

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Oxaliplatin Sandoz 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.
30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 150 mg oxaliplatin.
40 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 200 mg oxaliplatin.
50 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 250 mg oxaliplatin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar, färglös vätska

pH: 4,5 – 6,5

Osmolaritet: cirka 8 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Beredningen av injektionslösningar med cytotoxiska läkemedel måste utföras av utbildad, specialiserad personal med kunskap om de använda läkemedlen, under förhållanden som garanterar läkemedlets stabilitet, skydd för miljön och särskilt för den personal som hanterar läkemedlen, i enlighet med sjukhusets praxis. Det behövs en beredningsplats som är reserverad för detta ändamål. Det är förbjudet att röka, äta eller dricka på denna plats (se avsnitt 6.6 för detaljerad information).

Dosering

ENDAST FÖR VUXNA.

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

Den rekommenderade dosen oxaliplatin för behandling av metastaserande kolorektalcancer är 85 mg/m² givet intravenöst varannan vecka till dess att sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inträffar.

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 (50 mg/ml) för att få en koncentration på 0,2–0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml är den högsta koncentration som används i klinisk praxis vid en oxaliplatindos på 85 mg/m².

Oxaliplatin har huvudsakligen använts i kombination med kontinuerlig infusion av 5-fluorouracilbaserade regimer. Vid oxaliplatinbehandling varannan vecka har 5-fluorouracilregimer som kombinerar bolus och kontinuerlig infusion använts.

Särskilda patientgrupper

- Nedsatt njurfunktion:

Oxaliplatin får inte ges till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion kan behandling påbörjas med normal rekommenderad dos (se avsnitt 4.4 och 5.2).

- Nedsatt leverfunktion

I en fas I-studie omfattande patienter med flera olika grader av nedsatt leverfunktion, föreföll frekvensen och svårighetsgraden av sjukdomar i lever och gallvägar ha samband med progressiv sjukdom och försämrade leverfunktionsvärden vid baslinjen. Inga specifika dosjusteringar gjordes för patienter med onormala leverfunktionsvärden under klinisk utveckling.

- Äldre patienter

Det observerades ingen ökning av allvarliga toxiciteter när oxaliplatin användes som enda läkemedel eller i kombination med 5-fluorouracil hos patienter äldre än 65 år. Följaktligen behövs ingen specifik dosjustering för äldre patienter.

- Barn

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

Administreringssätt

Oxaliplatin ges som intravenös infusion.

Administreringen av oxaliplatin kräver ingen hyperhydrering.

Oxaliplatin, utspädd i 250–500 ml 5 % glukoslösning för att få en koncentration på minst 0,2 mg/ml, måste ges via en central venkateter eller perifer ven och måste infunderas under 2–6 timmar. Oxaliplatininfusion ska alltid ske före infusion med 5-fluorouracil.

Vid extravasering måste administreringen omedelbart avbrytas.

Bruksanvisning

Oxaliplatin måste spädas ytterligare före användning. Endast 5 % glukoslösning får användas till spädning av koncentratet (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Oxaliplatin är kontraindicerat för patienter som:

- är överkänsliga mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen.
- ammar.
- har myelosuppression före påbörjande av första kuren, vilket yttrar sig som neutrofiler $<2 \times 10^9/l$ och/eller trombocytantal på $<100 \times 10^9/l$ vid baslinjen.
- har en perifer sensorisk neuropati med funktionsnedsättning före första kuren.
- har en kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 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 lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion ska övervakas noga med avseende på biverkningar och dosen justeras beroende på toxicitet (se avsnitt 5.2).

Överkänslighetsreaktioner

Patienter med tidigare överkänslighetsreaktion mot någon platinaförening skall observeras avseende eventuella allergiska symtom. Vid fall av anafylaktisk manifestation under behandling skall infusionen omedelbart avbrytas och symtomatisk behandling påbörjas. Återinsättning av oxaliplatin till dessa patienter är kontraindicerat. Korsreaktioner, ibland fatala, har rapporterats med alla platinaföreningar.

Vid extravasering av oxaliplatin måste infusionen omedelbart stoppas och vanlig symtomatisk lokalbehandling påbörjas.

Neurologiska symtom

Neurologisk toxicitet med oxaliplatin ska noga övervakas, särskilt vid samtidig administrering av andra läkemedel med specifik neurologisk toxicitet. Neurologisk undersökning ska utföras före varje administrering och därefter med regelbundna mellanrum.

Till patienter som utvecklar akut laryngofaryngeal dysestesi (se avsnitt 4.8), under eller inom flera timmar efter en 2-timmarsinfusion, ska nästa infusion med oxaliplatin ges under 6 timmar.

Perifer neuropati

Om neurologiska symtom (parestesi, dysestesi) uppkommer, ska följande rekommenderade dosjusteringar baseras på durationen och svårighetsgraden av dessa symtom:

- Om symtomen kvarstår under längre tid än sju dagar och är svåra, ska följande oxaliplatindos reduceras från 85 till 65 mg/m² (behandling av metastaserande cancer) eller 75 mg/m² (adjuvant behandling).
- Om parestesi utan funktionsnedsättning kvarstår till nästa cykel, ska följande oxaliplatindos minskas från 85 till 65 mg/m² (behandling av metastaserande cancer) eller 75 mg/m² (adjuvant behandling).
- Om parestesi med funktionsnedsättning kvarstår till nästa cykel, ska oxaliplatinbehandlingen avbrytas.

- Om dessa symtom förbättras efter avbruten oxaliplatinbehandling, kan fortsatt behandling övervägas.

Patienterna ska informeras om möjliga kvarstående symtom av perifer sensorisk neuropati efter avslutad behandling. Lokala måttliga parestesier eller parestesier som kan ge funktionsnedsättning kan kvarstå upp till 3 år efter att den adjuvanta behandlingen har avslutats.

Reversibel Posterior Leukoencefalopati syndrom (RPLS)

Fall av Reversibel Posterior Leukoencefalopati syndrom (RPLS, också känt som PRES, Posterior Reversibel Encefalopati Syndrom) har rapporterats hos patienter som fått oxaliplatin i kombination med annan kemoterapi. RPLS är ett ovanligt, reversibelt och snabbt utvecklande neurologiskt tillstånd vilket kan omfatta kramper, högt blodtryck, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra visuella och neurologiska besvär (se avsnitt 4.8). Diagnos av RPLS kräver bekräftande hjärnröntgen, företrädesvis MRI (magnetrontgen).

Illamående, kräkning, diarré, dehydrering och hematologiska förändringar

Gastrointestinal toxicitet av oxaliplatin, dvs symtom som illamående och kräkningar, kräver profylaktisk och/eller terapeutisk antiemetisk behandling (se avsnitt 4.8).

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

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 uppkommer (neutrofiler $<1,5 \times 10^9/l$ eller trombocyter $<50 \times 10^9/l$), ska administreringen av nästa behandling uppskjutas tills de hematologiska värdena har återgått till acceptabla nivåer. En fullständig blodstatus och differentialräkning av vita blodkroppar 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 långvarig myelosuppression löper stor risk för komplikationer i form av infektioner. Sepsis, neutropen sepsis och septisk chock har rapporterats hos patienter som har behandlats med oxaliplatin, även med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Om någon av dessa händelser inträffar ska behandling med oxaliplatin avbrytas.

Patienterna måste få tillräcklig information om risken för diarré/kräkning, mukositis/stomatit och neutropeni efter administrering av oxaliplatin och 5-fluorouracil (5-FU), så att de snabbt kan kontakta behandlande läkare för lämplig behandling.

Om mukositis/stomatit med eller utan neutropeni uppkommer, ska nästa behandling skjutas upp tills mukositis/stomatiten har förbättrats till grad I eller lägre och/eller tills neutrofilvärdet är $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Då oxaliplatin kombineras med 5-fluorouracil (5-FU) (med eller utan folinsyra), ska vanliga dosjusteringar ske beroende på toxiciteter i samband med 5-fluorouracil.

Om diarré grad 4, neutropeni 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 $<1,0 \times 10^9/l$, en enstaka temperatur på $>38,3^\circ\text{C}$ eller ihållande temperatur på $>38^\circ\text{C}$ under mer än en timme) eller trombocytopeni grad 3–4 (trombocyter $<50 \times 10^9/l$) uppstår, ska dosen oxaliplatin reduceras från 85 mg/m^2 till 65 mg/m^2 (behandling av metastaserande cancer) eller 75 mg/m^2 (adjuvant behandling) som tillägg till eventuella nödvändiga dosreduceringar av 5-fluorouracil (5-FU).

Lungor

Vid oförklarliga respiratoriska symtom såsom icke-produktiv hosta, dyspné, rassel eller radiologiska lunginfiltrat, ska oxaliplatin sättas ut till dess ytterligare lungundersökningar kan utesluta interstitiell lungsjukdom eller lungfibros (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 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). Försiktighet ska iakttas för patienter med sjukdomar relaterade till DIC, till exempel sepsis, infektioner osv.

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 känd anamnes på 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 behandlingen med oxaliplatin avbrytas (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Rabdomolys

Rabdomolys 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 behandlingen med oxaliplatin avbrytas. Om rabdomolys bekräftas ska lämpliga åtgärder vidtas. 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, till exempel magsår med blödning och perforering, som kan ha dödlig utgång. Om magsår uppkommer ska behandlingen med oxaliplatin avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas (se avsnitt 4.8).

Lever

Vid onormala resultat av leverfunktionstest, splenomegali eller vid portal hypertoni som inte uppenbarligen beror på levermetastaser, bör mycket sällsynta fall av läkemedelsinducerade hepatiska kärlrubbingar övervägas.

Preventivmedel hos män och fertila kvinnor

På grund av de potentiella gentoxiska effekterna av oxaliplatin hos män och kvinnor måste lämplig preventivmetod användas under behandling och efter avslutad behandling.

Med tanke på den långa elimineringen av den aktiva substansen (se avsnitt 5.2) rekommenderas det som en försiktighetsåtgärd att fortsätta preventivmedel i 9 månader efter avslutad behandling hos fertila kvinnor och i 6 månader efter avslutad behandling hos män (se avsnitt 4.6).

Graviditet

Användning under graviditet, se avsnitt 4.6.

Fertilitet

Genotoxiska effekter av oxaliplatin observerades i prekliniska studier. Därför ska manliga patienter informeras angående bevarande av spermier innan behandlingen påbörjas, eftersom oxaliplatin kan orsaka sterilitet som kan vara irreversibel.

Kvinnor ska inte bli gravida under behandling med oxaliplatin och ska använda en effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.6).

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

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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hos patienter som fått en engångsdos på 85 mg/m² av oxaliplatin omedelbart före administrering av 5-fluorouracil (5-FU), observerades ingen förändring i koncentrationen av 5-fluorouracil (5-FU).

In vitro har ingen signifikant förändring av oxaliplatins bindning till plasmaproteiner 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 hos män och fertila kvinnor

På grund av de potentiella gentoxiska effekterna av oxaliplatin hos män och kvinnor måste lämplig preventivmetod användas under behandling och efter avslutad behandling.

Med tanke på den långa elimineringen av den aktiva substansen (se avsnitt 5.2) rekommenderas det som en försiktighetsåtgärd att fortsätta preventivmedel i 9 månader efter avslutad behandling hos fertila kvinnor och i 6 månader efter avslutad behandling hos män (se avsnitt 4.6).

Graviditet

Information rörande säkerheten vid behandling av gravida kvinnor saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxiska effekter. Därför rekommenderas oxaliplatin inte under graviditet och hos fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

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

Amning

Utsöndras i bröstmjölk har inte studerats. Behandling med oxaliplatin är kontraindicerad under amning.

Fertilitet

Oxaliplatin kan påverka fertiliteten negativt (se avsnitt 4.4).

Manliga patienter bör informera sig om möjligheterna att bevara sperma innan behandlingen inleds, eftersom oxaliplatin kan orsaka infertilitet, som kan vara irreversibel (se avsnitt 4.4).

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

På grund av de potentiella gentoxiska effekterna av oxaliplatin måste lämplig preventivmetod användas under behandling samt i 4 månader efter avslutad behandling av kvinnor och 6 månader efter behandling av män.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna av oxaliplatin i kombination med 5-fluorouracil och folinsyra (5-FU och FA) var gastrointestinala (diarré, illamående, kräkningar och mukositt), hematologiska (neutropeni, trombocytopeni) och neurologiska (akut och dosberoende perifer sensorisk neuropati).

I allmänhet är dessa biverkningar oftare förekommande och allvarigare då oxaliplatin kombineras med 5-FU/FA än vid behandling med enbart 5-FU/FA.

Biverkningar i tabellform

De frekvenser som rapporteras i tabellen nedan kommer från kliniska studier av metastaserad sjukdom och adjuvant behandling (omfattande 416 respektive 1 108 patienter i behandlingsarmarna oxaliplatin + 5-FU/FA) och efter godkännande för försäljning.

Frekvenserna i denna tabell 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 finns efter tabellen.

MedDRA klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer*	Infektion	Rinit	Sepsis ¹			

MedDRA klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		Infektion i övre luftvägarna Neutropen sepsis ¹				
Blodet och lymfsystemet*	Anemi Neutropeni Trombocytopeni Leukopeni Lymfopeni	Febril neutropeni		Hemolytisk anemi*** Autoimmun trombocytopeni		Autoimmun pancytopeni
Immun-systemet*	Allergi/allergisk reaktion ²					
Metabolism och nutrition	Anorexi Hyperglykemi Hypokalemi Hypernatremi	Dehydrering Hypokalcemi	Metabolisk acidosis			
Psykiska störningar		Depression Sömnlöshet	Oro			
Centrala och perifera nervsystemet*	Perifer sensorisk neuropati Huvudvärk Känslstörning Smakförändring	Yrsel Motorisk neurit Meningism		Dysartri Reversibel Posterior Leukoencefalopati syndrom (RPLS eller PRES)**		
Ögon		Konjunktivit Synrubbning		Övergående nedsatt synskärpa Synfältsstörningar Optisk neurit Övergående synförlust (reversibel efter avslutad terapi)		
Öron och balansorgan			Ototoxicitet	Dövhets		
Blodkärl		Blödning Rodnad Djup ventrombos Hypertension				
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné Hosta	Hicka Lungemboli		Interstitiell lungsjukdom,		

MedDRA klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	Epistaxis			ibland dödlig Lungfibros**		
Magtarm-kanalen*	Diarré Illamående Kräkningar Stomatit/mukosit Buksmärta Förstoppning	Dyspepsi Gastroesofagal reflux Gastrointestinal blödning Rektal blödning	Ileus Intestinal obstruktion	Kolit inkluderande <i>Clostridium difficile</i> -orsakad diarré Pankreatit		
Lever och gallvägar					Leverinsu-soidalt obstruktions syndrom (se nedan)	Fokal nodulär hyperplasi
Hud och subkutan vävnad	Hudbesvär Alopeci	Hudexfoliering (dvs. hand- och fotsyndrom) Erytematösa utslag Hudutslag Ökad svettning Nagelbesvär				Allergisk vaskulit
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta	Artralgi Skelettsmärta				
Njurar och urinvägar		Hematuri Dysuri Onormal miktions-frekvens				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Feber ³ Reaktion på injektionsstället ⁴ Trötthet Asteni Smärta					
Undersökningar	Förhöjda alkaliska fosfataser Förhöjt bilirubin Förhöjt laktat dehydrogenas (LDH) Förhöjda leverenzymvärden	Ökat blodkreatinin Viktminskning (behandling av metastaserande cancer)				

MedDRA klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	Viktökning (adjuvant behandling)					
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Fall				

* Se detaljerad information nedan.

** Se avsnitt 4.4.

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

¹ Vanlig neutropen sepsis, även med dödlig utgång.

² 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 omfattar bronkospasm, angioödem, hypotoni, känsla av bröstsmärta och anafylaktisk chock. Fördröjd överkänslighetsreaktion har också rapporterats med oxaliplatin timmar eller till och med dagar efter infusionen.

³ Mycket vanliga: feber, stelhet (tremor), antingen på grund av infektion (med eller utan febril neutropeni) eller på grund av immunologisk orsak.

⁴ Reaktioner vid injektionsstället inklusive lokal smärta, rodnad, svullnad och trombos har rapporterats. Extravasering kan resultera i lokal smärta och inflammation, vilket kan vara allvarligt och leda till komplikationer, nekros inkluderat, framförallt när oxaliplatin infunderas genom en perifer ven (se avsnitt 4.4).

Beskrivning av vissa av biverkningarna
Blodet och lymfsystemet

Incidens per patient (%) och per grad

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

Sällsynta (>1/10 000 till <1/1 000)

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

Biverkningar med "ingen känd frekvens" som rapporterats efter att produkten godkänts för försäljning:

Hemolytiskt uremiskt syndrom

Autoimmun pancytopeni

Pancytopeni

Sekundär leukemi

Infektioner och infestationer

Incidens per patient (%)

Oxaliplatin och 5-FU/FA 85 mg/m² Varannan vecka	Behandling av metastaserande cancer Alla grader	Adjuvant behandling Alla grader
Sepsis (<i>inklusive sepsis och neutropen sepsis</i>)	1,5	1,7

Biverkning med "ingen känd frekvens" som rapporterats efter att produkten godkänts för försäljning:
Septisk chock, även med dödlig utgång.

Immunsystemet

Incidens av allergiska reaktioner per patient (%) per grad

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

Centrala och perifera nervsystemet

Den dosbegränsande toxicitet av oxaliplatin är neurologisk. Den inkluderar sensorisk perifer neuropati, karakteriserad av dysestesi och/eller parestesi i extremiteterna, med eller utan kramper, som ofta utlöses av kyla. Dessa symtom förekommer hos upp till 95 % av behandlade patienter. Durationen av dessa symtom, som oftast regredierar mellan behandlingarna, ökar med antalet behandlingscykler.

Uppkomsten av smärta och/eller funktionsstörning är, beroende på symtomens duration, indikation för dosjusteringar eller till och med avbruten behandling (se avsnitt 4.4).

Dessa funktionsstörningar inkluderar svårigheter att utföra finmotoriska rörelser och är möjligen en följd av sensorisk skada. Risken för uppkomst av kvarstående symtom vid kumulativa doser på 850 mg/m² (10 cykler) och 1 020 mg/m² (12 cykler) är ca 10 % respektive 20 %.

De neurologiska tecknen och symtomen förbättrades eller försvann helt hos majoriteten av patienterna när behandlingen avbröts. Vid adjuvant behandling av koloncancer hade 87 % av patienterna inga eller lindriga symtom 6 månader efter behandlingens slut. Vid uppföljning efter upp till 3 år, hade ca 3 % av patienterna kvarstående lokala parestesier av måttlig intensitet (2,3 %) eller parestesier som kan påverka funktionella aktiviteter (0,5 %).

Akuta neurosensoriska manifestationer (se avsnitt 5.3) har rapporterats. De börjar inom några timmar efter administrering och förekommer ofta vid exponering för kyla. De yttrar sig vanligtvis som övergående parestesi, dysestesi och hypoestesi. Ett akut syndrom av faryngolaryngeal dysestesi förekommer hos 1–2 % av patienterna och karakteriseras av subjektiv känsla av dysfagi eller dyspné/kvävningskänsla utan några objektiva tecken på andnöd (varken cyanos eller hypoxi) eller på laryngospasm eller bronkospasm (varken pipande eller väsande andning). Även om antihistaminer och bronkdilaterare har administrerats i sådana fall, var symtomen snabbt reversibla även utan behandling. Förlängning av infusionstiden minskar förekomsten av detta syndrom (se avsnitt 4.4). Ibland har andra symtom observerats så som käkkramp/muskelkramper/ofrivilliga muskelkontraktioner/muskelryckningar/myoklonus, störd koordination/onormal gång/ataxi/balansstörningar, strammingskänsla i hals eller bröst/tryck/obehag/smärta. Dessutom kan

kranialnervsdysfunktioner associeras till ovan nämnda symtom eller också förekomma som en isolerad händelse såsom ptos, diplopi, afoni, dysfoni, heshet, ibland beskriven som stämbandsparese, onormal känsla i tungan eller dysartri, ibland beskriven som afasi, trigeminusneuralgi, ansiktssmärta, ögonsmärta, försämrad synskärpa, synfältsstörningar.

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

Biverkning med "ingen känd frekvens" som rapporterats efter att produkten godkänts för försäljning:

Kramper

Ischemisk eller hemorragisk cerebrovaskulär störning

Hjärtat

Biverkning med "ingen känd frekvens" som rapporterats efter att produkten godkänts för försäljning:

Förlängning av QT-intervallet som kan leda till ventrikulära arytmier, däribland torsade de pointes, som kan ha dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Akut koronarsyndrom (även hjärtinfarkt och koronar artärspasm och angina pectoris hos patienter som behandlas med oxaliplatin i kombination med 5-FU och bevacizumab).

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Biverkning med "ingen känd frekvens" som rapporterats efter att produkten godkänts för försäljning:

Laryngospasm

Pneumoni och bronkopneumoni, även med dödlig utgång

Magtarmkanalen

Incidens per patient (%) per grad

Oxaliplatin/5 FU/FA, 85 mg/m ² varannan vecka	Behandling av metastaserande cancer			Adjuvant behandling		
	Alla grader	Grad 3	Grad 4	Alla grader	Grad 3	Grad 4
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 antiemetiska medel är indicerat.

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

Biverkningar med "ingen känd frekvens" som rapporterats efter att produkten godkänts för försäljning:

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

Gastrointestinala sår och perforering, som kan ha dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Esofagit

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta (<1/10 000):

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

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Biverkning med "ingen känd frekvens" som rapporterats efter att produkten godkänts för försäljning:
Rabdomolys, även med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Njurar och urinvägar

Mycket sällsynta (<1/10 000):

Akut tubulär nekros, akut interstitiell nefrit, akut njursvikt.

Hud och subkutan vävnad

Biverkning med "ingen känd frekvens" som rapporterats efter att produkten godkänts för försäljning:
Allergisk vaskulit

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Det finns ingen känd antidot mot oxaliplatin. Vid en överdosering förvärras troligtvis biverkningarna.

Behandling

Hematologiska parametrar bör följas och symtomatisk behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Oxaliplatin är en antineoplastisk substans, som tillhör en ny grupp av platinabaserade föreningar, där platina-atomen bildar komplex med 1,2-diaminocyklohexan ("DACH") och en oxalatgrupp.

Oxaliplatin är en singel enantiomer, cis-[oxalato(trans-l-1,2-DACH)platin].

Oxaliplatin uppvisar ett brett spektrum av cytotoxisk aktivitet både *in vitro* och *in vivo* i flera olika typer av tumörmodellsystem inklusive humana modeller på kolorektal cancer. Oxaliplatin visar även effekt både *in vitro* och *in vivo* i flera olika cisplatinresistenta tumörmodeller.

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

Även om verkningsmekanismen för oxaliplatin inte är helt känd, visar studier att biotransformerade, hydrerade former av oxaliplatin interagerar med DNA och bildar tvärbindingar både inom och mellan DNA-strängarna, varvid DNA-syntesen avbryts, vilket leder till cytotoxiska och antitumorala effekter.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av oxaliplatin (85 mg/m² upprepat varannan vecka) i kombination med 5-fluorouracil/folinsyra (5-FU/FA) hos patienter med metastaserande kolorektal cancer har rapporterats i tre kliniska studier:

- I en 2-armad, jämförande fas III-studie EFC2962 på förstahandsbehandling randomiserades 420 patienter till att få antingen enbart 5-FU/FA (LV5FU2, n=210) eller en kombination av oxaliplatin och 5-FU/FA (FOLFOX4, n=210).

- I en jämförande 3-armad fas III-studie EFC4584 på tidigare behandlade patienter randomiserades 821 patienter som var behandlingsresistenta mot kombinationen irinotekan (CPT-11) + 5-FU/FA till att få antingen enbart 5-FU/FA (LV5FU2, n=275), enbart oxaliplatin (n=275) eller en kombination av oxaliplatin och 5-FU/FA (FOLFOX4, n=271).

- En icke-kontrollerad fas II-studie EFC2964 inkluderade patienter som var behandlingsresistenta mot enbart 5-FU/FA och vilka behandlades med en kombination av oxaliplatin och 5-FU/FA (FOLFOX4, n=57).

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

Responsgrad i FOLFOX4 jämfört med LV5FU2

Responsgrad, % (95 % CI) Oberoende radiologisk granskning, ITT-analys	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin Enda läkemedel
Förstahandsbehandling EFC2962 Utvärdering av respons 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 respons var 6:e vecka	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
	P-värde < 0,0001		
Tidigare behandlade patienter EFC2964 (behandlingsresistenta mot 5-FU/FA) Utvärdering av respons var 12:e vecka	NA*	23 (13-36)	NA*

* NA: Not Applicable (Ej relevant).

Median progressionsfri överlevnad (PFS) / median tid till progression (TTP) FOLFOX4 jämfört med LV5FU2

Median PFS/TTP, månader (95 % CI) oberoende radiologisk granskning, ITT-analys	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin Enda läkemedel
Förstahandsbehandling EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
	Log-rank p-värde = 0,0003		
Tidigare behandlade patienter	2,6	5,3	2,1

EFC4584 (TTP) (behandlingsresistenta mot CPT-11 + 5-FU/FA)	(1,8-2,9)	(4,7-6,1)	(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: Not Applicable (Ej relevant).

Median total överlevnad (OS) i FOLFOX4 jämfört med LV5FU2

Median OS, månader (95 % CI) ITT-analys	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin Enda läkemedel
Förstahandsbehandling EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
	Log-rank p-värde = 0,12		
Tidigare behandlade patienter EFC4584 (TTP) (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: Not Applicable (Ej relevant).

Av de tidigare behandlade patienter (EFC4584) som hade symtom vid baslinjen fick 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 % mot 14,6 %, p=0,0033).

Hos tidigare obehandlade patienter (EFC2962) fann man ingen statistiskt signifikant skillnad mellan de två behandlingsgrupperna beträffande något av livskvalitetsmåten. Livskvalitetspoängen var dock generellt bättre i kontrollarmen när det gällde totalt hälsotillstånd och smärta och sämre i oxaliplatinarmen när det gällde illamående och kräkningar.

I den jämförande fas III-studien MOSAIC (EFC3313) randomiserades 2246 patienter (899 med stadium II/Dukes B2 och 1 347 med stadium III/Dukes C) till att få adjuvant behandling med antingen enbart 5-FU/FA (LV5FU2, n=1 123 (B2/C=448/675) eller en kombination av oxaliplatin och 5-FU/FA (FOLFOX4, n=1 123 (B2/C)=451/672) efter total resektion av den primära kolontumören.

EFC3313, 3 års sjukdomsfri överlevnad (ITT-analys)* för den totala populationen

Behandlingsarm	LV5FU2	FOLFOX4
3 års sjukdomsfri överlevnad i procent (95 % CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Riskratio (95 % CI)	0,76 (0,64-0,89)	
Stratifierad log-ranktest	P=0,0008	

* median uppföljning 44,2 månader (alla patienter har följts i minst 3 år)

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

EFC3313, 3 års sjukdomsfri överlevnad (ITT-analys)* enligt sjukdomsstadium

Patientens stadium	Stadium II (Dukes B2)		Stadium III (Dukes C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Behandlingsarm				
3 års sjukdomsfri överlevnad i procent (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)
Riskratio (95 % CI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Stratifierad log-ranktest	P=0,151		P=0,002	

* median uppföljning 44,2 månader (alla patienter har följts i minst 3 år)

Total överlevnad (ITT-analys):

Vid tidpunkten för analysen av 3 års sjukdomsfri överlevnad, som var ett primärt effektmått i MOSAIC-studien, levde fortfarande 85,1 % av patienterna i FOLFOX4-armen mot 83,8 % i LV5FU2-armen. Detta kan översättas till en total riskreduktion av mortalitetsrisken med 10 % till fördel för FOLFOX4, vilken inte uppnår statistisk signifikans (riskratio = 0,90). Siffrorna var 92,2 % mot 92,4 % i delpopulationen med stadium II (Dukes B2) (riskratio = 1,01) och 80,4 % mot 78,1 % i delpopulationen med stadium III (Dukes C) (riskratio = 0,87) för FOLFOX4 respektive LV5FU2.

Pediatrik population

Oxaliplatin i monoterapi har utvärderats i barnpopulationen i 2 fas I-studier (69 patienter) och 2 fas II-studier (166 patienter). Totalt har 235 patienter (från 7 månader till 22 år) med solida tumörer behandlats. Effektiviteten av oxaliplatin i monoterapi hos barn har inte visats. Båda fas II-studierna avslutades i förtid på grund av avsaknad av tumörrespons.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Farmakokinetiken för enskilda aktiva föreningar har inte fastställts. Farmakokinetiken för ultrafiltrerbar platina, som utgör en blandning av alla obundna, aktiva och inaktiva platinaföreningar, efter två timmars infusion med 130 mg/m² av oxaliplatin var tredje vecka i 1–5 cykler och 85 mg/m² av oxaliplatin varannan vecka i 1–3 cykler visas i följande tabell:

Sammanfattning av beräkningar av farmakokinetiska parametrar för platina i ultrafiltrat efter upprepade doser av 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/tim
85 mg/m² Medelvärde	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 Medelvärde	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

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

Medelvärden för AUC, V_{ss} , CL och CLR_{0-48} bestämdes vid cykel 1.

C_{end} , C_{max} , AUC, AUC_{0-48} , V_{ss} och CL-värden bestämdes med icke-kompartimentanalys.

$t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$ och $t_{1/2\gamma}$ bestämdes med kompartimentanalys (cykel 1–3 kombinerade).

Efter två timmars infusion återfinns 15 % av administrerad platina i den systemiska blodcirkulationen och resterande 85 % har snabbt fördelat sig till vävnader eller utsöndrats via urinen. Irreversibel bindning till röda blodkroppar och plasma leder till halveringstider som ligger nära den naturliga livslängden för 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 i plasma 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 vanligen 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 patienterna och inget intakt läkemedel kunde detekteras i ultrafiltrat av plasma efter två timmars infusion. Flera cytotoxiska biotransformationsprodukter inkluderande monokloro-, dikloro- och diaqua-DACH-platinaföreningar har identifierats i den systemiska cirkulationen tillsammans med vissa inaktiva konjugat vid senare tidpunkter.

Eliminering

Platina utsöndras till övervägande del i urinen, främst under de första 48 timmarna efter administrering.

Vid dag 5 återfanns ca 54 % av den totala dosen i urinen och <3 % i faeces.

Vid nedsatt njurfunktion observerades en signifikant sänkning av clearance från $17,6 \pm 2,18$ liter/tim till $9,95 \pm 1,91$ liter/tim samt en statistiskt signifikant minskad distributionsvolym från $330 \pm 40,9$ liter till $241 \pm 36,1$ liter.

Särskilda populationer

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 ($CL_{Cr} > 80$ ml/min, n=12) och hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion ($CL_{Cr} 50\text{--}80$ ml/min, n=13) och måttlig njurfunktionsnedsättning ($CL_{Cr} = 30\text{--}49$ ml/min, n=11) och vid dosen 65 mg/m² hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion ($CL_{Cr} < 30$ ml/min, n=5).

Medianexponeringen var 9, 4, 6 respektive 3 cykler. PK-data vid första cykeln erhöles från 11, 13, 10 respektive 4 patienter. Det förelåg en ökning av AUC för platina i plasmaultrafiltrat (PUF), AUC/dos och en minskning av totalt och renalt clearance (CL) och V_{ss} med ökande njurfunktionsnedsättning, framförallt i den (lilla) gruppen av patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning: punkttestimat (90 % KI) för en beräknad medelkvot av renalt status mot 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 lindrig, måttlig respektive allvarlig njurfunktionsnedsättning.

Eliminering av oxaliplatin är signifikant korrelerad till kreatininclearance. Totalt PUF platinaclearance var 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) och 0,21 (0,15, 0,29) hos patienter med

lindrig, måttlig respektive allvarlig njurfunktionsnedsättning. Vss var 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) och 0,27 (0,20, 0,36) hos patienter med lindrig, måttlig respektive allvarlig njurfunktionsnedsättning. Totalt kroppsclearance för PUF platina reducerades därför med 26 % vid lindrig, 57 % vid måttlig respektive 79 % vid allvarlig njurfunktionsnedsättning jämfört med patienter med normal njurfunktion. Renalt clearance för PUF platina reducerades med 30 % hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion, med 65 % vid måttlig njurfunktionsnedsättning och med 84 % vid allvarlig njurfunktionsnedsättning jämfört med patienter med normal funktion.

Det förelåg en ökning av betahalveringstiden för PUF platina vid en ökande grad av njurfunktionsnedsättning, främst i gruppen 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 nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Målorganen som identifierades hos djur (mus, råtta, hund och/eller apa) i endos- och flerdosstudier inkluderade benmärgen, magtarmkanalen, njurarna, testiklarna, nervsystemet och hjärtat. Den toxicitet i målorganen som observerades hos djur överensstämmer med den som orsakas av andra platinainnehållande läkemedel och DNA-skadande, cytotoxiska läkemedel som används vid behandling av cancer hos människa, med undantag för effekterna på hjärtat. Effekter på hjärtat observerades enbart hos hund och inkluderade elektrofysiologiska störningar med letalt ventrikelflimmer. Kardiotoxicitet anses vara specifikt för hund, inte enbart på grund av att den endast observerades hos hund utan också därför att de doser som orsakade letal kardiotoxicitet hos hundar (150 mg/m²) tolererades väl av människor. Prekliniska studier på sensoriska neuron från råtta tyder på att de akuta neurosensoriska symtom som relateras till oxaliplatin kan omfatta en interaktion med spänningsstyrda natriumkanaler.

Oxaliplatin var mutagent och klastogent i däggdjurstestsystem och orsakade embryo-fetal toxicitet hos råtta. Oxaliplatin anses vara en trolig karcinogen, även om cancerstudier inte har genomförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Det utspädda läkemedlet ska inte blandas med andra läkemedel i samma infusionspåse eller infusionslinje. Enligt anvisningarna för hantering som beskrivs i avsnitt 6.6 kan oxaliplatin administreras samtidigt med folinsyra (FA) med användning av en trevägskran.

- **BLANDA INTE** med alkaliska läkemedel eller lösningar, särskilt 5-fluorouracil, trometamol och folinsyra-produkter innehållande trometamol som hjälpämne eller trometamolsalter av andra läkemedel. Alkaliska läkemedel eller lösningar påverkar oxaliplatins stabilitet negativt (se avsnitt 6.6).
- **SPÄD INTE** med natriumkloridlösning eller lösningar som innehåller kloridjoner (inklusive kalcium, kalium och natriumklorid).
- **BLANDA INTE** med andra läkemedel i samma infusionspåse eller administrera inte i samma infusionslinje som andra läkemedel (se avsnitt 6.6 för instruktion om samtidig administrering av folinsyra).
- **ANVÄND INTE** injektionshjälpmedel som innehåller aluminium.

6.3 Hållbarhet

Läkemedel i originalförpackning: 24 månader

Stabilitet efter utspädning

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart.

Om läkemedlet inte används omedelbart, ansvarar användaren för tider och förhållanden vid förvaring, som normalt inte ska vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, om spädningen inte utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 48 timmar vid 2-8 °C efter spädning till koncentrationer på 0,2 mg/ml och 2,0 mg/ml med 5 % glukoslösning, och för 6 timmar vid 20-25 ° efter spädning till koncentrationer på 0,2 mg/ml och 2,0 mg/ml med 5% glukoslösning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas.

Förvaras vid högst 25°C.

För förvaringsanvisningar efter första öppnande och spädning av produkten, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglösa injektionsflaskor av glas med grå Halobutyl gummipropp och aluminiumförslutning med flip-off lock i plast, med eller utan ett plastskydd (Onco-Safe eller skyddsfolie). "Onco-Safe" och skyddsfolie är inte i kontakt med läkemedlet och ger ökad säkerhet för apoteks- och sjukvårdspersonal under transport.

Förpackningsstorlekar:

50 mg/10 ml: 1 injektionsflaska, 5 injektionsflaskor, 10 injektionsflaskor

100 mg/20 ml: 1 injektionsflaska

150 mg/30 ml: 1 injektionsflaska

200 mg/40 ml: 1 injektionsflaska

250 mg/50 ml: 1 injektionsflaska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Som med andra potentiellt toxiska substanser måste försiktighet iakttas vid hantering och beredning av oxaliplatinlösningar.

Anvisningar för hantering

Hanteringen av detta cytotoxiska läkemedel av sjukvårdspersonal kräver stor försiktighet för att skydda den personal som hanterar läkemedlet och den omgivande miljön.

Beredningen av injektionslösningar med cytotoxiska läkemedel måste utföras av utbildad, specialiserad personal med kunskap om de använda läkemedlen, under förhållanden som garanterar läkemedlets kvalitet, skydd för miljön och särskilt för den personal som hanterar läkemedlen, i

enlighet med sjukhusets praxis. Det behövs en beredningsplats som är reserverad för detta ändamål. Det är förbjudet att röka, äta eller dricka på denna plats.

Personal måste utrustas med lämplig skyddsutrustning, såsom långärmad rock, skyddsmask, mössa, skyddsglasögon, sterila engångshandskar, skyddsdukar för beredningsplatsen samt kärl och påsar för avfall.

Avföring och uppkastningar måste hanteras med försiktighet.

Gravida kvinnor ska undvika att hantera cytotoxiska läkemedel.

Eventuellt spruckna behållare måste tas om hand med samma försiktighet och betraktas som riskavfall. Riskavfall ska förbrännas i lämpligt märkta, fasta kärl. Se avsnitt nedan under "Destruktion".

Om oxaliplatinkoncentrat eller infusionslösning kommer i kontakt med hud, tvätta omedelbart noggrant med vatten.

Om oxaliplatinkoncentrat eller infusionslösning kommer i kontakt med slemhinnor, tvätta omedelbart noggrant med vatten.

Särskilda försiktighetsåtgärder vid administrering

- Använd INTE injektionsmaterial som innehåller aluminium.
- Administrera INTE outspätt.
- Endast 5 % glukoslösning får användas för spädning. Späd INTE med natriumklorid eller lösningar som innehåller klorid.
- Blanda INTE med andra läkemedel i samma infusionspåse eller administrera i samma infusionslinje som andra läkemedel.
- Blanda INTE med alkaliska läkemedel eller lösningar, speciellt inte med 5-fluorouracil, folinsyra-produkter innehållande trometamol som hjälpämne eller trometamolsalter av andra läkemedel. Alkaliska läkemedel eller lösningar påverkar oxaliplatins stabilitet negativt.

Anvisningar för användning samtidigt med folinsyra (som kalciumfolinat eller dinatriumfolinat)

Oxaliplatin 85 mg/m² som intravenös infusion i 250–500 ml 5 % glukoslösning (50 mg/ml) kan ges samtidigt som folinsyra som intravenös infusion i 5 % glukoslösning under 2–6 timmar om en trevägskran placeras omedelbart före infusionsstället.

Dessa två läkemedel får inte kombineras i samma infusionspåse. Folinsyra får inte innehålla trometamol som hjälpämne och får endast spädas med isoton 5 % glukoslösning, aldrig i alkaliska lösningar eller natriumklorid eller kloridinnehållande lösningar.

Anvisning för användning tillsammans med 5-fluorouracil

Oxaliplatin skall alltid ges före fluoropyrimidiner, dvs. 5-fluorouracil.

Efter att oxaliplatin har administrerats, spolas slangen och därefter administreras 5-fluorouracil. För ytterligare information om samtidig användning av andra läkemedel i kombination med oxaliplatin, se respektive produktresumé.

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

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

Endast för engångsbruk. Oanvänd lösning ska destrueras.

Spädning före intravenös infusion

Dra upp önskad mängd koncentrat ur injektionsflaskan/flaskorna och späd sedan med 250-500 ml 5 % glukoslösning för att få en koncentration av oxaliplatin på minst 0,2 mg/ml.

Administrera som intravenös infusion.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska infusionslösningen användas omedelbart.

Om lösningen inte används omedelbart, ansvarar användaren för tider och förhållanden vid förvaring, som normalt inte ska vara längre än 24 timmar vid 2°C till 8°C, såvida spädningen inte utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 48 timmar vid +2 °C till +8 °C efter spädning till koncentrationer på 0,2 mg/ml och 2,0 mg/ml med 5 % glukoslösning, och för 6 timmar vid +20 °C till +25 ° efter spädning till koncentrationer på 0,2 mg/ml och 2,0 mg/ml med 5% glukoslösning.

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

Läkemedlet är endast avsett för engångsbruk. Ej använd lösning ska destrueras (se nedan under ”Destruktion”).

Använd ALDRIG natriumkloridlösning för utspädning.

Infusion

Administrering av oxaliplatin kräver ingen föregående hydrering.

Oxaliplatin utspädd i 250–500 ml 5 % glukoslösning för att få en koncentration på minst 0,2 mg/ml måste infunderas i en perifer ven eller central venkateter under 2–6 timmar. När oxaliplatin administreras tillsammans med 5-fluorouracil, måste oxaliplatininfusion föregå administrering av 5-fluorouracil.

Destruktion

Kvarvarande läkemedel samt allt material som använts vid spädning och administrering måste destrueras enligt gällande rutiner för cytostatikaavfall och med hänsyn till gällande föreskrifter för kassering av riskavfall.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43028

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2011-02-18
Datum för den senaste förnyelsen: 2016-02-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-16