

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxaliplatin Accord 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg oxaliplatin.

10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 50 mg oxaliplatin.

20 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 100 mg oxaliplatin.

40 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 200 mg oxaliplatin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning utan synliga partiklar med ett pH-värde på 3,5–6,5 och en osmolaritet på 125–175 mOsmol/l.

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 (Dukes C) koloncancer efter total resektion av primärtumören.
- Behandling av metastaserande kolorektalcancer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Beredning av injicerbara lösningar av cytotoxiska substanser måste utföras av specialutbildad personal med kunskap om det läkemedel som används, under betingelser som garanterar integriteten av läkemedlet, skydd av miljön och särskilt den personal som hanterar läkemedlet, i enlighet med sjukhusets rutiner. Det kräver ett beredningsutrymme som är reserverat för detta syfte. Det är förbjudet att röka, äta eller dricka i detta utrymme (se avsnitt 6.6)

Dosering

ENDAST FÖR VUXNA

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

Den rekommenderade dosen vid behandling av metastaserande kolorektalcancer är 85 mg/m² intravenöst varannan vecka till sjukdomsprogression eller uppkomst av oacceptabel toxicitet.

Dosen ska justeras efter patientens tolerans mot läkemedlet (se avsnitt 4.4).

Oxaliplatin ska alltid administreras före fluoropyrimidiner – dvs. 5-fluorouracil (5-FU).

Oxaliplatin koncentrat till infusionsvätska, lösning ges under 2–6 timmar som intravenös infusion i 250–500 ml 5 % glukoslösning, vilket ger en koncentration på mellan 0,2 mg/ml och 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml är den högsta koncentration som rapporterats i klinisk praxis för oxaliplatin dosen 85 mg/m².

Oxaliplatin koncentrat till infusionsvätska, lösning har huvudsakligen använts i kombination med regimer baserade på kontinuerlig infusion av 5-fluorouracil. Vid behandling med oxaliplatin varannan vecka används regimer med en kombination av bolus och kontinuerlig infusion av 5-fluorouracil.

Särskilda patientgrupper

- Nedsatt njurfunktion:

Oxaliplatin får inte administreras till patienter med grav njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Hos patienter med lätt till måttlig njurfunktionsnedsättning är den rekommenderade dosen oxaliplatin 85 mg/m² (se avsnitt 4.4 och 5.2).

- Nedsatt leverfunktion:

I en fas I-studie på patienter med olika grader av leverfunktionsnedsättning föreföll frekvensen och svårighetsgraden av hepatobiliära rubbningar vara relaterade till progredierande sjukdom och nedsatta leverfunktionsvärden före påbörjande av oxaliplatinbehandling. Under den kliniska utvecklingen har inga särskilda dosjusteringar gjorts för patienter med onormala leverfunktionsvärden.

- Äldre patienter:

Ingen ökning av svår toxicitet observerades när oxaliplatin användes som monoterapi eller i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) hos patienter över 65 år. Därför krävs ingen särskild dosjustering för äldre.

- Pediatrisk population:

Det finns ingen relevant indikation för användning av oxaliplatin hos barn. Effekten av oxaliplatin i monoterapi hos barn med solida tumörer har inte fastställts (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Oxaliplatin koncentrat till infusionsvätska, lösning ges som intravenös infusion.

Administrering av Oxaliplatin koncentrat till infusionsvätska, lösning kräver ingen föregående hyperhydrering.

Oxaliplatin koncentrat till infusionsvätska, lösning spädd i 250–500 ml 5 % glukoslösning, med en koncentration på minst 0,2 mg/ml, måste infunderas via en central venkateter eller i en perifer ven under 2–6 timmar. Oxaliplatininfusion ska alltid ges före tillförsel av 5-fluorouracil.

Vid extravasation måste infusionen avbrytas omedelbart.

Bruksanvisning:

Oxaliplatin koncentrat till infusionsvätska, lösning måste spädas före användning. Endast 5 % glukoslösning får användas till spädningen (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Oxaliplatin är kontraindicerat hos patienter som:

- har känd överkänslighet mot oxaliplatin eller mot något av de hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1
- ammar
- har myelosuppression innan första kuren startar, vilket yttrar sig som neutrofilantal på $< 2 \times 10^9/\text{liter}$ och/eller trombocytantal på $< 100 \times 10^9/\text{liter}$ före behandling
- har perifer sensorisk neuropati med funktionsstörning före start av första behandlingen
- har gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) (se avsnitt 5.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Oxaliplatin koncentrat till infusionsvätska, lösning ska endast användas vid onkologiska specialistavdelningar och ska endast administreras under överinseende av en erfaren onkolog.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ska kontrolleras noga med avseende på biverkningar och dosen måste justeras beroende på toxiciteten (se avsnitt 5.2).

Överkänslighetsreaktioner

Särskild övervakning ska säkerställas för patienter med anamnes på allergiska reaktioner mot andra läkemedel som innehåller platina. Vid anafylaktiska reaktioner ska infusionen avbrytas omedelbart och en lämplig symtomatisk behandling sätts in. Återinsättning av oxaliplatin till dessa patienter är kontraindicerat. Korsreaktioner har rapporterats, ibland med dödlig utgång, för samtliga platinaföreningar.

Vid extravasation av oxaliplatin ska infusionen omedelbart stoppas och sedvanlig symtomatisk lokalbehandling sätts in.

Neurologiska symtom

Patienten ska monitoreras noga med avseende på neurologisk toxicitet, särskilt vid samtidig administrering av andra läkemedel med specifik neurologisk toxicitet. Neurologisk undersökning ska genomföras före varje administrering och därefter med jämna mellanrum.

Om patienten utvecklar akut laryngofaryngeal dysestesi (se avsnitt 4.8) under eller inom några timmar efter en 2-timmarsinfusion, ska nästa oxaliplatininfusion ges över 6 timmar.

Perifer neuropati

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

- Om symtomen varar längre än sju dagar och är svåra, ska den påföljande oxaliplatindosen sänkas från 85 till 65 mg/m² (behandling av metastaserande kolorektalcancer) eller 75 mg/m² (adjuvant behandling).
- Om parestesi utan funktionsstörning varar till nästa cykel, ska efterföljande dos sänkas från 85 till 65 mg/m² (behandling mot metastaserande kolorektalcancer) eller 75 mg/m² (adjuvant behandling).
- Om parestesi med funktionsnedsättning varar till nästa cykel ska oxaliplatin sättas ut.
- Om dessa symtom förbättras efter det att behandlingen med oxaliplatin har avbrutits kan fortsatt behandling övervägas.

Patienter ska informeras om risken för varaktiga symtom på perifer sensorisk neuropati efter avslutad behandling. Lokaliserad måttlig parestesi, eller parestesi som kan påverka funktionella aktiviteter, kan kvarstå i upp till 3 år efter avslutad adjuvant behandling.

Reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS)

Fall av Reversibelt Posterior Leukoencefalopatisyndrom (RPLS, också känt som PRES, Posterior Reversibelt Encefalopatisyndrom) har rapporterats hos patienter som behandlats med oxaliplatin i kombination med annan kemoterapi. RPLS är ett ovanligt, reversibelt och snabbt utvecklande neurologiskt tillstånd vilket kan omfatta epileptiska kramper, högt blodtryck, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra visuella och neurologiska besvär (se avsnitt Biverkningar). Diagnos av RPLS kräver bekräftande hjärnröntgen, företrädesvis MRI (magnetrontgen).

Illamående, kräkningar, diarré, uttorkning och hematologiska förändringar

Oxaliplatin inducerad gastrointestinal toxicitet i form av illamående och kräkning motiverar profylaktisk och/eller terapeutisk antiemetisk behandling (se avsnitt 4.8).

Dehydrering, paralytisk ileus, intestinal obstruktion, hypokalemi, metabol acidosis och nedsatt njurfunktion kan orsakas av svår diarré/kräkning, särskilt när oxaliplatin kombineras med 5-fluorouracil.

Fall av tarmischemi, även med dödlig utgång, har rapporterats vid behandling med oxaliplatin. Vid tarmischemi ska behandling med oxaliplatin avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas (se avsnitt 4.8).

Om hematologisk toxicitet uppträder (neutrofiler $<1,5 \times 10^9/l$ eller trombocyter $<50 \times 10^9/l$), ska nästa behandling skjutas upp till dess att de hematologiska värdena återgått till acceptabla nivåer. En fullständig blodkroppsräkning ska utföras före behandlingsstart och före varje efterföljande behandling. Myelosuppressiva effekter kan vara additiva till de som orsakas av samtidig kemoterapi. Patienter med svår och ihållande myelosuppression löper stor risk för infektionskomplikationer. Sepsis, neutropen sepsis och septisk chock har rapporterats hos patienter behandlade med oxaliplatin inklusive dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Om några av dessa biverkningar uppstår ska oxaliplatinbehandlingen sättas ut.

Patienterna ska få tillräcklig information om risken för diarré/kräkning, mukosit/stomatit och neutropeni efter behandling med oxaliplatin och 5-fluorouracil, så att de snabbt kan kontakta sin läkare för lämplig behandling.

Om mukosit/stomatit uppträder med eller utan neutropeni, ska nästa behandling skjutas upp till dess att mukositen/stomatiten har gått tillbaka till grad 1 eller lägre och/eller till dess att neutrofiltalet är $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Om oxaliplatin kombineras med 5-fluorouracil (med eller utan folinsyra), ska dosen justeras för 5-fluorouracil-associerad toxicitet på sedvanligt sätt.

Vid diarré av grad 4, neutropeni av grad 3–4 (neutrofiler $<1,0 \times 10^9/l$), febril neutropeni (feber av okänd orsak utan kliniskt eller mikrobiologiskt dokumenterad infektion med ett absolut neutrofilantal på $<1,0 \times 10^9/l$, kroppstemperatur $>38,3^\circ\text{C}$ eller ihållande kroppstemperatur $>38^\circ\text{C}$ under mer än en timme) eller trombocytopeni av grad 3–4 (trombocyter $<50 \times 10^9/l$) ska dosen oxaliplatin sänkas från 85 mg/m^2 till 65 mg/m^2 (behandling mot metastaserande kolorektalcancer) eller 75 mg/m^2 (adjuvant behandling), utöver eventuella erforderliga sänkningar av dosen 5-fluorouracil.

Respiratoriska sjukdomar

Vid oförklarliga respiratoriska symtom, som icke-produktiv hosta, dyspné, rassel eller radiologiska lunginfiltrat, ska oxaliplatin sättas ut till dess att ytterligare lungutredningar utesluter en interstitiell lungsjukdom (se avsnitt 4.8).

Blodsjukdomar

Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) är en livshotande biverkning (ingen känd frekvens). Behandling med oxaliplatin ska avbrytas vid de första tecknen på mikroangiopatisk hemolytisk anemi, såsom ett snabbt sjunkande hemoglobinvärde med samtidig trombocytopeni, förhöjt serumbilirubin, serumkreatinin, blodurea eller LD. Njursvikten är eventuellt inte reversibel när behandlingen avbryts och dialys kan bli nödvändig.

Disseminerad intravasal koagulation (DIC), även med dödlig utgång, har rapporterats i samband med behandling med oxaliplatin. Vid förekomst av DIC ska behandling med oxaliplatin avbrytas och lämplig behandling sättas in (se avsnitt 4.8). Patienter med tillstånd som predisponerar dem för DIC såsom en infektion, sepsis, osv., måste ha särskild övervakning.

Förlängning av QT-intervallet

Förlängning av QT-intervallet kan medföra ökad risk för ventrikulärritmier, däribland Torsades de pointes, som kan ha dödlig utgång (se avsnitt 4.8). QT-intervallet ska övervakas noggrant och regelbundet före och efter administrering av oxaliplatin. Försiktighet ska iakttas för patienter med en känd anamnes av eller anlag för förlängning av QT-intervallet, patienter som tar läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, och patienter med störningar i elektrolytbalansen, till exempel hypokalemi, hypokalcemi eller hypomagnesemi. Vid förlängning av QT-intervallet ska behandling med oxaliplatin avbrytas.

Rabdomolys

Rabdomolys har rapporterats hos patienter som behandlas med oxaliplatin, även med dödlig utgång. Om muskelsmärta eller svullnad uppkommer i kombination med svaghet, feber eller mörk urin ska behandling med oxaliplatin avbrytas. Om diagnosen rabdomolys bekräftas ska lämpliga åtgärder vidtas. Särskild försiktighet rekommenderas om läkemedel som förknippas med rabdomolys administreras samtidigt med oxaliplatin (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Gastrointestinala sår/gastrointestinal blödning och perforering

Behandling med oxaliplatin kan orsaka gastrointestinala sår och eventuella komplikationer, såsom magsår med blödning och perforering, som kan ha dödlig utgång. Om magsår uppkommer ska behandling med oxaliplatin avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas (se avsnitt 4.8).

Leversjukdom

Vid avvikande leverfunktionsvärden, splenomegali eller portal hypertoni, som inte uppenbart beror på levermetastaser, ska mycket sällsynta fall av läkemedelsinducerade hepatiska kärlrubbingar övervägas.

Immunsuppressiva effekter/ökad mottaglighet för infektioner

Administrering av levande eller levande försvagade vacciner till patienter som har ett nedsatt immunförsvar orsakat av cytostatika kan resultera i allvarliga eller dödliga infektioner. Vaccination med ett levande vaccin bör undvikas hos patienter som får oxaliplatin. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan administreras; däremot kan svaret på sådana vacciner vara minskat.

Preventivmedel för män och fertila kvinnor

På grund av de potentiella gentoxiska effekterna av Oxaliplatin ska lämpliga preventivmedel användas under och efter att behandlingen har avslutats.

Med tanke på produktens långa elimineringsstad (se avsnitt 5.2) rekommenderas att användningen av preventivmedel, som en försiktighetsåtgärd, fortsätter i 15 månader efter att behandlingen har avslutats hos fertila kvinnor och i 12 månader efter att behandlingen har avslutats hos män (se avsnitt 4.6).

Fertilitet

Män ska informeras om att bevara spermier före behandlingen eftersom oxaliplatin kan orsaka infertilitet, som kan bli bestående (se avsnitt 4.6).

Övriga varningar:

Peritoneal blödning kan förekomma vid intraperitoneal administrering av oxaliplatin (denna administreringsväg omfattas inte av indikationen, "off label" administrering)

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hos patienter som har fått en enkeldos om 85 mg/m² oxaliplatin omedelbart före tillförsel av 5-fluorouracil, har ingen förändring av exponeringen för 5-fluorouracil observerats.

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

Försiktighet ska iakttas när behandling med oxaliplatin kombineras med andra läkemedel som orsakar förlängt QT-intervall. Vid kombination med sådana läkemedel ska QT-intervallet övervakas noga (se avsnitt 4.4). Försiktighet rekommenderas när behandling med oxaliplatin administreras samtidigt med andra läkemedel som förknippas med rabdomolys (se avsnitt 4.4).

Vaccination med levande eller levande försvagade vacciner bör undvikas hos patienter som får oxaliplatin (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel för män och fertila kvinnor

På grund av oxaliplatins potentiella gentoxiska effekter ska lämpliga preventivmedel användas under och efter att behandlingen har avslutats.

Med tanke på produktens långa elimineringsstad (se avsnitt 5.2) rekommenderas att användningen av preventivmedel, som en försiktighetsåtgärd, fortsätter i 15 månader efter att behandlingen har avslutats hos fertila kvinnor och i 12 månader efter att behandlingen har avslutats hos män.

Graviditet

Det finns för närvarande inga data om säker användning av oxaliplatin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Oxaliplatin rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Användning av oxaliplatin ska därför endast övervägas efter att patienten på lämpligt sätt har informerats om riskerna för fostret och har givit sitt medgivande.

Amning

Utsöndring i bröstmjolk har inte studerats. Amning är kontraindicerat under behandling med oxaliplatin.

Fertilitet

Oxaliplatin kan ha en fertilitetshämmande verkan (se avsnitt 4.4). Efter behandling med oxaliplatin bör patienter som planerar en graviditet söka genetisk rådgivning. Män ska informeras om att bevara spermier före behandlingen eftersom oxaliplatin kan orsaka infertilitet, som kan bli bestående (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Behandling med oxaliplatin kan emellertid orsaka yrsel, illamående och kräkning och andra neurologiska symtom som kan påverka gång och balans. Detta kan leda till mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Synpåverkan, framförallt övergående synnedsättning (reversibel efter utsättandet av behandlingen) kan påverka patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Därför skall patienterna varnas för den möjliga effekten av dessa biverkningar på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna av oxaliplatin i kombination med 5-fluorouracil/folinsyra (5-FU/FA) var gastrointestinala (diarré, illamående, kräkning och mukositis), hematologiska (neutropeni, trombocytopeni) och neurologiska (akut och doskumulativ perifer sensorisk neuropati). Dessa

biverkningar var i allmänhet mer frekventa och allvarigare med kombinationen oxaliplatin och 5-FU/FA än med enbart 5-FU/FA.

Biverkningar i tabellform

Nedanstående frekvenser bygger dels på kliniska prövningar på patienter som behandlats för metastaserande kolorektalcancer eller som fått adjuvant behandling (omfattande 416 respektive 1 108 patienter i oxaliplatin + 5-FU/FA-behandlingsarmen) och dels på erfarenheter efter godkännandet för försäljning.

Frekvenserna i tabellen definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$), mycket sällsynta ($<1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Ytterligare information ges efter tabellen.

MedDRA organ-systemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Undersökningar	- Förhöjda lever-enzym - Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet - Förhöjt bilirubin i blodet - Förhöjt laktatdehydrogenas i blodet - Viktökning (adjuvant behandling)	- Förhöjd kreatininhalt i blodet - Viktminskning (behandling mot metastaserande kolorektalcancer)				
Blodet och lymf-systemet*	- Anemi - Neutropeni - Trombocytopeni - Leukopeni - Lymfopeni	- Febril neutropeni+		- Immunoallergisk trombocytopeni - Hemolytisk anemi*** - Disseminerad intravasal koagulation (DIC), även med dödlig utgång (se avsnitt 4.4)		- Hemolytiskt uremiskt syndrom - Autoimmun pancytopeni - Pancytopeni - Sekundär leukemi
Centrala och perifera nervsystem*	- Perifer sensorisk neuropati - Sensorisk rubbning - Dysgeusi - Huvudvärk	- Yrsel - Neurit i motoriska nerver - Meningism		- Dysartri - Reversibel Posterior Leukoencefalopatiskt syndrom (RPLS,		- Kramper - Ischemisk eller hemorragisk cerebrovaskulär sjukdom

				också känt som PRES, Posterior Reversibel Encefalopati Syndrom)** (se avsnitt 4.4)		
Ögon		- Konjunktivit - Synrubbning		- Övergående nedsatt synskärpa - Synfältsrubbningar - Optisk neurit - Övergående synnedsättning, reversibel efter utsättande av behandling		
Öron och balansorgan			- Ototoxicitet	- Dövhhet		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	- Andnöd - Hosta - Epistaxis	- Hicka - Lungembolism		- Interstitiell lungsjukdom, ibland med dödlig utgång - Lungfibros*		- Laryngospasm - Pneumoni och bronkopneumoni, även med dödlig utgång
Magtarmkanalen*	- Illamående - Diarré - Kräkning - Stomatit/mukosit - Buksmärta - Förstoppning	- Dyspepsi - Gastroesofagal reflux - Gastrointestinal blödning - Rektal blödning	- Ileus - Tarmobstruktion	- Kolit inklusive <i>Clostridium difficile</i> -orsakad diarré - Pankreatit		- Tarmischemi, även med dödlig utgång (se avsnitt 4.4) - Gastrointestinala sår och perforering, som kan vara dödlig (se avsnitt 4.4) - Esofagit
Lever och gallvägar					- Sinusoidalt obstruktionsyndrom (kallas även venocklusiv lever-	Fokal nodulär hyperplasi

					sjukdom) eller patologiska manifestationer relaterade till lever-sjukdom inklusive peliosis hepatis, nodulär regenerativ hyperplasi, peri-sinusoidal fibros. - Portal hypertension och/eller ökade transaminaser	
Njurar och urinvägar		- Hematuri - Dysuri - Onormal blåstöm-ningsfrekvens			Akut tubulär nekros, akut interstitiell nefrit, akut njursvikt	
Hud och subkutan vävnad	- Hudbesvär - Alopeci	- Hudavflagning (dvs. hand- och fotsyndrom) - Erytematösa utslag - Utslag - Hyperhidros - Nagelbesvär				-Allergisk vaskulit
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	- Ryggvärk	- Artralgi - Skelettsmärta				- Rabdomolys, även med dödlig utgång (se avsnitt 4.4)
Metabolism och nutrition	- Anorexi - Hyperglykemi - Hypokalemi - Hypernatremi	- Dehydrering - Hypokalcemi	- Metabol acidosis			
Infektioner och infestationer*	- Infektion	- Rinit - Övre luftvägsinfektion - Neutropen sepsis	Sepsis+			- Septisk chock, inklusive fall med dödlig utgång

Hjärtat						- Förlängning av QT-intervallet vilket kan leda till ventrikulär arytmi inklusive Torsades de Pointes, vilket kan vara dödligt (se avsnitt 4.4) - Akut koronar-syndrom, inklusive hjärtinfarkt och koronar arteriospasm och angina pectoris hos patienter som behandlats med oxaliplatin i kombination med 5-FU och bevacizumab.
Blodkär		- Blödning - Värmevallning - Djup ventrombos - Hypertoni				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	- Utmattning - Feber+++ - Kraftlöshet - Smärta - Reaktion vid injektions-stället++++					
Immun-systemet*	- Allergi/allergisk reaktion++					
Psykiska störningar		- Depression - Insomni	- Nervositet			
Skador och förgiftningar och		- Fallolycka				

behandlingskomplikationer						
----------------------------------	--	--	--	--	--	--

* Se detaljerat avsnitt nedan.

** Se avsnitt 4.4

*** Mikrogangiopatisk hemolytisk anemi som associeras med hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) eller Coombs positiv hemolytisk anemi (se avsnitt 4.4)

+ Vanlig neutropen sepsis, inklusive dödlig utgång

++ Mycket vanliga allergier/allergiska reaktioner inträffar främst under infusionen, ibland fatala. Vanliga allergiska reaktioner inkluderar hudutslag, i synnerhet nässelfeber, konjunktivit och rinit.

Vanliga anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner inkluderar bronkospasm, angioödem, hypotoni, känsla av bröstsmärta och anafylaktisk chock. Fördröjd överkänslighet har också rapporterats med oxaliplatin timmar eller till och med dagar efter infusionen.

+++ Mycket vanlig feber, rigor (tremor), antingen på grund av infektion (med eller utan febril neutropeni) eller möjligen på grund av en immunologisk mekanism.

++++ Reaktioner vid injektionsstället inkluderande lokal smärta, rodnad, svullnad och trombos har rapporterats. Extravasation kan leda till lokal smärta och inflammation, som kan vara allvarlig och leda till komplikationer, bland annat nekros, särskilt när oxaliplatin infunderas via en perifer ven (se avsnitt 4.4).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blodet och lymfsystemet:

Incidens per patient (%) per grad

Oxaliplatin och 5-FU/FA 85 mg/m² varannan vecka	Metastaserande kolorektalcancer			Adjuvant behandling		
	Alla grader	Gr 3	Gr 4	Alla grader	Gr 3	Gr 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

Infektioner och infestationer

Incidens per patient (%)

Oxaliplatin och 5-FU/FA 85 mg/m² varannan vecka	Metastaserande cancer			Adjuvant behandling		
	Alla grader			Alla grader		
Sepsis (inklusive sepsis och neutropen sepsis)	1,5			1,7		

Immunsystemet:

Incidens av allergiska reaktioner per patient (%) per grad

Oxaliplatin och 5-FU/FA 85 mg/m ² varannan vecka	Metastaserande kolorektalcancer			Adjuvant behandling		
	Alla grader	Gr 3	Gr 4	Alla grader	Gr 3	Gr 4
Allergi/allergisk reaktion	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Centrala och perifera nervsystemet:

Den dosbegränsande toxiciteten är neurologisk. Denna omfattar sensorisk perifer neuropati karakteriserad av dysestesi och/eller parestesi i extremiteter, med eller utan kramper, ofta utlösta av kyla. Dessa symtom förekommer hos upp till 95 % av de behandlade patienterna. Varaktigheten av dessa symtom, som vanligen går tillbaka mellan de enskilda behandlingstillfällena, ökar med antalet givna doser.

Uppkomst av smärta och/eller försämrad funktion är, beroende på symtomens varaktighet, indikationer för dosjustering, eller t.o.m. utsättande av behandlingen (se avsnitt 4.4).

Sådan försämrad funktion omfattar svårigheter att utföra finmotoriska rörelser och är en möjlig följd av sensorisk nedsättning. Risken för ihållande symtom är 10 % vid en kumulativ dos om 850 mg/m² (10 cykler) och 20 % vid en kumulativ dos om 1020 mg/m² (12 cykler).

I de flesta fall förbättras eller försvinner de neurologiska symtomen när behandlingen sätts ut. Vid adjuvant behandling av koloncancer hade 87 % av patienterna inga eller lindriga symtom 6 månader efter behandlingens slut. Efter upp till 3 års uppföljning hade ca 3 % av patienterna antingen ihållande lokaliserad parestesi av måttlig intensitet (2,3 %) eller funktionsnedsättande parestesier (0,5 %).

Akuta neurosensoriska manifestationer (se avsnitt 5.3) har rapporterats. De uppträder inom några timmar från tillförseln och ofta i samband med exponering för kyla. De yttrar sig vanligen som övergående parestesi, dysestesi och hypoestesi. Ett akut syndrom med faryngolaryngeal dysestesi uppträder hos 1–2 % av patienterna, vilket karakteriseras av subjektiva förmimmelser av dysfagi eller dyspné/kvävningskänsla utan några objektiva tecken på respiratoriska svårigheter (ingen cyanos eller hypoxi) eller laryngospasm eller bronkospasm (varken väsande eller pipande andning). Antihistaminer och bronkvidgande medel har givits i sådana fall men symtomen är snabbt reversibla även om ingen behandling ges. Förlängning av infusionstiden bidrar till att minska incidensen av detta symtom (se avsnitt 4.4). Ibland har symtomen omfattat kramp i käken/ muskelspasm/ ofrivilliga muskelkontraktioner/ muskelryckningar/ myoklonus, störd koordination/ störd gång/ ataxi/ balansrubbningar, trånghet/ tryck/ obehag/ smärta i hals eller bröst. Dessutom kan funktionsstörningar i kranialnervar vara associerade med ovan angivna biverkningar, eller uppträda isolerat i form av ptos, diplopi, afoni/ dysfoni/ heshet, ibland beskrivet som stämbandsförlamning, onormal känsla i tungan eller dysartri, ibland beskrivet som afasi, trigeminusneuralgi/ ansiktssmärta/ ögonsmärta, nedsatt synskärpa, synfältsrubbningar.

Andra neurologiska symptom som dysartri, förlust av djupa senreflexer och Lhermittes tecken har rapporterats under behandling med oxalapl原因. Enstaka fall av optisk neurit har rapporterats.

Magtarmkanalen:

Incidens per patient (%) per grad

Oxaliplatin och 5-FU/FA	Metastaserande kolorektalcancer	Adjuvant behandling
----------------------------	------------------------------------	---------------------

85 mg/m ² varannan vecka						
	Alla grader	Gr 3	Gr 4	Alla grader	Gr 3	Gr 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

Profylax och/eller behandling med potenta antiemetika är indicerad.

Dehydrering, paralytisk ileus, tarmobstruktion, hypokalemi, metabol acidosis och nedsatt njurfunktion kan orsakas av svår diarré/kräkning, särskilt när oxaliplatin kombineras med 5-fluorouracil (5-FU) (se avsnitt 4.4).

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 till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Det finns ingen känd antidot mot oxaliplatin. Vid överdosering kan exacerbation av biverkningar förväntas.

Hantering

Övervakning av hematologiska parametrar ska inledas och symtomatisk behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel, platinaföreningar
ATC-kod: L01XA03

Verkningsmekanism

Oxaliplatin är ett antineoplastiskt aktivt substans som tillhör en ny klass av platinabaserade föreningar i vilka platinaatomen bildar komplex med 1,2-diaminocyklohexan ("DACH") och en oxalatgrupp.

Oxaliplatin är en singel enantiomer, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexan-1,2-diamin-kN, kN'] [ethanedioat(2-)-kO^I, kO²] platin.

Oxaliplatin uppvisar ett brett spektrum av både cytotoxicitet *in vitro* och antitumoral aktivitet *in vivo* i en rad tumörmodellsystem, inklusive humana kolorektala cancermodeller. Oxaliplatin har också effekt både *in vitro* och *in vivo* på flera cisplatinresistenta tumörmodeller.

En synergistisk cytotoxisk verkan har observerats i kombination med 5-fluorouracil både *in vitro* och *in vivo*.

Oxaliplatinets verkningsmekanism inte är helt klarlagd men studier visar att biotransformerade, hydrerade former av oxaliplatin interagerar med DNA och bildar korsbindningar, både inom och mellan strängar, varvid DNA-syntesen avbryts, vilket leder till cytotoxisk och tumörhämmande effekt.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av oxaliplatin (85 mg/m² varannan vecka) kombinerat med 5-fluorouracil/folinsyra (5-FU/FA) hos patienter med metastaserande kolorektalcancer rapporteras i tre kliniska studier:

- I den tvåarmade, jämförande fas III-studien EFC2962 randomiserades 420 tidigare obehandlade patienter till antingen enbart 5-FU/FA (LV5FU2, N=210) eller kombinationen oxaliplatin och 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210).

- I den jämförande trearmade fas III-studien EFC4584 randomiserades 821 tidigare behandlade patienter, som inte svarat på kombinationen irinotekan (CPT-11) + 5-FU/FA, till antingen enbart 5-FU/FA (LV5FU2, N=275), enbart oxaliplatin (N=275) eller kombinationen oxaliplatin med 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271).

- Slutligen, i den okontrollerade fas II-studien EFC2964 gavs patienter som inte svarat på enbart 5-FU/FA kombinationen oxaliplatin och 5-FU/FA (FOLFOX4, n=57).

De två randomiserade kliniska prövningarna, EFC2962 på tidigare obehandlade patienter och EFC4584 på tidigare behandlade patienter, visade en signifikant högre grad av respons och förlängd progressionsfri överlevnad (PFS)/tid till progression (TTP) jämfört med behandlingarna med enbart 5-FU/FA. I EFC4584 som utfördes på tidigare behandlade patienter som ej svarat på behandling var skillnaden i median överlevnad (OS) mellan kombinationen oxaliplatin och 5-FU/FA inte statistiskt säkerställd.

Grad av respons i FOLFOX4 jämfört med LV5FU2

Grad av respons % (95% CI) Oberoende radiologisk ITT-analys	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin monoterapi
Tidigare obehandlade patienter EFC2962	22 (16-27)	49 (42-56)	NA*
Utvärdering av respons var 8:e vecka	P-värde = 0,0001		

Tidigare behandlade patienter EFC4584 (ej svarat på behandling med CPT-11 + 5-FU/FA)	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6–15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Utvärdering av respons var 6:e vecka	P-värde < 0,0001		
Tidigare behandlade patienter EFC2964 (ej svarat på behandling med 5-FU/FA) Utvärdering av respons var 12:e vecka	NA*	23 (13-36)	NA*

NA* = ej relevant

Medianvärde för progressionsfri överlevnad (PFS) / mediantid till progression (TTP) FOLFOX4 jämfört med LV5FU2

Median PFS/TTP, månader (95% CI) Oberoende radiologisk ITT-analys	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin monoterapi
Tidigare obehandlade patienter EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5–6,5)	8,2 (7,2–8,8)	NA*
	Log-rank P-värde = 0,0003		
Tidigare behandlade patienter 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 patienter EFC2964 (ej svarat på behandling med 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1–5,7)	NA*

NA* = ej relevant

Medianvärde för överlevnad (OS) under behandling med FOLFOX4 jämfört med LV5FU2

Median-OS, månader (95% CI)	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin monoterapi
------------------------------------	---------------	----------------	-------------------------------

ITT-analys			
Tidigare obehandlade patienter	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
EFC2962	Log-rank P-värde = 0,12		
Tidigare behandlade patienter	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1–10,5)	8,1 (7,2-8,7)
EFC4584 (ej svarat på behandling med CPT-11 + 5-FU/FA)	Log-rank P-värde = 0,09		
Tidigare behandlade patienter	NA*	10,8 (9,3–12,8)	NA*
EFC2964 (ej svarat på behandling med 5-FU/FA)			

NA* = ej relevant

Hos tidigare behandlade patienter (EFC4584) som uppvisade symtom vid baslinjen upplevde en större andel av dem som behandlades med oxaliplatin och 5-FU/FA en signifikant förbättring av sina sjukdomsrelaterade symtom jämfört med dem som behandlades med enbart 5-FU/FA (27,7 % respektive 14,6 %, $p = 0,0033$).

Hos tidigare obehandlade patienter (EFC2962) fann man ingen statistiskt signifikant skillnad mellan de två behandlingsgrupperna med avseende på något av livskvalitetsmåten. I kontrollarmen var emellertid livskvalitetspoängen högre avseende allmänt hälsotillstånd och smärta, och i oxaliplatinarmen var den lägre för illamående och kräkningar.

Som adjuvant behandling till total resektion av den primära koloncancertumören randomiserade den jämförande fas III-studien MOSAIC (EFC3313) 2 246 patienter (899 stadium II/Dukes B2 och 1347 stadium III/Dukes C) till antingen enbart 5-FU/FA (LV5FU2 N=1 123, B2/C = 448/675) eller kombinationen oxaliplatin och 5-FU/FA (FOLFOX4, N=1 123, B2/C = 451/672).

EFC 3313; 3 års sjukdomsfri överlevnad (ITT-analys)* för den samlade populationen.

Behandlingsarm	LV5FU2	FOLFOX4
Procentandel 3-års sjukdomsfri överlevnad (95 % CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Riskkvot (95 % CI)	0,76 (0,64-0,89)	
Stratifierat log rank-test	p=0,0008	

* medianuppföljning 44,2 månader (alla patienter följdes i minst 3 år).

Vad avser 3 års sjukdomsfri överlevnad visade studien att kombinationen oxaliplatin och 5FU/FA (FOLFOX4) totalt sett gav en signifikant fördel jämfört med enbart 5 FU/FA (LV5FU2).

EFC 3313; 3 års sjukdomsfri överlevnad (ITT-analys)* per sjukdomsstadium

Patientstadium	Stadium II (Dukes B2)		Stadium III (Dukes C)	
Behandlingsarm	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Procentandel 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)
Riskkvot (95 % CI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Log rank-test	P=0,151		P=0,002	

* medianuppföljning 44,2 månader (alla patienter följdes i minst 3 år).

Total överlevnad (ITT-analys)

Vid tidpunkten för analysen av 3 års sjukdomsfri överlevnad, som var primär endpoint i MOSAIC-prövningen, levde fortfarande 85,1 % av patienterna i behandlingsarmen FOLFOX4 jämfört med 83,8 % i behandlingsarmen LV5FU2. Detta innebär en total minskning av mortalitetsrisken med 10% vid behandling med FOLFOX4, som inte var statistiskt signifikant (riskkvot = 0,90).

Siffrorna var 92,2 % respektive 92,4 % i subpopulationen med stadium II (Dukes B2) (riskkvot = 1,01) och 80,4 % respektive 78,1 % i subpopulationen med stadium III (Dukes C) (riskkvot = 0,87), för FOLFOX4 respektive LV5FU2.

Pediatrisk population:

Oxaliplatin monoterapi till barn har utvärderats i två Fas 1-studier (69 patienter) och två Fas 2-studier (160 patienter). Totalt har 235 barn (ålder 7 månader till 22 år) med fasta tumörer behandlats. Effekten av oxaliplatin i monoterapi hos barn med solida tumörer har inte visats. Patientrekryteringen stoppades i båda Fas 2-studierna på grund av bristande tumörrespons.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper**Absorption och distribution**

Farmakokinetiken för de enskilda aktiva substanserna har inte fastställts. Farmakokinetiken för ultrafiltrerbart platina, som representerar en blandning av alla obundna, aktiva och inaktiva platinaföreningar, efter en tvåtimmars infusion av 130 mg/m² oxaliplatin var tredje vecka i 1–5 cykler respektive 85 mg/m² oxaliplatin varannan vecka i 1–3 cykler visas i följande tabell:

Sammanfattning av farmakokinetiska parametrar för platina, beräknade utifrån ultrafiltrat efter multipla doser 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 _{1/2} α h	t _{1/2} β h	t _{1/2} γ h	V _{ss} L	CL L/tim
85 mg/m²								
Medel-värde	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								
Medel-värde	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

Genomsnittliga värden för AUC₀₋₄₈, and C_{max} bestämdes i cykel 3 (85 mg/m²) eller cykel 5 (130 mg/m²).

Genomsnittliga värden för AUC, V_{ss}, och CL bestämdes i cykel 1.

Värden för C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} och CL bestämdes med icke-kompartiment-analys. t_{1/2} α, t_{1/2} β och t_{1/2} γ bestämdes med kompartiment-analys (cyklerna 1-3 kombinerade).

Vid slutet av en tvåtimmars infusion återfinns 15 % av tillfört platina i den systemiska cirkulationen medan resterande 85 % snabbt har distribuerats till vävnader eller eliminerats via urinen. Irreversibel bindning till röda blodkroppar och plasma leder till halveringstider i dessa matriser som ligger nära den naturliga livslängden för röda blodkroppar och serumalbumin. Den genomsnittliga halveringstiden för slutlig eliminering från blod och blodkroppar utvärderades också i dessa två studier (85 mg/m² varannan vecka eller 130 mg/m² var tredje vecka) och var 771 timmar respektive från 589 till 1296 timmar. Ingen ackumulering observerades i ultrafiltrat av plasma efter 85 mg/m² varannan vecka eller 130 mg/m² var tredje vecka, och steady state uppnåddes inom cykel 1 i denna matris. Den inter- och intraindividuell variabiliteten var liten.

Biotransformation

Biotransformation in vitro anses vara resultatet av icke-enzymatisk nedbrytning och det finns inga belägg för cytokrom P450-medierad metabolism av diaminocyklohexanringen (DACH).

Oxaliplatin genomgår omfattande metabolism och inget oförändrat läkemedel kunde påvisas i ultrafiltrat av plasma i slutet av en 2-timmars infusion. Vid senare tidpunkter har flera cytotoxiska biotransformationsprodukter, inkluderande monoklor-, diklor- och diaqua-DACH-platinaföreningar, identifierats i den systemiska cirkulationen tillsammans med ett antal inaktiva konjugat.

Eliminering

Platina utsöndras huvudsakligen via urinen, främst under de första 48 timmarna efter administrering.

Dag 5 hade ca 54 % av den totala dosen påvisats i urinen och <3 % i feces.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Effekten av njurfunktionsnedsättning vid behandling med oxaliplatin har studerats hos patienter med varierande grad av njurfunktion. Oxaliplatin administrerades med dosen 85 mg/m² i kontrollgruppen med normal njurfunktion (CLcr>80 ml/min, n=12) och hos patienter med mild försämring (CLcr 50-80 ml/min, n=13) och måttlig njurfunktionsnedsättning (CLcr=30-49 ml/min, n=11) och vid dosen 65 mg/m² hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (CLcr <30 ml/min, n=5). Medianexponeringen var 9, 4, 6 och 3 cykler vardera. PK data vid första cykeln uppnåddes hos 11, 13, 10 och 4 patienter vardera.

Det förelåg en ökning i plasma ultrafiltrat (PUF) platinum AUC, AUC/dos och en minskning i totalt och renalt clearance (CL) och Vss med ökande njurfunktionsnedsättning, särskild i den (lilla) gruppen av patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning: punktskattning (90%CI) av en uppskattad medelkvot av renal status kontra normal njurfunktion för AUC/dos var 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) och 4,81 (3,49, 6,64) för patienter med mild till måttlig respektive allvarlig njurfunktionsnedsättning.

Elimination av oxaliplatin är signifikant korrelerat till kreatininclearance. Total PUF platinaclearance var vardera 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) och 0,21 (0,15, 0,29) hos patienter med mild, måttlig respektive allvarlig njurfunktionsnedsättning. För V_{ss} 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) och 0,27 (0,20, 0,36) hos patienter med mild, måttlig respektive allvarlig njurfunktionsnedsättning. Total kropps clearance av PUF platina reducerades därför med vardera 26 % vid mild respektive 57% vid måttliga och 79% vid allvarlig njurfunktionsnedsättning jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Renal clearance av PUF platina var reducerad med 30% hos patienter med mild försämrad njurfunktion, 65% vid måttlig och med 84% vid allvarlig njurfunktionsnedsättning jämfört med patienter med normal funktion.

Det förelåg en ökning av betahalveringstiden av PUF platina vid en ökande grad av njurfunktionsnedsättning främst i den grupp med sämst status. Trots det mindre antalet patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning är dessa data viktiga för dessa patienter och ska tas i beaktande vid förskrivning av oxaliplatin hos patienter med försämrad njurfunktion (se avsnitten 4.2, 4.3 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De målorgan som identifierades hos prekliniska arter (mus, råtta, hund och/eller apa) i enkel- och flerdosstudier inkluderade benmärg, magtarmkanalen, njurarna, testiklarna, nervsystemet och hjärtat. Med undantag av effekterna på hjärtat överensstämde de observerade toxiciteterna i målorganen hos djur med dem som orsakas av andra platinahaltiga läkemedel och DNA-skadande, cytotoxiska läkemedel som används i behandlingen av cancerformer hos människa. Effekter på hjärtat observerades endast hos hund och omfattade elektrofysiologiska störningar med dödligt kammarflimmer. Kardiotoxiciteten anses vara specifik för hund, inte enbart därför att den endast observerades hos hund utan också därför att doser liknande dem som orsakade dödlig kardiotoxicitet hos hund (150 mg/m²) tolererades väl hos människa. Prekliniska studier av sensoriska neuroner från råtta tyder på att de akuta neurosensoriska symtomen som är relaterade till oxaliplatin kan omfatta en interaktion med spänningsstyrda Na⁺-kanaler.

Oxaliplatin var mutagent och klastogent i däggdjurstestsystem och framkallade embryofetal toxicitet hos råtta. Oxaliplatin anses vara en sannolik karcinogen, även om inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten till injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Det spädda läkemedlet får inte blandas med andra läkemedel i samma infusionspåse eller samma infusions slang. Avsnitt 6.6 innehåller anvisningar om samtidig administrering av oxaliplatin och folinsyra via trevägskran.

- Får INTE blandas med alkaliska läkemedel eller lösningar, särskilt inte beredningar av 5-fluorouracil eller folinsyra innehållande trometamol som hjälpämne och trometamolsalter av andra läkemedel. Alkaliska läkemedel eller lösningar försämrar oxaliplatins stabilitet (se avsnitt 6.6).

- Får INTE spädas med saltlösningar eller andra lösningar som innehåller kloridjoner (inklusive kalcium-, kalium- och natriumklorid).

- Får INTE blandas med andra läkemedel i samma infusionspåse eller infusions slang (se avsnitt 6.6 för anvisningar om samtidig administrering med folinsyra).

- Injektionsutrustning som innehåller aluminium får INTE användas.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter spädning med 5 % glukos har kemisk och fysisk stabilitet påvisats i upp till 48 timmar vid +2 till +8°C och i 24 timmar vid +25°C.

Från mikrobiologisk synpunkt bör den beredda infusionslösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid +2 till +8°C, såvida inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Får ej frysas. För förvaringsanvisningar för berett läkemedel, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

För 10 ml:

Koncentrat till infusionsvätska, lösning fylls i 15 ml klar injektionsflaska (silikoniserad) av rördraget typ I-glas med 20 mm V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF gummipropp och 20 mm aluminiumförsegling med lavendelblått snäpplock.

För 20 ml:

Koncentrat till infusionsvätska, lösning fylls i 20 ml klar injektionsflaska (silikoniserad) av rördraget typ I-glas med 20 mm V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF gummipropp och 20 mm aluminiumförsegling med lavendelblått snäpplock.

För 40 ml:

Koncentrat till infusionsvätska, lösning fylls i 50 ml klar injektionsflaska (silikoniserad) av rördraget typ I-glas med 20 mm V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF gummipropp och 20 mm aluminiumförsegling med lavendelblått snäpplock.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska per kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Liksom med andra potentiellt toxiska föreningar måste försiktighet iakttas vid hantering och beredning av oxaliplatinlösningar.

Anvisningar om hantering

Då medicinsk personal hanterar denna cytotoxiska substans måste alla försiktighetsåtgärder vidtas för att skydda den som handhar substansen och den omgivande miljön.

Beredning av injicerbara lösningar av cytotoxiska substanser ska utföras i enlighet med sjukhusets rutiner av specialutbildad personal med kunskap om de läkemedel som används och under betingelser som garanterar att läkemedlet, miljön och särskilt den personal som hanterar läkemedlen, skyddas. Detta kräver ett beredningsutrymme som är reserverat för ändamålet. Det är förbjudet att röka, äta och dricka i detta utrymme.

Personalen måste förses med lämplig utrustning, i synnerhet långärmad rock, skyddsmask, huvudskydd, skyddsglasögon, sterila engångshandskar, skyddsdukar för arbetsutrymmet och avfallspåsar.

Exkret och uppkastningar måste hanteras med försiktighet.

Gravida kvinnor bör undvika att hantera cytotoxiska substanser.

Trasiga förpackningar måste hanteras med samma försiktighet och betraktas som kontaminerat avfall. Kontaminerat avfall ska förbrännas i särskilt märkta, fasta behållare. Se ”Destruktion” nedan.

Om oxaliplatin koncentrat till infusionsvätska, lösning kommer i kontakt med hud, tvätta omedelbart och noga med vatten.

Om oxaliplatin koncentrat till infusionsvätska, lösning kommer i kontakt med slemhinnor, tvätta omedelbart och noga med vatten.

Särskilda anvisningar för administrering

- Använd INTE injektionsutrustning som innehåller aluminium.
- Administrera INTE oxaliplatin outspätt.
- Endast 5 % (50 mg/ml) glukoslösning får användas som spädningsvätska. Späd INTE för infusion med lösningar som innehåller natriumklorid eller andra kloridhaltiga lösningar.
- Blanda INTE med andra läkemedel i samma infusionspåse och administrera inte samtidigt via samma infusionsslang.
- Blanda INTE med alkaliska läkemedel eller lösningar, särskilt inte beredningar av 5-fluorouracil eller folinsyra som innehåller trometamol som hjälpämne och trometamolsalter av andra läkemedel. Alkaliska läkemedel eller lösningar försämrar oxaliplatinets stabilitet.

Anvisningar för användning med folinsyra (i form av kalciumfolinat eller dinatriumfolinat)

Oxaliplatin 85 mg/m² intravenös infusion (IV) i 250–500 ml 5 % glukoslösning ges samtidigt med folinsyra intravenös infusion i 5 % glukoslösning under 2–6 timmar, via en trevägskran som placeras omedelbart före injektionsstället. De två läkemedlen får inte kombineras i samma infusionspåse. Folinsyra (FA) får inte innehålla trometamol som hjälpämne och får endast spädas med isoton 5 % glukoslösning, aldrig med natriumkloridlösningar, kloridhaltiga lösningar eller alkaliska lösningar.

Anvisningar för användning med 5-fluorouracil

Oxaliplatin ska alltid administreras före fluoropyrimidiner – dvs 5-fluorouracil.

Slangen ska alltid spolats efter administrering av oxaliplatin. Först därefter kan 5-fluorouracil administreras.

För ytterligare information om läkemedels blandbarhet med oxaliplatin hänvisas till respektive läkemedels produktresumé.

Spädning för intravenös infusion

Dra upp erforderlig volym koncentrat från injektionsflaskan/flaskorna och späd sedan med 250 –500 ml 5 % glukoslösning så att en oxaliplatinkoncentration på 0,2–2 mg/ml erhålls, vilket är det koncentrationsintervall för vilket kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats.

Administreras som intravenös infusion (IV).

Efter spädning i 5 % glukos har kemisk och fysikalisk stabilitet visats under 48 timmar vid +2 till +8°C och i 24 timmar vid +25°C. Från mikrobiologisk synpunkt bör infusionsberedningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar. Normalt bör beredningen inte förvaras under längre tid än 24 timmar vid +2 till +8°C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Inspektera infusionslösningen före användning. Endast klara lösningar utan partiklar ska användas.

Läkemedlet är endast avsett för engångsbruk. Överblivet koncentrat ska kasseras (se ”Destruktion” nedan).

Använd ALDRIG lösningar innehållande natriumklorid eller andra kloridhaltiga lösningar till spädning.

Kompatibiliteten hos oxaliplatin infusionsvätska, lösning, har testats med representativa, PVC-baserade infusionsaggregat.

Infusion

Administreringen kräver inte föregående hydrering.

Oxaliplatin spädd i 250–500 ml 5 % glukoslösning, med en koncentration om minst 0,2 mg/ml, ska infunderas via en perifer ven eller central venkateter under 2–6 timmar. När oxaliplatin kombineras med 5-fluorouracil ska oxaliplatininfusionen ges före infusionen av 5-fluorouracil.

Destruktion

Läkemedelsrester och allt material som har använts till spädning och administrering måste destrueras i enlighet med sjukhusets rutiner för cytotoxiska substanser och med beaktande av aktuella lagar om omhändertagande av farligt avfall.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B. V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

41633

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-03-05/2014-12-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-03-20