Risk püsivate sümptomite tekkeks kumulatiivse annuse 850 mg/m² (10 ravitsükli) puhul on ligikaudu 10% ning kumulatiivse annuse 1020 mg/m² (12 ravitsükli) puhul 20%.

Neuroloogilised nähud ja sümptomid vähenevad või kaovad ravi lõpetamisel enamikul juhtudest täielikult. 6 kuud pärast käärsoolevähi adjuvantravi lõppu ei olnud 87%-l patsientidest enam ühtki sümptomit või olid sümptomid kerged. Kuni 3-aastase jälgimisperioodi järel oli ligikaudu 3%-l patsientidest kas mõõduka intensiivsusega püsivaid lokaalseid paresteesiaid (2,3%) või funktsionaalseid häireid tekitavaid paresteesiaid (0,5%).

Teatatud on ägedatest neurosensorsetest ilmingutest (vt lõik 5.3). Need tekivad paari tunni jooksul alates manustamisest ning tekivad sageli kokkupuutel külmaga. Need esinevad harilikult mööduva paresteesia, düsesteesia ja hüpoesteesia. Ägedat farüngo-larüngaalse düsesteesia sündroomi esineb 1...2% patsientidest ning seda iseloomustavad düsfaagia või düspnoe/lämbumistunde aistingud ilma objektiivsete respiratoorse distressi nähtudeta (ei esine tsüanoosi ega hüpoksiat) või larüngo- või bronhospasm (ei esine striidorit ega vilisevat hingamist). Kuigi sellistel juhtudel on manustatud antihistamiinikume ja bronhodilataatoreid, kaovad sümptomid kiiresti ka ilma ravita. Selle sündroomi esinemissagedust aitab vähendada infusioonijärgne pikendamise (vt lõik 4.4). Mõnikord on täheldatud ka teisi sümptomeid, sh lõualihase spasm/lihaste spasm/tahtmatud lihaskontraktsioonid/lihaste tõmblemine/müokloonus, koordineerimishäired/ebanormaalne kõnnak/ataksia/tasakaaluhäired, pigistus-/surve-/ebamugavustunne/valu kurgus või rinnus. Lisaks võib seoses eespool mainitud sündmustega või ka sõltumatult esineda koljunärvi funktsiooni häireid, nt ptoos, diploopia,

afoonia/düsfoonia/hääle kähedus, mõnikord kirjeldatud häälepaelte halvatusena, ebanormaalse keeletundlikkuse või düsartria, mõnikord kirjeldatud afaasiana, kolmiknärv neuralgia/näovalu/silmavalu, nägemisteravuse langus, nägemisvälja häired.

Oksaliplatiinravi ajal on neuroloogilistest sümptomitest täheldatud veel näiteks düsartriat, kõõlusreflekside kadumist ja Lhermitte'i sümptomi teket. Üksikjuhtudel on täheldatud nägemisnärv neuriiti.

Turuletulekujärgne kogemus, esinemissagedus teadmata
Krambid.

Südame häired

Turuletulekujärgne kogemus, esinemissagedus teadmata
QT-intervalli pikenedamine, mis võib viia ventrikulaarsete arütmiate, kaasa arvatud *Torsade de Pointes*'i tekkeni, mis võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Turuletulekujärgne kogemus, esinemissagedus teadmata
Larüngospasm.

Seedetrakti häired

| Oksaliplatiin 85 mg/m ² ja 5-FU/FA iga 2 nädala järel | Esinemissagedus patsiendi järgi (%), staadiumite järgi | | | | | |
|--|--|-------------|-------------|--------------------|-------------|-------------|
| | Metastaatilise vähi ravi | | | Adjuvantravi | | |
| | Kõik staadiumid | 3. staadium | 4. staadium | Kõik staadiumid | 3. staadium | 4. staadium |
| Iiveldus | 69,9 | 8 | < 1 | 73,7 | 4,8 | 0,3 |
| Kõhulahtisus | 60,8 | 9 | 2 | 56,3 | 8,3 | 2,5 |
| Oksendamise | 49,0 | 6 | 1 | 47,2 | 5,3 | 0,5 |
| Mukosiit/stomatiit | 39,9 | 4 | <1 | 42,1 | 2,8 | 0,1 |

Näidustatud on profülaktika ja ravi tugeva antiemeetikuga.

Dehüdratsiooni, paralüütilise iileuse, soolte ummistuse, hüpokaleemia, metaboolse atsidoosi ja neerukahjustuse põhjuseks võib olla tugev kõhulahtisus/oksendamine, eriti oksaliplatiini kombineerimisel 5-fluorouratsiiliga (5-FU) (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgne kogemus, esinemissagedus teadmata
Soole isheemia, sh surmaga lõppenud juhud (vt lõik 4.4).
Seedetrakti haavand ja perforatsioon, mis võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv (< 1/10 000)
Maksa sinusoidaalne obstruktsiooni sündroom ehk veno-oklusiivne maksahaigus või sellise maksakahjustuse patoloogiline avaldumine, sh pelioosne hepatiit, sõlmeline regeneratiivne hüperplaasia, perisinusoidaalne fibroos. Kliinilisteks väljunditeks võivad olla portaalhüpertensioon ja/või transaminaaside aktiivsuse tõus.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Turuletulekujärgne kogemus, esinemissagedus teadmata
Rabdomüolüüs, sh surmaga lõppenud juhud (vt lõik 4.4).

Neerude ja kuseteede häired

Väga harv (< 1/10 000)

Äge tubulaarne nekroos, äge interstitsiaalne nefriit ja äge neerupuudulikkus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Turuletulekujärgne kogemus, esinemissagedus teadmata

Ülitundlikkusvaskuliit.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Oksaliplatiini jaoks spetsiifiline antidoot puudub. Üleannustamise korral võib oodata kõrvaltoimete tugevnemist.

Ravi

Alustada tuleb hematoloogiliste parameetrite seiret ning sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvajavastased ained, plaatinaühendid.

ATC-kood: L01XA03

Toimemehhanism

Oksaliplatiin on kasvajavastane toimeaine, mis kuulub uude plaatinal põhinevate ühendite klassi, milles plaatina-aatom on ühendatud 1,2-diaminotsükloheksaani (DACH) ja oksalaadigrupiga.

Oksaliplatiin on üksik enantiomeer, Cis-[oksalaato(trans-l-1,2-DACH)plaatina].

Oksaliplatiinil on nii laia spektriga *in vitro* tsütotoksilisus kui ka *in vivo* kasvajavastane aktiivsus mitmete kasvajate mudelsüsteemidel, sh inimese kolorektaalvähi mudelis. Oksaliplatiinil näidatakse nii *in vitro* kui ka *in vivo* aktiivsust mitmetel tsisplatiin-resistentsetel mudelitel.

Kombinatsioonis 5-fluorouratsiiliga on leitud sünergistlikku tsütotoksilisust nii *in vitro* kui *in vivo*.

Oksaliplatiini toimemehhanismi kohta tehtud uuringud, mis ei ole veel lõpuni lahti seletatud, on näidanud, et oksaliplatiini biotransformatsioonist tulenevad vee-derivaadid toimivad DNA-sse, moodustades nii ahelatevahelisi kui ka ahelatesiseseid ristühendusi, mille tulemuseks on DNA sünteesihäire, mis viib tsütotoksilise ja kasvajatevastase toimeni.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Metastaatilist kolorektaalvähki põdevatel patsientidel on oksaliplatiini (85 mg/m² korratuna iga kahe nädala tagant) ja 5-fluorouratsiili/foliinhappe (5-FU/FA) kombinatsiooni efektiivsust näidatud kolmes kliinilises uuringus:

- Esmase ravitsükli käigus viidi läbi 2-suunaline III faasi võrdlusuuring EFC2962, milles 420 patsienti randomiseeriti järgmistesse gruppidesse: 5-FU/FA üksi (LV5FU2, N=210) või oksaliplatiini kombinatsioon 5-FU/FA-ga (FOLFOX4, N=210).
- Eelnevalt ravitud patsientide puhul teostati kolmesuunaline III faasi võrdlusuuring EFC4584, milles 821 patsienti, kes ei reageerinud ravile irinotekaani (CPT-11) + 5-FU/FA kombinatsiooniga, randomiseeriti järgmistesse gruppidesse: 5-FU/FA üksi (LV5FU2, N=275), oksaliplatiin üksi (N=275) või oksaliplatiin kombineerituna 5-FU/FA-ga (FOLFOX4, N=271).
- Viimasesse, kontrollimata II faasi uuringusse EFC2964 võeti patsiendid, kes ei allunud 5-FU/FA monoterapiale (LV5FU2) ning keda nüüd raviti oksaliplatiini ja 5-FU/FA kombinatsiooniga (FOLFOX4, N=57).

Kaks randomiseeritud kliinilist uuringut, EFC2962 esmase ravi kohta ja EFC4584eelnevalt ravitud patsientide kohta, näitasid märkimisväärselt suuremat ravivastust ning pikemat haiguse progressioonivaba elulemust (*progression free survival*, PFS) ja pikemat aega haiguse progresseerumiseni (*time to progression*, TTP) kui monoterapiat 5-FU/FA-ga (LV5FU2). Uuringus EFC4584, milles uuriti eelnevalt ravitud ravile raskesti allunud patsiente, ei paranenud üldine elulemus (*overall survival*, OS) oksaliplatiini ja 5FU/FA kombinatsioonravi korral võrreldes 5-FU/FA (FOLFOX4) monoterapiaga statistiliselt olulisel määral.

Ravivastuse võrdlus oksaliplatiini + 5-FU/FA (FOLFOX4) ja 5-FU/FA monoterapiat (LV5FU2) puhul

| Ravivastuse määr, % (95% CI) sõltumatu radioloogilise ülevaatus ITT analüüs | 5-FU/FA (LV5FU2) | oksaliplatiin + 5-FU/FA (FOLFOX4) | Oksaliplatiini monoterapiat |
|--|---------------------|---|--------------------------------|
| Esmane ravi EFC2962 Ravivastuse hindamine iga 8 nädala järel | 22 (16...27) | 49 (42...46) | NA* |
| | P väärtus = 0,0001 | | |
| Eelnevalt ravitud patsiendid EFC4584 (resistentsed irinotekaani + 5-FU/FA kombinatsioonile) Ravivastuse hindamine iga 6 nädala järel | 0,7 (0,0...2,7) | 11,1 (7,6...15,5) | 1,1 (0,2...3,2) |
| | P väärtus < 0,0001 | | |
| Eelnevalt ravitud patsiendid EFC2964 (resistentsed 5-FU/FA-le) Ravivastuse hindamine iga 12 nädala järel | NA* | 23 (13...36) | NA* |

CI Usaldusintervall ITT Kavatsus ravida
5FU 5-fluorouratsiil *NA Ei kohaldata
FA Foliinhape

Mediaanne progressioonivaba elulemus (PFS)/mediaanne aeg progresseerumiseni (TTP) oksaliplatiin + 5-FU/FA (FOLFOX4) vs 5-FU/FA monoterapiat (LV5FU2)

| Mediaanne PFS/TTP, kuudes (95% CI) sõltumatu radioloogilise ülevaatus ITT-analüüs | 5-FU/FA (LV5FU2) | oksaliplatiin + 5-FU/FA (FOLFOX4) | Oksaliplatiini monoterapiat |
|--|-----------------------------|---|--------------------------------|
| Esmane ravi EFC2962 (PFS) | 6,0 (5,5...6,5) | 8,2 (7,2...8,8) | NA* |
| | Log-rank p väärtus = 0,0003 | | |
| Eelnevalt ravitud patsiendid EFC4584 (TTP) (resistentsed irinotekaani + 5-FU/FA kombinatsioonile) | 2,6 (1,8...2,9) | 5,3 (4,7...6,1) | 2,1 (1,6...2,7) |
| | Log-rank p väärtus < 0,0001 | | |
| Eelnevalt ravitud patsiendid EFC2964 (resistentsed 5-FU/FA-le) | NA* | 5,1 (3,1...5,7) | NA* |

CI Usaldusintervall ITT Kavatsus ravida
5FU 5-fluorouratsiil *NA Ei kohaldata
FA Foliinhape

Mediaanne üldine suremus (*overall survival*, OS) oksaliplatiin + 5-FU/FA (FOLFOX4) vs 5-FU/FA monoterapia (LV5FU2) puhul

| Keskmine OS, kuudes (95% CI) ITT-analüüs | 5-FU/FA (LV5FU2) | oksaliplatiin + 5-FU/FA (FOLFOX4) | Oksaliplatiini monoterapia |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Esmane ravi EFC2962 | 14,7 (13,0...18,2) | 16,2 (14,7...18,2) | NA* |
| | <i>Log-rank p</i> väärtus = 0,12 | | |
| Eelnevalt ravitud patsiendid EFC4584 (resistentsed irinotekaani + 5-FU/FA kombinatsioonile) | 8,8 (7,3...9,3) | 9,9 (9,1...10,5) | 8,1 (7,2...8,7) |
| | <i>Log-rank p</i> väärtus = 0,09 | | |
| Eelnevalt ravitud patsiendid EFC2964 (resistentsed 5-FU/FA-le) | NA* | 10,8 (9,3...12,8) | NA* |

CI Usaldusintervall ITT Kavatsus ravida
 5FU 5-fluorouratsiil *NA Ei kohaldata
 FA Foliinhape

Eelnevalt ravitud patsientide puhul (EFC4584), kellel sümptomid esinesid enne ravi algust, täheldati märkimisväärset paranemist haigusega seotud sümptomite osas oksaliplatiini ja 5-FU/FA (FOLFOX4) kombinatsioonravi grupis, võrreldes patsientidega 5-FU/FA monoterapia grupist (LV5FU2) (vastavalt 27,7% ja 14,6%, $p=0,0033$).

Eelnevalt mitteravitud patsientide puhul (EFC2962) ei leitud kahe ravigrupi vahel statistiliselt olulist erinevust elukvaliteedi osas. Elukvaliteedi skoor oli kontrollgrupis üldise tervise ja valu osas siiski üldiselt kõrgem ning oksaliplatiini grupis madalam oksendamise ja iivelduse tõttu.

Adjuvantravi puhul randomiseeriti III faasi MOSAIC-võrdlusuuringus (EFC3313) 2246 patsienti (899 II staadium / Dukes'i B2 ja 1347 III staadium / Dukes'i C) gruppidesse: käärsoolevähi primaarse tuumori täielik reseksioon 5-FU/FA monoterapia foonil (LV5FU2, N=1123 (B2/C = 448/675) või oksaliplatiini ja 5-FU/FA kombinatsioonravi foonil (FOLFOX4, N=1123 (B2/C) = 451/672).

EFC 3313 3-aastane haigusevaba elulemus (ITT-analüüs)* üldpopulatsiooni kohta

| Ravigrupp | 5-FU/FA (LV5FU2) | oksaliplatiin + 5-FU/FA (FOLFOX4) |
|--|-----------------------|-----------------------------------|
| 3-aastane haigusevaba elulemus, % (95% CI) | 73,3 (70,6...75,9) | 78,7 (76,2...81,1) |
| Riskisuhe (95% CI) | 0,76 (0,64...0,89) | |
| Stratifitseeritud <i>log-rank</i> -test | P= 0,0008 | |

* mediaanne järelkontroll kuni 44,2 kuu jooksul (kõiki patsiente jälgiti vähemalt 3 aastat)

Uuring näitas 3 aasta lõikes haigusevaba elulemuse üldist märkimisväärset paranemist oksaliplatiini ja 5-FU/FA kombinatsioonravi puhul (FOLFOX4) võrreldes 5-FU/FA monoterapiaga (LV5FU2).

EFC 3313 3-aastane haigusevaba elulemus (ITT-analüüs)* vastavalt haiguse staadiumile

| Haiguse staadium | II staadium (Dukes'i B2) | | III staadium (Dukes'i C) | |
|--|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| | 5-FU/FA (LV5FU2) | Oksaliplatiin + 5-FU/FA (FOLFOX4) | 5-FU/FA (LV5FU2) | Oksaliplatiin + 5-FU/FA (FOLFOX4) |
| 3-aastane haigusevaba elulemus, % (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) |
| Riskisuhe (95% CI) | 0,79 (0,57...1,09) | | 0,75 (0,62...0,90) | |
| <i>Log rank</i> -test | P=0,151 | | P=0,002 | |

* mediaanne järelkontroll kuni 44,2 kuu jooksul (kõiki patsiente jälgiti vähemalt 3 aastat)

Üldine elulemus (ITT-analüüs)

3-aastase haigusevaba elulemuse analüüsi ajal, mis oli MOSAIC-uuringu esmane lõpp-punkt, oli 85,1% oksaliplatiini + 5-FU/FA (FOLFOX4) grupi patsiente endiselt elus, võrreldes 83,8%-ga 5-FU/FA (LV5FU2) grupist. Üldine suremus vähenes 10% oksaliplatiini + 5-FU/FA (FOLFOX4) kasuks, mis ei olnud statistiliselt oluline (riskisuhe = 0,90). Oksaliplatiini + 5-FU/FA (FOLFOX4) ja 5-FU/FA (LV5FU2) gruppide II staadiumi (Dukes'i B2) grupis olid näitajad vastavalt 92,2% ja 92,4% (riskisuhe = 1,01) ja III staadiumi (Dukes'i C) grupis vastavalt 80,4% ja 78,1% (riskisuhe = 0,87).

Lapsed

Oksaliplatiini ainsa toimeainena hinnati laste vanuserühmas kahes I faasi (69 patsienti) ja kahes II faasi (166 patsienti) uuringus. Kokku raviti 235 soliidtuumoriga last vanuses 7 kuud kuni 22 aastat. Oksaliplatiini kui ainsa toimeaine efektiivsust laste vanuserühmas ei tõestatud. Patsientide kaasamine mõlemasse II faasi uuringusse peatati seoses kasvaja ravivastuse puudumisega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Toimeainete farmakokineetikat ei ole individuaalselt määratud. Oksaliplatiini 2-tunnise infusiooni järgselt annuses 130 mg/m² iga kolme nädala järel 1 kuni 5 tsükli jooksul ja oksaliplatiini infusiooni järgselt annuses 85 mg/m² iga kahe nädala järel 1 kuni 3 tsükli jooksul on ultrafiltrreeritava plaatina farmakokineetika (vastab kõikidele sidumata, aktiivsete ja mitteaktiivsetele plaatinaosakeste segule) järgmine:

Kokkuvõte plaatina farmakokineetiliste parameetrite väärtustest ultrafiltraadi puhul oksaliplatiini korduva manustamise järgselt annuses 85 mg/m² iga kahe nädala järel või 130 mg/m² iga kolme nädala järel

| Annus | 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 | | | | | | | | |
| Keskmine | 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 | | | | | | | | |
| Keskmine | 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 |

Keskmesed AUC₀₋₄₈ ja C_{max} väärtused määrati tsüklis 3 (85 mg/m²) või tsüklis 5 (130 mg/m²).

Keskmesed AUC, V_{ss} ja CL väärtused määrati tsüklis 1.

C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} ja CL väärtused määrati mitte-kompartmentanalüüsi abil.

T_{1/2α}, t_{1/2β}, t_{1/2γ} määrati kompartmentanalüüsi abil (kombineeriti tsüklid 1...3).

2-tunnise infusiooni lõpus on 15% manustatud plaatinast vereringes, ülejäänud 85% jaguneb kiiresti kudesse või eritub uriiniga. See seondub pöördumatult erütrotsüütide ja plasmaga, millest tulenevalt on nende ainete poolväärtusajad võrdsed erütrotsüütide loomuliku eluea ja seerumi albumiini elueaga. Pärast annuste 85 mg/m² iga kahe nädala järel või 130 mg/m² iga kolme nädala järel manustamist ei leitud plasma ultrafiltraadis akumulatsiooni, selles maatriksis saavutati püsiv kontsentratsioon esimese tsükliga. Varieeruvus isikute vahel ja sama isiku puhul on üldiselt madal.

Biotransformatsioon

In vitro biotransformatsioon arvatakse olevat mitteensümaatilise lagunemise tulemus ning puuduvad tõendid diaminotsükloheksaanrõnga (DACH) metabolismist tsütokroom-P450 vahendusel.

Oksaliplatiin läbib patsiendi organismis ulatusliku biotransformatsiooni ning 2-tunnise infusiooni lõpus ei tuvastatud plasma ultrafiltraadis toimeainet muutumatul kujul. Süsteemsest vereringest on hiljem leitud mitmeid tsütotoksilisi biotransformatsiooni produkte, sh monokloro-, dikloro- ja diakvo-DACH plaatinaühendeid koos mitmete inaktiivsete konjugaatidega.

Eritumine

Plaatina eritub peamiselt uriiniga, kliirens toimub põhiliselt 48 tunni jooksul pärast manustamist.

5. päevaks on uriiniga eritunud ligikaudu 54% koguannusest ning < 3% on eritunud roojaga.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju oksaliplatiini jaotumisele uuriti erinevas astmes neerufunktsiooniga patsientidel. Oksaliplatiini manustati annuses 85 mg/m² kontrollrühma normaalse neerufunktsiooniga (CLCr > 80 ml/min, n=12) ja kerge (CLCr = 50...80 ml/min, n=13) ning mõõduka (CLCr = 30...49 ml/min, n=11) neerukahjustusega patsientidele ja annuses 65 mg/m² raske neerukahjustusega (CLCr < 30 ml/min, n=5) patsientidele. Ekspositsiooni mediaanid olid vastavalt 9, 4, 6 ja 3 tsükli ning esimese tsükli farmakokineetika andmed saadi vastavalt 11, 13, 10 ja 4 patsiendilt. Neerukahjustuse suurenemisega kaasnes plasma ultrafiltraadi (PUF) plaatina AUC, AUC/annuse näitajate suurenemine ja üld- ning renaalse CL ja V_{ss} vähenemine, eeskätt (väikesel) patsiendirühmal, kellel oli raske neerukahjustus: AUC/annus hinnanguliste keskmiste suhete punkthinnangud (90% CI) renaalse staatuse järgi võrreldes normaalse neerufunktsiooniga olid kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkusega patsientidel vastavalt 1,36 (1,08; 1,71), 2,34 (1,82; 3,01) ja 4,81 (3,49; 6,64).

Oksaliplatiini eliminatsioon on märkimisväärses korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga. PUF plaatina üld-CL oli kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkusega patsientidel vastavalt 0,74 (0,59; 0,92), 0,43 (0,33; 0,55) ja 0,21 (0,15; 0,29) ning V_{ss} vastavalt 0,52 (0,41; 0,65), 0,73 (0,59; 0,91) ja 0,27 (0,20; 0,36). PUF plaatina organismi kogukliirens oli seetõttu vähenenud vastavalt 26% võrra kerge, 57% võrra mõõduka ning 79% võrra raske neerukahjustuse korral võrreldes normaalse funktsiooniga patsientidega. Neerukahjustusega patsientide PUF plaatina renaalne kliirens oli vähenenud vastavalt 30% võrra kerge, 65% võrra mõõduka ja 84% võrra raske neerukahjustuse korral võrreldes normaalse funktsiooniga patsientidega. PUF plaatina beeta-poolväärtusaeg oli suurenenud ja see suurenemine sõltus neerukahjustuse astmest peamiselt raske neerukahjustuse rühmas. Vaatamata raske neerufunktsiooni häirega patsientide väikesele arvule on need andmed olulised raske neerupuudulikkusega patsientide puhul, seega tuleb sellega arvestada oksaliplatiini määramisel neerukahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistel liikidel (hiired, rotid, koerad ja/või ahvid) olid ühekordsete ja korduvate annuste puhul sihtmärkorganiteks luuüdi, seedetrakt, neerud, munandid, närvisüsteem ja süda. Loomadel uuritud toksilisus sihtorganite suhtes ühtib teiste plaatinat sisaldavate ravimpreparaatide ja DNA-d kahjustavate tsütotoksiliste, inimese vähiravis kasutatavate ravimpreparaatide toksilisusega, v.a toksilisus südamele. Toimet südamele leiti vaid koertel ning nende hulka kuulusid elektrofüsioloogilised häired koos letaalse ventrikulaarse fibrillatsiooniga. Kardiotoksilisust peetakse spetsiifiliseks koertele mitte ainult seetõttu, et seda leiti vaid koertel, vaid ka seetõttu, et inimesele on hästi talutavad ka teised annused, mis avaldavad koertele letaalset kardiotoksilist toimet (150 mg/m²). Prekliinilised uuringud, milles uuriti roti sensoorseid neuroneid näitavad, et oksaliplatiini tekitatud ägedad neurosensoorsed sümptomid võivad olla tingitud toimest voltaaž-tundlikele Na⁺-kanalitele.

Oksaliplatiin osutus imetajate testsüsteemides mutageenseks ja klastogeenseks ning põhjustas rottidel embrüofetaalset toksilisust. Oksaliplatiini peetakse tõenäoliseks kantserogeeniks, ehkki kantserogeensusuuringuid ei ole teostatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat (45 mg/ml)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Lahjendatud ravimit ei tohi kasutada samas infusioonikotis või -voolikus koos teiste ravimitega. Oksaliplatiini võib Y-toru kaudu manustada samaaegselt foliinhappega, järgides lõigus 6.6 toodud kasutamishüvisid.

- MITTE segada aluseliste ravimite või lahustega, eriti 5-fluorouratsiili, abiaina trometamooli sisaldavate foliinhappe preparaatide ja teiste toimeainete trometamoolsooladega. Aluselised ravimid või lahused kahjustavad oksaliplatiini stabiilsust (vt lõik 6.6).
- MITTE lahjendada oksaliplatiini füsioloogilise või muu kloriidioone sisaldava lahusega (sh kaltsium-, kaalium- või naatriumkloriid).
- MITTE kasutada samas infusioonikotis või -voolikus koos teiste ravimipreparaatidega (hüvisid samaaegselt manustamiseks koos foliinhappega vt lõik 6.6).
- MITTE kasutada alumiiniumi sisaldavaid süstimisvahendeid.

6.3 Kõlblikkusaeg

Viaal enne avamist
2 aastat

Kasutamishüvis lahuse stabiilsus

Pärast lahjendamist 5% glükoosilahuses on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C ning 6 tunni jooksul temperatuuril 25°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb infusioonilahus kohe ära kasutada.

Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult. Lahjendatud ravimipreparaadi säilitamistingimused vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 viaal, mis sisaldab 4 ml kontsentrati (I tüüpi selge klaas) ja millel on bromobutüülkummist kork, alumiiniumist kate ja polüpropüleenist murtav kaas.

1 viaal, mis sisaldab 10 ml kontsentrati (I tüüpi selge klaas) ja millel on bromobutüülkummist kork, alumiiniumist kate ja polüpropüleenist murtav kaas.

1 viaal, mis sisaldab 20 ml kontsentrati (I tüüpi selge klaas) ja millel on bromobutüülkummist kork, alumiiniumist kate ja polüpropüleenist murtav kaas.

1 viaal, mis sisaldab 40 ml kontsentrati (I tüüpi selge klaas) ja millel on bromobutüülkummist kork, alumiiniumist kate ja polüpropüleenist murtav kaas.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimipreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Sarnaselt teistele potentsiaalselt toksilistele ainetele tuleb oksaliplatiini lahuse käsitsemisel ja valmistamisel rakendada ettevaatust.

Käsitlemisjuhend

Kindlustamaks ravimikäitleja ja teda ümbritseva keskkonna kaitset, nõuab selle tsütotoksilise aine käitlemine vastavate ettevaatusabinõude rakendamist tervishoiutöötajate poolt.

Tsütotoksiliste ainete süstelahuseid tohivad valmistada vaid vastava koolitusega spetsialistid, kes omavad teadmisi kasutatavate ravimpreparaatide kohta, sellistes tingimustes, mis tagavad ravimpreparaadi puutumatus, keskkonnakaitse ning eelkõige ravimpreparaatidega kokkupuutuva personali kaitse vastavalt haiglaeeskirjadele. See nõuab spetsiaalselt selleks eesmärgiks mõeldud valmistamisala. Selles alas on keelatud suitsetada, süüa või juua.

Personal tuleb varustada vastavate käitlemiseks vajalike vahenditega nagu pikkade käistega kitlid, kaitsemaskid, mütsid, kaitseprillid, steriilsed ühekordselt kasutatavad kindad, tööpiirkonna kaitsekatted, prügi jaoks kogumiskotid ja -konteinerid.

Väljaheidete ja oksega tuleb ümber käia ettevaatusega.

Rasedaid tuleb hoiatada, et nad väldiksid tsütotoksiliste ainetega töötamist.

Iga katkise mahuti käsitsemisel tuleb kasutada samu ettevaatusabinõusid kui saastunud jäätmete korral. Saastunud jäätmed tuleb vastavate siltidega tugevates konteinerites põletada, vt allpoololev lõik "Jäätmekäitus".

Kui oksaliplatiini kontsentraat või infusioonilahus puutub kokku nahaga, peske nahka otsekohe põhjalikult rohke veega.

Kui oksaliplatiini kontsentraat või infusioonilahus puutub kokku limaskestadega, peske neid otsekohe põhjalikult rohke veega.

Manustamise eritingimused

- ÄRGE kasutage alumiiniumi sisaldavaid süstimisvahendeid.
- ÄRGE manustage ilma lahjendamata.
- Lahustina tohib kasutada ainult glükoosi 5% infusioonilahust. ÄRGE kasutage infusiooniks lahjendamisel naatriumkloriidi või kloriidioone sisaldavaid lahuseid.
- ÄRGE segage samas infusioonikotis teiste ravimitega ega manustage samas infusioonivoolikus koos teiste ravimitega.
- ÄRGE segage aluseliste ravimite või lahustega, eriti 5-fluorouratsiili, abiainena trometamooli sisaldavate foliinhappe preparaatide ja teiste toimeainete trometamoolsooladega. Aluselised ravimid või lahused kahjustavad oksaliplatiini stabiilsust.

Juhised kasutamiseks koos foliinhappega (kaltsiumfolinaadi või naatriumfolinaadina)

Oksaliplatiini 85 mg/m² veenisisesel infusiooni annus 250...500 ml 5%-s glükoosilahuses manustatakse koos 5%-s glükoosilahuses lahustatud foliinhappe veenisisesel infusiooniga 2...6 tunni jooksul, kasutades selleks vahetult infusioonikoha ette paigutatud Y-toru.

Neid ravimeid ei tohi panna samasse infusioonikotti. Foliinhape ei tohi sisaldada abiainena trometamooli ja tuleb lahustada kasutades ainult isotoonilisi infusioonilahuseid, nagu 5% glükoosilahus, kuid MITTE KUNAGI aluselise lahuse ega naatriumkloriidi või kloriidioone sisaldava lahusega.

Juhised oksaliplatiini kasutamiseks koos 5-fluorouratsiiliga

Oksaliplatiini peab alati manustama enne fluoropürimidiine - st 5-fluorouratsiil.

Pärast oksaliplatiini manustamist loputage läbi infusiooniliin ja seejärel manustage 5-fluorouratsiil.

Infusioonilahuse kontsentraat

Enne kasutamist kontrollige lahust visuaalselt. Kasutada tohib ainult selgeid lahuseid ilma nähtavate osakesteta.

Ravim on mõeldud vaid ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

Lahjendamine intravenoosseks infusiooniks

Tõmmake vajalik kogus lahust viaali(de)st välja ja lahjendage 250 ml kuni 500 ml 5%

glükoosilahusega, et saavutada oksaliplatiini kontsentratsioon 0,2 kuni 0,7 mg/ml.

Kontsentratsioonide vahemik, milles on määratud oksaliplatiini füsikokeemiline stabiilsus on 0,2 mg/ml kuni 2,0 mg/ml.

Manustage intravenoosse infusioonina.

Pärast lahjendamist 5% glükoosilahuses on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C ning 6 tunni jooksul temperatuuril 25°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmistatud infusioon kohe ära kasutada.

Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Enne kasutamist kontrollige lahust visuaalselt. Kasutada tohib ainult selgeid lahuseid ilma nähtavate osakesteta.

Ravim on mõeldud vaid ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata (vt allpool lõik „Jäätmekäitlus“).

MITTE KUNAGI ärge kasutage lahjendamiseks naatriumkloriidi ega kloriide sisaldavaid lahuseid.

Oksaliplatiini sobivust infusioonilahuseks on kontrollitud, kasutades PVC-d sisaldavaid manustamiskomplekte.

Infusioon

Oksaliplatiini manustamine ei nõua eelnevat hüdreerimist.

Pärast valmistamist tuleb oksaliplatiini, lahjendatuna 250...500 ml 5% glükoosilahuses saavutamaks kontsentratsiooni, mis ei oleks väiksem kui 0,2 mg/ml, infundeerida tsentraalse või perifeerse kateetri kaudu veeni 2...6 tunni jooksul. Kui oksaliplatiini manustatakse koos 5-fluorouratsiiliga, peab oksaliplatiini infusioon alati eelnema 5-fluorouratsiili manustamisele.

Jäätmekäitlus

Ravimpreparaatide jäägid, samuti kõik lahjendamisel ning manustamisel kasutatud materjalid, tuleb hävitada vastavalt haigla standardsetele protseduurireeglitele, mis kehtivad tsütotoksiliste ainete puhul ning mis vastavad kohalikele ohtlike jäätmete käitlust puudutavatele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

553907

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24.08.2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.08.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2018