

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Oxaliplatin Actavis 5 mg/ml innrennsliþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af innrennsliþykkni, lausn, inniheldur 5 mg af oxalíplatíni.

10 ml hettuglas: Hvert hettuglas inniheldur 50 mg af oxalíplatíni.

20 ml hettuglas: Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af oxalíplatíni.

40 ml hettuglas: Hvert hettuglas inniheldur 200 mg af oxalíplatíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennsliþykkni, lausn.

Tær, litlaus eða ljósgul lausn, án sjáanlegra agna og með pH á milli 4,0 – 7,0.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Oxalíplatín ásamt 5-flúoróúracíli (5 FU) og folinicsýru (FA) er ætlað:

- Til viðbótarmeðferðar við III. stigs (Duke's) krabbameini í ristli þegar frumæxlið hefur verið numið brott að fullu.
- Til meðferðar á krabbameini með meinvörpum í ristli og endaparmi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Eingöngu ætlað fullorðnum.

Ráðlagður skammtur oxalíplatíns til viðbótarmeðferðar er 85 mg/m² í bláæð og er lyfjagjöf endurtekin á tveggja vikna fresti í 12 meðferðarlotum (6 mánuði).

Ráðlagður skammtur oxalíplatíns við meðferð á krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum er 85 mg/m² í bláæð, endurtekið á tveggja vikna fresti.

Gefinn skammt á að aðlaga eftir því hvernig hann þolist (sjá kafla 4.4).

Oxalíplatín á alltaf að gefa á undan flúorópýrímídínum, þ.e. 5-flúoróúracíli.

Oxalíplatín er gefið sem innrennsli í æð á 2 til 6 klukkustundum í 250 til 500 ml af 5% glúkósalusn (50 mg/ml) sem gefur þéttni á bilinu 0,2 mg/ml og 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml er hæsta þéttni við klínískar aðstæður fyrir oxalíplatínskammt sem nemur 85 mg/m².

Oxalíplátín hefur aðallega verið notað ásamt sídreypi 5-flúoróúracíls. Í meðferðaráætluninni með oxalíplátíni á tveggja vikna fresti hefur 5-flúoróúracíl verið gefið sem stakur skammtur (bolus) og sídreypi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Oxalíplátín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3). Hjá sjúklingum með miðlungi skerta nýrnastarfsemi má hefja meðferð með venjulegum, ráðlögðum skammti (sjá kafla 4.4). Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Í fasa I rannsókn hjá sjúklingum með mismikið skerta lifrarstarfsemi virtist tíðni og alvarleiki lifrar- og gallkvilla tengjast versnandi sjúkdómi og skertri lifrarstarfsemi við upphaf oxalíplátínmeðferðar (grunnlínu). Skammtur var ekki aðlagaður sérstaklega hjá sjúklingum með frávik í lifrarprófum meðan á klínískri rannsókn stóð.

Aldraðir

Ekki varð vart við aukningu á alvarlegum eituráhrifum þegar oxalíplátín var notað eitt sér eða ásamt 5-flúoróúracíli hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Þess vegna er ekki þörf á sérstakri skammtaaðlögun fyrir aldraða.

Börn

Engin viðeigandi ábending er fyrir notkun oxalíplátíns hjá börnum. Ekki hefur verið sýnt fram á ávinning af notkun oxalíplátíns hjá börnum með æxli, þegar lyfið er notað eitt sér (sjá kafla 5.1).

Lyfjagjöf

Oxalíplátín er gefið með innrennsli í bláæð.

Ekki er þörf á aukinni vökvagjöf við gjöf oxalíplátíns.

Oxalíplátín sem þynnt er með 250 til 500 ml af 5% glúkósalausn, til að ná fram þéttni sem er ekki undir 0,2 mg/ml, verður að gefa í innrennsli í miðlægum æðalegg eða í útlæga bláæð á 2 til 6 klukkustundum. Oxalíplátín innrennsli verður alltaf að gefa á undan 5-flúoróúracíli.

Berist lyfið utan æðar verður tafarlaust að hætta lyfjagjöfinni.

Leiðbeiningar um notkun

Oxalíplátín verður að þynna fyrir notkun. Einungis má nota 5% glúkósalausn til að þynna innrennslisþykknið fyrir innrennsli (sjá kafla 6.6).

4.3 Frábendingar

Oxalíplátín er ekki ætlað sjúklingum:

- með þekkt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- með barn á brjósti.
- með mergbælingu áður en fyrsta meðferðarlota hefst, daufkyrningar fyrir meðferð $<2 \times 10^9/l$ og/eða blóðflagnafjöldi $<100 \times 10^9/l$
- með útlægan skyntaugakvilla með skertri hreyfigetu áður en fyrsta meðferðarlota hefst
- með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun undir 30 ml/mín.).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Oxalíplátín á eingöngu að nota á sérhæfðum krabbameinslækningadeildum og reyndur krabbameinslæknir á að hafa umsjón með lyfjagjöfni.

Skert nýrnastarfsemi

Vegna takmarkaðra upplýsinga um öryggi hjá sjúklingum með miðlungi skerta nýrnastarfsemi á ekki að íhuga gjöf fyrir en að loknu viðeigandi mati á ávinningi/áhættu fyrir sjúklinginn.

Við þær aðstæður á að fylgjast grannt með nýrnastarfseminni og aðlaga skammt í samræmi við hugsanleg eituráhrif.

Ofnæmisviðbrögð

Tryggja skal sérstakt eftirlit með sjúklingum sem hafa einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð við öðrum lyfjum sem innihalda platínu. Ef einkenni bráðaofnæmis koma fram skal tafarlaust stöðva innrennslið og hefja viðeigandi meðferð við einkennum. Ekki má hefja á ný meðferð með oxalíplátíni hjá þessum sjúklingum. *Greint hefur verið frá krossofnæmi, stöku sinnum banvænu, í tengslum við öll platínusambönd.*

Komi til þess að oxalíplátín berist utan æðar, verður tafarlaust að stöðva innrennslið og hefja venjulega, staðbundna meðferð við einkennum.

Taugafræðileg einkenni

Fylgjast á grannt með taugafræðilegum eituráhrifum oxalíplátíns, einkum ef það er gefið samhliða öðrum lyfjum með sértæk taugafræðileg eituráhrif. Gera á taugafræðilega skoðun fyrir hverja gjöf og reglulega eftir það.

Hjá sjúklingum sem finna fyrir bráðri tilfinningatruflun (dysaesthesia) í barkakýli og koki (sjá kafla 4.8) meðan á 2 klukkustunda innrennsli stendur eða á næstu klukkustundum þar á eftir á að gefa næsta oxalíplátíninnrennsli á 6 klukkustundum.

Útlægur taugakvilli

Komi fram taugafræðileg einkenni (náladofi, tilfinningatruflun) á að byggja aðlögun að næsta ráðlagða skammti oxalíplátíns á því hversu lengi slík einkenni standa og hversu alvarleg þau eru:

- Ef einkenni standa lengur en sjö daga og valda óþægindum, á að minnka næsta skammt oxalíplátíns úr 85 í 65 mg/m² (þegar meinvörp eru til staðar) eða í 75 mg/m² (þegar lyfið er notað til viðbótarmeðferðar).
- Ef náladofi án skertrar hreyfigetu er viðvarandi fram að næstu meðferðarlotu, á að minnka næsta skammt oxalíplátíns úr 85 í 65 mg/m² (þegar meinvörp eru til staðar) eða í 75 mg/m² (þegar lyfið er notað til viðbótarmeðferðar).
- Ef náladofi með skertri hreyfigetu er viðvarandi fram að næstu meðferðarlotu, á að stöðva gjöf oxalíplátíns.
- Ef þessi einkenni batna eftir að meðferð með oxalíplátíni hefur verið stöðvuð, má íhuga að hefja meðferð að nýju.

Láta á sjúklinga vita að þrálát einkenni um útlægan skyntaugakvilla (peripheral sensory neuropathy) geta verið til staðar eftir að meðferð lýkur. Staðbundinn, miðlungi alvarlegur náladofi eða náladofi með skertri hreyfigetu getur verið til staðar í allt að 3 ár eftir að hætt er að nota lyfið til viðbótarmeðferðar.

Afturkræft baklægt hvítheilameinsheilkenni (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome [RPLS])

Greint hefur verið frá tilfellum afturkræfs baklægs hvítheilameinsheilkennis (RPLS) hjá sjúklingum sem fá oxalíplátín sem hluta af samsettri meðferð. RPLS er mjög sjaldgæft, afturkræft, ástand af taugafræðilegum toga sem þróast hratt og getur haft í för með sér flog, háþrýsting, höfuðverk, rugl, blindu og aðrar truflanir á sjón og taugakerfi (sjá kafla 4.8). Sjúkdómsgreiningin RPLS grundvallast á staðfestingu með myndgreiningarrannsókn á heila, helst með segulómun.

Ógleði, uppköst, niðurgangur og vessaburrð

Eituráhrif á meltingarfæri, sem gera vart við sig með ógleði og uppköstum, réttlæta meðferð með lyfjum gegn uppköstum í forvarnar- og/eða meðferðarskyni (sjá kafla 4.8).

Vessaburrð, þarmalömun, þarmastífla, kalíumskortur í blóði, efnaskiptablóðsýring og skert nýrna-starfsemi geta verið af völdum alvarlegs niðurgangs/uppkasta, einkum þegar oxalíplátín er gefið ásamt 5-flúoróúracíli (5 FU).

Komi fram eituráhrif á blóð (daufkyrningar $<1,5 \times 10^9/l$ eða blóðflagnafjöldi $<50 \times 10^9/l$) á að fresta því að gefa næstu meðferðarlotu þar til blóðfræðileg gildi eru komin aftur í ásattanlegt horf.

Gera á heildarblóðkornatalningu með deilitalningu hvítfrumna áður en meðferð hefst og fyrir hverja meðferðarlotu þar á eftir.

Upplýsa þarf sjúklinga nægilega vel um hættuna á niðurgangi/uppköstum, slímubólgu/munnbólgu og daufkyrningafæð eftir að oxalíplátín og 5-flúoróúracíl hefur verið gefið svo þeir geti tafarlaust haft samband við meðferðarlækni varðandi viðeigandi ráðstafanir. Komi fram slím bólga/munnbólga með eða án daufkyrningafæðar, á að seinka næstu meðferðarlotu þar til slím bólgan/munnbólgan hefur rénað niður í 1. stig eða minna og/eða þar til daufkyrningafjöldi er $> 1,5 \times 10^9/l$.

Þegar oxalíplátín er gefið ásamt 5-flúoróúracíli (með eða án folinicsýru (FA)) verður að aðlaga skammtinn af 5-flúoróúracíli með tilliti til eituráhrifa þess.

Ef 4. stigs niðurgangur, 3.-4. stigs daufkyrningafæð (daufkyrningar $<1,0 \times 10^9/l$) eða 3.-4. stigs blóðflagnafæð (blóðflögur $<50 \times 10^9/l$) koma fram, á að minnka skammtinn af oxalíplátíni úr 85 í 65 mg/m² (þegar meinvörp eru til staðar) eða í 75 mg/m² (þegar lyfið er notað til viðbótarmeðferðar) til viðbótar við þá skammtalækkun 5-flúoróúrasíls (5 FU) sem kann að vera nauðsynleg.

Ef óútskýrð einkenni frá öndunarfærum koma fram, svo sem hósti án uppgangs, andnað, hrygluhljóð eða ef lungnaiferð sést á röntgenmynd, á að stöðva meðferð með oxalíplátíni þar til millivefja-lungnasjúkdómur hefur verið útilokaður með frekari rannsóknum á lungum (sjá kafla 4.8).

Lifur

Séu niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi óeðlilegar eða portæðarháþrýstingur, sem augljóslega er ekki af völdum meinvarpa í lifur, kemur fram á að íhuga hvort um lifraræðakvilla geti verið að ræða af völdum lyfsins, en það er mjög sjaldgæft.

Meðganga

Sjá kafla 4.6 varðandi notkun á meðgöngu.

Frjósemi

Vart varð við eituráhrif oxalíplátíns á erfðaeftir í forklínískum rannsóknum. Því er körlum sem meðhöndlaðir eru með oxalíplátíni ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur og ráðleggja á þeim að leita ráða um varðveislu sæðis fyrir meðferð þar sem oxalíplátín getur haft neikvæð áhrif á frjósemi sem geta verið óafturkræf.

Konur eiga ekki að verða þungaðar meðan á meðferð með oxalíplátíni stendur og eiga að nota virka getnaðarvörn (sjá kafla 4.6).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Hjá sjúklingum sem fengið hafa einn skammt af oxalíplatíni sem nemur 85 mg/m² rétt fyrir gjöf 5-flúoróúracíls (5 FU), hefur ekki orðið vart við breytingar á áhrifum 5-flúoróúracíls (5 FU).

Ekki hefur orðið vart við marktæka breytingu á bindingu oxalíplatíns við plasmaprótein *in vitro* þegar eftirfarandi lyf eru notuð samhliða: Erytrómýcín, salícýlöt, granísetrón, paclítaxel og natríumvalpróat.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir

Í forklínískum rannsóknum komu eituráhrif á erfðaeefni fram. Því er körlum sem meðhöndlaðir eru með oxalíplatíni ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Konur ættu ekki að verða barnshafandi á meðan oxalíplatínmeðferð stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð lýkur, því verður að gera viðeigandi ráðstafanir varðandi getnaðarvarnir.

Meðganga

Eins og er eru engar upplýsingar fyrirbyggjandi um öryggi við notkun á meðgöngu.

Eituráhrif á æxlun komu fram í dýrarannsóknum (sjá kafla 5.3). Á grundvelli niðurstaðna úr dýrarannsóknum og lyfjafræðilegrar verkunar efnisins, er ekki mælt með notkun oxalíplatíns á meðgöngu, sérstaklega ekki á fyrsta þriðjungi. Gjöf oxalíplatíns á einungis að íhuga eftir mat á hlutfalli áhættu/ávinninga fyrir fóstrið og með fyrirfram samþykki sjúklingsins.

Brjóstgjöf

Flutningur oxalíplatíns í brjóstamjólk hefur ekki verið rannsakaður. Brjóstgjöf er frábending meðan á oxalíplatínmeðferð stendur.

Frjósemi

Oxalíplatín getur haft neikvæð áhrif á frjósemi (sjá kafla 4.4).

Á grundvelli lyfjafræðilegrar verkunar efnisins getur oxalíplatín valdið ófrjósemi. Karlkyns sjúklingar ættu að fá ráðgjöf varðandi varðveislu sæðis.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þar sem oxalíplatínmeðferð veldur aukinni hættu á sundli, ógleði og uppköstum og öðrum taugafræðilegum einkennum sem hafa áhrif á göngulag og jafnvægi, getur hún þó leitt til smávægilegra eða nokkurra áhrifa á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Sjóntruflanir, einkum tímabundið sjóntap (gengur til baka þegar meðferð er hætt), geta haft áhrif á aksturshæfileika sjúklings og hæfileikann til að stjórna vélum. Því skal vara sjúklinga við hugsanlegum áhrifum sjóntruflana á aksturshæfileika og hæfileikann til að stjórna vélum.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanir oxalíplatíns, þegar það var gefið með 5-flúoróúracíl/folinicsýru (5-FU/FA), voru frá meltingarfærum (niðurgangur, ógleði, uppköst og slímubólga), blóði (daufkyrningafæð, blóðflagnafæð) og taugum (bráður og skammtaháður, útlægur skyntaugakvilli). Í heild voru þessar aukaverkanir tíðari og alvarlegri við notkun oxalíplatíns og 5-FU/FA saman en þegar 5-FU/FA var notað eitt sér.

Tíðni sú sem kemur fram í eftirfarandi töflu er fengin úr klínískum rannsóknum þar sem meinvörp voru til staðar eða þar sem lyfið var notað til viðbótarmeðferðar (þar sem í meðferðarmana voru 416 og 1.108 sjúklingar sem fengu fengu oxalíplatín + 5-FU/FA) og af reynslu eftir markaðssetningu oxalíplatíns.

Tíðnin í töflunni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi venju: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$), ekki þekkt (er ekki unnt að meta út frá fyrirliggjandi upplýsingum).

Frekari upplýsingar koma fram aftan við töfluna.

MedDRA flokkun eftir líffærum	<u>Mjög algengar</u>	<u>Algengar</u>	<u>Sjaldgæfar</u>	<u>Mjög sjaldgæfar</u>	<u>Ekki þekkt</u>
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra*	- Sýking	- Nefslímubólga - Efri öndunarfærasýking - Daufkyrningafæð með blóðsýkingu			
Blóð og eitlar*	- Blóðleysi - Daufkyrningafæð - Blóðflagnafæð - Hvítornafæð - Eitilfrumnafæð	- Daufkyrningafæð með hita		- Ónæmisofnæmis (immunoallergic) blóðflagnafæð - Blóðlýsublóðleysi	- Sjálfsnæmis blóðfrumnafæð
Ónæmiskerfi*	- Ofnæmi/ ofnæmisviðbrögð+				
Efnaskipti og næring	- Lystarleysi - Blóðsykurs-hækkun - Kalíumskortur í blóði - Óeðlileg natríumgildi í blóði - Blóðnatríum-hækkun	- Vessapurrd	- Efnaskip- tablóðsýring		
Geðræn vandamál		- Þunglyndi - Svefnleysi	- Taugaveiklun		
Taugakerfi *	- Útlægur skyntauga-kvilli - Skynttruflanir - Truflað bragðskyn - Höfuðverkur	- Sundl - Hreyfitaugabólga - Mengiserting (meningism)		- Tormæli - Afturkræft baklægt hvítheilameins-heilkenni (RPLS) (sjá kafla 4.4)	
Augu		- Tárubólga - Sjóntruflanir		- Minnkuð sjónskerpa tímabundið - Truflanir á sjónsviði - Augntaugabólga - Tímabundið tap á sjón, gengur til baka þegar meðferð er hætt	
Eyru og vöfundarhús			- Eituráhrif á eyru	- Heyrnarleysi	
Hjarta					- Brátt kransæða-heilkenni þ.m.t. hjartadrep og kransæðakrampi og hjartaöng hjá sjúklingum sem fá oxaliplatin ásamt 5-FU og bevacizumabi

<i>MedDRA flokkun eftir líffærum</i>	<i>Mjög algengar</i>	<i>Algengar</i>	<i>Sjaldgæfar</i>	<i>Mjög sjaldgæfar</i>	<i>Ekki þekkt</i>
Æðar		- Blæðing - Andlitsroði - Segamyndun í djúpum bláæðum - Háþrýstingur			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	- Andnauð - Hósti - Blóðnasir	- Hiksti - Lungnablóðrek		- Millivefslungna-sjúkdómur (stundum banvænn) - Bandvefsaukning í lungum**	
Meltingarfæri*	- Ógleði - Niðurgangur - Uppköst - Munnbólga/slím bólga - Kviðverkir - Hægðatregða	- Meltingartruflanir - Vélindabakflæði - Blæðing frá meltingarvegi - Blæðing frá endaþarmi	- Þarmateppa - Þarmaprenging	- Ristilbólga, að meðtöldum niðurgangi af völdum <i>Clostridium difficile</i> - Brisbólga	- Vélindabólga
Húð og undirhúð	- Húðkvilli - Hárlos	- Húðflögnun (þ.e. handa- og fótaheilkenni) - Roðapotaútbrot - Útbrot - Aukin svitamyndun - Naglakvilli			Ofnæmisæðabólga
Stoðkerfi og stoðvefur	- Bakverkur	- Liðverkir - Beinverkir			
Nýru og þvágfæri		- Blóð í þvagi - Þváglátstregða - Óeðlileg tíðni þvágláta			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	- Preyta - Hiti++ - Þróttleysi - Verkir - Viðbrögð á stungustað+++				
Rannsóknaniðurstöður	- Hækkuð lifrarendím - Hækkaður alkalískur fosfatasi í blóði - Hækkað bílírúbín í blóði - Hækkaður laktat dehydrógenasi í blóði. - Þyngdaraukning (við notkun til viðbótarmeðferðar)	- Hækkað kreatínín í blóði - Þyngdartap (þegar meinvörp eru til staðar)			
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		- Byltur			

* Sjá nánar í eftirfarandi kafla

** Sjá kafla 4.4

+ Mjög algengt ofnæmi/ofnæmisviðbrögð koma aðallega fram meðan á innrennsli stendur, stundum banvænt. Algengt ofnæmisviðbrögð fela í sér húðútbrot, einkum ofsakláða, tárubólgu og nefslímubólgu. Algengt bráðaofnæmi eða bráðaofnæmislík viðbrögð fela í sér berkjukrampa, ofnæmisbjúg, lágþrýsting, tilfinning um brjóstverk og bráðaofnæmislost. Einnig hefur verið greint frá síðkomnu ofnæmi með oxaliplatini nokkrum tímum eða jafnvel dögum eftir innrennsli.

++ Mjög algengur hiti, stirðleiki (skjálfti), annaðhvort vegna sýkingar (með eða án daufkyrningafæðar með hita) eða mögulega vegna ónæmisverkunar.
 +++ Greint hefur verið frá verkunum á stungustað, þar með talið staðbundnum verk, roða, þrota og segamyndun. Berist lyfið utan æðar getur það einnig valdið staðbundnum verk og bólgu sem getur verið svæsin og leitt til fylgikvilla eins og dreps (necrosis), einkum þegar oxalíplátín er gefið sem innrennsli í útlæga bláæð (sjá kafla 4.4).

Lifur og gall

Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$):

Heilkenni lifarstökkæðarteppu (liver sinusoidal obstruction syndrome), einnig þekkt sem bláæðarteppusjúkdómur í lifur eða merki um meinafræðilegar breytingar tengdar slíkum lifrarkvillum, þar með talið purpuralifrabólga (peliosis hepatis), hnökróttur endurmyndandi vefjaauki (nodular regenerative hyperplasia), bandvefsmyndun umhverfis stökkæð (perisinusoidal fibrosis). Meinafræðilegar breytingar geta verið portæðarháprýstingur og/eða hækkun á transamínösum.

Nýru og þvægfæri

Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$):

Brátt drep í píplum, bráð millivefs-nýrabólga og bráð nýrnabilun.

Blóð og eitlar

Tíðni hjá sjúklingum (%) eftir stigum

Oxalíplátín og 5-FU/FA 85 mg/m ²	Þegar meinvörp eru til staðar			Sem viðbótarmeðferð		
	Öll stig	3. stig	4. stig	Öll stig	3. stig	4. stig
á tveggja vikna fresti						
Blóðleysi	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Daufkyrningafæð	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Blóðflagnafæð	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Daufkyrningafæð með hita	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Daufkyrninga graftarsótt	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Reynsla eftir markaðssetningu, tíðni ekki þekkt

Blóðlýsuþvægeitrunarheilkenni (haemolytic uremic syndrome).

Fylgihvítblæði (secondary leukaemia)

Blóðfrumnafæð

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Reynsla eftir markaðssetningu, tíðni ekki þekkt

Lungnabólga og berkjulungnabólga, þ.m.t. dauðsföll

Meltingarfæri

Tíðni hjá sjúklingum (%) eftir stigum

Oxalíplátín og 5-FU/FA 85 mg/m ²	Þegar meinvörp eru til staðar			Sem viðbótarmeðferð		
	Öll stig	3. stig	4. stig	Öll stig	3. stig	4. stig
á tveggja vikna fresti						
Ógleði	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Niðurgangur	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Uppköst	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Slímbólga/ munnbólga	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Forvörn og/eða meðferð með öflugum uppsölustillandi lyfjum er ráðlögð.

Vessapurrð, þarmalömun, þarmþrenging, kalíumskortur í blóði, efnaskiptablóðsýring og skert nýrnastarfsemi geta verið af völdum svæsins niðurgangs/uppkastra, einkum þegar oxalíplátín er gefið með 5-flúoróúracíli (5 FU) (sjá kafla 4.4).

Taugakerfi

Skammtatakmarkandi eituráhrif oxalíplátíns eru frá taugakerfi. Þau taka til útlægs skyntaugakvilla, sem einkennist af minnkuðu skynnæmi og/eða náladofa í útlimum með eða án krampa, sem oft koma fram eða versna í kulda. Einkennin koma fram hjá allt að 95% sjúklinga í meðferð. Einkennin, sem dvína vanalega milli meðferðarlota, standa því lengur sem meðferðarlotur verða fleiri.

Ef verkur og/eða starfstruflun koma fram er ástæða til að aðlaga skammt eða stöðva jafnvel meðferð, en það fer eftir því hve lengi einkennin standa (sjá kafla 4.4).

Hreyfitruflunin tekur til erfiðleika við fínhyfingar og er hugsanleg afleiðing skertrar skynjunar. Hættan á að fá þrálát einkenni við uppsafnaðan skammt, sem nemur 850 mg/m² (10 meðferðarlotur), er um 10% og 20% við uppsafnaðan skammt sem nemur 1020 mg/m² (12 meðferðarlotur).

Í flestum tilvikum lagast teikn og einkenni frá taugakerfi eða hverfa að fullu þegar meðferð er hætt. Þegar lyfið var notað sem viðbótarmeðferð við ristilkrabbameini höfðu 87% sjúklinganna engin eða væg einkenni 6 mánuðum eftir að meðferð lauk. Við eftirfylgni í allt að 3 ár höfðu um 3% sjúklinganna ennþá staðbundið breytt húðskyn, í meðallagi mikið (2,3%), eða breytt húðskyn sem gat haft áhrif á hreyfigetu (0,5%).

Tilkynnt hefur verið um bráð skyntaugaeinkenni (sjá kafla 5.3). Þau hefjast innan nokkurra klukkustunda frá lyfjagjöf og koma oft fram fyrir áhrif frá kulda. Þau koma oftast í ljós sem tímabundinn náladofi, tilfinningartruflun (dysesthesia) eða snertiskynsminnkun (hypoesthesia). Brátt heilkenni tilfinningartruflunar í barkakýli og koki, kemur fram hjá 1- 2% sjúklinga og einkennist af einstaklingsbundnum tilfinningum um kyngingartregðu eða andnauð/ köfnunar-tilfinningu, án nokkurra hlutlægra vísbendinga um andnauð (enginn blámi eða súrefnisskortur) eða um raddbandakrampa eða berkjukrampa (ekkert sog- eða blísturshljóð við öndun). Þótt andhistamín og berkjuvíkkandi lyf hafi verið gefin í slíkum tilvikum, ganga einkennin fljótt til baka, jafnvel þótt engin meðferð sé gefin. Ef innrennslið er gefið á lengri tíma, dregur það úr tíðni þessa heilkennis (sjá kafla 4.4). Stöku sinnum hafa önnur einkenni sést, þar með talið kjálkakrampi/ vöðvakrampi/ ósjálfráður vöðvasamdráttur/ vöðvayrkkir/ vöðvayrkkjakrampar, óeðlileg samhæfing/ slingur/ óregluhreyfing/ jafnvægistruflun, þrengsli fyrir koki og brjósti/ þyngsli/ óþægindi/ verkur. Auk þessa getur truflun á starfsemi heilataugar verið tengd notkun lyfsins eða komið fram í einstaka tilviki svo sem lokbrá, tvísýni, raddstol/raddtruflun/ hæsi, stundum lýst sem raddbandalömun, óeðlileg skynjun í tungu eða tormæli, stundum lýst sem málstoli, vangahvot/ andlitsverk/ augnverk, skerðing á sjónskerpu eða sjónsviðstruflun.

Tilkynnt var um önnur einkenni frá taugakerfi svo sem tormæli, skort á sinarviðbragði (deep tendon reflex) og Lhermittes merki meðan á meðferð stóð með oxalíplátíni. Tilkynnt hefur verið um einstök tilvik sjóntaugarbólgu.

Reynsla eftir markaðssetningu, tíðni ekki þekkt

Krampi.

Blóðþurrð og blæðingar í heila (ischemic and haemorrhagic cerebrovascular disorder).

Ónæmiskerfi

Tíðni hjá sjúklingum (%) eftir stigum

Oxalíplátín og 5-FU/FA 85 mg/m ² á tveggja vikna fresti	Pegar meinvörp eru til staðar			Sem viðbótarmeðferð		
	Öll stig	3. stig	4. stig	Öll stig	3. stig	4. stig
Ofnæmis-einkenni/ Ofnæmi	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengjast lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Ekkert móteitur er þekkt gegn oxalíplátíni. Ef til ofskömmunar kemur má búast við að aukaverkanir magnist. Hefja á eftirlit með blóðfræðilegum gildum og veita einkennabundna meðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur æxlisemjandi lyf, plátínu-sambönd

ATC flokkur: L01X A03

Verkunarháttur

Oxalíplátín er æxlisemjandi virkt efni sem tilheyrir nýjum flokki plátínusambanda þar sem plátínufumeindin er í sambandi við 1,2-tvíamínócyklóhexan („DACH“) og oxalathóp.

Oxalíplátín er stök handhverfa, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cýklóhexan-1,2-díamín-kN, kN'] [etandíóat(2-)-kO¹, kO²] plátína].

Oxalíplátín sýnir breitt svið bæði af *in vitro* frumueiturvirkni og *in vivo* æxlisemjandi virkni í ýmsum æxlislíkönum, að meðtöldum líkönum af krabbameini í ristli og endaparmi í mönnum.

Oxalíplátín sýnir einnig *in vitro* og *in vivo* virkni í ýmsum æxlislíkönum sem eru ónæm fyrir císplátíni.

Vart hefur orðið við samverkandi frumueiturvirkni í samsetningu með 5-flúoróúracíli, bæði *in vitro* og *in vivo*.

Rannsóknir á verkunarhætti oxalíplátíns sýna, þótt það sé ekki skýrt að fullu, að vatnsafleiðurnar sem verða til við umbrot oxalíplátíns hvarfast við DNA og mynda krosstengi, bæði milli þráða og innan þeirra og valda þannig truflun á DNA myndun sem leiðir til frumueituráhrifa og æxlisemjandi áhrifa.

Verkun og öryggi

Hjá sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum hefur verið tilkynnt um virkni oxalíplátíns (85 mg/m² endurtekið á tveggja vikna fresti) með 5-flúoróúracíl/folinicsýru (5-FU/FA) í þremur klínískum rannsóknum:

- Við frummeðferð var sjúklingum slembiraðað í tveggja arma III. stigs samanburðar-rannsókninni EFC2962 og fengu 420 sjúklingar annaðhvort 5-FU/FA eitt sér (LV5FU2, N=210) eða oxalíplátín ásamt 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210)
- Hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð var 821 sjúklingi, sem samsetningin írínótekan (CPT-11) + 5-FU/FA dugði ekki á, slembiraðað í þriggja arma fasa III rannsókninni EFC4584 til að fá annaðhvort 5-FU/FA eitt sér (LV5FU2, N=275), oxalíplátín eitt sér (N=275) eða oxalíplátín ásamt 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271)
- Að endingu voru í fasa II rannsókninni án samanburðar, EFC2964, sjúklingar sem 5-FU/FA eitt sér dugði ekki á og fengu þeir oxalíplátín ásamt 5-FU/FA (FOLFOX4, N=57)

Í klínísku rannsóknunum tveimur með slembiröðun, EFC2962 sem frummeðferð og EFC4584 hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður, var sýnt fram á marktækt hærra svörunartíðni og lengri lifun án æxlisvaxtar (PFS)/tíma fram að æxlisvexti (TTP) samanborið við meðferð með 5 FU/FA einu sér. Í rannsókn EFC4584, sem framkvæmd var hjá sjúklingum sem sýndu ekki svörun við fyrri meðferð, var munurinn á miðgildi heildarlifunar þeirra sem fengu samsetta meðferð með oxalíplátíni og 5-FU/FA ekki tölfræðilega marktækur.

Svörunartíðni í FOLFOX4 í samanburði við LV5FU2

Svörunartíðni % (95% öryggisbil) óháð endurmat ITT-greiningar með geislagreiningu	LV5FU2	FOLFOX4	Oxalíplátín eitt sér
Frummeðferð EFC2962	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
Mat á svörun á 8 vikna fresti	P gildi = 0,0001		
Áður meðhöndlaðir sjúklingar EFC4584 (sem CPT-11 + 5-FU/FA dugði ekki á)	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Mat á svörun á 6 vikna fresti	P gildi < 0,0001		
Áður meðhöndlaðir sjúklingar EFC2964 (sem 5-FU/FA dugði ekki á) Mat á svörun á 12 vikna fresti	NA*	23 (13-36)	NA*

* NA: Not applicable (=á ekki við)

*Miðgildi lifunar án æxlisvaxtar (PFS) / Miðgildistími fram að æxlisvexti (TTP)
FOLFOX4 á móti LV5FU2*

Miðgildi PFS/TTP, í mánuðum (95% öryggisbil) Óháð endurmat ITT greiningar með geislagreiningu	LV5FU2	FOLFOX4	Oxalíplátín eitt sér
Frummeðferð EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA
	Log-flokkur P gildi = 0,0003		
Áður meðhöndlaðir sjúklingar EFC4584 (TTP) (sem CPT-11 + 5 FU/FA dugði ekki á)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Log-flokkur P gildi < 0,0001		
Áður meðhöndlaðir sjúklingar EFC2964 (sem 5-FU/FA dugði ekki á)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

* NA : Not Applicable (=á ekki við)

Miðgildi heildarlifunar meðan á FOLFOX4 stóð á móti LV5FU2

Miðgildi heildarlifunar í mánuðum (95% öryggisbil) ITT greining	LV5FU2	FOLFOX4	Oxalíplátín eitt sér
Frummeðferð EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
	Log-flokkur P gildi = 0,12		
Áður meðhöndlaðir sjúklingar EFC4584* (sem CPT-11 + 5-FU/FA dugði ekki á)	8,8 (7,3 - 9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Log-flokkur P gildi = 0,09		
Áður meðhöndlaðir sjúklingar EFC2964 (sem 5-FU/FA dugði ekki á)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

* NA : Not Applicable (=á ekki við)

Hjá sjúklingum, sem áður höfðu fengið meðferð (EFC4584) og höfðu einkenni við grunnlínu, náði hærra hlutfall þeirra sem fengu oxalíplátín og 5-FU/FA marktækum bata á einkennum sem tengdust sjúkdómi þeirra, samanborið við þá sem fengu 5-FU/FA meðferð eina sér (27,7% á móti 14,6% $p < 0,0033$).

Hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður (EFC2962) var enginn tölfræðilegur munur á meðferðarhópnum tveimur hvað varðar mælikvarða á lífsgæðum. Þó voru lífsgæði yfirleitt betri hjá samanburðarhópi hvað varðar almennt heilsufar og verki og verri hjá oxalíplátínhópnum hvað varðar ógleði og uppköst.

Þegar lyfið var notað til viðbótarmeðferðar var 2.246 sjúklingum (899 sjúklingum með II. stigs Duke's B2 og 1.347 sjúklingum með III. stigs Duke's C) slembiraðað í 3. stigs samanburðarrannsókninni MOSAIC (EFC3313) eftir að frumæxlið hafði að fullu verið brott og fengu þeir annaðhvort einungis 5-FU/FA (LV5FU2 N=1.123 (B2/C=448/675) eða samsetningu af oxalíplátíni og 5-FU/FA (FOLFOX4, N=1.123 (B2/C)=451/672).

EFC 3313 Lífun og án sjúkdóms eftir 3 ár (ITT greining) af heildarþýðinu*

Meðferðarhópur	LV5FU2	FOLFOX4
Hlutfall þeirra sem lifðu og voru án sjúkdóms eftir 3 ár (95% CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,76 (0,64-0,89)	
„Lagskipt log rank próf“	P=0,0008	

* miðgildi eftirfylgni allt að 44,2 mánuðir (öllum sjúklingum var fylgt eftir í að minnsta kosti 3 ár)

Rannsóknin sýndi í heild marktækan ávinning lifunar án sjúkdóms í 3 ár hjá þeim sem fengu samsetta meðferð oxalíplatíns og 5-FU/FA (FOLFOX4) fram yfir þá sem fengu eingöngu 5-FU/FA (LV5FU2).

EFC 3313 Lífun og án sjúkdóms eftir 3 ár (ITT greining) í samræmi við sjúkdómsstig*

Sjúkdómsstig sjúklings	II. stig (Duke's B2)		III. stig (Duke's C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Meðferðarhópur				
Hundraðshluti lifunar án sjúkdóms í 3 ár (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)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
„Log-rank próf“	P=0,151		P=0,002	

* miðgildi eftirfylgni allt að 44,2 mánuðir (öllum sjúklingum var fylgt eftir í að minnsta kosti 3 ár).

Heildarlífun (ITT greining)

Við greiningu lifunar án sjúkdóms í 3 ár, sem var grundvallarendapunktur í MOSAIC rannsókninni, voru 85,1% sjúklinganna sem fékk FOLFOX4 enn á lífi á móti 83,8% þeirra sem fengu LV5FU2. Sé þetta túlkað sem heildarlækkun á hættu á dauðsfalli er þetta 10% ávinningur fyrir FOLFOX4 en nær ekki tölfraðilega marktækum mun (áhættuhlutfall = 0,90).

Fyrir FOLFOX4 í samanburði við LV5FU2 voru tölurnar 92,2% á móti 92,4% í undirhóp II. stigs (Dukes B2) (áhættuhlutfall = 1,01) og 80,4% á móti 78,1% í undirhóp III. stigs (Dukes C) (áhættuhlutfall = 0,87).

Notkun oxalíplatíns eins sér hefur verið metin í tveimur fasa I klínískum rannsóknum (69 sjúklingar) og tveimur fasa II klínískum rannsóknum (90 sjúklingar). Alls hafa 159 börn (á aldrinum 7 mánaða-22 ára) með æxli verið meðhöndluð. Ekki hefur verið sýnt fram á ávinning af notkun oxalíplatíns hjá börnum, þegar lyfið er notað eitt sér. Gjöf lyfsins var hætt í báðum fasa II rannsóknunum þar sem engin svörun kom fram m.t.t. æxlisvaxtar.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog og dreifing

Lyfjahvörf einstakra, virkra efnasambanda hafa ekki verið ákvörðuð. Lyfjahvörf örsíanlegrar platínu þar sem fram kom blanda af öllum óbundnum, virkum og óvirkum platínutegundum eftir tveggja tíma innrennsli 130 mg/m² af oxalíplatíni á þriggja vikna fresti með 1 til 5 meðferðarlotum og 85 mg/m² af oxalíplatíni á tveggja vikna fresti með 1 til 3 meðferðarlotum eru sem hér segir:

Yfirlit yfir áætluð gildi lyfjahvarfa platínu í örsúvökva eftir marga skammta af 85 mg/m² af oxalíplatíni á tveggja vikna fresti eða af 130 mg/m² á þriggja vikna fresti

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

Meðal AUC₀₋₄₈, og C_{max} gildi voru ákvörðuð í 3. lotu (85 mg/m²) eða 5. lotu (130 mg/m²),

Meðal AUC, V_{ss}, CL og CL_{R0-48} gildi voru ákvörðuð í 1. lotu.

C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} og CL gildi voru ákvörðuð með óskiptri greiningu.

t_{1/2α}, t_{1/2β}, og t_{1/2γ} voru ákvörðuð með skiptri greiningu (1.-3. lota saman).

Í lok tveggja klukkustunda innrennslis eru 15% af gefinni platínu til staðar í almennri blóðrás, 85% sem eftir eru hafa dreifst hratt í vefi eða skilist út með þvagi. Óafturkræf binding við rauð blóðkorn og plasma leiðir til helmingunartíma í þessum líkamskerfum sem eru nálægt því að vera eðlileg endurnýjun rauðra blóðkorna og albúmins í sermi. Ekki varð vart við uppsöfnun í örsúnarvökva úr plasma eftir 85 mg/m² á tveggja vikna fresti eða 130 mg/m² á þriggja vikna fresti og jafnvægi var náð í fyrstu meðferðarlotu í þessu kerfi. Yfirleitt er lítil breytileiki á milli einstaklinga og hjá hverjum einstaklingi.

Umbrot

Umbrot *in vitro* eru talin stafa af ensímfríu niðurbroti og engin vísbending er um umbrot díamínó-cýklóhexanhringsins (DACH) fyrir tilstilli P450 cýtókróms.

Oxalíplatín verður fyrir víðtækum umbrotum hjá sjúklingum og ekkert óbreytt virkt efni fannst í plasma örsúnarvökva í lok tveggja klukkustunda innrennslis. Nokkur frumuskemmandi (cytotoxic) umbrotsefni að meðtöldum mónóklóró-, díklóró- og díakvó-DACH platínutegundum hafa greinst í almennri blóðrás ásamt ýmsum óvirkum afleiðum á síðari stigum.

Brotthvarf

Platína skilst aðallega út í þvagi og fer úthreinsun einkum fram fyrstu 48 klukkustundirnar eftir lyfjagjöfina.

Á 5. degi höfðu um 54% af heildarskammti komið fram í þvagi og < 3% í hægðum.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Vart varð við marktæka minnkun á úthreinsun úr 17,6 ± 2,18 l/klst. í 9,95 ± 1,91 l/klst. hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ásamt tölfræðilega marktækri minnkun á dreifingarrúmmáli úr 330 ± 40,9 í 241 ± 36,1 l. Áhrif alvarlega skertrar nýrnastarfsemi á úthreinsun platínu hafa ekki verið metin.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Marklíffæri sem greindust í forklínískum tegundum (músum, rottum, hundum og/eða öpum) í rannsóknum á einum skammti og mörgum skömmtum voru beinmergur, meltingarfæri, nýru, eistu, taugakerfi og hjarta. Þau eituráhrif á marklíffæri sem sáust í dýrum koma heim og saman við þau sem stafa af öðrum platínulyfjum og DNA-skemmandi, frumuskemmandi lyfjum sem notuð eru til meðferðar á krabbameini í mönnum, að undanskildum áhrifunum á hjarta. Einungis varð vart við áhrif á hjarta í hundum og tóku þau til raflífeðlisfræðilegra truflana með banvænu sleglaflökki. Eituráhrif á

hjarta eru talin tegundabundin við hunda, ekki eingöngu vegna þess að þeirra varð aðeins vart í hundum, heldur einnig vegna þess að skammtar svipaðir þeim sem valda banvænum eituráhrifum á hjarta í hundum (150 mg/m²) þoldust vel hjá mönnum. Forklínískar rannsóknir, þar sem notaðar eru skyntaugafurur úr rottum, gefa til kynna að þau bráðu skyntaugaeinkenni sem tengjast oxalíplatíni geti haft í för með sér milliverkun við spennuháð natríumgöng.

Oxalíplatín var stökkbreytingarvaldur og litningasundrandi í prófunarkerfum fyrir spendýr og olli eituráhrifum á fósturvísa/fóstur hjá rottum. Oxalíplatín er talið líklegur krabbameinsvaldur þótt ekki hafi verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Lyfinu má ekki blanda við önnur lyf en þau sem talin eru upp í kafla 6.6. Oxalíplatín má gefa ásamt folinicsýru (FA) um Y-tengi.

Blandið EKKI við alkalísk lyf eða lausnir, einkum 5-flúoróúracíl, folinicsýrulyf með trómetamóli sem hjálparefni og trómetamólsölt annarra virkra efna. Alkalísk lyf eða lausnir hafa óæskileg áhrif á stöðugleika oxalíplatíns (sjá kafla 6.6).

Þynnið EKKI með saltlausn eða öðrum lausnum sem innihalda klóríðjónir (að meðtöldum kalsíum-, kalíum- eða natríumklóríði).

Blandið EKKI við önnur lyf í sama innrennslispoka eða innrennslislegg (sjá kafla 6.6).

Notið EKKI innrennslisbúnað sem inniheldur ál.

6.3 Geymsluþol

Lyfið eins og það er pakkað við sölu:
2 ár.

Innrennslislausn:

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika innrennslislausnarinnar eftir þynningu með 5% glúkósalausn, við notkun í 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C og í 6 klukkustundir við 25°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota innrennslislausnina tafarlaust. Sé lausnin ekki notuð tafarlaust er geymslutími við notkun og skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og væri venjulega ekki lengri en 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C, nema þynning hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar aðstæður við smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Lyfið eins og það er pakkað við sölu:
Geymið við lægri hita en 25°C.
Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Upplýsingar um geymsluaðstæður lyfsins eftir þynningu: sjá kafla 6.3

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri (tegund I) með brómóbútýl gúmmítappa, ál innsigli og pólýprópýlen hettu. Hettuglösunum er pakkað með eða án hlífðarumbúða.

Pakkningastærðir:

1 x 10 ml hettuglas

1 x 20 ml hettuglas

1 x 40 ml hettuglas

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Svo sem við á um önnur efnasambönd sem geta hugsanlega verið eitruð skal gæta varúðar við meðhöndlun og undirbúning oxalíplatínlausna.

Leiðbeiningar um meðhöndlun

Gæta þarf ýtrustu varúðarráðstafana til að vernda heilbrigðisstarfsfólk, sem meðhöndlar þetta frumuskemmandi lyf, og umhverfi þess.

Undirbúningur stungulyfslausna með frumuskammandi lyfjum verður að vera í höndum sérþjáfaðs starfsfólks með þekkingu á lyfjum þeim sem notuð eru, við aðstæður þar sem tryggt er að lyfið sé óskemmt, umhverfið verndað og þó einkum að starfsfólkið sem handleikur lyfin njóti verndar í samræmi við verklagsreglur sjúkrahússins. Undirbúningur á að fara fram á til þess gerðu svæði. Reykingar og neysla matar eða drykkja eru bönnuð á þessu svæði.

Starfsfólk verður að fá réttan hlífðarbúnað, einkum langerma sloppa, hlífðargrímur, hlífðarhúfur, hlífðargleraugu, sæfða einnota hanska, hlífðardúka á vinnusvæðinu, ílát og söfnunarpoka fyrir mengaðan úrgang.

Fara verður gætilega með hægðir og uppsölur.

Vara verður þungaðar konur við því að meðhöndla frumuskemmandi efni.

Gæta verður sömu varúðar með brotin ílát og líta á þau sem mengaðan úrgang. Mengaðan úrgang á að brenna til ösku í þéttum ílátum með þar til gerðum merkingum. Sjá aftar kaflann „Förgun“.

Komist Oxalíplatín þykkni eða innrennslislausn í snertingu við húð, skal tafarlaust þvo hana vandlega með vatni.

Komist Oxalíplatín duft, uppleyst lausn eða innrennslislausn í snertingu við slímhúðir, skal tafarlaust þvo þær vandlega með vatni.

Sérstakar varúðarráðstafanir við lyfjagjöf

-Notið EKKI innrennslisbúnað sem inniheldur ál.

-Gefið lyfið EKKI óþynnt.

-Aðeins á að nota glúkósa 5% innrennslislausn (50 mg/ml) til þynningar. Þynnið EKKI til innrennslis með natríumklóríði eða lausnum sem innihalda klóríð.

-Blandið EKKI við annað lyf í sama innrennslispoka og gefið ekki samtímis öðru lyfi um sama innrennslislegg.

-Blandið EKKI við alkalísk lyf eða lausnir, einkum 5 flúoróúracíl, folinicsýrulyf með trómetamóli sem hjálparefni og trómetamólsölt annarra virkra efna. Alkalísk lyf eða lausnir hafa óæskileg áhrif á stöðugleika oxalíplatíns.

Leiðbeiningar um notkun með folinicsýru (FA) (sem kalsíumfólínat eða tvínatríumfólínat)

Oxalíplatín 85 mg/m² innrennsli í bláæð í 250 til 500 ml af 5% glúkósalausn (50 mg/ml) er gefið samhliða folinicsýruinnrennsli (FA) í bláæð í 5% glúkósalausn á 2 til 6 klukkustundum með því að nota Y-tengi sem sett er rétt framan við innrennslistaðinn.

Ekki á að sameina lyfin í sama innrennslistoka. Folinicsýran (FA) má ekki innihalda trómetamól sem hjálparefni og hana má aðeins þynna með því að nota jafnþrýstna 5% glúkósalausn (50 mg/ml), aldrei alkalískar lausnir eða natríumklóríð lausnir eða lausnir sem innihalda klóríð.

Leiðbeiningar um notkun með 5-flúoróúracíli (5 FU)

Oxalíplatín á alltaf að gefa á undan flúoróþýrimídínunum – þ.e. 5 flúoróúracíli (5 FU).

Legginn á að skola eftir gjöf oxalíplatíns og gefa síðan 5 flúoróúracíl (5 FU).

Sjá hliðstæða Samantekt á eiginleikum lyfs frá framleiðanda þeirra lyfja sem gefin eru með oxalíplatíni varðandi frekari upplýsingar.

Þynning fyrir innrennsli í bláæð

Dragið upp tilskilið magn af uppleystri lausn úr hettuglasinu (-glösunum) og þynnið því næst með 250 ml til 500 ml af 5% glúkósalausn þannig að oxalíplatínþéttni milli ekki minna en 0,2 mg/ml og 0,7 mg/ml fáiast. Sýnt hefur verið fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika oxalíplatíns á þessu þéttibili.

Gefið með innrennsli í bláæð.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klukkustundir við 2°C til 8°C og í 6 klukkustundir við 25°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota innrennslistausnina tafarlaust. Sé lausnin ekki notuð tafarlaust er geymslutími við notkun og skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans.

Skoðið útlit lausnarinnar fyrir notkun. Aðeins á að nota tærar lausnir án agna.

Lyfið er einungis einnota. Farga á ónotaðri innrennslistausn.

Notið ALDREI natríumklóríðlausnir eða lausnir sem innihalda klóríð til blöndunar og þynningar.

Samrýmanleiki Oxalíplatín innrennslistausna hefur verið prófaður á dæmigerðum innrennslistettum úr PVC.

Innrennsli

Þegar oxalíplatín er gefið þarf ekki að gefa sjúklingnum auka vökva áður.

Oxalíplatín sem þynnt er með 250 til 500 ml af 5% glúkósalausn, svo úr verður ekki minni þéttni en 0,2 mg/ml, verður að gefa í innrennsli um æðalegg í útlæga bláæð eða miðlæga bláæð á 2 til 6 klukkustundum. Þegar oxalíplatín er gefið með 5-flúoróúracíli, verður að gefa oxalíplatíninnrennslið á undan innrennslinu með 5-flúoróúracíli.

Förgun

Lyfjaleifum jafnt sem öllu efni sem notað hefur verið til þynningar og lyfjagjafar verður að eyða í samræmi við þær stöðluðu verklagsreglur sjúkrahúsa sem eiga við um frumuskemmandi lyf og í samræmi við gildandi reglur um förgun hættulegra úrgangsefna.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfirði

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/11/065/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. ágúst 2011.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 31. maí 2017.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

9. júlí 2019.