

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxaliplatin Fresenius Kabi 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. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Klar, färglös lösning utan synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

- adjuvant behandling av koloncancer i stadium III (Dukes C) efter total resektion av primärtumören.
- behandling av metastaserande kolorektalcancer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

ENDAST FÖR VUXNA

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

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

Den givna dosen ska justeras efter tolerabilitet (se avsnitt 4.4).

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

Oxaliplatin administreras under 2-6 timmar som intravenös infusion i 250-500 ml 5 % glukoslösning, vilket ger en koncentration på 0,20-0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml är den högsta koncentration som används i klinisk praxis vid en oxaliplatindos på 85 mg/m².

Oxaliplatin används huvudsakligen i kombination med behandlingar baserade på kontinuerlig infusion av 5-FU. Vid dosering varannan vecka används 5-FU behandling som kombinerar bolus och kontinuerlig infusion.

Särskilda patientgrupper

– *Nedsatt njurfunktion:*

Oxaliplatin ska inte administreras till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2). Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion är rekommenderad dos 85 mg/m² (se avsnitt 4.4 och 5.2).

– *Leverinsufficiens:*

I en fas I-studie på patienter med olika grader av nedsatt leverfunktion, föreföll frekvensen och svårighetsgraden av rubbningar i lever och gallvägar ha samband med progredierande sjukdom och försämrade leverfunktionsvärden före påbörjande av oxaliplatinbehandling. Ingen specifik dosjustering gjordes för patienter med onormala leverfunktionsvärden under den kliniska utvecklingen.

– *Äldre patienter:*

Ingen ökning av allvarlig toxicitet observerades när oxaliplatin användes som enda läkemedel eller i kombination med 5-FU hos patienter över 65 år. Därför krävs ingen specifik anpassning av dosen för äldre patienter.

– *Pediatrisk population:*

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

Administreringssätt

Oxaliplatin administreras som intravenös infusion.

Administreringen av oxaliplatin kräver inte övervåtskning.

Oxaliplatin utspädd i 250-500 ml 5 % (50 mg/ml) glukoslösning, vilket ger en koncentration på minst 0,20 mg/ml, måste infunderas via central venkateter eller i en perifer ven under 2-6 timmar. Oxaliplatininfusion måste alltid föregå administreringen av 5-FU.

Vid extravasation måste administreringen avbrytas omedelbart.

Bruksanvisning:

Oxaliplatin måste spädas före användning. Endast 5 % (50 mg/ml) glukoslösning får användas till spädning (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Oxaliplatin är kontraindicerat hos patienter som

- är överkänsliga mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- ammar.
- har myelosuppression innan den första behandlingen inleds, vilken yttrar sig som neutrofil $<2 \times 10^9/l$ och/eller trombocyttal $<100 \times 10^9/l$ före behandling.
- har perifer sensorisk neuropati med funktionsnedsättning före den första behandlingen.
- har gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) (se avsnitt 5.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Oxaliplatin ska endast användas på avdelningar som är specialiserade på onkologi och ska administreras under överinseende av en erfaren onkolog.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant med avseende på biverkningar och dosen justeras enligt toxicitet (se avsnitt 5.2).

Överkänslighetsreaktioner

Patienter med tidigare allergiska manifestationer mot andra produkter som innehåller platina ska särskilt övervakas. Vid en anafylaktisk manifestation ska infusionen omedelbart avbrytas och lämplig symtomatisk behandling sättas in. Återinsättande av oxaliplatin till dessa patienter är kontraindicerat. Korsreaktioner med platinaföreningar har rapporterats, även med dödlig utgång.

Vid extravasation måste infusionen avbrytas omedelbart och sedvanlig symtomatisk lokalbehandling sättas in.

Neurologiska symtom

Oxaliplatins neurologiska toxicitet ska övervakas noggrant, särskilt vid samtidig administrering av andra läkemedel med specifik neurologisk toxicitet. En neurologisk undersökning ska utföras före varje administrering och därefter regelbundet.

Om patienten utvecklar akut laryngofaryngeal dysestesi (se avsnitt 4.8) under eller inom de närmaste timmarna efter 2-timmarsinfusionen, ska nästa oxaliplatininfusion ges över 6 timmar.

Perifer neuropati

Om neurologiska symtom (parestesi, dysestesi) uppträder, ska följande rekommenderade justering av oxaliplatindosen baseras på dessa symtoms varaktighet och svårighet:

- Om symtomen kvarstår längre än 7 dagar och är svåra, ska efterföljande oxaliplatindos sänkas från 85 mg/m² till 65 mg/m² (behandling av metastaserande cancer) eller 75 mg/m² (adjuvant behandling).
- Om parestesi utan funktionsnedsättning kvarstår till nästa cykel, ska efterföljande oxaliplatindos sänkas från 85 mg/m² till 65 mg/m² (behandling av metastaserande cancer) eller 75 mg/m² (adjuvant behandling).
- Om parestesi med funktionsnedsättning kvarstår till nästa cykel ska oxaliplatin sättas ut.
- Om dessa symtom förbättras efter utsättande av oxaliplatinbehandling, kan återupptagande av behandlingen övervägas.

Patienten ska informeras om risken för kvarstående symtom på perifer sensorisk neuropati efter avslutad behandling. Lokaliserade måttliga parestesier eller parestesier som kan påverka funktionsförmågan kan kvarstå i upp till 3 år efter avslutad adjuvant behandling.

Reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS)

Fall av RPLS har rapporterats hos patienter som fått oxaliplatin i kombination med kemoterapi. RPLS är ett sällsynt, reversibelt, snabbt utvecklande neurologiskt tillstånd, som kan ge krampanfall, högt blodtryck, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra visuella och neurologiska störningar (se avsnitt 4.8). Diagnosen baseras på bekräftande hjärnröntgen, helst MRI (Magnetic Resonance Imaging).

Illamående, kräkningar, diarré, uttorkning och hematologiska förändringar. Gastrointestinal toxicitet, som yttrar sig som illamående och kräkningar, bör behandlas profylaktiskt och/eller med terapeutisk antiemetisk behandling (se avsnitt 4.8).

Svår diarré/kräkning kan orsaka uttorkning, paralytisk ileus, tarmobstruktion, hypokalemi, metabol acidosis och njurfunktionsnedsättning, särskilt när oxaliplatin kombineras med 5-FU.

Fall av intestinal ischemi, även med dödlig utgång, har rapporterats vid behandling med oxaliplatin. Vid intestinal ischemi ska behandlingen avbrytas och lämplig symtomatisk behandling sättas in (se avsnitt 4.8)

Om hematologisk toxicitet uppträder (neutrofilantal $<1,5 \times 10^9/l$ eller trombocyttal $<50 \times 10^9/l$) ska administrering av nästa behandling skjutas upp till dess att hematologiska värden har återgått till acceptabla nivåer. En fullständig kontroll av blodvärden med differentialräkning av vita blodkroppar ska utföras före behandlingsstart och före varje efterföljande behandling. Myelosuppressiva effekter kan vara kompletterande till samtidig kemoterapi. Patienter med svår och ihållande myelosuppression har hög risk för infektiösa komplikationer. Sepsis, neutrogen sepsis och septisk chock, även med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med oxaliplatin (se avsnitt 4.8). Avbryt behandlingen med oxaliplatin om någon av dessa händelser inträffar.

Patienter måste få tillräcklig information om risken för diarré/kräkning, mukosit/stomatit och neutropeni efter administrering av oxaliplatin och 5-FU, så att de omedelbart kan kontakta behandlande läkare för lämplig vård.

Om mukosit/stomatit uppträder med eller utan neutropeni, ska nästa behandling skjutas upp till dess att mukosit/stomatit har förbättrats till grad 1 eller lindrigare, och/eller till dess att neutrofilantalet är $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Vid kombination av oxaliplatin och 5-FU (med eller utan folinsyra (FA)) ska sedvanliga dosjusteringar för toxiciteter associerade med 5-FU göras.

Om diarré av grad 4, neutropeni av grad 3-4 (neutrofilantal $<1,0 \times 10^9/l$), febril neutropeni (feber av okänd orsak utan kliniskt eller mikrobiologiskt dokumenterad infektion med ett absolut neutrofilantal på $<1,0 \times 10^9/l$, en enstaka temperaturopp $>38,3^\circ\text{C}$ eller ihållande temperatur $>38^\circ\text{C}$ under mer än en timme) eller trombocytopeni av grad 3-4 (trombocyttal $<50 \times 10^9/l$) uppträder, ska dosen oxaliplatin sänkas från 85 mg/m^2 till 65 mg/m^2 (behandling av metastaserande cancer) eller 75 mg/m^2 (adjuvant behandling) utöver eventuell nödvändig dossänkning av 5-FU.

Lungor

Vid oförklarliga respiratoriska symtom som icke-produktiv hosta, dyspné, rassel eller radiologiska lunginfiltrat, ska oxaliplatin sättas ut till dess att ytterligare lungundersökningar utesluter 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, till exempel ett snabbt sjunkande hemoglobinvärde med samtidig trombocytopeni, förhöjt bilirubin i serum, kreatinin i serum, ureakväve i blodet eller LD. Njursvikten är eventuellt inte reversibel om 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). Försiktighet bör iakttas hos patienter med tillstånd som är associerade med DIC såsom infektioner, sepsis, etc.

Förlängning av QT-intervallet

Förlängning av QT-intervallet kan medföra ökad risk för ventrikulärritmier, däribland *Torsade 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 (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Rabdomyolys

Rabdomyolys har rapporterats hos patienter som behandlas med oxaliplatin, även med dödlig utgång. Om muskelsmärta och svullnad uppkommer i kombination med svaghet, feber eller mörk urin ska behandling med oxaliplatin avbrytas. Om rabdomyolys bekräftas ska lämpliga åtgärder vidtas. Försiktighet rekommenderas om läkemedel som förknippas med rabdomyolys 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, till exempel gastrointestinal blödning och perforering, som kan ha dödlig utgång. Om magsår uppkommer ska behandling med oxaliplatin avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas (se avsnitt 4.8).

Immunsuppressiv effekt/ökad mottaglighet för infektioner

Administrering av levande eller levande försvagade vacciner till patienter som är immunförsvagade på grund av kemoterapeutiska medel kan resultera i allvarliga eller dödliga infektioner. Vaccination med levande vaccin bör undvikas hos patienter som får oxaliplatin. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan administreras, emellertid kan svaret på sådana vacciner vara minskat.

Lever

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

Preventivmedel för män och kvinnor i fertil ålder

På grund av eventuella genotoxiska effekter av oxaliplatin måste lämpliga preventivmedel användas under och efter avslutad behandling.

Med tanke på den aktiva substansens långa elimineringsstad (se avsnitt 5.2) rekommenderas, som en försiktighetsåtgärd, att användningen av preventivmedel fortsätter i 15 månader efter avslutad behandling hos kvinnor i fertil ålder och i 12 månader efter avslutad behandling hos män.

Fertilitet hos män och kvinnor

Oxaliplatin kan orsaka infertilitet. Manliga patienter som behandlas med oxaliplatin avråds från att skaffa barn under och upp till 12 månader efter behandlingen. Manliga patienter bör också informera sig om möjligheten att bevara sperma före behandlingen, eftersom oxaliplatin kan ha en fertilitetshämmande verkan som kan vara irreversibel.

Patienter som planerar graviditet efter behandling med oxaliplatin rekommenderas att söka genetisk vägledning.

Peritoneal blödning kan uppstå om oxaliplatin administreras intraperitonealt (off-labeladministrering).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hos patienter som har fått en engångsdos oxaliplatin på 85 mg/m² omedelbart före administrering av 5-FU har ingen förändring av exponeringsnivån för 5-FU observerats. Ingen signifikant förändring av oxaliplatins bindning till plasmaproteiner har observerats *in vitro* 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 rabdomyolys (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

Preventivmetoder för män och kvinnor i fertil ålder

På grund av eventuella genotoxiska effekter av oxaliplatin måste lämplig preventivmetod användas under och efter avslutad behandling.

Med tanke på den aktiva substansens långa elimineringsstid (se avsnitt 5.2) rekommenderas, som en försiktighetsåtgärd, att lämplig preventivmetod fortsätter i 15 månader efter avslutad behandling hos kvinnor i fertil ålder och i 12 månader efter avslutad behandling hos män.

Graviditet

Det finns för närvarande inga data om läkemedlets säkerhet vid administrering under graviditet. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Därför är oxaliplatin inte att rekommendera under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel. Administrering av oxaliplatin kan endast övervägas efter nytta/risk-bedömning för fostret och med patientens samtycke i förväg.

Amning

Utsöndring av oxaliplatin i bröstmjolk har inte studerats. Amning är kontraindicerad under oxaliplatinbehandling.

Fertilitet hos män och kvinnor

Oxaliplatin kan orsaka infertilitet. Män ska informeras om att bevara spermier före behandlingen, eftersom oxaliplatin kan orsaka infertilitet som kan vara irreversibel (se avsnitt 4.4).

Efter behandling med oxaliplatin rekommenderas patienter som planerar graviditet att söka genetisk vägledning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Oxaliplatinbehandling medför emellertid ökad risk för yrsel, illamående och kräkning och andra neurologiska symtom som påverkar gång och balans. Detta kan leda till mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Synrubbningar, särskilt övergående synförlust (reversibel efter utsättande av behandling), kan påverka patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska därför uppmärksammas på att dessa biverkningar kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

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). Generellt var dessa biverkningar vanligare och svårare med oxaliplatin och 5-FU/FA än med enbart 5-FU/FA.

Lista på biverkningar

De frekvenser som rapporteras i tabellen nedan härrör från kliniska prövningar med behandling av metastaserande cancer och adjuvant behandling (416 respektive 1 108 patienter i behandlingsarmarna med oxaliplatin 5-FU/FA) och från erfarenheter efter godkännande för försäljning.

Frekvenser i tabellen definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mer information lämnas efter tabellen.

MeDRA organ-systemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer*	Infektion	Rinit Övre luftvägsinfektion Neutropen sepsis+	Sepsis+	
Blodet och lymfsystemet*	Anemi Neutropeni Trombocytopeni Leukopeni Lymfopeni	Febril neutropeni		Immunoallergisk trombocytopeni Hemolytisk anemi*** (sällsynta)
Immunsystemet*	Allergi/allergisk reaktion++			
Metabolism och nutrition	Anorexi Hypokalemi Hyperglykemi Hypernatremi	Dehydrering Hypokalcemi	Metabol acidosis	
Psykiska störningar		Depression Insomni	Nervositet	
Centrala och perifera nervsystemet*	Perifer sensorisk neuropati Sensorisk rubbning Dysgeusi Huvudvärk	Yrsel Motorisk neurit Meningism		Dysartri Reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS eller PRES)** (se avsnitt 4.4)
Ögon		Konjunktivit Synrubbning		Övergående nedsatt synskärpa Synfältsstörningar Optisk neurit Övergående synförlust, reversibel efter

MeDRA organ-systemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
				avslutad behandling
Öron och balansorgan			Ototoxicitet	Dövhet
Blodkärll		Blödning Rodnad Djup ventrombos Hypertoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné Hosta Näsblod	Hicka Lungemboli		Interstitiell lungsjukdom, ibland dödlig Lungfibros**
Magtarmkanalen*	Illamående Diarré Kräkning Stomatit/ mukosit Buksmärtor Förstopning	Dyspepsi Gastroesofagal reflux Gastrointestinal blödning Rektal blödning	Ileus Tarmobstruktion	Kolit inkl. <i>Clostridium difficile</i> -orsakad diarré Pankreatit
Hud och subkutan vävnad	Hudbesvär Alopeci	Hud-exfoliation (dvs, hand- och fotsyndrom) Erytematöst utslag Hudutslag Hyperhidros Nagelbesvär		
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Ryggvärk	Ledvärk Skelettsmärta		
Njurar och urinvägar		Hematuri Dysuri Onormal miktions-frekvens		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Utmattning Fever+++ Asteni Smärta Reaktion vid injektions-stället++++			
Undersökningar	Förhöjda leverenzymmer Förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet Förhöjt bilirubin i blodet	Förhöjt kreatinin i blodet Viktminskning (behandling av metastas-erande cancer)		

MeDRA organ-systemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
	Förhöjt laktat-dehydrogenas i blodet Viktökning (adjuvant behandling)			
Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer		Fallolycka		

* Se detaljerat avsnitt nedan.

** Se avsnitt 4.4.

+ Även med dödlig utgång

++ Mycket vanliga: allergier/allergiska reaktioner som inträffar främst under infusion, ibland med dödlig utgång.

Vanliga allergiska reaktioner inkluderar hudutslag, särskilt urtikaria, konjunktivit och rinit.

Vanliga anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner, däribland 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 vanliga: feber, stelhet (tremor), antingen på grund av infektion (med eller utan febril neutropeni) eller möjligen orsakad av en immunologisk mekanism.

**** Reaktioner vid injektionsstället inklusive lokal smärta, rodnad, svullnad och trombos har rapporterats. Extravasation kan också leda till lokal smärta och inflammation som kan vara svår och leda till komplikationer, inklusive nekros, särskilt när oxaliplatin infunderas via en perifer ven (se avsnitt 4.4).

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

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	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

Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$)

Disseminerad intravasal koagulation (DIC), även med dödlig utgång (se avsnitt 4.4)

Erfarenheter efter marknadsintroduktion, utan känd frekvens

Hemolytiskt uremiskt syndrom

Autoimmun pancytopeni
Pancytopeni

Sekundär leukemi

Infektioner och infestationer

Incidens per patient (%)

Oxaliplatin och 5-FU/FA 85 mg/m ² Varannan vecka	Behandling av metastaserande cancer			Adjuvant behandling		
	Alla grader			Alla grader		
Sepsis (<i>sepsis och neutropen sepsis</i>)	1,5			1,7		

Erfarenheter efter marknadsintroduktion, ingen känd frekvens

Septisk chock, även med dödlig utgång

Immunsystemet

Incidens per patient (%), per grad

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

Centrala och perifera nervsystemet

Oxaliplatinets dosbegränsande toxicitet är neurologisk. Den omfattar sensorisk perifer neuropati som kännetecknas av dysestesi och/eller parestesi i extremiteterna med eller utan kramper, ofta utlöst av exponering för kyla. Dessa symtom förekommer hos upp till 95 % av de behandlade patienterna. Varaktigheten av symtomen, som vanligen går tillbaka mellan behandlingarna, ökar med antalet behandlingscykler.

Vid smärta och/eller funktionsstörning ska dosen justeras eller behandlingen rentav sättas ut, beroende på symtomens varaktighet (se avsnitt 4.4).

En sådan funktionsstörning omfattar svårigheter att utföra finmotoriska rörelser och är en möjlig följd av sensorisk nedsättning. Risken för uppkomst av kvarstående symtom är ca 10 % vid en kumulativ dos på 850 mg/m² (10 cykler) och 20 % vid en kumulativ dos på 1 020 mg/m² (12 cykler).

I de flesta fall förbättras de neurologiska tecknen och symtomen eller försvinner helt efter avslutad behandling. Vid adjuvant behandling av koloncancer hade 87 % av patienterna inga eller lindriga symtom 6 månader efter behandlingens slut. Vid uppföljning i upp till 3 år hade ca 3 % av patienterna antingen kvarstående lokala parestesier av måttlig intensitet (2,3 %) eller funktionsnedsättande parestesier (0,5 %).

Akuta neurosensoriska manifestationer (se avsnitt 5.3) har rapporterats. De börjar inom några timmar efter administrering och uppträder ofta vid exponering för kyla. De yttrar sig vanligen som övergående parestesi, dysestesi och hypoestesi. Akut syndrom med faryngolaryngeal dysestesi uppträder hos 1-2 % av patienterna och karakteriseras av en subjektiv känsla av dysfagi eller dyspné/kvävningskänsla utan några objektiva tecken på andnöd (ingen cyanos eller hypoxi) eller laryngospasm eller bronkospasm (ingen stridor eller väsende andning; käkkramp, onormal känsla i tungan, dysartri och en känsla av trånghet i bröstet har även observerats. Även om antihistaminer och

bronkvidgande medel har givits i sådana fall, är symtomen snabbt reversibla även utan behandling. Förlängning av infusionen bidrar till att minska incidensen av detta syndrom (se avsnitt 4.4). Ibland har andra symtom observerats, inklusive käkkramp/ofrivilliga muskelkontraktioner/muskelryckningar/myoklonus, onormal koordination/onormal gång/ataxi/balansrubbingar och trånghet/tryck/obehag/smärta i hals eller bröst. Dessutom kan kranialnervsdysfunktioner förekomma, eller förekomma som en enskild händelse i form av ptos, diplopi, afoni/dysfoni, heshet, ibland beskriven som stämbandsparalys, onormal känsla i tungan eller dysartri, ibland beskriven som afasi, trigeminusneuralgi/ansiktssmärta/ögonsmärta, nedsatt synskärpa, synfältsrubbingar.

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

Erfarenheter efter marknadsgodkännande, ingen känd frekvens:

Konvulsioner

Ischemisk eller cerebrovaskulär blödning

Hjärtat

Erfarenheter efter marknadsintroduktion, ingen känd frekvens:

Förlängning av QT-intervallet kan medföra ökad risk för ventrikulärrytmier, däribland *Torsade de pointes*, som kan ha dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Akut koronarsyndrom, inklusive hjärtinfarkt och kranskärlspasm och angina pectoris hos patienter behandlade med oxaliplatin i kombination med 5-FU och bevacizumab.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Erfarenheter efter marknadsintroduktion, ingen känd frekvens:

Laryngospasm

Pneumoni och bronkopneumoni, även med dödlig utgång

Magtarmkanalen

Incidens per patient (%), per grad

Oxaliplatin och 5-FU/FA 85 mg/m ² varannan vecka	Behandling av metastaserande cancer			Adjuvant behandling		
	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
Kräkning	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 antiemetiska medel är indicerat.

Svår diarré/kräkning kan orsaka uttorkning, paralytisk ileus, tarmobstruktion, hypokalemi, metabol acidosis och njurfunktionsnedsättning, särskilt när oxaliplatin kombineras med 5-FU (se avsnitt 4.4).

Erfarenheter efter marknadsgodkännande, ingen känd frekvens:

Intestinal ischemi, även med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Gastrointestinal blödning och perforering, även med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Esofagit

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$):

Leversinusoidalt obstruktionssyndrom, även kallat veno-ocklusiv leversjukdom, eller patologiska manifestationer i samband med sådan leversjukdom, inklusive peliosis hepatitis, nodulär regenerativ hyperplasi, perisinusoidal fibros. Kliniska manifestationer kan vara portal hypertoni och/eller förhöjda transaminaser.

Ingen känd frekvens:

Fokal nodulär hyperplasi

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Erfarenheter efter marknadsintroduktion, ingen känd frekvens:

Rabdomyolys, även med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Njurar och urinvägar

Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$):

Akut tubulär nekros, akut interstitiell nefrit och akut njursvikt.

Hud och subkutan vävnad

Erfarenheter efter marknadsintroduktion, ingen känd frekvens:

Hypersensitiv vaskulit

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter godkännande av läkemedlet. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta/riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Det finns ingen känd antidot mot oxaliplatin.

Vid överdosering kan exacerbation av biverkningar förväntas.

Behandling

Övervakning av hematologiska parametrar bör inledas och symtomatisk behandling ges.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Oxaliplatin är en ren enantiomer (*SP*-4-2)-[(1*R*,2*R*)-Cyklohexan-1,2-diamin-*kN*, *kN'*] [etandioato(2-)-*kO'*, *kO''*] platina.

Oxaliplatin uppvisar ett brett spektrum av både cytotoxisk aktivitet *in vitro* och antitumoral aktivitet *in vivo* i en lång rad tumörmodellsystem, inklusive modeller av human kolorektalcancer. Oxaliplatin uppvisar också aktivitet *in vitro* och *in vivo* i olika cisplatinresistenta modeller.

En synergistisk cytotoxisk verkan har observeras både *in vitro* och *in vivo* vid kombination med 5-FU. Även om oxaliplatins verkningsmekanism inte är helt klarlagd, visar studier att biotransformerade, hydrerade former av oxaliplatin interagerar med DNA och bildar tvärbindingar både inom och mellan DNA-strängar med avbrott av DNA-syntesen som följd, vilket ger cytotoxiska och antitumorala effekter.

Klinisk effekt och säkerhet

Tre kliniska studier rapporterar effekten av oxaliplatin (85 mg/m² varannan vecka) kombinerat med 5-FU/FA hos patienter med metastaserande kolorektalcancer:

- I den 2-armade jämförande fas III-studien EFC2962 av första linjens behandling randomiserades 420 patienter till antingen enbart 5-FU/FA (LV5FU2, N=210) eller till kombinationen oxaliplatin och 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210).
- I den jämförande tre-armade fas III-studien EFC4584 av tidigare behandlade patienter randomiserades 821 patienter som var behandlingsresistenta mot kombinationen irinotekan (CPT-11) + 5-FU/FA antingen till enbart 5-FU/FA (LV5FU2, N=275), oxaliplatin som monoterapi (N=275) eller kombinationen oxaliplatin och 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271).
- Slutligen inkluderade den icke kontrollerade fas II-studien EFC2964 patienter som var behandlingsresistenta mot enbart 5-FU/FA och som behandlades med kombinationen oxaliplatin och 5-FU/FA (FOLFOX4, N=57).

De två randomiserade kliniska prövningarna, EFC2962 med första linjens behandling och EFC4584 med tidigare behandlade patienter, visade en signifikant högre svarsfrekvens och progressionsfri överlevnad (PFS)/tid till progression (TTP) jämfört med behandling med enbart 5-FU/FA. I studien EFC4584 på behandlingsresistenta, tidigare behandlade patienter, var skillnaden i medianvärdet för total överlevnad (OS) mellan kombinationen oxaliplatin och 5-FU/FA inte statistiskt signifikant.

Svarsfrekvens under FOLFOX4 kontra LV5FU2

Svarsfrekvens, % (95 % CI) oberoende radiologisk granskning, ITT-analys	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin som monoterapi
Första linjens behandling EFC2962 Utvärdering av svar var 8:e vecka	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
	P-värde = 0,0001		

Tidigare behandlade patienter EFC4584 (behandlingsresistenta mot CPT-11 + 5-FU/FA) Utvärdering av svar var 6:e vecka	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2- 3,2)
	P-värde < 0,0001		
Tidigare behandlade patienter EFC2964 (behandlingsresistenta mot 5-FU/FA) Utvärdering av svar var 12:e vecka	NA*	23 (13-36)	NA*

* NA: Ej relevant

Medianvärde för progressionsfri överlevnad (PFS) / mediantid till progression (TTP)

FOLFOX4 kontra LV5FU2

Medianvärde för PFS/TTP, Månader (95 % CI) ITT-analys med oberoende radiologisk granskning	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin som monoterapi
Första linjens behandling 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) (behandlingsresistenta mot 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 (behandlingsresistenta mot 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

* NA: Ej relevant

Medianvärde för total överlevnad (OS) under FOLFOX4 kontra LV5FU2

Medianvärde för OS, månader (95 % CI) ITT-analys	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin som monoterapi
Första linjens behandling EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
	Log-rank p-värde = 0,12		
Tidigare behandlade patienter EFC4584 (behandlingsresistenta mot 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 patienter EFC2964 (behandlingsresistenta mot 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

* NA: Ej relevant

Av de tidigare behandlade patienter (EFC4584) som hade sjukdomssymtom vid baseline, upplevde en högre 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 % kontra 14,6 %, p=0,0033).

Hos tidigare obehandlade patienter (EFC2962) påvisades ingen statistiskt signifikant skillnad i livskvalitet mellan de två behandlingsgrupperna. Livskvalitetspoängen var emellertid generellt bättre i kontrollarmen för globalt hälsotillstånd och smärta och sämre i oxaliplatingruppen för illamående och kräkning.

I den jämförande fas III-studien MOSAIC (EFC3313) av adjuvant behandling randomiserades 2 246 patienter (899 med stadium II/Dukes B2 och 1 347 med stadium III/Dukes C) till att få antingen enbart 5-FU/FA (LV5FU2, N=1 123 (B2/C) = 448/675) eller kombinationen oxaliplatin och 5FU/FA (FOLFOX4, N=1 123 (B2/C) = 451/672), utöver total resektion av den primära kolontumören.

ECF 3313; 3 års sjukdomsfri överlevnad (ITT-analys)* för den totala populationen

Behandlingsarm	LV5FU2	FOLFOX4
Procentuell 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-ranktest	P=0,0008	

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

Studien visade en total signifikant fördel med avseende på 3 års sjukdomsfri överlevnad för kombinationen oxaliplatin och 5-FU/FA (FOLFOX4) jämfört med enbart 5-FU/FA (LV5FU2).

ECF 3313; 3 års sjukdomsfri överlevnad (ITT-analys)* efter sjukdomsstadium

Patientens stadium	Stadium II (Dukes B2)		Stadium III (Dukes C)	
Behandlingsarm	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Procentuell 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-ranktest	P=0,151		P=0,002	

* medianuppföljning 44,2 månader (samtliga 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-studien, levde 85,1 % av patienterna fortfarande i FOLFOX4-armen kontra 83,8 % i LV5FU2-armen. Detta innebär en total minskning av mortalitetsrisken med 10 % till fördel för FOLFOX4, vilken inte når statistisk signifikans (riskkvot=0,90). Siffrorna var 92,2 % kontra 92,4 % i subpopulationen med sjukdomsstadium II (Dukes B2) (riskkvot=1,01) och 80,4 % kontra 78,1 % i subpopulationen med sjukdomsstadium III (Dukes C) (riskkvot=0,87), för FOLFOX4 respektive LV5FU2.

Pediatrisk population

Oxaliplatin som enda läkemedel har utvärderats i en pediatrisk population i 2 fas I-studier (69 patienter) och 2 fas II-studier (166 patienter). Totalt 235 pediatriska patienter (7 månader 22 år) med solida tumörer har behandlats. Oxaliplatins effekt som monoterapi i de behandlade pediatriska populationerna har inte fastställts. Båda fas II-studier avbröts i förtid på grund av uteblivet tumörsvär.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Farmakokinetiken för enskilda aktiva föreningar har inte fastställts. Farmakokinetiken för ultrafiltrerbar platina, som motsvarar en blandning av alla obundna, aktiva och inaktiva

platinaföreningar, efter en 2-timmars infusion av oxaliplatin i dosen 130 mg/m² var tredje vecka i 1-5 cykler eller oxaliplatin 85 mg/m² varannan vecka i 1-3 cykler är som följer:

Sammanfattning av beräkningar av farmakokinetiska parametrar för platina i ultrafiltrat efter upprepade doser oxaliplatin 85 mg/m² varannan vecka eller 130 mg/m² var tredje vecka

Dos	C _{max}	AUC ₀₋₄₈	AUC	t _{1/2α}	t _{1/2β}	t _{1/2γ}	V _{ss}	CL
	µg/ml	µg*h/ ml	µg*h/ ml	h	h	h	l	l/h
85 mg/m²								
Genomsnitt	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								
Genomsnitt	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

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

Genomsnittsvärden för AUC, V_{ss} och CL och bestämdes vid cykel 1.

Värden för C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} och CL bestämdes med icke-kompartimentanalys.

t_{1/2α}, t_{1/2β} och t_{1/2γ} bestämdes med kompartimentanalys (cykel 1-3 kombinerade).

Efter en 2-timmars infusion återfinns 15 % av administrerad platina i den systemiska blodcirkulationen och resterande 85 % distribueras snabbt till vävnader eller utsöndras via urinen. Irreversibel bindning till röda blodkroppar och plasma leder till halveringstider i dessa matriser som ligger nära den naturliga omsättningen av röda blodkroppar och serumalbumin. Den genomsnittliga terminala elimineringshalveringstiden i blod och blodkroppar utvärderades även i två studier (85 mg/m² varannan vecka eller 130 mg/m² var tredje vecka) och var 771 timmar respektive 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 i cykel 1 i denna matris. De inter- och intraindividuell variationerna är generellt små.

Metabolism

Biotransformation *in vitro* anses vara resultatet av icke-enzymatisk nedbrytning och det finns inga bevis för cytokrom P450-medierad metabolism av diaminocyklohexan-(DACH)-ringen. Oxaliplatin genomgår omfattande biotransformation i patienter och ingen intakt aktiv substans kunde påvisas i ultrafiltrat av plasma efter en 2-timmarsinfusion. Flera cytotoxiska biotransformationsprodukter, däribland monokloro-, dikloro- och diaqua-DACH-platinaföreningar har identifierats i den systemiska cirkulationen tillsammans med ett antal inaktiva konjugat vid senare tidpunkter.

Eliminering

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

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

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på dispositionen av oxaliplatin har studerats på patienter med varierande grad av njurfunktion. Oxaliplatin gavs i en dos på 85 mg/m² till kontrollgruppen med normal njurfunktion (CL_{cr} > 80 ml/min, n = 12) och till patienter med lätt (CL_{cr} = 50 till 80 ml/min, n = 13) och måttligt (CL_{cr} = 30 till 49 ml/min, n = 11) nedsatt njurfunktion, och i en dos på 65 mg/m² till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} <30 ml/min, n = 5). Medianexponering var 9, 4, 6 respektive 3 cykler, och PK-data vid cykel 1 erhöles i 11, 13, 10 respektive 4 patienter.

För plasma ultrafiltrat (PUF) platina syntes en ökning i AUC, AUC/dos och en minskning i total och renal CL och V_{ss} med ökande njurfunktionsnedsättning, särskilt i den (lilla) grupp av patienter med

gravt nedsatt njurfunktion: punktskattning (90 % CI) av den beräknade genomsnittliga kvoten av nedsatt status kontra normal njurfunktion för AUC/dos var 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) respektive 4,81 (3,49, 6,64) för patienter med lätt till måttligt respektive kraftigt nedsatt njurfunktion.

Eliminering av oxaliplatin är signifikant korrelerad till kreatininclearance. Totalt PUF platina CL var 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) respektive 0,21 (0,15, 0,29) och för Vss 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) respektive 0,27 (0,20, 0,36) för patienter med mild, måttlig respektive svår njursvikt. Totalclearance för PUF platina hade därmed minskat med 26 % i mild, 57 % i måttlig respektive 79 % i gravt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal funktion.

Renal clearance av PUF platina reducerades hos patienter med nedsatt njurfunktion med 30 % vid lätt, 65% i måttlig och 84 % i gravt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal funktion.

Det sågs en ökning i beta halveringstid PUF platina med ökande grad av njurfunktions-nedsättning främst i gruppen med gravt nedsatt njurfunktion. Trots det låga antalet patienter med gravt nedsatt njurfunktion, är dessa uppgifter av betydelse för patienter med svår njursvikt och bör tas i beaktande vid förskrivning oxaliplatin till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4,4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Målorganen som identifierades i prekliniska arter (mus, råtta, hund och/eller apa) i endos- och flerdosstudier inkluderade benmärgen, magtarmkanalen, njurarna, testiklarna, nervsystemet och hjärtat. De toxiciteter som observerades i målorganen hos djur överensstämmer med dem som orsakas av andra platinaläkemedel och DNA-skadande, cytotoxiska läkemedel som används i behandling av cancer hos människa, med undantag av effekterna på hjärtat. Effekter på hjärtat observerades endast hos hund och inkluderade elektrofysiologiska rubbningar med letalt kammarflimmer. Kardiotoxicitet anses vara specifik för hund, inte enbart för att den observerades endast hos hund utan också för att de doser som orsakade letal kardiotoxicitet hos hund (150 mg/m²) tolererades väl av människor. Prekliniska studier som använde sensoriska neuroner från råtta tyder på att de akuta neurosensoriska symtom som är relaterade till oxaliplatin kan omfatta en interaktion med spänningsstyrda natriumkanaler.

Oxaliplatin var mutagent och klastogent i testsystem för däggdjur och orsakade embryo-fetal toxicitet hos råtta. Oxaliplatin anses vara en trolig karcinogen, även om studier av karcinogenicitet inte har utförts.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Det utspädda läkemedlet får inte blandas med andra läkemedel i samma infusionspåse eller infusionsslang. Oxaliplatin kan administreras tillsammans med folinsyra (FA) med användning av trevägskran i enlighet med anvisningarna för användning som beskrivs i avsnitt 6.6.

- Blanda INTE med alkaliska läkemedel eller lösningar, särskilt inte beredningar av 5-fluorouracil (5-FU) eller folinsyra (FA) som innehåller trometamol som hjälpämne och trometamolsalter av andra aktiva substanser. Alkaliska läkemedel eller lösningar har negativ effekt på oxaliplatins stabilitet (se avsnitt 6.6).
- Späd INTE oxaliplatin med koksaltlösning eller andra lösningar som innehåller kloridjoner (inklusive kalcium-, kalium- eller natriumklorider).

- Blanda INTE med andra läkemedel i samma infusionspåse eller infusionsslang (se avsnitt 6.6 för instruktioner beträffande samtidig administrering med folinsyra).
- Använd INTE injektionsutrustning som innehåller aluminium.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter spädning i 5 % (50 mg/ml) glukoslösning har kemisk och fysikalisk stabilitet visats i 24 timmar vid 2-8 °C och i 6 timmar vid 15-25 °C. Av mikrobiologiska skäl ska infusionslösningen användas omedelbart.

Om lösningen inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsbetingelser efter öppnande. Normalt ska förvaringstiden inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C och i 6 timmar vid 15-25 °C, såvida inte spädningen har gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml koncentrat i en injektionsflaska (typ I av klart glas) med propp av klorbutylgummi eller bromobutylgummipropp belagd med omniflexplus och förseglad med ett avtagbart aluminiumlock (grönt). Varje flaska kan eventuellt vara innesluten i krympfilm och kan även eventuellt vara förpackad i en ytterförpackning av plast.

20 ml koncentrat i en injektionsflaska (typ I av klart glas) med propp av klorbutylgummi eller bromobutylgummipropp belagd med omniflexplus och förseglad med ett avtagbart aluminiumlock (blått). Varje flaska kan eventuellt vara innesluten i krympfilm och kan även eventuellt vara förpackad i en ytterförpackning av plast.

40 ml koncentrat i en injektionsflaska (typ I av klart glas) med propp av klorbutylgummi eller bromobutylgummipropp belagd med omniflexplus och förseglad med ett avtagbart aluminiumlock (rött). Varje flaska kan eventuellt vara innesluten i krympfilm och kan även eventuellt vara förpackad i en ytterförpackning av plast.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska per kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Hanteringsanvisning

När sjukvårdspersonal hanterar denna cytotoxiska substans krävs största försiktighet för att garantera säkerheten för den som hanterar substansen och för omgivningen.

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 försees med lämplig utrustning för hanteringen, bland annat långärmade rockar, skyddsmasker, huvudskydd, skyddsglasögon, sterila engångshandskar, skyddsmaterial för arbetsytan och uppsamlingspåsar för avfall.

Exkret och uppkastningar måste hanteras med försiktighet.

Gravida kvinnor måste varnas och undvika att hantera cytotoxiska substanser.

Trasiga behållare måste behandlas med samma försiktighet och betraktas som kontaminerat avfall. Kontaminerat avfall ska förbrännas i lämpligt märkta, fasta kärl. Se nedanstående avsnitt "Destruktion".

Om oxaliplatinpulver, rekonstituerad lösning eller infusionslösning kommer i kontakt med hud, tvätta omedelbart noga med vatten.

Om oxaliplatinkoncentrat, rekonstituerad lösning eller infusionslösning kommer i kontakt med slemhinnor, tvätta omedelbart noga med vatten.

Särskild försiktighet vid administrering

- Använd INTE injektionsutrustning som innehåller aluminium.
- Administrera INTE oxaliplatin outspätt.
- Endast 5 % (50 mg/ml) glukoslösning får användas som spädningsvätska. Använd INTE natriumklorid eller kloridhaltiga lösningar till att rekonstituera eller späda för infusion.
- Blanda INTE med något annat läkemedel i samma infusionspåse och administrera INTE samtidigt via samma infusionsslang.
- Blanda INTE med alkaliska läkemedel eller lösningar, särskilt inte beredningar av 5-FU eller folinsyra (FA) som innehåller trometamol som hjälpämne och trometamolsalter av andra läkemedel. Alkaliska läkemedel eller lösningar har negativ effekt på oxaliplatins stabilitet.

Anvisningar om användning med FA (som kalciumfolinat eller dinatriumfolinat)

85 mg/m² oxaliplatin intravenös infusion i 250-500 ml 5 % (50 mg/ml) glukoslösning ges samtidigt med folinsyra (FA) intravenös infusion i 5 % (50 mg/ml) glukoslösning under 2-6 timmar med en trevägskran placerad omedelbart före infusionsstället.

Dessa två läkemedel ska inte kombineras i samma infusionspåse. Folinsyra får inte innehålla trometamol som hjälpämne och får endast spädas med isoton 5 % (50 mg/ml) glukoslösning, aldrig med alkaliska lösningar eller natriumklorid eller kloridhaltiga lösningar.

Anvisningar om användning med 5-FU

Oxaliplatin ska alltid administreras före fluoropyrimidiner, dvs. 5-FU.

Efter administrering av oxaliplatin ska slangen spolats och därefter administreras 5-FU.

För ytterligare information om läkemedel i kombination med oxaliplatin hänvisas till produktresumén för respektive produkt.

Koncentrat till infusionsvätska

Inspektera lösningen visuellt före användning. Endast klara lösningar utan partiklar ska användas.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk. Eventuell överbliven lösning ska kasseras.

Spädning till intravenös infusion

Dra upp erforderlig mängd koncentrat ur injektionsflaskan/injektionsflaskorna och späd sedan med 250-500 ml 5 % (50 mg/ml) glukoslösning för att få en oxaliplatinkoncentration mellan 0,20 mg/ml och 0,70 mg/ml. Oxaliplatins kemisk-fysikaliska stabilitet har visats för koncentrationsintervallet 0,20-2,0 mg/ml.

Administrera via i.v. infusion.

Efter spädning i 5 % (50 mg/ml) glukoslösning har kemisk och fysikalisk stabilitet visats i 24 timmar vid 2-8 °C och i 6 timmar vid 15-25 °C. Av mikrobiologiska skäl ska infusionslösningen användas **omedelbart**. Om lösningen inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsbetingelser efter öppnande. Normalt ska förvaringstiden inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C och i 6 timmar vid 15-25 °C, såvida inte spädningen har gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Inspektera lösningen visuellt före användning. Endast klara lösningar utan partiklar ska användas.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk. Överbliven infusionslösning ska kasseras (se avsnittet "Destruktion" nedan).

Använd **ALDRIG** natriumklorid eller kloridhaltiga lösningar till spädning.

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

Infusion

Administreringen av oxaliplatin kräver inte föregående uppvätskning.

Oxaliplatin utspädd i 250-500 ml 5 % (50 mg/ml) glukoslösning, vilket ger en koncentration på som lägst 0,20 mg/ml, måste infunderas i en perifer ven eller en central venkateter under 2-6 timmar. När oxaliplatin administreras tillsammans med 5-FU måste oxaliplatininfusionen föregå administreringen av 5-FU.

Destruktion

Rester av läkemedlet, liksom allt material som har använts för spädning och administrering, måste destrueras i enlighet med sjukhusets standardrutiner för cytotoxiska substanser och i enlighet med lokala föreskrifter beträffande omhändertagande av riskavfall.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB, Uppsala, Sverige

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

44409

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-12-10/2014-02-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-03-10