

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Oxaliplatin Vianex 5 mg/ml pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml rekonstituerad lösning innehåller 5 mg oxaliplatin.

50 mg injektionsflaska: En injektionsflaska innehåller 50 mg oxaliplatin för rekonstituering med 10 ml spädningsvätska.

100 mg injektionsflaska: En injektionsflaska innehåller 100 mg oxaliplatin för rekonstituering med 20 ml spädningsvätska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Oxaliplatin Vianex skall enbart ges till vuxna.

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

Den rekommenderade dosen för behandling av metastaserande kolorektalcancer är 85 mg/m² givet intravenöst varannan vecka.

Dosen anpassas enligt patientens tolerans mot läkemedlet (avsnitt 4.4).

Oxaliplatin Vianex skall alltid ges före fluoropyrimidiner d.v.s. 5-fluorouracil (5-FU).

Oxaliplatin Vianex ges normalt under 2-6 timmar som intravenös infusion i 250-500 ml glukoslösning 5% (50 mg/ml) med en koncentration av oxaliplatin mellan 0,2 mg/ml och 0,7 mg/ml; 0,7 mg/ml är den högsta koncentrationen som används i klinisk praxis vid doseringen 85 mg/m².

Oxaliplatin har huvudsakligen använts i kombination med regimer baserade på kontinuerlig infusion av 5-fluorouracil (5-FU). Vid dosering av oxaliplatin varannan vecka har 5-fluorouracil (5-FU) givits som kombination av bolus och kontinuerlig infusion.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion: Oxaliplatin har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion kan behandling påbörjas med normal rekommenderad dos (se avsnitt 4.4). Det finns inget behov av dosjustering för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion: I en fas I studie där patienter med olika grader av nedsatt leverfunktion inkluderats var frekvensen och svårighetsgraden av sjukdomar i lever och gallvägar relaterad till progressiv sjukdom och försämrade leverfunktionsvärden före påbörjandet av oxaliplatinbehandling.

Under den kliniska utvecklingen behövdes ingen specifik dosjustering för patienter med onormala leverfunktionsvärden.

Äldre: Det observerades ingen ökning i allvarlig toxicitet när oxaliplatin användes som enda läkemedel eller i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) hos patienter äldre än 65 år. Därför behövs ingen specifik dosjustering för äldre patienter.

Barn: Det finns ingen relevant grund till att använda oxaliplatin hos barn. Effekten av oxaliplatin i monoterapi hos barn med solida tumörer har inte visats (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Oxaliplatin Vianex ges som intravenös infusion.

Administreringen kräver ingen föregående hydrering.

Oxaliplatin Vianex upplöst i 250-500 ml 5% glukoslösning med en koncentration på minst 0,2 mg/ml skall ges i en perifer ven eller central venkateter under 2-6 timmar. Oxaliplatin Vianex infusionen skall *alltid* ske före administreringen av 5-fluorouracil (5-FU).

Går infusionen extravasalt, avbryt omedelbart.

Hanteringsanvisningar:

Liksom med andra potentiellt toxiska substanser måste försiktighet iakttas vid hantering och beredning av Oxaliplatin Vianex lösningar.

Oxaliplatin Vianex skall lösas upp och spädas ytterligare före användning. Enbart de rekommenderade lösningsmedlen får användas till upplösning och spädning av frystorkad substans. (Se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Oxaliplatin Vianex är kontraindicerat hos patienter som:

- har överkänslighet mot oxaliplatin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1;
- ammar;
- har myelosuppression före påbörjande av första behandling, vilken yttrar sig som neutrofiler $<2 \times 10^9/l$ och/eller blodplättar $<100 \times 10^9/l$;
- har perifer sensorisk neuropati med funktionsnedsättning före start av första behandling;
- har kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min).

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av Oxaliplatin Vianex bör enbart ske vid enheter som är specialiserade på administrering av cytostatika och medlet bör endast administreras under överinseende av läkare med kompetens inom onkologi.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom information om säkerheten hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion är begränsad, skall behandling övervägas endast efter noggrann bedömning av nytta/risk för patienten.

I sådana fall skall njurfunktion monitoreras noggrant och dosen skall justeras beroende på toxicitet.

Överkänslighetsreaktioner

Patienter med tidigare överkänslighetsreaktion mot någon platinaförening skall observeras avseende eventuella allergiska symtom. Vid en anafylaktisk reaktion under behandling med Oxaliplatin Vianex skall infusionen omedelbart avbrytas och symtomatisk behandling påbörjas. Återadministrering av oxaliplatin till dessa patienter är kontraindicerad. Korsreaktioner, ibland med dödlig utgång, har rapporterats med alla platinaföreningar.

Vid extravasal infusion skall administreringen omedelbart avbrytas och symtomatisk lokalbehandling påbörjas.

Neurologiska symtom

Vid administrering av Oxaliplatin Vianex speciellt samtidigt med andra, potentiellt neurotoxiska, läkemedel bör patienten observeras noga på grund av risk för neurologiska biverkningar. Neurologisk undersökning skall utföras före varje ny behandling och därefter med regelbundna mellanrum.

Om akut laryngofaryngeal dysestesi (se avsnitt 4.8) uppkommer under eller inom de närmaste timmarna efter en 2 timmars-infusion, bör nästa infusion ges över 6 timmar.

Perifer neuropati

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

- Om symtomen varar längre än sju dagar och är svåra skall dosen reduceras från 85 till 65 mg/m² (behandling av metastaserande cancer) eller 75 mg/m² (adjuvant behandling).
- Om parestesier utan funktionsnedsättning kvarstår till nästa cykel skall dosen minskas från 85 till 65 mg/m² (behandling av metastaserande cancer) eller 75 mg/m² (adjuvant behandling).
- Om parestesier med funktionsstörning kvarstår till nästa cykel, skall oxaliplatinbehandlingen avbrytas.
- Om dessa symtom förbättras efter att behandlingen avbrutits, kan fortsatt behandling med Oxaliplatin Vianex övervägas.

Patienten skall informeras om möjliga kvarstående symtom av perifer sensorisk neuropati efter behandlingens slut. Lokala måttliga parestesier eller parestesier som kan ge funktionsnedsättning kan kvarstå upp till 3 år efter att den adjuvanta behandlingen avslutats.

Reversibelt posterioort leukoencefalopatisyndrom (RPLS)

Fall av reversibelt posterioort leukoencefalopatisyndrom (RPLS även känd som PRES eller posterioort reversibelt encefalopatisyndrom) har rapporterats hos patienter som får oxaliplatin i kombination kemoterapi. RPLS är ett sällsynt, reversibel, snabbt utvecklande neurologiskt tillstånd, som kan omfatta krampattacker, högt blodtryck, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra visuella och neurologiska störningar (se avsnitt 4,8). Diagnos av RPLS är baserad på bekräftelse genom hjärnabbildning, helst MRT (Magnetisk Resonanstomografi).

Illamående, kräkningar, diarré och uttorkning

Gastrointestinal toxicitet, vilken manifesteras i illamående och kräkningar, motiverar profylaktisk och/eller terapeutisk antiemetisk behandling (se avsnitt 4.8).

Dehydrering, paralytisk ileus, intestinal obstruktion, hypokalemi, metabolisk acidosis och nedsatt njurfunktion kan orsakas av allvarlig diarré/kräkning, speciellt då oxaliplatin och 5-fluorouracil (5-FU) kombineras.

Om hematologisk toxicitet uppkommer (antal neutrofiler <1,5 x10⁹/l eller trombocyter <50 x10⁹/l) skjuts nästa behandling upp tills de hematologiska värdena har återgått till acceptabla nivåer. Före behandlingsstart och före varje enskild behandling skall kontroll av blodbild inkluderande vita blodceller utföras.

Patienter måste få tillräcklig information beträffande risken för diarré/kräkning, mukosit/stomatit och neutropeni efter oxaliplatin/ 5-fluorouracil (5-FU) behandling, så att de snabbt kan kontakta

behandlande läkare för lämplig behandling. Om mukosit/stomatit med eller utan neutropeni uppkommer, skjuts nästa behandling upp tills mukosit/stomatiten förbättrats till grad 1 eller lägre och/eller tills neutrofilvärdet är $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Då Oxaliplatin Vianex ges tillsammans med 5-fluorouracil (5-FU) (med eller utanfolinsyra) skall 5-fluorouracil (5-FU) dosen justeras på vanligt sätt beroende på toxicitet. Vid diarré grad 4, neutropeni grad 3-4 (antal neutrofiler $<1,0 \times 10^9/l$) eller trombocytopeni grad 3-4 (antal trombocyter $<50 \times 10^9/l$), skall dosen av Oxaliplatin Vianex reduceras från 85 till 65 mg/m² (behandling av metastaserande cancer) eller 75 mg/m² (adjuvant behandling) som tillägg till erforderlig dosreducering av 5-fluorouracil (5-FU).

Om oförklarliga respiratoriska symtom uppträder, som icke produktiv hosta, dyspné, rassel eller radiologiska lunginfiltrat, bör oxaliplatin sättas ut till dess ytterligare lungundersökning kan utesluta interstitiell lungsjukdom (se avsnitt 4.8).

Lever

Vid onormala leverfunktionsvärden eller vid portal hypertension som uppenbarligen inte härrör från levermetastaser skall mycket sällsynta fall av läkemedelsinducerade hepatiska vaskulära rubbningar övervägas.

Graviditet

Användning under graviditet, se avsnitt 4.6.

Fertilitet

Genotoxiska effekter av oxaliplatin har observerats i prekliniska studier. Manliga patienter som behandlas med oxaliplatin skall avrådas från att skaffa barn under, samt 6 månader efter, behandling. Eftersom oxaliplatin kan orsaka infertilitet som kan vara irreversibel, skall manliga patienter rekommenderas att söka hjälp i syfte att säkerställa tillgången till friska spermier innan behandlingen påbörjas. Kvinnor skall inte bli gravida under behandling med oxaliplatin och skall använda en effektiv preventivmedelsmetod (se avsnitt 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hos patienter som fick en engångsdos av 85 mg/m² oxaliplatin omedelbart före administrering av 5-fluorouracil (5-FU) observerades inga förändringar i koncentrationen av 5-fluorouracil (5-FU).

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Erfarenhet av användning med oxaliplatin hos gravida kvinnor saknas. Vid djurstudier har reproduktionstoxicitet observerats. Därför rekommenderas inte behandling under graviditet, och kvinnor i fertil ålder skall rekommenderas att använda preventivmedel. Behandling skall endast ges efter att patienten har informerats om riskerna för fostret och givit sitt medgivande. Adekvata preventivmedel skall användas under behandling samt 4 månader efter behandling av kvinnor och 6 månader efter behandling av män.

Det har inte studerats om oxaliplatin passerar över i modersmjölk. Behandling med Oxaliplatin Vianex är kontraindicerad under amning. Oxaliplatin kan ha en anti-fertilitet effekt (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har genomförts. Dock kan behandling med oxaliplatin öka risken för yrsel, illamående och kräkningar, samt andra neurologiska symtom som påverkar patientens gång och balans vilket kan leda till mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Synpåverkan, framförallt övergående synnedsättning (reversibel efter utsättandet av behandlingen) kan påverka patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Patienten bör varnas för denna potentiella effekt som kan påverka förmågan att köra bil eller hantera maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna av oxaliplatin i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) /folinsyra är gastrointestinala (diarré, illamående, kräkningar och mukosit), hematologiska (neutropeni, trombocytopeni) och neurologiska (akut och dosberoende perifer sensorisk neuropati). I allmänhet är dessa biverkningar mer frekvent förekommande och allvarligare då oxaliplatin kombinerats med 5-fluorouracil (5-FU) /folinsyra än vid behandling med enbart 5-fluorouracil (5-FU) /folinsyra.

Biverkningsfrekvenserna som anges i tabellen nedan baserar sig dels på erfarenheter efter marknadsföring och dels på kliniska prövningar både för behandling av metastaserande cancer samt i adjuvant terapi (416 respektive 1108 patienter i oxaliplatin och 5-FU/FA-armen).

Frekvenserna i tabellen definieras enligt följande: Mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig $\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynt ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data).

Mer information finns efter tabellen.

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer*					
-Infektion	-Rinit -Infektion i övre luftvägarna - /Neutropen sepsis				
Blodet och lymfsystemet*					
-Anemi -Neutropeni -Trombocytopeni -Leukopeni -Lymfopeni	Febril neutropeni		Immuno-allergisk trombocytopeni -Hemolytisk anemi		-
Immunsystemet*					
-Allergi / allergiska reaktioner ⁺					
Metabolism och nutrition					
-Anorexi Hyperglykemi -Hypokalemi -Hypernatremi	-Dehydrering	-Metabolisk acidosis			
Psykiska störningar					
	-Depression -Insomnia	-Nervositet			

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet*					
-Perifer sensorisk neuropati -Känsl-bortfall -Smak-förändringar -Huvudvärk	-Yrsel -Neurit i moto-riska nerver -Meningism		-Dysartri - Reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS eller PRES) (se avsnitt 4,4)		-
Ögon					
	-Konjunktivit -Synrubbning		-Övergående nedsatt synskärpa -Synfälts störningar -Optisk neurit -Övergående synned-sättning, (reversibel efter utsättandet av behandlingen)		
Öron och balansorgan					
		-Ototoxicitet	-Dövhet		
Blodkärl					
	-Blödning -Rodnad -Djup ventrombos -Hypertoni				
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					
-Dyspné -Hosta -Epistaxis	-Hicka -Lungemboli		-Interstitiell lungsjukdom ibland fatal -Lungfibros**		
Magtarmkanalen*					
-Illamående -Diarré -Kräkningar -Stomatit/mucosit -Magsmärtor -Förstoppning	-Dyspepsi -Gastro-esofagal reflux -Gastro-intestinal blödning -Rektal-blödning	-Ileus -Intestinal obstruktion	-Kolitis inkluderande <i>Clostridium difficile</i> -orsakad diarré -Pankreatit		
Lever och gallvägar					

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad					
-Hudbesvär -Alopeci	-Hud-exfoliation (hand och fotsyndrom) -Erytematösa utslag -Utslag -Ökad svettning -Nagelbesvär				
Muskuloskeletala systemet och bindväv					
-Ryggsmärta	-Artralgi -Skelettsmärta				
Njurar och urinvägar					
	-Hematuri -Dysuri -Abnormal miktionsfrekvens				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället					
-Utmattningsfeber ⁺⁺ -Asteni -Smärta -Reaktion vid injektionsstället ⁺⁺⁺					
Undersökningar					
-Förhöjda leverenzymvärden -Förhöjda alkaliska fosfataser -Förhöjt bilirubin -Förhöjt laktatdehydrogenas -Viktökning (adjuvant behandling)	-Förhöjt kreatinin -Viktminskning (behandling av metastaserande cancer)				

*Se detaljerad tabell nedan

** Se avsnitt 4.4

+ Mycket vanligt: ofta förekommande allergi/allergiska reaktioner, som inträffar främst under infusion, ibland med dödligt resultat.

Frekventa allergiska reaktioner såsom hudutslag (i synnerhet urtikaria), konjunktivit, rinit.

Vanliga anafylaktiska reaktioner, inkluderande bronkospasm, förnimmelse av bröstsmärta,

angioödem, hypotension och anafylaktisk chock.

** Mycket vanligt: feber, stelhet (tremor) antingen orsakad av infektioner (med eller utan febril neutropeni) eller möjligen via immunologisk mekanism är mycket vanligt.

*** Reaktionen vid injektionsstället inklusive lokal smärta, rodnad, svullnad och trombos har rapporterats. Extravasering kan också medföra lokal smärta och inflammation som kan vara svår och leda till komplikationer inklusive nekros, i synnerhet då oxaliplatin administreras genom en perifer ven (se avsnitt 4.4)

Blodet och lymfsystemet

Incidens per patient (%) per grad

Oxaliplatin och 5-FU/FA 85 mg/m ² varannan vecka	Behandling av metastaserande cancer			Adjuvant behandling		
	Alla Grader	Grad 3	Grad 4	Alla grader	Grad 3	Grad 4
Anemi	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropeni	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocytopeni	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Febril neutropeni	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Neutropenisk sepsis	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Erfarenheter efter med frekvens okänd

Hemolytiskt uremiskt syndrom

Immunsystemet

Incidens av allergiska reaktioner per patient (%) per grad

Oxaliplatin och 5-FU/FA 85 mg/m ² varannan vecka	Behandling av metastaserande cancer			Adjuvant behandling		
	Alla grader	Grad 3	Grad 4	Alla grader	Grad 3	Grad 4
Allergiska reaktioner/ Allergi	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Centrala och perifera nervsystemet:

Neurologiska biverkningar är dosbegränsande vid behandling med oxaliplatin. De inkluderar sensoriska perifera neuropatier, karakteriserade av dysestesier och/eller parestesier i extremiteterna, med eller utan kramper, som ofta utlöses av kyla. Dessa biverkningar uppkommer hos upp till 95% av patienterna. Durationen av dessa symtom, som oftast går i regress mellan behandlingarna, ökar med antalet behandlingar.

Uppkomst av smärta och/eller försämrad funktion är, beroende på durationen av symtomen, indikationer för dosjustering eller avbrott i medicineringsplanen (se avsnitt 4.4).

Sådan försämrad funktion inkluderar svårigheter att utföra precisionsbetonade rörelser och är möjligen en följd av sensorisk skada. Risken för uppkomst av ihållande symtom vid kumulativa doser på cirka 850 mg/m² (10 cykler) och 1020 mg/m² (12 cykler) är cirka 10% respektive 20%. Efter avslutad behandling lindras eller försvinner de neurologiska symtomen helt hos majoriteten av patienterna. Vid adjuvant behandling av koloncancer hade 87% av patienterna inga eller lindriga symtom 6 månader efter behandlingens slut. Vid uppföljning efter 3 år, hade cirka 3% av patienterna bestående lokala parestesier av måttlig svårighetsgrad (2,3%) eller funktionsnedsättande parestesier (0,5%).

Akuta neurosensoriska manifestationer (se avsnitt 5.3) har rapporterats. Symtomen börjar vanligtvis inom några timmars administration och utlöses ofta av kyla. Dessa symtom yttrar sig vanligtvis som övergående parestesi, dysestesi och hypoestesi. Ett akut syndrom av laryngofaryngeal dysestesi, som förekommer hos 1-2% av patienterna och karakteriseras av subjektiv känsla av dysfagi eller

dyspné/kvävningskänsla, utan några tecken på respiratoriska svårigheter (varken cyanos eller hypoxi), eller laryngospasm eller bronkospasm (varken väsande eller pipande ljud). Antihistaminer och bronkdilaterare har använts som behandling, men symtomen är snabbt reversibla även utan behandling. Förlängning av infusionstiden reducerar incidensen av detta syndrom (se avsnitt 4.4). Ibland har andra symptom observerats så som kramp i käken/muskelkramp/ofrivilliga muskelkontraktioner/muskelryckningar/myoklonus, störd koordination/störd gång/ataxi/balansrubbningar, strammingskänsla i hals eller bröst/tryck/obehag/smärta, även i association till kranialnervsfunktionsstörning som även kan förekomma som isolerade händelser så som ptos, diplopi, afoni/dysfoni/heshet, ibland beskrivet som stämbandspares, onormal känsla i tungan eller dysartri, ibland beskrivet som afasi, trigeminusneuralgi/ansiktssmärta/ögonsmärta, nedsatt synskärpa, synfältsrubbningar.

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

Erfarenheter efter med frekvens okänd
kramper

Magtarmkanalen

Oxaliplatin och 5-FU/FA 85 mg/m ² varannan vecka	Incidens per patient (%) per grad					
	Behandling av metastaserande cancer			Adjuvant behandling		
	Alla grader	Grad 3	Grad 4	Alla grader	Grad 3	Grad 4
Illamående	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Diarré	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Kräkningar	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mukosit/stomatit	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Profylaktisk och/eller terapeutisk antiemetisk behandling är indicerad.

Dehydrering, paralytisk ileus, intestinal obstruktion, hypokalemi, metabolisk acidosis och nedsatt njurfunktion kan orsakas av allvarlig diarré/kräkning särskilt då oxaliplatin och 5-fluorouracil (5-FU) kombineras. (se avsnitt 4.4).

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta (<1/10 000):

Lever obstruktionssyndrom, även känd som veno-okklusiv leversjukdom, eller patologiska manifestationer relaterade till sådan leversjukdom, inklusive peliosis hepatis, nodulär regenerativ hyperplasi, perisinusoidal fibros. Kliniska manifestationer kan vara portal hypertension och / eller förhöjda transaminaser.

Njurar och urinvägar

Mycket sällsynta (<1/10 000):

Akut tubulär nekros, akut interstitiell nefrit och akut njursvikt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Det finns ingen känd antidot mot oxaliplatin. Vid en överdosering ökar sannolikt förekomsten av biverkningar. Hematologiska parametrar bör följas och symtomatisk behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga cytostatika/cytotoxiska medel, platinaföreningar
ATC-kod: L01XA03

Oxaliplatin är en antineoplastisk aktiv substans, som tillhör en ny grupp av platinabaserade föreningar, där platina atomen bildar komplex med 1,2-diaminocyklohexan (DACH) och en oxalatgrupp. Oxaliplatin är singel enantiomer, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyklohexan-1,2-diamin-kN, kN'] [etandioat(2-)-kO¹, kO²] platin.

Oxaliplatin uppvisar ett brett spektrum av cytotoxisk antitumoral aktivitet både *in vitro* och *in vivo* på flera olika typer av tumörer inkluderande humana modeller av kolorektalcancer. Oxaliplatin har även effekt både *in vitro* och *in vivo* på många cisplatinresistenta tumörmodeller. Synergistisk cytotoxisk effekt har observerats vid kombination med 5-fluorouracil (5-FU) både *in vitro* och *in vivo*.

Verkningsmekanismen för oxaliplatin är inte helt känd, men undersökningar stöder uppfattningen att biotransformerade, hydrerade former av oxaliplatin interagerar med DNA och bildar korsbindningar (intrastrand och interstrand), varvid DNA syntesen avbryts, vilket leder till cytotoxisk och antitumoral effekt.

Effekten av oxaliplatin (85 mg/m² varannan vecka) i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och folinsyra(5-FU/FA) för behandling av metastaserande kolorektalcancer har rapporterats i tre kliniska studier:

-420 tidigare obehandlade patienter randomiserades i en två-armad, jämförande fas III-studie, EFC2962, till antingen 5-fluorouracil (5-FU) /FA (FA5FU2, N=210) eller till en kombination av oxaliplatin + 5FU/FA (FOLFOX4, N=210).

-821 patienter som inte svarat på behandling med irinotecan (CPT-11) + 5-fluorouracil (5-FU) /FA randomiserades i en jämförande tre-armad fas III-studie (EFC4584) till A. 5-fluorouracil (5-FU) /FA (FA5FU2, N=275), B. enbart oxaliplatin (N=275) eller C. oxaliplatin + 5-fluorouracil (5-FU) /FA (FOLFOX 4, N=271).

-I en icke kontrollerad fas II-studie (EFC2964), med patienter som ej svarat på behandling med enbart 5-fluorouracil (5-FU) /FA, gavs en kombinationsbehandling med oxaliplatin + 5-fluorouracil (5-FU) /FA (FOLFOX 4, N=57).

De två randomiserade studierna, EFC2962 och EFC4584, visade en signifikant högre grad av respons och en förlängd progressionsfri överlevnad/tid till progression (PFS/TTP) i jämförelse med behandling med enbart 5-fluorouracil (5-FU) /FA. I EFC4584, som genomfördes med patienter vilka tidigare inte svarat på behandling, var skillnaden i median överlevnad mellan kombinationen av oxaliplatin och 5-FU/FA jämfört med 5-FU/FA inte statistiskt säkerställd.

Grad av respons FOLFOX 4 vs FA5FU2

Grad av respons, % (95% CI) Oberoende radiologisk ITT-analys			

(ITT= intention to treat)	FA5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin (Enbart)
Tidigare obehandlade pat. EFC2962 Utvärdering av respons var 8:e vecka	22 (16-27)	49 (42-46)	NA
	P-värdet=0,0001		
Tidigare behandlade pat. EFC4584(ej svarat på behandling med CPT-11 + 5-FU/FA) Utvärdering av respons var 6:e vecka	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
	P-värde= <u>≤</u> 0,0001		
Tidigare behandlade pat. EFC2964(ej svarat på behandling med 5-FU/FA) Utvärdering av respons var 12:e vecka	NA	23 (13-36)	NA

NA : Not Applicable (Ej relevant)

Median progressionsfri överlevnad / Tid(PFS) / Median tid till progression (PFS/TTP)**FOLFOX4 vs FA5FU2**

Median PFS/TTP, månader (95%CI) Oberoende radiologisk ITTanalys	FA5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin (Enbart)
Tidigare obehandlade pat EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA
	Log-rank P-värde = 0,0003		
Tidigare behandlade pat. EFC4584 (TTP)(ej svarat på behandling med CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Log-rank P-värde = 0,0001		
Tidigare behandlade pat. EFC2964 (ej svarat på behandling med 5-FU/FA)	NA	5,1 (3,1-5,7)	NA

NA : Not Applicable (Ej relevant)

Median överlevnad (OS), FOLFOX4 vs FA5FU2

Median OS, månader (95%CI) ITT-analys	FA5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin /Enbart)
Tidigare obehandlade pat. EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
	Log-rank P-värde = 0,12		
Tidigare behandlade pat. EFC4584 (ej svarat på behandling med CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3 – 9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Log-rank P-värde = 0,09		
Tidigare behandlade pat. EFC2964(ej svarat på behandling med 5-FU/FA)	NA	10,8 (9,3-12,8)	NA

*NA : Not Applicable (Ej relevant)

Av de patienter som vid baseline visade symptom på sin sjukdom och som behandlades med oxaliplatin/5-flurouracil/FA (EFC4584) upplevde en större andel patienter en signifikant förbättring av sina sjukdoms-relaterade symptom jämfört med patienter som enbart behandlades med 5-flurouracil/FA (27,7% vs 14,6%, p=0,0033).

I gruppen med tidigare obehandlade patienter (EFC2962) sågs ingen statistiskt signifikant skillnad beträffande livskvalitet mellan de två behandlingsregimerna. Generellt var livskvalitetspoängen bättre i kontrollarmen avseende allmänt hälsotillstånd och smärta och sämre i oxaliplatin-armen avseende illamående och kräkningar.

I en jämförande fas III-studie, MOSAIC (EFC3313), randomiserades 2246 patienter (899 stadium II/Duke´s B2 och 1 347 stadium III/Duke´s C) till adjuvant behandling med 5- FU/FA ensamt (FA5FU2, N=1123 (B2/C = 448/675) eller till kombinationen av oxaliplatin och 5-FU/FA (FOLFOX 4, N =1123 (B2/C = 451/672) efter komplett resektion av den primära kolontumören.

EFC 3313, 3 års sjukdomsfri överlevnad (ITT)* för den totala populationen.

Behandlingsarmar	FA5FU2	FOLFOX4
3 års sjukdomsfri överlevnad i procent (95% CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Hazard ratio (95% CI)	0.76 (0,64-0,89)	
Stratifierad log rank test	P=0,0008	

* median uppföljning 44,2 månader (alla patienter är följda under minst 3 år)

MOSAIC-studien visade signifikanta fördelar, avseende sjukdomsfri överlevnad efter 3 år, med kombinationen oxaliplatin och 5-FU/FA (FOLFOX4) jämfört med 5-FU/FA (FA5FU2).

EFC 3313, 3 års sjukdomsfri överlevnad (ITT)* i enlighet med sjukdomens stadium

Patientstadium	Stadium II (Duke's B2)		Stadium III (Duke's C)	
Behandlingsarmar	FA5FU2	FOLFOX4	FA5FU2	FOLFOX4
3 års sjukdomsfri överlevnad (95% CI)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Hazard ratio (95% CI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Log-rank test	P=0,151		P=0,002	

*median uppföljning 44,2 månader (alla patienter är följda under minst 3 år)

Total överlevnad (ITT):

Vid tiden för analysen av 3 års sjukdomsfri överlevnad, som var primär endpoint för MOSAIC-studien, levde 85,1% av patienterna i FOLFOX4-armen jämfört med 83,8% av patienterna i FA5FU2-armen. Detta kan översättas till en total riskreduktion i mortalitet med 10% till fördel för FOLFOX4, men det var inte statistiskt säkerställt (hazard ratio = 0,90).

Överlevnadsdata för stadium II (Duke's B2) visade 92,2% jämfört med 92,4% (hazard ratio = 1,01) och 80,4% jämfört med 78,1% för patienter i stadium III (Duke's C, hazard ratio = 0,87) för FOLFOX4 och FA5FU2, i nämnd ordning.

Oxaliplatin i monoterapi har utvärderats i barnpopulationen i 2 fas I kliniska studier (69 patienter) och 2 fas II kliniska studier (90 patienter). Totalt har 159 patienter (från 7 månader till 22 år) med solida tumörer behandlats. Effektiviteten av oxaliplatin i monoterapi hos barn har inte visats. Båda typ II studierna avslutades i förtid på grund av avsaknad av tumörrespons.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Farmakokinetik av individuella aktiva komponenter har inte studerats. Farmakokinetik av ultrafiltrerbar platina, som representerar en blandning av alla obundna, aktiva och inaktiva platinaföreningar, efter två timmars infusion med 130 mg/m² var tredje vecka i 1-5 cykler, och efter 85 mg/m² varannan vecka i 1-3 cykler visas i följande tabell:

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

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

Medelvärde för AUC₀₋₄₈ och C_{max} bestämda vid cykel 3 (85mg/m²) eller vid cykel 5 (130 mg/m²).

Medelvärde för AUC, V_{ss}, CL och CL_{R0-48} bestämda vid cykel 1.

C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} och CL-värden bestämdes med "icke-kompartiment-analys".

$t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, and $t_{1/2\gamma}$, bestämdes med "kompartiment-analys" (cykel 1-3).

Efter två timmars infusion återfinns 15% av administrerad platina i den systemiska blodcirkulationen och resterande 85% har snabbt fördelat sig till vävnader eller utsöndrats via urinen. Irreversibel bindning till röda blodkroppar och plasma leder till halveringstider som är nära den naturliga livslängden av erythrocyter och serumalbumin. Ingen ackumulering i plasma ultrafiltrat av plasma efter 85 mg/m² varannan vecka eller 130 mg/m² var tredje vecka har observerats och steady state uppnåddes inom cykel 1 i denna matrix. Inter- och intraindividuell variationer är generellt små.

In vitro biotransformation anses vara resultat av icke-enzymatisk nedbrytning. Det saknas bevis för en cytokrom P450 -medierad metabolism av diaminocyklohexanringen (DACH).

Det sker en omfattande metabolism av oxaliplatin och ingen oförändrad aktiv substans går att upptäcka i ultrafiltrat av plasma efter två timmars infusion. Flera cytotoxiska biotransformationsprodukter inkluderande monokloro, dikloro och diaqua DACH platinaföreningar har identifierats i cirkulationen tillsammans med vissa inaktiva konjugater vid senare tidpunkter. Platina utsöndras till övervägande del via urinen, mestadels under de första 48 timmarna efter infusion.

Vid dag 5 återfinns cirka 54% av den totala dosen i urinen och <3% i avföringen.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion observerades en signifikant sänkning av clearance (Cl) från 17,6 ± 2,18 liter/timme till 9,95 ± 1,91 liter/timme samt en statistiskt signifikant sänkning av distributionsvolym (Vd) från 330 ± 40,9 liter till 241 ± 36,1 liter. Påverkan av svårt nedsatt njurfunktion på platinaclearance har inte utvärderats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Målorganen, identifierade hos mus, råttor, hund och/eller apa i singel- och multidosstudier inkluderade benmärgen, magtarmkanalen, njurarna, testiklarna, centrala nervsystemet och hjärtat. Den toxicitet i målorganen som observerats hos djur är med undantag av hjärtpåverkan av samma typ som toxiciteten orsakad av andra platinaläkemedel och DNA-skadande, cytotoxiska läkemedel som används i behandling av cancer hos människa. Hjärtpåverkan observerades enbart hos hundar och inkluderade elektrofysiologiska störningar med letalt ventrikelflimmer. Kardiotoxicitet tycks vara specifikt för hund, inte enbart därför att den endast observerades hos hundar utan också därför att de doser som orsakade letal kardiotoxicitet hos hundar (150 mg/m²) tolererades väl av människor. Prekliniska studier på sensoriska neuron hos råttor antyder att de akuta neurosensoriska symtom som relateras till oxaliplatin omfattar en interaktion med spänningsstyrda natriumkanaler.

Oxaliplatin var mutagen och klastogen i däggdjurssystem och orsakade embryo-fetal toxicitet hos råttor. Oxaliplatin betraktas som trolig carcinogen även om inga cancerstudier har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat.

6.2 Inkompatibiliteter

Det utspädda läkemedlet får inte blandas med andra läkemedel i samma infusionspåse eller infusionskanal. Oxaliplatin kan ges samtidigt som folinsyra(FA) om en trevägskran används, se avsnitt 6.6.

- Får ej blandas med alkaliska läkemedel eller lösningar, i synnerhet inte med 5-fluorouracil (5-FU), folinsyra(FA)-produkter innehållande trometamol som hjälpämne, eller läkemedel som innehåller trometamolsalter. Alkaliska läkemedel och lösningar försämrar oxaliplatins stabilitet (se avsnitt 6.6).

- Oxaliplatin Vianex får ej beredas eller spädas för infusion med saltlösningar, eller lösningar som innehåller kloridjoner (inklusive kalcium-, kalium- eller natriumklorid).
- Oxaliplatin Vianex får inte blandas med andra läkemedel i samma infusionspåse eller infusionskanal (se avsnitt 6.6 för instruktioner gällande samtidig administrering av folinsyra).
- Injektionsmaterial innehållande aluminium får ej användas.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Rekonstituerad lösning i originalflaska:

Ur mikrobiologisk och kemisk synvinkel skall beredd lösning spädas omedelbart.

Infusionslösning:

Efter rekonstitution med glukoslösning 5% (50 mg/ml), har kemisk och fysikalisk stabilitet visats för 24 timmar vid 2 °C -8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel skall infusionslösning användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring skall normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C -8 °C, såvida spädningen inte utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Läkemedel i originalförpackning: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Beredd lösning: skall spädas omedelbart (se avsnitt 6.3).

Infusionslösning: förvaras vid 2 °C -8 °C i högst 24 timmar.

Undersök visuellt före användning. Enbart klara lösningar utan partiklar skall användas.

Endast för engångsbruk. Oanvänd lösning skall destrueras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas med kork av brombutylelastomer, innehållande 50 mg oxaliplatin.

Injektionsflaska av glas med kork av brombutylelastomer, innehållande 100 mg oxaliplatin.

Förpackningsstorlekar:

1 x 50 mg injektionsflaska

1 x 100 mg injektionsflaska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Liksom med andra potentiellt toxiska substanser måste försiktighet iakttas vid hantering och beredning av Oxaliplatin Vianex lösningar.

Anvisningar för hantering:

Hanteringen av Oxaliplatin Vianex av vårdpersonal kräver omfattande försiktighetsåtgärder för att skydda den personal som handhar läkemedlet samt den omgivande miljön.

Beredning av injicerbara cytotoxiska lösningar måste ske av erfaren, specialiserad personal med kunskaper om sådana läkemedel, under förhållanden som garanterar produktens stabilitet, skydd för miljön och skydd speciellt för den personal som handhar läkemedlen, i enlighet med sjukhusets

föreskrifter. Detta bör ske på speciellt anvisad plats. Förbud att röka, äta eller dricka inom detta område ska utfärdas.

Personal måste utrustas med speciell skyddsutrustning, såsom långärmade förkläden, skyddsmask, huvudskydd, skyddsglasögon, sterila engångshandskar, skyddsdukar för beredningsplatsen samt kärl för riskavfall.

Kroppsvätskor såsom uppkastningar och avföring från patient som nyligen fått cytostatika bör hanteras med försiktighet.

Gravida kvinnor bör undvika att hantera cytotoxiska medel.

Eventuellt spruckna kärl måste tas om hand med samma försiktighet och betraktas som riskavfall.

Riskavfall bör förbrännas i särskilt märkta, fasta kärl. Se nedan "Destruktion".

Om Oxaliplatin Vianex pulver, beredd lösning eller infusionslösning kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta omedelbart kontaktytan noggrant med vatten.

Särskilda anvisningar för administrering:

- Använd inte injektionsmaterial som innehåller aluminium.
- Administrera inte Oxaliplatin Vianex utspädd.
- Endast glukos lösning 5% (50 mg/ml) får användas till spädning. Oxaliplatin Vianex får ej beredas eller spädas med natriumkloridlösning eller andra klorid innehållande lösningar.
- Blanda inte Oxaliplatin Vianex med andra läkemedel i samma infusionspåse eller dosera i samma infusionslinje som andra läkemedel.
- Oxaliplatin Vianex får inte blandas med alkaliska läkemedel eller lösningar, i synnerhet inte 5-fluorouracil (5-FU), folinsyra(FA)-produkter innehållande trometamol som hjälpämne, eller läkemedel som innehåller trometamolsalter. Alkaliska läkemedel och lösningar försämrar oxaliplatins stabilitet.

Instruktion för användning av oxaliplatin samtidigt med folinsyra(FA)(som kalciumfolinat eller dinatriumfolinat)

Oxaliplatin 85 mg/m² som intravenös infusion i 250-500 ml glukoslösning 5% (50 mg/ml) kan ges samtidigt som folinsyra(FA) som en intravenös infusion i glukoslösning 5% (50 mg/ml) under 2-6 timmar om en trevägskran används. Oxaliplatin och leukovorin får ej kombineras i samma infusionspåse. Trometamol får inte ingå som hjälpämne i folinsyra(FA)-läkemedlet, och folinsyra(FA)-läkemedlet får endast spädas med glukoslösning 5% (50 mg/ml). Alkaliska lösningar eller lösningar innehållande natriumklorid eller andra kloridlösningar får aldrig användas.

Instruktion för användning av oxaliplatin samtidigt med 5-fluorouracil (5-FU)

Oxaliplatin skall alltid administreras före fluoropyrimidiner, d.v.s 5-fluorouracil (5-FU).

Infusionskanalen skall sköljas efter Oxaliplatin Vianexadministrering, innan 5-fluorouracil (5-FU) administreras.

För ytterligare information om samtidig användning av andra läkemedel, se respektive produktresumé.

- Använd enbart rekommenderade spädningsvätskor (se nedan).
- Beredd lösning som visar tecken på fällning skall inte användas utan skall destrueras enligt gällande riktlinjer för destruktion av riskavfall (se nedan).

Beredning av lösning:

För beredning av färdig lösning skall vatten för injektionsvätskor eller 5% (50 mg/ml) glukoslösning användas.

-Oxaliplatin Vianex 50 mg: tillsätt 10 ml spädningsvätska för att erhålla en lösning med koncentrationen 5 mg/ml.

-Oxaliplatin Vianex 100 mg: tillsätt 20 ml spädningsvätska för att erhålla en lösning med koncentrationen 5 mg/ml.

Ur mikrobiologisk och kemisk synvinkel skall beredd lösning spädas omedelbart med 5% (50 mg/ml) glukoslösning.

Undersök visuellt före användning. Enbart klara lösningar utan partiklar skall användas.

Endast för engångsbruk. Oanvänd lösning skall destrueras.

Spädning inför infusion:

Dra upp önskad mängd beredd lösning ur injektionsflaskan/flaskorna och späd sedan med 250 ml-500 ml 5% (50 mg/ml) glukoslösning för att få en koncentration av oxaliplatin på mellan 0,2 mg/ml och 0,7 mg/ml. Kemisk och fysikalisk stabilitet för oxaliplatin har visats för koncentrationer mellan 0,2 mg/ml och 2 mg/ml.

Administreras genom intravenös infusion.

Efter spädning i 5 % (50 mg/ml) glukoslösning har kemisk och fysikalisk stabilitet visats för 24 timmar vid 2°C - 8°C.

Ur mikrobiologisk synvinkel skall infusionslösningen användas omedelbart.

Om lösningen inte används omedelbart så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring skall normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C - 8°C, såvida spädningen inte utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Undersök visuellt före användning. Enbart klara lösningar utan partiklar skall användas. Endast för engångsbruk. Oanvänd infusionslösning skall destrueras se avsnitt avseende destruktion nedan.

Natriumkloridlösningar eller andra kloridinnehållande lösningar får aldrig användas för beredning eller spädning.

Oxaliplatins kompatibilitet har testats i representativa PVC-baserade infusionsaggregat.

Infusion:

Oxaliplatin Vianexadministrering kräver ingen föregående hydrering.

Oxaliplatin Vianex upplöst i 250-500 ml 5% (50 mg/ml) glukoslösning med en koncentration av oxaliplatin på minst 0,2 mg/ml skall ges i en perifer ven eller central venkateter under 2-6 timmar. När Oxaliplatin Vianex administreras tillsammans med 5-fluorouracil (5-FU), skall Oxaliplatin Vianexinfusion föregå administreringen av 5-fluorouracil (5-FU).

Destruktion:

Kvarvarande läkemedel samt allt material som har använts vid blandning, spädning och administrering skall destrueras enligt gällande rutiner för cytostatikaavfall och ta hänsyn till gällande lokala föreskrifter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vianex S.A.,
Tatoiou Str.,
14671 Nea Erithrea,
Grekland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23806

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2008-11-28/2013-11-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2014-06-18