

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Oksaliplatiin Ebewe 5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 5 mg oksaliplatiini.
10 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 50 mg oksaliplatiini.
20 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 100 mg oksaliplatiini.
30 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 150 mg oksaliplatiini.
40 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 200 mg oksaliplatiini.
50 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 250 mg oksaliplatiini.

INN. *Oxaliplatinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat

Läbipaistev, värvitu vedelik

pH: 4,5...6,5

Osmolaarsus: ligikaudu 8 mOsmol/kg

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Oksaliplatiin 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

Tsütotoksiliste ainete süstelahuseid tohivad valmistada ainult koolitatud spetsialistid, kes omavad teadmisi kasutatava ravimi kohta ja oskavad seda kasutada tingimustes, mis tagavad ravimi terviklikkuse, keskkonnakaitse ning eriti ravimiga kokkupuutuva personali kaitse vastavalt haigla reeglitele. Selleks on vaja spetsiaalselt ravimi valmistamiseks mõeldud piirkonda. Selles alas on keelatud suitsetada, süüa või juua (täpne info vt lõik 6.6).

Annustamine

AINULT TÄISKASVANUTELE

Oksaliplatiini soovitatav annus adjuvantravis on 85 mg/m² intravenoosselt, korratuna iga kahe nädala tagant 12 tsüklit (6 kuu jooksul).

Soovituslik oksaliplatiini annus metastaatilise kolorektaalvähi ravis on 85 mg/m² intravenoosselt, korratuna iga kahe nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni või mittevastuvõetava toksilisuseni.

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

Oksaliplatiini peab alati manustama enne fluoropürimidiine, nt 5-fluorouratsiil (5FU).

Oksaliplatiini manustatakse 2... 6-tunnise intravenoosse infusioonina, lahustatuna 250...500 ml 5% glükoosilahuses, et oksaliplatiini kontsentratsioon oleks vahemikus 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 kasutatud peamiselt kombinatsioonis 5-fluorouratsiili püsiinfusioonil põhinevate raviskeemidega. Kahenädalase ravitsükli korral kasutati 5-fluorouratsiili raviskeeme, milles kombineeriti manustamist booluse ja püsiinfusioonina.

Eripopulatsioonid

- Neerukahjustus

Oksaliplatiini ei tohi manustada raske neerukahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientide ravi võib alustada tavapärase soovitatud annusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

- Maksakahjustus

I faasi uuringus maksakahjustuse erinevate raskusastmega patsientidel olid maksa-sapiteede kahjustused ilmselt seotud progresseeruva haiguse ja ebanormaalse maksafunktsiooni laboratoorsete näitajatega raviselset. Normist erinevate maksafunktsiooni näitajatega patsientidel ei kohandatud annuseid kliinilise uuringu faasis.

- Eakad patsiendid

Toksilisuse tõusu ei täheldatud, kui oksaliplatiini kasutati üksikravimina või kombinatsioonis 5-fluorouratsiiliga üle 65-aastastel patsientidel. Sellest tulenevalt ei ole eakatel patsientidel vaja annust kohandada.

- Lapsed

Oksaliplatiini kasutamiseks lastel puudub vastav näidustus. Oksaliplatiini monoterapia tõhusus soliidtuumorite ravis pediatrilises populatsioonis ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Oksaliplatiini manustatakse intravenoosse infusioonina.

Oksaliplatiini manustamine ei nõua hüperhüdreerimist.

250...500 ml 5% glükoosilahuses lahustatud oksaliplatiini, mille kontsentratsioon ei ole väiksem kui 0,2 mg/ml, tuleb 2...6 tunni jooksul tilgutada veeni tsentraalse või perifeerse kateetri kaudu. Oksaliplatiini infusioon peab alati toimuma enne 5-fluorouratsiili infusiooni.

Ekstrasatsioon korral tuleb infusioon otsekohe lõpetada.

Kasutusjuhend

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

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete 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 kahjustus (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 ja kohandada annust vastavalt toksilisusele (vt lõik 5.2).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Erijärelevalve tuleb tagada patsientidele, kellel on varem esinenud allergianähte teiste plaatinaühendite suhtes. Anafülaktiliste ilmingute korral peab infusiooni otsekohe katkestama ning alustama asjakohast sümptomaatilist ravi. Oksaliplatiini uuesti kasutamine sellistele patsientidele on vastunäidustatud. Kõikide plaatinaühendite puhul on teatatud ristreaktsioonidest, mis mõnikord on lõppenud surmaga.

Ekstrasatsiooni korral tuleb infusioon viivitamatult peatada ning rakendada tavapärasest lokaalset ravi.

Neuroloogilised sümptomid

Oksaliplatiini neurotoksilisust peab hoolikalt jälgima, eriti koosmanustamisel teiste neurotoksiliste ravimitega. Enne igat manustamist ning perioodiliselt pärast seda on vajalik neuroloogiline läbivaatus.

Patsientidel, kellel 2-tunnise infusiooni ajal või mitme tunni jooksul pärast seda ilmneb äge larüngofarüingeaalne düsesteesia (vt lõik 4.8), peab järgnev oksaliplatiini infusiooni manustamine kestma 6 tundi.

Perifeerne neuropaatia

Kui tekivad neuroloogilised sümptomid (paresteesia, düsesteesia), peab oksaliplatiini annust kohandama olemasolevate sümptomite kestuse ja raskusastme järgi järgnevalt:

- kui sümptomid kestavad kauem kui seitse päeva ning on häirivad, 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 ilma funktsioonihäireta kestab järgmise tsükli, 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 kestab järgmise tsükli, peab oksaliplatiiniga ravi katkestama;
- kui need sümptomid leevenevad pärast oksaliplatiiniga ravi katkestamist, võib kaaluda ravi taasalustamist.

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

Pöörduv posterioorne leukoentsefalopaatia sündroom (RPLS)

Oksaliplatiini ja keemiaravi kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroomi juhtudest (*Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*, RPLS, tuntud ka kui PRES, *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*). RPLS on harv, pöörduv,

kiiresti arenev neuroloogiline seisund, millega võivad kaasneda krampid, hüpertensioon, peavalu, segasus, pimedaks jäämine ja teised visuaalsed ning neuroloogilised häired (vt lõik 4.8). RPLS-i diagnoos põhineb aju skanneerimisel, eelistatavalt MRI (*Magnetic Resonance Imaging*, magnetresonantstomograafiline uuring).

Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, dehüdratsioon ja hematoloogilised muutused

Oksaliplatiini toksiline toime seedetraktile, st sümptomid nagu iiveldus ja oksendamine, nõuab profülaktilise ja/või terapeutilise antiemeetilise ravi kasutamist (vt lõik 4.8).

Oksaliplatiini kombinatsioon 5-fluorouratsiiliga (5-FU) võib põhjustada profuusset diarröad ja oksendamist ning nendest tulenevat dehüdratsiooni, paralüütilist iileust, sooleobstruktsiooni, hüpokaleemiat, metaboolset atsidoosi ja neerukahjustust.

Oksaliplatiini raviga on teatatud seedetrakti isheemia, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. Seedetrakti isheemia korral tuleb ravi oksaliplatiiniga lõpetada ja rakendada asjakohaseid meetmeid (vt lõik 4.8).

Kui ilmneb hematoloogiline toksilisus (neutrofiile $<1,5 \times 10^9/l$ või trombotsüüte $<50 \times 10^9/l$), tuleb järgmine ravitsükkel edasi lükata, kuni hematoloogilised väärtused on taas aktsepteeritaval tasemel. Enne ravi algust ja iga järgnevat ravikuuri tuleb teha täisvereanalüüs koos valemiga.

Neil patsientidel, kes saavad samal ajal keemiaravi ka teiste preparaatidega, võivad tekkida aditiivsed müelosupressiivsed toimed. Raske ja püsiva müelosupressiooniga patsientidel on suur risk infektsioosete tüsistuste tekkeks. Oksaliplatiiniga ravitud patsientidel on teatatud sepsisest, neutropeenilisest sepsisest ja septilisest šokist, sealhulgas ka surmaga lõppenud juhtudest (vt lõik 4.8). Kui tekib mis tahes nimetatud seisunditest, tuleb ravi oksaliplatiiniga lõpetada.

Patsiente tuleb piisavalt teavitada oksaliplatiini ja 5-fluorouratsiili (5-FU) kombinatsiooni manustamise järgsest diarröa/oksendamise, mukosiidi/stomatiidi ja neutropeenia tekke riskist, et nad teaksid kiiresti ühendust võtta oma raviarstiga, saamaks vajalikku ravi.

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

Oksaliplatiini kombinatsioonravis 5-fluorouratsiiliga (5-FU) (koos foliinhappega või ilma) kehtivad 5-fluorouratsiili toksilisusega seotud annuste korrigeerimisskeemid.

Kui tekib 4. raskusastme diarröa, 3...4. raskusastme neutropeenia (neutrofiile $<1,0 \times 10^9/l$), febrilne neutropeenia (teadmata põhjustel ja ilma kliinilise mikrobioloogilise infektsioonita palavik, mille korral neutrofiilide absoluutarv $< 1,0 \times 10^9/l$, ühekordne kehatemperatuuri tõus $> 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ või püsiv kehatemperatuur $> 38 \text{ }^\circ\text{C}$ kauem kui tund aega) või 3...4. raskusastme 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 vajalikule 5-fluorouratsiili (5-FU) annuse vähendamisele.

Toime kopsudele

Ebaselge etioloogiaga respiratoorsete sümptomite korral, nt mitteproduktiivne köha, düspnoe, räginald või radioloogiliselt diagnoositavad infiltraadid kopsudes, tuleb ravi oksaliplatiiniga katkestada, kuni uuringute abil on välistatud interstitsiaalne kopsuhaigus või pulmonaalne fibroos (vt lõik 4.8).

Vere häired

Hemolüütilis-ureemiline sündroom (*haemolytic-uraemic syndrome*, HUS) on eluohtlik kõrvaltoime (esinemissagedus teadmata). Mikroangiopaatilisele hemolüütilisele aneemiale viitavate mis tahes esimeste tunnuste ilmnemisel (nagu kiiresti langev hemoglobiinisisaldus koos samaaegse trombotsütopeeniaga, seerumi bilirubiini- ja kreatiniinisalduse, vere jääklämmastiku või LDH sisalduse suurenemine) tuleb ravi oksaliplatiiniga lõpetada. Neerupuudulikkus võib pärast ravi lõpetamist olla püsiv ning patsient võib vajada dialüüsi.

Oksaliplatiini raviga seoses on teatatud dissemineeritud intravaskulaarsest koagulatsioonist (DIK), sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. Kui esineb DIK, tuleb ravi oksaliplatiiniga lõpetada ja rakendada asjakohast ravi (vt lõik 4.8). Ettevaatus on vajalik nendel patsientidel, kellel esinevad DIK-iga seotud häired, näiteks infektsioonid, sepsis jne.

QT intervalli pikenemine

QT intervalli pikenemine võib põhjustada surmaga lõppeda võivate ventrikulaarsete arütmiate suuremat tekkeriski, sealhulgas *torsade de pointes* (vt lõik 4.8). Enne oksaliplatiini manustamist ja pärast seda tuleb regulaarselt hoolikalt jälgida QT intervalli. Ettevaatus on vajalik nendel patsientidel, kellel on anamneesis QT intervalli pikenemine või kellel on eelsoodumus selle tekkeks, kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT intervalli, ja need, kellel on sellised elektrolüütide tasakaaluhäired, nagu hüpokaleemia, hüpokaltseemia või hüpomagneseemia. QT intervalli pikenemise korral tuleb ravi oksaliplatiiniga lõpetada (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Rabdomüolüüs

Oksaliplatiiniga ravitud patsientidel on teatatud rabdomüolüüsist, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. Kui tekivad lihasvalu ja turse koos nõrkuse, palaviku või tumeda värvusega uriiniga, tuleb ravi oksaliplatiiniga lõpetada. Kui rabdomüolüüs saab kinnituse, tuleb rakendada asjakohaseid meetmeid. Ettevaatus on vajalik, kui samal ajal oksaliplatiiniga manustatakse ravimeid, mis on seotud rabdomüolüüsi tekkega (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Seedetrakti haavand/seedetrakti verejooks ja perforatsioon

Ravi oksaliplatiiniga võib põhjustada seedetrakti haavandit ja võimalikke tüsistusi, näiteks seedetrakti verejooksu ja perforatsiooni, mis võivad lõppeda surmaga. Seedetrakti haavandi esinemise korral tuleb ravi oksaliplatiiniga lõpetada ja rakendada asjakohaseid meetmeid (vt lõik 4.8).

Toime maksale

Kui esineb kõrvalekaldeid maksafunktsiooni näitajates või portaalhüpertensiooni, mis ei ole selgelt tingitud maksa metastaasidest, peab arvestama väga harva esineva ravimtekkelise maksa vaskulaarse häirega.

Rasedus

Kasutamise kohta rasedatel vt lõik 4.6.

Fertiilsus

Prekliinilistes uuringutes täheldati oksaliplatiiniga genotoksilist toimet. Sellepärast soovitatakse meespatsientidel mitte eostada lapsi ravi jooksul ega 6 kuud pärast ravi lõpetamist ning küsida nõu sperma konserveerimise osas enne ravi algust, sest oksaliplatiin võib põhjustada viljatust, mis võib olla püsiv.

Naised ei tohi rasestuda ravi ajal oksaliplatiiniga ning peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Kui oksaliplatiini manustatakse intraperitoneaalselt (mitteregistreeritud manustamisviis), võib tekkida kõhukelme verejooks.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

Ettevaatus on vajalik, kui oksaliplatiiniga samal ajal manustatakse ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT intervalli. Selliste ravimitega kombineerimisel tuleb hoolikalt jälgida QT intervalli (vt lõik 4.4). Ettevaatus on vajalik, kui oksaliplatiini manustatakse samal ajal ravimitega, millel on teadaolev seostatus rabdomüolüüsi tekkega (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Seni ei ole saadaval andmeid oksaliplatiini ohutu kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Seetõttu ei ole oksaliplatiin soovitatav raseduse ajal ning fertiilses eas naistele, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast meetodit.

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

Naised peavad ravi ajal ja 4 kuu jooksul pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Imetamine

Eritumist rinnapiima ei ole uuritud. Ravi ajal oksaliplatiiniga on rinnaga toitmine vastunäidustatud.

Fertiilsus

Oksaliplatiinil võib olla kahjulik toime fertiilsusele (vt lõik 4.4).

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid tehtud.

Ravi oksaliplatiiniga võib siiski suurendada peeringluse, iivelduse ja oksendamise riski, samuti muid neuroloogilisi sümptomeid, mis võivad põhjustada kõnnaku ja tasakaalu häireid, võib see mõjutada kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Nägemishäired, eriti ajutine nägemise kaotus (pöörduv pärast ravi lõppu), võivad mõjutada patsiendi võimet juhtida autot ja käsitseda masinaid. Seega tuleb patsiente hoiatada nende nähtude võimalikust mõjust autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad oksaliplatiini ja 5-fluorouratsiili ja foliinhappe (5-FU ja FA) kombinatsioonravi kõrvaltoimed olid olemuselt gastrointestinaalsed (diarröa, iiveldus, oksendamine ja mukosiit), hematoloogilised (neutropeenia, trombotsütopeenia) ja neuroloogilised (äge ja kumulatiivsest annusest sõltuv perifeerne sensoorne neuropaatia).

Üldiselt olid need kõrvaltoimed sagedasemad ja raskemad oksaliplatiini ja 5-FU/FA kombineerimisel, võrreldes 5-FU/FA monoterapiaga.

Kõrvaltoimete loetelu

Esinemissagedused allolevas tabelis on saadud metastaatilise vähi raviskeemi ja adjuvantravi kliinilistest uuringutest (kuhu oli kaasatud 416 ja 1108 patsienti vastavalt oksaliplatiin + 5-FU/FA raviskeemides) ning turuletulekujärgsest kogemusest.

Kõrvaltoimete esinemissagedused selles tabelis on defineeritavad järgmiselt: 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 andmed on toodud tabeli järel.

MedDRA klassifikatsioon	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid*	Infektsioon	Riniit Ülemiste hingamisteede infektsioon Neutropeeniline sepsis+	Sepsis+			
Vere ja lümfisüsteemi häired*	Aneemia Neutropeenia Trombotsütopeenia Leukopeenia Lümfopeenia	Febriilne neutropeenia		Hemolüütiline aneemia Immunoallergiline trombotsütopeenia		Autoimmuunne pantsütopeenia
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 Peavalu Tundlikkuse häired Düsgeusia	Pearinglus Motoorne neuriiit Meningism		Düsartria Pöörduv posterioorne leukoentsefalopaatia sündroom (RPLS, teatakse ka kui PRES)**		
Silma kahjustused		Konjunktiviit Nägemishäired		Ajutine nägemisteravuse halvenemine Nägemisvälja häired Nägemisnärvipõletik Ajutine nägemise kaotus (taastub pärast ravi lõppu)		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Ototoksilisus	Kurtus		
Vaskulaarsed häired		Hemorraagiad Nahaõhetus Süvaveenide tromboos Hüpertensioon				
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe Kõha Epistaksis	Luksumine Kopsuembol		Interstitsiaalne kopsuhaigus, mõnikord fataalne Kopsufibroos**		
Seedetrakti häired*	Kõhulahtisus Iiveldus	Düspepsia Gastro-	Iileus Soole-	Koliit, sh <i>Clostridium</i>		

MedDRA klassifikatsioon	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
	Oksendamine Stomatiit/ mukosiit Kõhuvalu Kõhukinnisus	ösofageaalne refluks Verejooks seedetraktist Verejooks pärakust	obstruktsioon	<i>difficile</i> diarröa Pankreatiit		
Maksa ja sapiteede häired					Maksa sinusoidide obstruktsiooni sündroom (vt allpool)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Naha kahjustused Alopeetsia	Naha eksfoliatsioon (nn käte ja jalgade sündroom) Erütematoosne lööve Lööve Suurenenud higistamine Küünte kahjustused				Ülitundlikkusvaskuliit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu	Artralgia Luuvalu				
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria Düsuuria Urineerimis-sageduse kõrvalekalded				
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik+++ Süstekoha reaktsioon++++ Jõuetus Asteenia Valu					
Uuringud	Alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine veres Bilirubiini-sisalduse suurenemine veres LDH sisalduse suurenemine Maksa-ensüümide aktiivsuse tõus Kehakaalu tõus (adjuvantravi)	Kreatiniini-sisalduse suurenemine Kehakaalu langus (metastaatilise vähi raviskeem)				
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Kukkumine				

* Vt täpsemat teavet allpool olevast lõigust.

- ** Vt lõik 4.4.
- + Sage neutropeeniline sepsis, sealhulgas letaalse lõppega.
- ++ Väga sage allergiad/allergilised reaktsioonid, mis avalduvad peamiselt infusiooni ajal, mõnikord letaalsed. Sageli esinevad allergilised reaktsioonid on nahalööve, eriti urtikaaria, konjunktiviit ja riniit. Sageli esinevad anafülaktilised või anafülaktoidsed reaktsioonid on bronhospasm, angioödem, hüpotensioon, valutunne rinnus ja anafülaktiline šokk. Oksaliplatiiniga seoses on teatatud ka hilisest ülitundlikkusest tunde või isegi päevi pärast infusiooni.
- +++ Väga sage palavik, värinad (treemor), kas infektsioonist (febriilse neutropeeniaga või ilma) või immunoloogiliste mehhanismidega seoses.
- ++++ On teatatud süstekoha reaktsioonidest, sealhulgas lokaalsest valust, punetusest, tursest ja tromboosist. Ka ekstrasvatsioon võib põhjustada lokaalset valu ja põletikku, mis võivad olla rasked ja põhjustada tüsistusi, sh nekroosi, eriti juhul, kui oksaliplatiini on infundeeritud läbi perifeerse veeni (vt lõik 4.4).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vere ja lümfisüsteemi häired

Esinemissagedus patsiendi kohta (%) ja raskusastmete järgi

Oksaliplatiin/5-FU/FA 85 mg/m ² iga 2 nädala tagant	Metastaatilise vähi ravi			Adjuvantravi		
	Kõik raskus- astmed	3. raskus- aste	4. raskus- aste	Kõik raskus- astmed	3. raskus- aste	4. raskus- aste
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), sealhulgas surmaga lõppenud juhud (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgne kogemus, teadmata esinemissagedusega:

Hemolüütilis-ureemiline sündroom
 Autoimmuunne pantsütopeenia
 Pantsütopeenia
 Sekundaarne leukeemia

Infektsioonid ja infestatsioonid

Esinemissagedus patsiendi kohta (%)

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

Turuletulekujärgne kogemus, teadmata esinemissagedusega:

Septiline šokk, sealhulgas letaalse lõppega.

Immuunsüsteemi häired

Allergiliste reaktsioonide esinemissagedus patsiendi kohta (%) ja raskusastmete järgi

Oksaliplatiin/5-FU/FA 85 mg/m ² iga 2 nädala järel	Metastaatilise vähi ravi			Adjuvantravi		
	Kõik raskus- astmed	3. raskus- aste	4. raskus- aste	Kõik raskus- astmed	3. raskus- aste	4. raskus- aste
Allergilised reaktsioonid/allergia	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

Närvisüsteemi häired

Oksaliplatiini annust võib piirata neuroloogiline toksilisus. See tekitab sensoorse perifeerse neuropaatia, millele on iseloomulik jäsemete düsesteesia ja/või paresteesia krampidega või ilma. Neuropaatia vallandajaks on sageli kokkupuude külmaga. Need sümptomid esinevad kuni 95% patsientidest. Sümptomid tavaliselt vähenevad ravitsükli vahelisel ajal ning tugevnevad iga järgneva tsükliga.

Valu ja/või funktsioonihäire teke viitab annuse korrigeerimise või isegi ravi katkestamise vajadusele, sõltuvalt sümptomite kestusest (vt lõik 4.4).

Need funktsioonihäired hõlmavad peenmotoorika häireid ning on tõenäoliselt 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%.

Enamikul juhtudest neuroloogilised sümptomid vähenevad või kaovad ravi lõpetamisel täielikult. 6 kuud pärast käärsoolevähi adjuvantravi ei olnud 87% patsientidest enam ühtegi sümptomit või olid kergekujulised sümptomid. 3 aasta pärast oli ligikaudu 3% patsientidest mõõduka intensiivsusega püsivad lokaalsed paresteesiad (2,3%) või paresteesia, mis võib mõjutada funktsionaalset aktiivsust (0,5%).

Teatatud on ägedatest neurosensoorsetest reaktsioonidest (vt lõik 5.3). Need tekivad paari tunni jooksul alates manustamisest ning on sageli seotud kokkupuutest külmaga. Need esinevad harilikult mööduvate paresteesiatena, düsesteesia ja hüpesteesiana. Ägedat farüngolarüingeaalset düsesteesia sündroomi esineb 1...2% patsientidest ning sellega kaasnevad düsfaagia või düspnoe/lämbumise tunde subjektiivsed aistingud ilma objektiivsete respiratoorse distressi nähtudeta (ei esine tsüanoosi ega hüpoksiat) ning larüngo- või bronhospasmita (ei esine striidorit ega vilistavat hingamist). Kuigi sellistel juhtudel on manustatud antihistamiine ja bronhodilataatoreid, kaovad sümptomid kiiresti ka ilma ravita. Infusioonija pikendamine aitab selle sündroomi esinemissagedust vähendada (vt lõik 4.4). Lisaks on vahel täheldatud ka järgmisi sümptomeid: lõualihase spasm/lihasspasmid/tahtmatud lihaskontraktsioonid/lihaste tõblemine/müokloonus, koordinatsioonihäired/ebanormaalne kõnnak/ataksia/tasakaaluhäired, kitsus-/surumis-/ebamugavus-/valutunne kurgus või rinnus. Sellega seoses või ka sõltumatult võib esineda koljunärvi häireid, sh ptoos, diploopia, afoonia/düsfoonia/hääle kähedus, vahel kirjeldatud häälepaelte halvatusest, ebanormaalne keeletundlikkus või düsartria, vahel kirjeldatud afaasiana, kolmiknärvi neuralgia, näovalu, silmavalu, nägemisteravuse halvenemine, nägemisväljade häired.

Oksaliplatiiniga ravi ajal on teatatud teistest neuroloogilistest sümptomitest, nt düsartiast, süvakõõlusreflekside kadumisest ja Lhermitte'i sümptomist. Harva on teatatud nägemisnärvi neuriidi juhtumitest.

Turuletulekujärgne kogemus, teadmata esinemissagedusega:

Tõmbused.

Isheemilised või hemorraagilised tserebrovaskulaarsed häired.

Südame häired

Turuletulekujärgne kogemus, teadmata esinemissagedusega:

QT intervalli pikenemine, mis võib põhjustada surmaga lõppeda võivate ventrikulaarsete arütmiate teket, sealhulgas *torsade de pointes* (vt lõik 4.4).

Äge koronaarsündroom (sh müokardiinfarkt, koronaarne arteriospasm ja stenokardia patsientidel, keda ravitakse oksaliplatiini ja 5-FU ning bevatsizumabi kombinatsiooniga).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Turuletulekujärgne kogemus, teadmata esinemissagedusega:

Larüingospasm.

Pneumoonia ja bronhopneumoonia, sh letaalse lõppega.

Seedetrakti häired

Esinemissagedus patsiendi kohta (%) ja raskusastmete järgi

Oksaliplatiin/5-FU/FA 85 mg/m² iga 2 nädala järel	Metastaatilise vähi ravi			Adjuvantravi		
	Kõik raskusastmed	3. raskusaste	4. raskusaste	Kõik raskusastmed	3. raskusaste	4. raskusaste
Iiveldus	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Kõhulahtisus	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Oksendamine	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mukosiit/stomatiit	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Näidustatud on profülaktiline ja/või terapeutiline ravi tugevatoimeliste antiemeetikumidega. Oksaliplatiini kombinatsioon 5-fluorouratsiiliga (5-FU) võib põhjustada profuusset diarröad ja oksendamist ning nendest tulenevat dehüdratsiooni, paralüütilist iileust, sooleobstruktsiooni, hüpokaleemiat, metaboolset atsidoosi ja neerukahjustust (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgne kogemus, teadmata esinemissagedusega:

Seedetrakti isheemia, sealhulgas surmaga lõppenud juhud (vt lõik 4.4).

Seedetrakti haavand ja perforatsioon, mis võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Ösofagiit.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv (< 1/10 000): maksa sinusoidide obstruktsiooni sündroom ehk maksa venooklusiivne haigus või sellise maksakahjustusega seotud patoloogilised ilmingud, sh maksa pelioos, nodulaarne regeneratiivne hüperplaasia ja perisinusoidaalne fibroos. Kliiniliste ilmingutena võib esineda portaalhüpertensiooni ja/või transaminaaside aktiivsuse tõusu.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Turuletulekujärgne kogemus, teadmata esinemissagedusega:

Rabdomüolüüs, sealhulgas surmaga lõppenud juhud (vt lõik 4.4).

Neerude ja kuseteede häired

Väga harv (< 1/10 000)

Äge tubulaarne kroos, äge interstitsiaalne nefriit ja äge neerupuudulikkus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Turuletulekujärgne kogemus, teadmata esinemissagedusega:

Ülitundlikkusvaskuliit.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Oksaliplatiinile pole teadaolevat antidooti. Üleannustamise puhul võib oodata kõrvaltoimete tugevnemist.

Ravi

Alustada tuleb hematoloogiliste näitajate jälgimist ning ravida sümptomaatiliselt.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvjavastased ained, plaatinaühendid

ATC kood: L01XA03

Toimemehhanism

Oksaliplatiin on kasvjavastane aine, mis kuulub uude plaatinaühendite klassi, kus plaatina-aatom on ühendatud 1,2-diaminotsükloheksaani (DACH) ja oksalaadigrupiga.

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

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

Kombinatsioonis 5-fluorouratsiiliga on leitud sünergistlikku tsütotoksilisust nii *in vitro* kui ka *in vivo*. Oksaliplatiini toimemehhanismi kohta tehtud uuringud, mis pole veel lõpuni lahti seletatud, on näidanud, et oksaliplatiini biotransformatsioonist tulenevad vee-derivaadid toimivad DNA-le, moodustades nii ahelatevahelisi kui ka ahelatesiseseid ristühendusi, mille tulemuseks on DNA sünteesi häire, mis annab tsütotoksilise ja kasvajatevastase toime.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Metastaatilist kolorektaalvähki põdevatel patsientidel on oksaliplatiini (85 mg/m² iga kahe nädala tagant) ja 5-fluorouratsiili/foliinhappe (5-FU/FA) kombinatsiooni efektiivsust näidanud kolm kliinilist uuringut:

- Esmase ravitsükli käigus viidi läbi 2 rühmaga III faasi võrdlusuuring (de Gramont, A. *et al.*, 2000), kus 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 kolme rühmaga III faasi võrdlusuuring (Rothenberg, M. L. *et al.*, 2003), kus 821 patsienti, kes ei reageerinud ravile irinotekaani (CPT-11) + 5-FU/FA kombinatsiooniga, randomiseeriti saama kas 5-FU/FA üksi (LV5FU2, N = 275), oksaliplatiini üksi (N = 275) või oksaliplatiini kombineerituna 5-FU/FA-ga (FOLFOX4, N = 271).
- Viimasesse, kontrollimata II faasi uuringusse (André, T. *et al.*, 1999) võeti patsiendid, kes ei allunud 5-FU/FA monoterapiale ning keda nüüd raviti oksaliplatiini ja 5-FU/FA kombinatsiooniga (FOLFOX4, N = 57).

Kaks randomiseeritud kliinilist uuringut esmase ravi kohta (de Gramont, A. *et al.*) ja eelnevalt ravitud patsientide kohta (Rothenberg, M. L. *et al.*) näitasid märkimisväärselt suuremat ravivastust ja pikemat haiguse progressioonivaba elulemust (*progression free survival*, PFS)/pikemat aega haiguse progresseerumiseni (*time to progression*, TTP) kui monoterapiat 5-FU/FA-ga. Rothenbergi jt teostatud uuringus, kus uuriti eelnevalt ravitud ja ravile raskesti alluvaid patsiente, ei paranenud oksaliplatiini ja 5FU/FA kombinatsioonravi korral üldine elulemus (*overall survival*, OS) 5-FU/FA monoterapiaga võrreldes statistiliselt olulisel määral.

Ravivastuse määr FOLFOX4 vs LV5FU2

Ravivastuse määr,% (95% CI) sõltumatu radioloogilise ülevaatus ITT analüüs	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatiin monoterapia
Esmane ravi (de Gramont, A. <i>et al.</i> , 2000) Ravivastuse hindamine iga 8 nädala järel	22 (16...27)	49 (42...46)	NA*
p väärtus = 0,0001			

Eelnevalt ravitud patsiendid (Rothenberg, M. L. <i>et al.</i> , 2003) (resistentsed kombinatsioonile CPT-11 + 5-FU/FA) <i>Ravivastuse hindamine iga 6 nädala järel</i>	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 (André, T. <i>et al.</i> , 1999) (resistentsed 5-FU/FA-le) <i>Ravivastuse hindamine iga 12 nädala järel</i>	NA*	23 (13...36)	NA*

* NA: Ei ole kohaldatav

Mediaanne progressioonivaba elulemus (PFS)/aeg progresseerumiseni (TTP) FOLFOX4 vs LV5FU2

PFS/TTP mediaan, Kuudes (95% CI) sõltumatu radioloogilise ülevaatus ITT-analüüs	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatiin monoteraapia
Esmane ravi (de Gramont, A. <i>et al.</i> , 2000) (PFS)	6,0 (5,5...6,5)	8,2 (7,2...8,8)	NA*
	Logaritmilise astaktesti p väärtus = 0,0003		
Eelnevalt ravitud patsiendid (Rothenberg, M. L. <i>et al.</i> , 2003) (TTP) (resistentsed kombinatsioonile CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8...2,9)	5,3 (4,7...6,1)	2,1 (1,6...2,7)
	Logaritmilise astaktesti p väärtus = 0,0001		
Eelnevalt ravitud patsiendid (André, T. <i>et al.</i> , 1999) (resistentsed 5-FU/FA-le)	NA*	5,1 (3,1...5,7)	NA*

* NA: Ei ole kohaldatav

Mediaanne üldine elulemus (OS) FOLFOX4 vs LV5FU2

Mediaanne OS, kuudes (95% CI) ITT-analüüs	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatiin monoteraapia
Esmane ravi (de Gramont, A. <i>et al.</i> , 2000)	14,7 (13,0...18,2)	16,2 (14,7...18,2)	NA*
	Logaritmilise astaktesti p väärtus = 0,12		
Eelnevalt ravitud patsiendid (Rothenberg, M. L. <i>et al.</i> , 2003) (TTP) (resistentsed kombinatsioonile CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3...9,3)	9,9 (9,1...10,5)	8,1 (7,2...8,7)
	Logaritmilise astaktesti p väärtus = 0,09		
Eelnevalt ravitud patsiendid (André, T. <i>et al.</i> , 1999) (resistentsed 5-FU/FA-le)	NA*	10,8 (9,3...12,8)	NA*

* NA: Ei ole kohaldatav

Eelnevalt ravitud patsientide puhul (Rothenberg, M. L. *et al.*, 2003), kellel sümptomid esinesid enne ravi algust, tekkis suurem paranemine haigusega seotud sümptomite osas oksaliplatiini ja 5-FU/FA kombinatsioonravi grupis, võrreldes patsientidega 5-FU/FA monoteraapia grupist (27,7% vs 14,6%, p = 0,0033).

Eelnevalt ravimata patsientide puhul (de Gramont, A. *et al.*, 2000) 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 võrdlusuuringu 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).

MOSAIC; 3-aastane haigusvaba elulemus (ITT-analüüs)* üldpopulatsiooni kohta

Ravigrupp	LV5FU2	FOLFOX4
3-aastane haigusvaba elulemus, % (95% CI)	73,3 (70,6...75,6)	78,7 (76,2...81,1)
Riskisuhe (95% CI)	0,76 (0,64...0,89)	
Stratifitseeritud logaritmiline astaktest	p = 0,0008	

* järelkontrolli mediaan kuni 44,2 kuu jooksul (kõiki patsiente jälgiti vähemalt 3 aastat)

Uuring näitas 3 aasta lõikes haigusvaba elulemuse üldist märkimisväärset paranemist oksaliplatiini ja 5-FU/FA kombinatsioonravi puhul (FOLFOX4) rohkem kui 5-FU/FA monoterapia puhul (LV5FU2).

MOSAIC; 3-aastane haigusvaba elulemus (ITT-analüüs)* vastavalt haiguse staadiumile

Haiguse staadium	II staadium (Dukes'i B2)		III staadium (Dukes'i C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
3-aastane haigusvaba elulemus, % (95% CI)	84,3 (80,9...87,7)	87,4 (84,3...90,5)	65,8 (62,1...69,5)	72,8 (69,4...76,2)
Riskisuhe (95% CI)	0,79 (0,57...1,09)		0,75 (0,62...0,90)	
Stratifitseeritud logaritmiline astaktest	p = 0,151		p = 0,002	

* järelkontrolli mediaan kuni 44,2 kuu jooksul (kõiki patsiente jälgiti vähemalt 3 aastat)

Üldine elulemus (ITT-analüüs)

3 aasta haigusvaba elulemuse, mis oli MOSAIC uuringu esmaseks tulemusnäitajaks, analüüsi ajal oli FOLFOX4 rühmas 85,1% patsientidest veel elus võrreldes 83,8%-ga LV5FU2 rühmas. Ülekantuna üldisesse suuremuse riski langusesse 10% FOLFOX4 rühma kasuks pole statistiliselt oluline erinevus (riskimäär = 0,90). Arvud olid vastavalt 92,2% *versus* 92,4% II staadiumi (Dukes'i B2) alagrupis (riskimäär = 1,01) ja 80,4% *versus* 78,1% III staadiumi (Dukes'i C) alagrupis (riskimäär = 0,87) FOLFOX4 ja LV5FU2 raviskeemis.

Lapsed

Oksaliplatiini monoterapiana on uuritud lastel kahes I faasi uuringus (69 patsienti) ja kahes II faasi uuringus (166 patsienti). Kokku on ravitud 235 soliidtuumoriga last (7 kuu kuni 22 aasta vanused). Oksaliplatiini monoterapia efektiivsus soliidtuumorite ravis lastel ei leidnud kinnitust. Patsientide sisselülitamine mõlemasse II faasi uuringusse peatati kasvaja ravivastuse puudumise pärast.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Aktiivsete toimeainete farmakokineetikat ei ole uuritud. 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 ultrafiltreeritava plaatina farmakokineetika (vastab kõikidele sidumata, aktiivsete ja mitteaktiivsetele plaatinasegudele) järgmine:

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

Annus	C _{max}	AUC ₀₋₄₈	AUC	t _{1/2α}	t _{1/2β}	t _{1/2γ}	V _{ss}	CL
	µg/ml	µg* h/ml	µg* h/ml	h	h	h	l	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

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

Keskised AUC, V_{ss}, CL, ja CL_{R0-48} väärtused määrati tsüklis 1.

C_{end}, 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 eritatakse uriiniga. Tulenevalt pöördumatust seondumisest erütrotsüütide ja plasmavalkudega, on poolväärtusajad võrdsed erütrotsüütide loomuliku eluea ja seerumi albumiini elueaga. Pärast annuse 85 mg/m² manustamist iga kahe nädala järel või 130 mg/m² iga kolme nädala järel ei täheldatud plasma ultrafiltraadis kuhjumist ning esimese tsükliga saavutati selles püsitasakaalu seisund. Variaablus isikute vahel ja sama isiku puhul on üldiselt madal.

Biotransformatsioon

In vitro biotransformatsioon arvatakse olevat mitteensümaatilise lagunemise tulemus ning pole tõendeid, et diaminotsükloheksaanrõnga (DACH) lagundaks tsütokroom-P450.

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

Eritumine

Plaatina eritub peamiselt uriiniga, kliirensiga peamiselt 48 tundi pärast manustamist.

5. päeva lõpuks on uriini eritunud 54% kogu annusest ning <3% on eritunud roojaga.

Neerukahjustuse korral on kliirens märkimisväärselt vähenenud, olles langenud väärtuselt 17,6 ± 2,18 l/h väärtusele 9,95 ± 1,91 l/h ning sellele kaasnes statistiliselt oluline jaotusruumala vähenemine väärtuselt 330 ± 40,9 väärtusele 241 ± 36,1 l.

Eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Erineva neerufunktsiooni tasemega patsientidel uuriti neerukahjustuse mõju oksaliplatiini jaotumisele. Oksaliplatiini manustati annuses 85 mg/m² normaalse neerufunktsiooniga kontrollgrupis (CLCr > 80 ml/min, n=12) ja kerge neerukahjustusega (CLCr = 50...80 ml/min, n=13) ning mõõduka neerukahjustusega (CLCr = 30...49 ml/min, n=11) patsientidele. Raske neerukahjustusega patsientidele (CLCr < 30 ml/min, n=5) manustati oksaliplatiini annuses 65 mg/m². Mediaanne oksaliplatiini ekspositsioon oli vastavalt 9, 4, 6 ja 3 tsüklit, ning farmakokineetika andmed koguti esimeses tsüklis vastavalt 11, 13, 10 ja 4 patsiendilt. Neerukahjustuse raskuse tõusuga seoses täheldati plasma ultrafiltraadi (PUF) plaatina AUC ja AUC/annus tõusu ning totaalse neerukliirensi ja V_{ss} langust, eriti raske neerukahjustusega patsientide (väikeses) grupis. Neerupuudulikkuse raskuse vs.

normaalse neerufunktsiooni AUC/annuse hinnanguliste keskmiste väärtuste punkthinnang (90% usaldusvahemik) oli vastavalt kerge, mõõduka ning raske neerukahjustusega patsientidel 1,36 (1,08; 1,71); 2,34 (1,82; 3,01) ja 4,81 (3,49; 6,64).

Oksaliplatiini eliminatsioon korreleerub olulisel määral kreatiniini kliirensiga. Totaalne PUF plaatina kliirens 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 kogukliirens vähenes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega võrreldes 26% kerge, 57% mõõduka ja 79% raske neerukahjustusega patsientidel. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidega võrreldes vähenes PUF plaatina neerukliirens neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel 30% kerge, 65% mõõduka ja 84% raske neerukahjustuse korral.

Neerufunktsiooni kahjustuse raskuse tõusuga kaasnes PUF plaatina beeta poolväärtusaja tõus, peamiselt raske neerupuudulikkuse grupis. Vaatamata raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientide väikesele arvule on need andmed raske neerupuudulikkusega patsientide puhul olulised ja nendega tuleb arvestada oksaliplatiini määramisel neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistel liikidel (hiired, rotid, koerad ja/või ahvid) ühekordse ja korduvmanustamise uuringutes tuvastatud sihtorganid olid luuüdi, seedetrakt, neerud, munandid, närvisüsteem ja süda. Loomadel uuritud toksilisus sihtorganite suhtes ühtib teiste plaatinat sisaldavate ja DNA-d kahjustavate tsütotoksiliste, inimese vähi ravis kasutatud ravimite toksilisusega, v.a toksilisus südamele. Mõju südamele leiti vaid koertel ning see ilmnis elektrofüsioloogilistest häiretest kuni letaalse ventrikulaarse fibrillatsioonini. Kardiotoksilisus arvatakse olevat spetsiifiline koertele, mitte ainult seetõttu, et seda leiti vaid koertel, vaid ka seetõttu, et teiste ravimite koertel letaalsena mõjuvad annused (150 mg/m²) on inimesele hästi talutavad. Mittekliinilised uuringud, kus uuriti roti sensoorseid neuroneid, näitavad, et oksaliplatiini tekitatud ägedad neurosensoorsed sümptomid võivad olla tingitud toimest Na⁺-kanalitele.

Oksaliplatiin osutus imetajate testsüsteemides mutageenseks ja klastogeenseks ning põhjustas rottidel embrüofetaalset toksilisust. Oksaliplatiin arvatakse olevat kantserogeen, kuigi kantserogeensuse uuringuid ei ole teostatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Lahjendatud ravimpreparaati ei tohi samas infusioonikotis või -süsteemis segada teiste ravimitega. Vastavalt lõigus 6.6 välja toodud kasutamishuhtele tohib oksaliplatiini manustada koos foliinhappega, kasutades selleks Y-toru.

- MITTE segada aluseliste ravimite või lahustega, eriti 5-fluorouratsiili, abiaienena trometamooli sisaldavate foliinhappe preparaatide ja muude ravimite trometamoolsooladega. Aluselised ravimid ja lahused kahjustavad oksaliplatiini stabiilsust (vt lõik 6.6).
- MITTE lahjendada oksaliplatiini soola- või muu kloriidiioone sisaldava lahusega (sh kaltsium-, kaalium- või naatriumkloriid).
- MITTE segada samas infusioonikotis või -voolikus koos teiste ravimitega (vt lõik 6.6, kus leiate juhiseid samaaegseks manustamiseks foliinhappega).
- MITTE kasutada alumiiniumi sisaldavaid süstimisvahendeid.

6.3 Kõlblikkusaeg

Ravim müügi pakendis: 24 kuud

Stabiilsus pärast lahjendamist

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada.

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

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud pärast lahjendamist 5%-lises glükoosilahuses kontsentratsioonini 0,2 mg/ml ja 2,0 mg/ml 48 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C, samuti pärast lahjendamist 5%-lises glükoosilahuses kontsentratsioonini 0,2 mg/ml ja 2,0 mg/ml 6 tunni jooksul temperatuuril 20°C...25°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Mitte lasta külmuda.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitust klaasist viaalid halli halobutüülkummist korgiga ja alumiiniumist katte ja ärarebitava plastikust sulguriga, koos plastikust kaitsva ümbriskattega (*OncoSafe*[®]) või ilma.

Pakendi suurused:

50 mg/10ml: 1 viaal, 5 viaali, 10 viaali

100 mg/20ml: 1 viaal

150 mg/30 ml: 1 viaal

200 mg/40ml: 1 viaal

250mg/50ml: 1 viaal

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Nagu teistegi potentsiaalselt toksiliste ainetega, tuleb oksaliplatiini lahuste käsitlemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik.

Käsitlemisjuhised

Selle tsütotoksilise aine käsitlemisel meditsiinipersonali poolt peab rakendama kõiki ettevaatusabinõusid, tagamaks käitleja ja ümbruskonna kaitset.

Tsütotoksiliste ainete süstelahuseid tohivad valmistada koolitatud spetsialistid, kellel on vastavad teadmised kasutatava ravimi kohta, tingimustes, mis tagavad ravimi terviklikkuse, keskkonnakaitse ning eriti ravimiga kokkupuutuva personali kaitse, vastavalt haigla reeglitele. Selleks on vaja spetsiaalselt selleks eesmärgiks mõeldud valmistusala. Selles alas on keelatud suitsetada, süüa või juua.

Personalil peavad olema olemas asjakohased käsitlemisvahendid, nagu pikkade käistega kitlid, kaitsemaskid, mütsid, kaitseprillid, steriilsed ühekordselt kasutatavad kindad, tööpiirkonna kaitsekatted, prügi jaoks kogumiskotid ja -kastid.

Ekskrementide ja oksete tuleb käsitseda ettevaatlikult.

Rasedaid tuleb hoiatada, et nad väldiksid tsütotoksiliste ainetega töötamist.

Iga katkise jäätmekasti käsitlemisel tuleb arvestada samu ettevaatusabinõusid kui kontamineeritud jäätmete korral. Kontamineeritud jäätmel tuleb vastavalt sildistatud tugevates konteinerites põletada. Vt lõik „Jäätmekäitlus” allpool.

Kui oksaliplatiini kontsentratsioon või infusioonilahus puutub kokku nahaga, peske nahka kohe rohke veega.

Kui oksaliplatiini kontsentratsioon või infusioonilahus puutub kokku limaskestadega, peske neid kohe rohke veega.

Manustamise eritingimused

- MITTE kasutada alumiiniumi sisaldavat süstematerjali.
- MITTE manustada ravimit lahjendamata.
- Lahustina kasutada ainult 5%-list glükoosi infusioonilahust. MITTE lahjendada infusiooniks naatriumkloori või kloori sisaldavate lahustega.
- MITTE segada samas infusioonikotis teiste ravimitega ega manustada samas infusioonivoolikus koos teiste ravimitega.
- MITTE segada aluseliste ravimite ega lahustitega, eriti 5-fluorouratsiili, abiaina trometamooli sisaldavate foliinhappe preparaatide või muude ravimite trometamoolsooladega. Aluselised ravimid või lahustid kahjustavad oksaliplatiini stabiilsust.

Juhised oksaliplatiini kasutamiseks foliinhappega (kaltsiumfolinaat või dinaatriumfolinaat)
250... 500 ml 5%-lises glükoosilahuses (50 mg/ml) oksaliplatiini 85 mg/m² veenisisene infusioon manustatakse koos 5%-lises glükoosilahuses lahustatud foliinhappe veenisisese infusiooniga 2...6 tunni jooksul, kasutades selleks kohe süstekoha ette paigutatud Y-toru. Neid kahte ravimit ei tohi panna koos samasse infusioonikotti. Foliinhape ei tohi sisaldada abiaina trometamooli ja seda tohib lahustada ainult isotoonilise 5%-lise glükoosilahusega ja mitte kunagi aluselise lahuse ega naatriumkloori või kloori sisaldava lahusega.

Juhised oksaliplatiini kasutamiseks 5-fluorouratsiiliga

Oksaliplatiini tuleb alati manustada enne fluoropürimidiine - st 5-fluorouratsiili.

Pärast oksaliplatiini manustamist tuleb infusioonivoolikut loputada ja siis manustada 5-fluorouratsiili. Lisainformatsiooni saamiseks oksaliplatiiniga koosmanustatavate ravimite kohta vaadake vastavat tootja poolt välja antud ravimi omaduste kokkuvõtet.

Infusioonilahuse kontsentratsioon

Enne kasutamist tuleb visuaalselt kontrollida. Kasutada tohib ainult nähtavate osakestevaba, läbipaistvat lahust.

See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata kontsentratsioon tuleb hävitada.

Infusioonieelne lahjendamine

Tõmmake vajalik annus kontsentrati viaalist süstlasse ning lahjendage see 250 ml... 500 ml 5%-lises glükoosilahuses, et saada oksaliplatiini lahuse kontsentratsioon mitte vähem kui 0,2 mg/ml.

Manustamine veenisisese infusioonina.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada.

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

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud pärast lahjendamist 5%-lises glükoosilahuses kontsentratsioonini 0,2 mg/ml ja 2,0 mg/ml 48 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C,

samuti pärast lahjendamist 5%-lises glükoosilahuses kontsentratsioonini 0,2 mg/ml ja 2,0 mg/ml 6 tunni jooksul temperatuuril 20°C...25°C.

Enne kasutamist tuleb visuaalselt kontrollida. Kasutada tohib ainult nähtavate osakeste vaba, läbipaistvat lahust.

See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata infusioonilahus tuleb hävitada (vt lõik hävitamise kohta).

MITTE KUNAGI ei tohi lahjendamiseks kasutada naatriumkloriidi lahust.

Infusioon

Oksaliplatiini manustamine ei nõua eelnevat hüdreerimist.

250...500 ml 5%-lises glükoosilahuses lahjendatud oksaliplatiini kontsentratsioonis mitte alla 0,2 mg/ml tuleb infundeerida kas perifeersesse või tsentraalsesse veeni 2...6 tunni vältel. Oksaliplatiini manustamisel koos 5-fluorouratsiiliga peab oksaliplatiini infusioon eelnema 5-fluorouratsiili manustamisele.

Jäätmekäitlus

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

720310

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.12.2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.10.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2019