

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oxaliplatin Fresenius Kabi 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 5 mg oksaliplatin.
10 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 50 mg oksaliplatin.
20 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 100 mg oksaliplatin.
40 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 200 mg oksaliplatin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske.
Klar, fargeløs løsning, fri for synlige partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Oxaliplatin i kombinasjon med 5-fluorouracil (5FU) og folinsyre (FS) er indisert for:

- Adjuvant behandling av stadium III (Dukes C) kolonkreft etter fullstendig reseksjon av primærtumoren.
- Behandling av metastaserende kolorektalkreft

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Kun til voksne

Den anbefalte dosen for oksaliplatin ved adjuvant behandling er 85 mg/m² gitt intravenøst annenhver uke i 12 behandlingskurer (6 måneder).

Den anbefalte dosen for oksaliplatin i behandling av metastaserende kolorektalt kreft er

85 mg/m² gitt intravenøst annenhver uke til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Dosen må tilpasses pasientens toleranse ovenfor legemidlet (se pkt. 4.4).

Oxaliplatin bør alltid gis før fluoropyrimidiner, dvs. 5-fluoruracil.

Oxaliplatin gis som en intravenøs infusjon over 2-6 timer, utblandet i 250-500 ml 5 % (50 mg/ml) glukoseoppløsning for å gi en konsentrasjon mellom 0,2 mg/ml og 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml er den høyeste konsentrasjonen i klinisk praksis for en dose av oksaliplatin på 85 mg/m².

Oksaliplatin har hovedsakelig blitt brukt i kombinasjon med regimer basert på kontinuerlig infusjon av 5-fluorouracil. Ved dosering av oksaliplatin annenhver uke har 5-fluorouracil blitt gitt som kombinasjon av bolus og kontinuerlig infusjon.

Spesielle pasientpopulasjoner

- Nedsatt nyrefunksjon:

Oksaliplatin må ikke administreres hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2). Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon er anbefalt dose av oksaliplatin 85 mg/m² (se pkt. 4.4 og 5.2).

- Nedsatt leverfunksjon:

I en fase I studie som inkluderte pasienter med ulike grader av nedsatt leverfunksjon, var frekvens og alvorlighetsgrad av sykdommer i lever- og galleveier forbundet med progressiv sykdom og nedsatte leverfunksjonstester ved baseline. Under den kliniske studien ble ingen spesifikk dosejustering utført hos pasienter med unormale leverfunksjonsverdier.

- Eldre pasienter:

Det ble ikke observert økning i alvorlig toksisitet med oksaliplatin som monoterapi eller i kombinasjon med 5-fluorouracil hos pasienter eldre enn 65 år. Derfor er det ikke nødvendig med spesifikk dosejustering hos eldre pasienter.

- Pediatrisk populasjon:

Det finnes ingen relevant indikasjon for bruk av oksaliplatin til barn. Effekten av oksaliplatin som monoterapi hos barn med solide tumorer er ikke fastslått (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Oxaliplatin gis som intravenøs infusjon.

Administreringen av oksaliplatin krever ingen forutgående hydrering.

Oxaliplatin fortynnes i 250-500 ml 5 % (50 mg/ml) glukoseoppløsning for å gi en konsentrasjon på minst 0,2 mg/ml, og skal gis i en perifer vene eller sentralt venekateter i løpet av 2-6 timer. Infusjon med oksaliplatin skal alltid administreres før administreringen av 5-fluorouracil.

Dersom infusjonen skulle settes ekstravasalt, avbryt umiddelbart.

Instruksjoner vedrørende bruk

Oxaliplatin må fortynnes før bruk. Kun 5 % (50 mg/ml) glukoseoppløsning må brukes til fortynning av konsentratet til infusjonsvæske (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Oxaliplatin er kontraindisert hos pasienter som:

- har kjent historikk med overfølsomhet overfor oksaliplatin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- ammer.
- har myelosuppresjon før behandlingsstart, dvs. antall nøytrofile granulocytter $<2 \times 10^9/l$ og/eller antall trombocytter $<100 \times 10^9/l$.

- har perifer sensitiv nevropati med funksjonelle utfall før behandlingsstart.
- har alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mindre enn 30 ml/min) (se pkt. 5.2).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Oxaliplatin skal kun brukes ved onkologiavdelinger på sykehus og skal kun administreres under tilsyn av spesialist innen onkologi.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon bør monitoreres nøye for bivirkninger og dosen må justeres i henhold til eventuell toksisitet (se pkt. 5.2).

Hypersensitivitetsreaksjoner

Spesiell overvåkning bør sikres for pasienter med en historie med allergiske manifestasjoner til andre produkter som inneholder platina. Ved anafylaktiske manifestasjoner bør infusjonen avbrytes umiddelbart og en passende symptomatisk behandling startes. Re-administrering av oksaliplatin til slike pasienter er kontraindisert. Kryssreaksjoner, noen ganger dødelige, har blitt rapportert med alle platinaforbindelser.

I tilfeller hvor oksaliplatin skulle settes ekstravasalt, må infusjonen avbrytes umiddelbart og vanlig symptomatisk lokalbehandling påbegynnes.

Nevrologiske symptomer

Ved administrering av oksaliplatin bør pasienten overvåkes nøye på grunn av risiko for nevrologisk toksisitet. Dette gjelder særlig ved samtidig bruk med andre legemidler med spesifikk nevrologisk toksisitet. Nevrologisk undersøkelse bør utføres før hver ny behandling og deretter jevnlig.

Hvis akutt laryngofaryngeal dysestesi oppstår (se pkt. 4.8) under eller i løpet av de første timene etter en 2-timersinfusjon, bør neste infusjon gis som en 6-timersinfusjon.

Perifer nevropati

Hvis nevrologiske symptomer (parestesi, dysestesi) oppstår, bør tid og alvorlighetsgrad tas i betraktning og følgende dosejusteringer utføres:

- Dersom symptomene varer lenger enn 7 dager og i tillegg er plagsomme for pasienten, bør dosen reduseres fra 85 til 65 mg/m² (metastatisk behandling) eller 75 mg/m² (adjuvant behandling).
-
- Dersom parestesier uten funksjonelt utfall vedvarer til neste behandlingssyklus, bør dosen reduseres fra 85 til 65 mg/m² (metastatisk behandling) eller 75 mg/m² (adjuvant behandling).
-
- Dersom parestesier med funksjonelt utfall vedvarer til neste behandlingssyklus, bør oksaliplatin seponeres.
-
- Dersom symptomene bedrer seg etter avbrutt behandling, kan gjenopptakelse av behandling med oksaliplatin vurderes.

Pasienter bør informeres om muligheten for vedvarende symptomer på perifer sensorisk nevropati selv etter avsluttet behandling. Lokaliserte moderate parestesier eller parestesier som kan interferere med funksjonelle aktiviteter kan vedvare opptil tre år etter opphør av adjuvant behandling.

Reversibelt Posterior Levkoencefalopati-syndrom (RPLS)

Tilfeller av Reversibelt Posterior Levkoencefalopati-syndrom (RPLS, også kjent som PRES, Posterior Reversibelt Encefalopati-syndrom) har blitt rapportert hos pasienter som har fått oksaliplatin som del av kombinasjonsterapi. RPLS er en sjelden, reversibel, raskt utviklende nevrologisk tilstand som

kan inkludere krampeanfoll, hypertensjon, hodepine, forvirring, blindhet og andre visuelle og nevrologiske forstyrrelser (se pkt. 4.8). Diagnosen RPLS baseres på billeddiagnostikk av hjernen, helst MR (magnetisk resonans).

Kvalme, oppkast, diaré, dehydrering og hematologiske forandringer
Ved gastrointestinal toksisitet, i form av kvalme og oppkast/brekninger, bør profylaktisk og/eller terapeutisk antiemetisk behandling vurderes (se pkt. 4.8).

Dehydrering, paralytisk ileus, intestinal obstruksjon, hypokalemi, metabolsk acidose og nedsatt nyrefunksjon kan forårsakes av alvorlig diaré/brekninger, spesielt når oksaliplatin blir brukt i kombinasjon med 5-fluorouracil.

Tilfeller av intestinal iskemi, inkludert dødelige utfall, er rapportert ved behandling med oksaliplatin. Ved intestinal iskemi bør behandling med oksaliplatin avbrytes og passende tiltak påbegynnes (se pkt. 4.8).

Ved hematologisk toksisitet (antall nøytrofile granulocytter $<1,5 \times 10^9/l$ eller antall trombocytter $<50 \times 10^9/l$), utsettes neste behandlingskur inntil de hematologiske verdiene er på et akseptabelt nivå. Kontroll av hematologisk status inkludert hvite blodceller med differensialtelling bør utføres før behandlingsstart og foran hver enkelt behandlingskur. Myelosuppressive effekter kan komme i tillegg til de med samtidig kjemoterapi. Pasienter med alvorlig og vedvarende myelosuppresjon har høy risiko for smittsomme komplikasjoner. Sepsis, neutropen sepsis og septisk sjokk har blitt rapportert hos pasienter behandlet med oksaliplatin, inkludert dødelige utfall (se pkt. 4.8.). Hvis noen av disse hendelsene oppstår, bør oksaliplatin seponeres.

Pasienter må få tilstrekkelig informasjon om risikoen for diaré/brekninger, mukositt/stomatitt og nøytropeni etter behandling med oksaliplatin og 5-fluorouracil, slik at de umiddelbart kan kontakte behandlende lege for korrekt behandling. Dersom mukositt/stomatitt inntreffer med eller uten nøytropeni, bør neste behandlingskur utsettes inntil bedring av mukositt/stomatitt til grad 1 eller mindre og/eller til antallet nøytrofile granulocytter er $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Når oksaliplatin kombineres med 5-fluorouracil (med eller uten folinsyre) bør dosen av 5-fluorouracil justeres på vanlig måte avhengig av 5-fluorouracils toksisitet.

Ved diaré grad 4, nøytropeni grad 3-4 (nøytrofile granulocytter $<1,0 \times 10^9/l$), febril nøytropeni (feber av ukjent opprinnelse uten klinisk eller mikrobiologisk dokumentert infeksjon med absolutt nøytrofilitall $<1,0 \times 10^9/l$, temperatur $> 38,3^\circ\text{C}$ eller en vedvarende temperatur $> 38^\circ\text{C}$ i mer enn en time), eller trombocytopeni grad 3-4 (trombocytter $<50 \times 10^9/l$), bør dosen av oksaliplatin reduseres fra 85 til 65 mg/m^2 (metastatisk behandling) eller 75 mg/m^2 (adjuvant behandling), i tillegg til nødvendig dosereduksjon av 5-fluorouracil.

Pulmonal

Dersom det oppstår uforklarlige respiratoriske symptomer som tørrhoste, dyspné, surkling eller lungeinfiltrat påvist ved radiologi, bør oksaliplatinbehandling avbrytes inntil ytterligere undersøkelser av lungene utelukker interstitiell lungesykdom (se pkt. 4.8).

Blodforstyrrelser

Hemolytisk uremisk syndrom (HUS) er en livstruende bivirkning (frekvens ikke kjent). Oksaliplatin bør seponeres ved første tegn på tegn på mikroangiopatisk hemolytisk anemi, som for eksempel raskt fallende hemoglobin med samtidig trombocytopeni, forhøyelse av serumbilirubin, serumkreatinin, blodkarbamid eller LDH. Nyresvikt er muligens ikke reversibel ved seponering av behandlingen, og dialyse kan være nødvendig.

Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), inkludert dødelige utfall, er rapportert i forbindelse med behandling med oksaliplatin. Hvis DIC er tilstede, bør behandling med oksaliplatin avbrytes og adekvat behandling skal administreres (se pkt. 4.8). Forsiktighet bør utvises hos pasienter med tilstander som er assosiert med DIC som infeksjoner, sepsis, etc.

QT-forlengelse

QT-forlengelse kan føre til økt risiko for ventrikulære arytmier, inkludert Torsade de Pointes, som kan være dødelig (se pkt. 4.8). QT-intervallet bør monitoreres nøye regelmessig før og etter administrering av oksaliplatin. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med en historie eller en predisponering for forlengelse av QT, de som tar medisiner som er kjent for å forlenge QT-intervallet, og de med elektrolyttforstyrrelser som hypokalemi, hypokalsemi eller hypomagnesemi. Ved QT-forlengelse, bør behandling med oksaliplatin avsluttes (se pkt. 4.5 og 4.8).

Rabdomyolyse

Rabdomyolyse er rapportert hos pasienter behandlet med oksaliplatin, inkludert dødelige utfall. I tilfelle muskelsmerter og hevelse, i kombinasjon med svakhet, feber eller mørknet urin, bør behandling med oksaliplatin avsluttes. Hvis rabdomyolyse er bekreftet, bør det tas passende tiltak. Forsiktighet anbefales hvis medisiner forbundet med rabdomyolyse administreres samtidig med oksaliplatin (se pkt. 4.5 og 4.8).

Gastrointestinale sår / gastrointestinal sårblødning og perforering

Behandling med oksaliplatin kan forårsake gastrointestinale sår og potensielle komplikasjoner, som for eksempel duodenal sårblødning og perforering, som kan være dødelig. Ved gastrointestinale sår, bør behandling med oksaliplatin avbrytes og passende tiltak iverksettes. (se pkt. 4.8)

Levertoksisitet

Ved unormale leverfunksjonstester eller portal hypertensjon uten tydelig sammenheng med levermetastaser, bør svært sjeldne tilfeller med legemiddelindusert hepatisk vaskulær sykdom vurderes.

Graviditet

For bruk hos gravide, se pkt. 4.6.

Fertilitet

Genotoksiske effekter ble observert med oksaliplatin i de prekliniske studiene. Derfor anbefales det at mannlige pasienter behandlet med oksaliplatin ikke gjør en kvinne gravid i løpet av og opptil 6

måneder etter behandling. Det anbefales i tillegg å søke råd om bevaring av spermier før behandling, fordi oksaliplatin kan ha en negativ effekt på fertiliteten som kan være irreversibel.

Kvinner bør ikke bli gravide under behandling med oksaliplatin og bør bruke en sikker prevensjonsmetode (se pkt. 4.6).

Peritoneal blødning kan oppstå når oksaliplatin administreres intraperitonealt (off-label administrasjonsvei).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hos pasienter som fikk en engangsdose av 85 mg/m² oksaliplatin umiddelbart før administrering av 5-fluorouracil, ble det ikke observert noen endring i konsentrasjonen av 5-fluorouracil.

In vitro er ingen signifikante endringer i plasmaproteinbindingen av oksaliplatin observert i kombinasjon med følgende legemidler: erytromycin, salicylater, granisetron, paklitaksel og natriumvalproat.

Forsiktighet anbefales når behandling med oksaliplatin gis samtidig med andre legemidler som er kjent for å forårsake forlengelse av QT-intervallet. Ved kombinasjon med slike legemidler bør QT-intervallet overvåkes nøye (se pkt. 4.4). Forsiktighet anbefales når behandling med oksaliplatin administreres samtidig med andre legemidler som er kjent for å være assosiert med rabdomyolyse (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ingen klinisk erfaring foreligger ved behandling av gravide kvinner. I dyrestudier ble reproduksjonstoksisitet observert. Følgelig anbefales ikke bruk av oksaliplatin under svangerskap og til kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjonsmidler.

Behandling med oksaliplatin bør kun gis etter at pasienten har blitt informert om aktuell risiko for fosteret og etter samtykke til behandling.

Prevensjonsmidler må brukes under behandling og 4 måneder etter avsluttet behandling for kvinner.

Amming

Det har ikke blitt undersøkt om oksaliplatin utskilles i morsmelk. Behandling med oksaliplatin er kontraindisert ved amming.

Fertilitet

Oksaliplatin kan ha en negativ effekt på fertiliteten (se pkt. 4.4).

På grunn av de potensielle genotoksiske effektene av oxaliplatin, må det tas passende tiltak for prevensjon under og etter opphør av behandlingen i 4 måneder for kvinner og 6 måneder for menn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke foretatt studier av virkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Imidlertid kan behandling med oksaliplatin gi svimmelhet, kvalme og oppkast/brekninger, samt andre nevrologiske symptomer som kan påvirke gangen og balansen. Dette kan føre til en mindre til moderat påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner.

Visjonsabnormiteter, spesielt forbigående synstap (reversibel etter seponering av behandling), kan påvirke pasientenes evne til å kjøre bil og bruke maskiner. Derfor bør pasientene være advart om den potensielle effekten av disse hendelsene på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene av oksaliplatin i kombinasjon med 5-fluorouracil /folinsyre (5-FU/FS) er gastrointestinale (diaré, kvalme, oppkast/brekninger og mukositt), hematologiske (nøytropeni, trombocytopeni) og nevrologiske (akutt og dosekumulativ perifer sensorisk nevropati). Generelt var disse bivirkningene hyppigere og mer alvorlig når oksaliplatin ble gitt i kombinasjon 5-FU/FS enn når 5-FU/FS ble gitt alene.

Bivirkningstabell

Bivirkningsfrekvensene angitt i tabellen nedenfor baserer seg på kliniske forsøk ved metastatisk behandling og ved adjuvant behandling (med henholdsvis 416 og 1108 pasienter inkludert i oksaliplatin + 5-FU/FS –armen), samt erfaringer etter at oksaliplatin ble markedsført.

Frekvensene i tabellen defineres i henhold til følgende: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke beregnes ut i fra tilgjengelig data).

Flere detaljer er gitt etter tabellen.

MedDRA system organklasse database	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer*	- Infeksjon	- Rhinitt - Infeksjon i øvre luftveier - Nøytropen sepsis+	Sepsis+		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer*	- Anemi - Nøytropeni - Trombo- cytopeni - Leukopeni - Lymfopeni	- Febril nøytropeni		- Immunoallergisk trombocytopeni - Hemolytisk anemi	- Auto- immun pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet*	- Allergi/allergisk e reaksjoner ⁺⁺				
Stoffskifte- og ernæringsbetinge de sykdommer	- Anoreksi - Hypokalemi - Hyperglykemi - Hypernatremi	- Dehydrering - Hypokalsemi	- Metabolsk acidose		
Psykiatriske lidelser		- Depresjon - Insomni	- Nervøsitet		
Nevrologiske sykdommer*	- Perifer sensorisk nevropati - Sensorisk forstyrrelse	- Svimmelhet - Motorisk nevritt - Meningisme		- Dysartri - Reversibelt Posterior Levko- encefalopati- syndrom (RPLS)	

	- Dysgeusi - Hodepine			eller PRES)** (se pkt. 4.4)	
Øyesykdommer		- Konjunktivitt - Synsforstyrrelser		- Forbigående nedsatt visus - Forstyrrelser i synsfeltet - Optisk nevritt - Forbigående tap av synsevnen, reversibelt ved seponering	
Sykdommer i øre og labyrint			- Ototoksisitet	- Døvhhet	
Hjertesykdommer					Akutt koronar-syndrom, inkludert hjerteinfarkt og koronar arterio-spasme og angina pectoris hos pasienter behandlet med oksaliplatin i kombinasjon med 5-FU og bevacizumab
Karsykdommer		- Blødninger - Rødme - Dyp venetrombose - Hypertensjon			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	- Dyspné - Hoste - Epistaksis	- Hikke - Lungeemboli		- Interstitiell lungesykdom, noen ganger dødelig - Lungefibrose**	
Gastrointestinale sykdommer*	- Kvalme - Diaré - Oppkast/brekninger - Stomatitt/mukositt - Abdominal smerte - Obstipasjon	- Dyspepsi - Gastroøsofageal refluks - Rektalblødning - Gastro-intestinal blødning	- Ileus - Intestinal obstruksjon	- Kolitt inkludert diaré forårsaket av <i>Clostridium difficile</i> - Pankreatitt	Øsofagitt
Hud- og underhudssykdommer	- Hudsykdommer - Alopeci	- Hudavskalling (dvs. hånd-fot-syndrom) - Erytematøst			Hyper-sensitivitetsvaskulitt

		utslett - Utslett - Hyperhidrose - Neglsykdom			
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	- Ryggsmerter	- Artralgi - Skjelettsmerter			
Sykdommer i nyre og urinveier		- Dysuri - Unormalt hyppig vannlating - Hematuri			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	- Fatigue - Feber ⁺⁺⁺ - Asteni - Smerte - Reaksjoner på injeksjonsstedet ⁺⁺⁺⁺				
Undersøkelser	- Økning av hepatisk enzym - Økt nivå av alkalisk fosfatase i blodet - Økt nivå av bilirubin i blodet - Økt nivå av laktatdehydrogenase i blodet - Vektøkning (adjuvant behandling)	- Økt nivå av kreatinin i blodet - Vekttap (metastatisk behandling)			
Skader, forgiftning og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Fall			

* Se detaljert punkt nedenfor.

** Se pkt. 4.4.

+ Inkludert dødelige utfall.

++ Svært vanlig allergier/ allergiske reaksjoner, som hovedsakelig inntreffer under infusjon, av og til fatale.

Vanlige allergiske reaksjoner som hudutslett, spesielt urtikaria, konjunktivitt og rhinitt. Vanlige anafylaktiske eller anafylaktoide reaksjoner, inkludert bronkospasme, angioødem, hypotensjon, brystmerter og anafylaktisk sjokk. **Forsinket hypersensitivitet er også blitt rapportert for oksaliplatin timer eller til og med flere dager etter infusjonen.**

+++ Svært vanlig feber, kramper, enten fra infeksjoner (med eller uten febril nøytropeni) eller muligens av fra immunologisk opphav.

++++ Reaksjon på injeksjonsstedet inkludert lokal smerte, rødme, opphovning og trombose er blitt rapportert. Ekstravasasjon kan medføre lokal smerte og inflammasjon, som kan

være alvorlig og føre til komplikasjoner, inkludert nekrose, spesielt dersom oksaliplatin infunderes gjennom en perifer vene (se pkt. 4.4).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Insidens per pasient (%), per grad

Oksaliplatin og 5-FU/FS 85 mg/m² annenhver uke	Metastatisk behandling			Adjuvant behandling		
	Alle grader	Grad 3	Grad 4	Alle grader	Grad 3	Grad 4
Anemi	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1
Nøytropeni	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocytopeni	71,6	4	< 1	77,4	1,5	0,2
Febril nøytropeni	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Sjelden (>1/10000, <1/1000)

Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), inkludert dødelige utfall (se pkt. 4.4).

Rapportert etter markedsføring med ikke kjent frekvens

Hemolytisk uremisk syndrom

Autoimmun pancytopeni

Pancytopeni

Sekundær leukemi

Infeksjoner og parasittære sykdommer:

Insidens per pasient (%)

Oksaliplatin og 5-FU/FA 85 mg/m² annenhver uke	Metastatisk behandling			Adjuvant behandling		
	Alle grader			Alle grader		
<i>Sepsis (inkludert sepsis og nøytropen sepsis)</i>	1.5			1.7		

Rapportert etter markedsføring med ikke kjent frekvens

Septisk sjokk, inkludert dødelige utfall.

Sykdommer i immunsystemet

Insidens av allergiske reaksjoner per pasient (%), per grad

Oksaliplatin/ 5-FU/FS 85 mg/m² annenhver uke	Metastatisk behandling			Adjuvant behandling		
	Alle grader	Grad 3	Grad 4	Alle grader	Grad 3	Grad 4
Allergiske	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

reaksjoner/allergi						
--------------------	--	--	--	--	--	--

Nevrologiske sykdommer:

Den dosebegrensende toksisiteten er nevrologisk. Den inkluderer perifer sensorisk nevropati karakterisert av dysestesi og/eller parestesi i ekstremitetene, med eller uten kramper, som ofte utløst av kulde. Disse symptomene opptrer hos inntil 95 % av pasientene. Varigheten av symptomene øker med antall behandlinger og går vanligvis tilbake mellom behandlingene.

Ved smerte og/eller funksjonelle utfall, avhengig av varigheten av symptomene, er dosejustering eller avbrudd i behandlingen indisert (se pkt. 4.4). Slike funksjonelle utfall inkluderer vanskeligheter med å utføre presisjonsbetonte bevegelser og er en mulig følge av sensorisk svekkelse. Risikoen for forekomst av vedvarende symptomer ved en kumulativ dose på 850 mg/m² (10 behandlingskurer) og 1020 mg/m² (12 behandlingskurer) er henholdsvis cirka 10 % og 20 %.

I de fleste tilfeller vil de nevrologiske symptomene forbedres eller opphøre totalt når behandlingen avsluttes. Ved adjuvant behandling av kolonkreft hadde 87 % av pasientene ingen eller milde symptomer 6 måneder etter avsluttet behandling. Etter opptil 3 års oppfølging hadde ca. 3 % av pasientene vedvarende lokale parestesier av moderat intensitet (2,3 %) eller parestesier som mulig interfererte med funksjonelle aktiviteter (0,5 %).

Akutte nevrosensoriske manifestasjoner (se pkt. 5.3) er blitt rapportert. Symptomene begynner vanligvis noen timer etter administrasjon og utløses ofte av kulde. Disse symptomene kan gi seg utslag i form av forbigående parestesi, dysestesi og hypoestesi. Akutt syndrom av faryngolaryngeal dysestesi forekommer hos 1-2 % av pasientene, og karakteriseres av subjektiv følelse av dysfagi eller dyspné/kvelningsfølelser uten noen objektive tegn på pusteproblemer (verken cyanose eller hypoksi), laryngospasme eller bronkospasme (verken pipende åndedrett eller gispning). Antihistaminer og bronkodilatorer har blitt brukt som behandling, men symptomene er raskt reversible selv uten behandling. Ved å forlenge infusjonstiden reduseres forekomsten av dette syndromet (se pkt. 4.4). Andre symptomer som av og til har blitt observert omfatter kjevespasmer/muskelspasmer/muskelkontraksjoner – ufrivillig/muskelrykninger/myoklonus, unormal koordinering/unormal gange/ataksi/balanseproblemer og følelse av trykk/stramhet/ubehag/smerter i hals eller brystet er også observert. I tillegg kan kranienervedysfunksjoner oppstå som ptose, diplopi, afoni/dysfoni/heshet, av og til beskrevet som stemmebåndslammelse, unormal følelse i tungen eller dysartri, av og til beskrevet som afasi, trigeminal nevralgi/ansiktssmerter/øyetsmerter, redusert skarpsyn eller redusert synsfelt.

Andre nevrologiske symptomer som dysartri, tap av dype senereflekser og Lhermittes symptom er rapportert under behandling med oksaliplatin. Isolerte tilfeller av optisk nevritt er også rapportert.

Rapportert etter markedsføring med ikke kjent frekvens

Kramper
Iskemisk eller hemoragisk cerebrovaskulær lidelse

Hjertesykdommer

Rapportert etter markedsføring med ikke kjent frekvens

QT forlengelse, noe som kan føre til ventrikulære arytmier inkludert Torsade de Pointes, som kan være dødelig (se pkt. 4.4).

Respiratoriske, thorax og mediastinum sykdommer

Rapportert etter markedsføring med ikke kjent frekvens

Laryngospasme

Lungebetennelse og bronkopneumoni, inkludert dødelige utfall

Gastrointestinale sykdommer:

Insidens per pasient (%), per grad

Oksaliplatin og 5-FU/FS 85 mg/m ² annenhver uke	Metastatisk behandling			Adjuvant behandling		
	Alle grader	Grad 3	Grad 4	Alle grader	Grad 3	Grad 4
Kvalme	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Diare	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Oppkast/brekninger	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mukositt/stomatitt	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Profylakse og/eller behandling med potente antiemetika er indisert.

Dehydrering, paralytisk ileus, intestinal obstruksjon, hypokalemi, metabolsk acidose og nedsatt nyrefunksjon kan være forårsaket av alvorlig diaré/oppkast spesielt når oksaliplatin kombineres med 5-fluorouracil (5-FU) (se pkt. 4.4).

Rapportert etter markedsføring med ikke kjent frekvens

Intestinal iskemi, inkludert dødelige utfall (se pkt. 4.4).

Gastrointestinal sår og perforering, som kan være dødelig (se pkt. 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$):

Lever sinusoid obstruksjonssyndrom, også kjent som veno-okklusiv leversykdom eller patologisk manifestasjon relatert til slike leverforstyrrelser, inklusive peliosis hepatis, nodulær regenerativ hyperplasi, perisinusoid fibrose. Klinisk manifestasjon kan være portahypertensjon og/eller økede transaminasenivåer.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Rapportert etter markedsføring med ikke kjent frekvens

Rabdomyolyse, inkludert dødelige utfall (se pkt. 4.4).

Sykdommer i nyre og urinveier

Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$):

Akutt tubulær nekrose, akutt interstitiell nefritt som leder til akutt nyresvikt.

Hud- og underhudssykdommer

Rapportert etter markedsføring med ikke kjent frekvens

Hypersensitiv vaskulitt

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er ingen kjent motgift til oksaliplatin.

Ved overdosering kan det forventes at bivirkninger forverres ytterligere.

Behandling

Hematologiske parametere bør overvåkes og symptomatisk behandling skal gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, platinaforbindelser.

ATC-kode: L01X A03

Virkningsmekanisme

Oksaliplatin er et antineoplastisk aktivt stoff som tilhører en ny gruppe av platinaforbindelser der platinaatomet er kompleksbundet med 1,2-diaminocykloheksan (DACH) og en oksalatgruppe.

Oksaliplatin er en enkel enantiomer, (SP-4-2) - [(1R, 2R) -cykloheksan-1,2-diamin-kN, kN ']
[etandioato (2 -) - kO¹, kO²] platina.

Oksaliplatin viser et vidt spekter av både cytotoxisk aktivitet *in vitro* og antitumor aktivitet *in vivo*. Dette gjelder for flere ulike modellsystemer av tumorer, inkludert humane modeller av kolorektalkreft. Oksaliplatin har også effekt både *in vitro* og *in vivo* i mange forskjellige cisplatinresistente tumormodeller.

Synergistisk cytotoxisk effekt er blitt observert ved kombinasjon med 5-fluorouracil både *in vitro* og *in vivo*.

Virkningsmekanismen til oksaliplatin er ikke fullstendig kjent, men studier viser at biotransformerte, hydrerte former av oksaliplatin interagerer med DNA og lager kryssbindinger (intrastrand og interstrand). Dette avbryter DNA-syntesen, og medfører cytotoxisk- og antitumoreffekt.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av oksaliplatin (85 mg/m² annenhver uke) i kombinasjon med 5-fluorouracil/ folinsyre (5-FU/FS) for behandling av metastaserende kolorektalkreft, er blitt rapportert i tre kliniske studier:

- I den to-armede sammenlignende fase III EFC2962-studien, ble 420 tidligere ubehandlede pasienter (førstelinjebehandling) randomisert til enten å motta kun 5-FU/FS alene (LV5FU2, n = 210) eller kombinasjonen av oksaliplatin og 5-FU/FS (FOLFOX4, n = 210).
- I den tre-armede sammenlignende fase III-studien EFC4584, ble 821 pasienter som tidligere ikke responderte på behandling med irinotecan (CPT-11) + kombinasjonen av 5-FU/FS randomisert til enten å motta kun 5-FU/FS alene (LV5FU2, n = 275), oksaliplatin som monoterapi (n = 275), eller kombinasjonen av oksaliplatin og 5-FU/FS (FOLFOX4, n = 271).
- I en ikke-kontrollert fase II-studie EFC2964 med pasienter som ikke responderte på behandling med kun 5-FU/FS, ble det gitt en kombinasjonsbehandling med oksaliplatin og 5-FU/FS (FOLFOX4, n = 57).

De to randomiserte kliniske studiene, for ubehandlede pasienter med førstelinjebehandling (EFC2962) og for pasienter som tidligere hadde fått behandling (EFC4584), viste en signifikant høyere responsrate og forlenget progresjonsfri overlevelse (PFS)/tid til progresjon (TTP) sammenlignet med 5-FU/FS alene (LV5FU2). I studien utført blant behandlingsrefraktære pasienter (EFC4584), ble forskjellen i median total overlevelsestid (OS) mellom kombinasjonen av oksaliplatin og 5 FU/FS (FOLFOX4) ikke funnet å være statistisk signifikant.

Responsrate for FOLFOX4 versus LV5FU2

Responsrate, % (95 % KI) uavhengig radiologisk review ITT-analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin monoterapi
Førstelinjebehandling EFC2962 Responsvurdering hver 8. uke	22 (16-27)	49 (42-56)	Ikke relevant
	P-verdi = 0,0001		
Tidligere behandlede pasienter EFC4584 (refraktære til irinotekan + 5-FU/FS) Responsvurdering hver 6. uke	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
	P-verdi < 0,0001		
Tidligere behandlede pasienter EFC2964 (refraktære til 5-FU/FS) Responsvurdering hver 12. uke	Ikke relevant	23 (13-36)	Ikke relevant

Median progresjonsfri overlevelse (PFS) / median tid til progresjon (TTP) FOLFOX4versus LV5FU2

Median PFS/TTP, Måneder (95 % KI) uavhengig radiologisk gjennomgang ITT-analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin monoterapi
Førstelinjebehandling EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	Ikke relevant
	Log-rank p-verdi = 0,0003		

Tidligere behandlede pasienter EFC4584 (TTP) (refraktære til irinotekan + 5-FU/FS)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Log-rank p-verdi = 0,0001		
Tidligere behandlede pasienter EFC2964(refraktære til 5-FU/FS)	Ikke relevant	5,1 (3,1-5,7)	Ikke relevant

Median total overlevelsestid (OS) for FOLFOX4 versus LV5FU2

Median OS, måneder (95 % KI) ITT analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin monoterapi
Førstelinjebehandling EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	Ikke relevant
	Log-rank p-verdi = 0,12		
Tidligere behandlede pasienter EFC4584 (refraktære til CPT11 + 5-FU/FS)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Log-rank p-verdi = 0,09		
Tidligere behandlede pasienter EFC2964 (refraktære til 5-FU/FS)	Ikke relevant	10,8 (9,3-12,8)	Ikke relevant

Tidligere behandlede pasienter (EFC4584) som ved baseline viste symptomer på sykdom og ble behandlet med oksaliplatin og 5-FU/FS, opplevde en signifikant forbedring av sine sykdomsrelaterte symptomer sammenlignet med pasienter som kun ble behandlet med 5-FU/FS (27,7 % versus 14,6 %, p = 0,0033).

I gruppen med tidligere ubehandlede pasienter (EFC2962), ble ingen statistisk signifikant forskjell funnet i forhold til livskvalitet. Derimot var generelt score for livskvalitet høyere i kontrollgruppen når det gjaldt allmenn helsetilstand og smerte, og lavere i oksaliplatingruppen i forhold til kvalme og oppkast/brekninger.

I en sammenlignende fase III-studie (EFC3313), MOSAIC, ble 2246 pasienter randomisert (899 stadium II/Duke's B2 og 1347 stadium III/Duke's C) til enten adjuvant behandling med 5-FU/FS alene (LV5FU2 N=1123, (B2/C = 448/675) eller til kombinasjonen av oksaliplatin og 5 FU/FS (FOLFOX4 N=1123, (B2/C = 451/672) etter fullstendig reseksjon av den primære kolontumoren

EFC 3313, 3 års sykdomsfri overlevelse (ITT-analyse)* for den totale populasjonen.

Behandlingsarm	LV5FU2	FOLFOX4
Prosent 3 års sykdomsfri overlevelse (95 % KI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Hazard ratio % (95 % KI)	0,76 (0,64-0,89)	
Stratifisert log-rank test	P = 0,0008	

* median oppfølging 44,2 måneder (alle pasienter ble fulgt opp i minst 3 år)

Studien viste samlet signifikante fordeler med hensyn på sykdomsfri overlevelse etter 3 år for kombinasjonen av oksaliplatin og 5 FU/FS (FOLFOX4) sammenlignet med 5 FU/FS (LV5FU2) gitt alene.

EFC 3313 3 års sykdomsfri overlevelse (ITT-analyse)* i henhold til sykdommens stadium

Pasientstadium	Stadium II (Dukes B2)	Stadium III (Dukes C)
----------------	-----------------------	-----------------------

Behandlingsarm	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
3 års sykdomsfri overlevelse (95 % KI)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Hazard ratio % (95 % KI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Log-rank test	P=0,151		P=0,002	

* median oppfølging 44,2 måneder (alle pasienter ble fulgt opp i minst 3 år)

Total overlevelse (ITT-analyse):

Ved tiden for analysen av 3 års sykdomsfri overlevelse, som var primært endepunkt for MOSAIC-studien, levde 85,1 % av pasientene i FOLFOX4-armen sammenlignet med 83,8 % av pasientene i LV5FU2-armen. Dette kan oversettes til en total risikoreduksjon i mortalitet med 10 % til fordel for FOLFOX4, men resultatet var ikke statistisk signifikant (hazard ratio = 0,90). Tallene viste 92,2 % versus 92,4 % (hazard ratio = 1,01) i stadium II (Duke's B2) subpopulasjon og 80,4 % versus 78,1 % (hazard ratio = 0,87) for stadium III (Duke's C) subpopulasjon, for henholdsvis FOLFOX4 og LV5FU2.

Pediatrik populasjon

Monoterapi med oksaliplatin har blitt undersøkt hos barn i 2 fase I (69 pasienter) og 2 fase II (166 pasienter) -studier. Totalt 235 pediatrike pasienter (7 måneder – 22 år) med kraftige tumorer har blitt behandlet. Effekten av oksaliplatin gitt som monoterapi i den pediatrike populasjonen som ble behandlet er ikke etablert.

På grunn av manglende tumorrespons, ble det ikke inkludert flere pasienter i fase II studiene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

De farmakokinetiske egenskaper til de enkelte aktive stoffene er ikke klarlagt. De farmakokinetiske egenskapene til ultrafiltrerbar platina, som representerer en blanding av alle ubundne, aktive og inaktive platinaforbindelser, etter 2-timers infusjon med 130 mg/m² oksaliplatin hver tredje uke i 1-5 sykluser, og etter 85 mg/m² oksaliplatin annenhver uke i 1-3 sykluser, vises i følgende tabell:

Sammendrag av farmakokinetiske parametre for platina, beregnet ut fra ultrafiltrat etter multiple doser av oksaliplatin 85 mg/m² annenhver uke eller 130 mg/m² hver tredje uke

Dosering	C _{max}	AUC ₀₋₄₈	AUC	T _{1/2α}	T _{1/2β}	T _{1/2γ}	V _{ss}	CL
	µg/ml	µg*t/ml	µg*t/ml	t	T	t	l	l/t
85 mg/m²								
Gjennomsnitt	0,814	4,9	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								
Gjennomsnitt	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

Gjennomsnitt for AUC₀₋₄₈, og C_{max} bestemt ved syklus 3 (85 mg/m²) eller syklus 5 (130 mg/m²).

Gjennomsnitt for AUC, V_{ss} og CL bestemt ved syklus 1.

C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} og CL -verdiene ble bestemt med en ikke-kompartimentanalyse.

$t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, and $t_{1/2\gamma}$, ble bestemt med en compartment-analyse (kombinert syklus 1-3).

Etter 2-timers infusjon gjenfinnes 15 % av administrert platina i blodsirkulasjonen. De resterende 85 % har raskt fordelt seg ut i vev eller blitt skilt ut via urinen. Irreversibel binding til røde blodlegemer og plasma resulterer i halveringstid som er nær den naturlige livslengden for røde blodlegemer og serumalbumin. Ingen akkumulering i plasma av ultrafiltratet etter 85 mg/m² annenhver uke eller 130 mg/m² hver tredje uke har blitt observert, og steady state ble oppnådd innen syklus 1 i denne matrisen. Inter- og intraindividuelle variasjoner er generelt små.

Biotransformasjon

In vitro biotransformasjon anses å være et resultat av ikke-enzymatisk nedbrytning. Det finnes ingen bevis for en cytokrom P450-mediert metabolisme av diaminocykloheksanringen (DACH).

Det skjer en omfattende metabolisme av oksaliplatin og ikke noe uforandret legemiddel påvises i ultrafiltratet av plasma etter to timers infusjon. Flere cytotoxiske biotransformasjonsprodukter inkludert monokloro-, dikloro- og diaqua DACH platinaforbindelser er funnet i blodsirkulasjonen sammen med flere inaktive konjugater ved senere tidspunkt.

Eliminasjon

Platina utskilles hovedsakelig i urinen og størstedelen i løpet av de første 48 timene etter administrering.

Ved dag fem gjenfinnes cirka 54 % av den totale dosen i urinen og <3 % i fæces.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på fordelingen av oksaliplatin ble studert hos pasienter med varierende grad av nyrefunksjon. Oksaliplatin ble gitt med en dose på 85 mg/m² i kontrollgruppen med normal nyrefunksjon (CrCl > 80 ml/min, n=12) og hos pasienter med mildt (CrCl = 50-80 ml/min, n=13) og moderat (CrCl = 30-49 ml/min, n=11) nedsatt nyrefunksjon, og med en dose på 65 mg/m² hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min, n=5). Median eksponering var henholdsvis 9, 4, 6 og 3 sykluser, og PK-data i syklus 1 ble målt i henholdsvis 11, 13, 10 og 4 pasienter.

Det var en økning i plasmaultrafiltrat (PUF) platina AUC, AUC/dose og en reduksjon i total og renal CL og Vss med økende nedsatt nyrefunksjon, spesielt i den (lille) gruppen pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon: Punktestimatet (90 % KI) av beregnet gjennomsnittlig forholdstall ved renal status versus normal nyrefunksjon for AUC/dose var henholdsvis 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) og 4,81 (3,49, 6,64) for pasienter med mildt og moderat og alvorlig nyresvikt.

Eliminering av oksaliplatin er signifikant korrelert med kreatininclearance. Totalt PUF platina CL var henholdsvis 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) og 0,21 (0,15, 0,29) og for Vss henholdsvis 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) og 0,27 (0,20, 0,36) for pasienter med mild, moderat og alvorlig nyresvikt. Total utskillelse fra kroppen (total body clearance) av PUF platina ble derfor redusert med henholdsvis 26 % ved mild, 57 % ved moderat, og 79 % ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon i forhold til pasienter med normal funksjon.

Renal utskillelse av PUF platina ble redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon med 30 % ved mild, 65 % ved moderat, og 84 % ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal funksjon.

Det var en økning i betahalveringstid av PUF platina med økende grad av nedsatt nyrefunksjon, hovedsakelig i alvorlig-gruppen. På tross av lite antall pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er

disse dataene av betydning for pasienter med alvorlig nyresvikt, og bør tas i betraktning ved forskrivning av oksaliplatin til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Målorganene identifisert hos mus, rotter, hunder og/eller aper i singel- og multidoserstudier inkluderte benmargen, gastrointestinalesystemet, nyrene, testiklene, nervesystemet og hjertet. Toksisiteten i målorganene som ble observert hos dyr er, med unntak av hjertepåvirkningen, av samme type som toksisiteten forårsaket av andre platinaforbindelser og DNA-skadende, cytotoksiske legemidler, som brukes i behandling av kreft hos mennesker. Hjertepåvirkningen ble kun observert hos hunder og inkluderte elektrofysiologiske forstyrrelser med letalt ventrikkelflimmer. Kardiotoxiskiteten antas å være spesifikk for hund, ikke bare fordi det kun ble observert hos hunder, men også fordi dosen som forårsaket letal kardiotoxiskitet hos hunder (150 mg/m²) ble tolerert bra hos mennesker. Prekliniske studier på sensoriske nevroner hos rotter antyder at de akutte nevrosensoriske symptomene som relaterer seg til oksaliplatin involverer en interaksjon med de spenningsstyrte Na⁺-kanalene.

Oksaliplatin var mutagent og klastogent i pattedyrssystem og forårsaket embryoføtal toksisitet hos rotter. Oksaliplatin regnes som trolig karsinogent, selv om ingen karsinogenitetsstudier er gjennomført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Det fortynnede legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler i samme infusjonspose eller infusjonssett. Ifølge instruksjoner for håndtering beskrevet i pkt. 6.6, kan oksaliplatin administreres samtidig med folinsyre via en treveiskran.

- **Skal ikke** blandes med basiske legemidler eller basiske oppløsninger, spesielt 5-fluorouracil, tilberedninger av folinsyre (FS) inneholdende trometamol som hjelpestoff og trometamolsaltet av andre legemiddelsubstanser. Basiske legemidler eller basiske oppløsninger vil negativt påvirke stabiliteten av oksaliplatin.
- **Ikke** fortynn oksaliplatin med saltholdige oppløsninger eller andre oppløsninger som inneholder kloridioner (inkludert kalsium-, kalium- eller natriumklorider).
- Injeksjonsutstyr som inneholder aluminium **skal ikke** brukes.
- **Skal ikke** blandes med andre legemidler i samme infusjonspose eller infusjonssett (se pkt. 6.6 for instruksjoner vedrørende samtidig administrering av folinsyre).

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter fortynning i glukoseoppløsning 5 % (50 mg/ml), er infusjonsoppløsningen kjemisk og fysisk stabil i 24 timer oppbevart ved romtemperatur (15-25 °C) og ved kjølig lagring (2-8 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør infusjonsoppløsningen brukes umiddelbart. Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart, er det brukeren selv som er ansvarlig for oppbevaringstiden og oppbevaringsforholdene før bruk, som vanligvis ikke bør være lengre enn 24 timer ved 2-8 °C, med mindre fortynningen ble utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml konsentrat i hetteglass (type I klart glass) med klorobutyl- eller bromobutyl gummipropp med aluminiumsforsegling med flip-off-hette av plast. Hvert hetteglass kan ha beskyttende plastfolie og kan være pakket i en plastbeholder.

20 ml konsentrat i hetteglass (type I klart glass) med klorobutyl- eller bromobutyl gummipropp med aluminiumsforsegling med flip-off-hette av plast. Hvert hetteglass kan ha beskyttende plastfolie og kan være pakket i en plastbeholder.

40 ml konsentrat i hetteglass (type I klart glass) med klorobutyl- eller bromobutyl gummipropp med aluminiumsforsegling med flip-off-hette av plast. Hvert hetteglass kan ha beskyttende plastfolie og kan være pakket i en plastbeholder.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass i hver eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Som for andre potensielt toksiske forbindelser, bør forsiktighet utvises ved håndtering og tilberedning av oksaliplatinoppløsninger.

Instruksjoner for håndtering

Det kreves omfattende sikkerhetstiltak for å beskytte helsepersonell som håndterer dette cytotoksiske legemidlet, samt omgivelsene rundt.

Tilberedning av cytotoksiske oppløsninger til injeksjon må utføres av erfarent og spesialisert helsepersonell med kunnskap om slike legemidler. Tilberedningen må skje under forhold som garanterer beskyttelse av miljøet og helsepersonellet som håndterer legemidlet. Tilberedning må utføres på et spesielt anvist sted. Det er forbudt å røyke, spise eller drikke i et slikt område.

Personalet må være utstyrt med passende verneutstyr, spesielt langermet frakk, munnbind, beskyttende hodeplagg, vernebriller, sterile engangshansker, verneduker for tilberedningsplassen, samt beholder med pose for risikoavfall.

Ekskrementer og oppkast fra pasient, som nylig har fått cytostatika, skal håndteres med forsiktighet.

Gravide må advares mot å håndtere cytotoksiske legemidler.

Eventuelt ødelagte hetteglass eller infusjonsposer må håndteres med samme forsiktighet og betraktes som risikoavfall. Risikoavfall bør brennes i harde bokser med passende merking. Se avsnittet ”Destruksjon” nedenfor.

Dersom konsentrat eller infusjonsoppløsning av oksaliplatin kommer i kontakt med hud eller slimhinner, vask umiddelbart området grundig med vann.

Spesielle forholdsregler for administrasjon

- Bruk **ikke** injeksjonsutstyr som inneholder aluminium.
- **Skal ikke** administreres ufortynnet.
- Kun 5 % (50 mg/ml) glukoseoppløsning skal brukes som fortynningsvæske. **Skal ikke** fortynnes til infusjon med saltvann eller kloridoppløsninger.
- **Skal ikke** blandes med andre legemidler i samme infusjonspose eller doseres i samme infusjonssett som andre legemidler.
- **Skal ikke** blandes med basiske legemidler eller basiske oppløsninger, spesielt 5-fluorouracil, tilberedninger av folinsyre inneholdende trometamol som hjelpestoff og trometamolsaltet av andre legemiddelsubstanser. Basiske legemidler eller basiske oppløsninger vil påvirke stabiliteten av oksaliplatin negativt.

Veiledning for bruk med folinsyre (FS) (som kalsiumfolinat eller natriumfolinat)

Oksaliplatin 85 mg/m² intravenøs infusjon i 250-500 ml 5 % (50 mg/ml) glukoseoppløsning gis samtidig med folinsyre som intravenøs infusjon i 5 % (50 mg/ml) glukoseoppløsning over 2-6 timer ved hjelp av en treveiskran plassert rett foran infusjonsstedet. Disse to legemidlene skal **ikke** blandes i samme infusjonspose. Folinsyre skal ikke inneholde trometamol som et hjelpestoff og skal kun fortynnes med isoton glukoseoppløsning 5 % (50 mg/ml), aldri i oppløsninger inneholdende natriumklorid eller andre klorider eller basiske oppløsninger.

Veiledning for bruk med 5-fluorouracil

Oxaliplatin må alltid administreres før fluoropyrimidiner, det vil si 5-fluorouracil. Etter administrering av oksaliplatin, skyll infusjonssettet og administrer deretter 5-fluorouracil.

For ytterligere informasjon om legemidlers forlikelighet med Oxaliplatin, se preparatomtale for aktuelle produkt.

Konsentrat til infusjonsvæske

Legemidlet skal undersøkes visuelt før bruk. Kun klare oppløsninger fri for partikler skal brukes.

Legemidlet er kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal kastes.

Fortynning for intravenøs infusjon

Trekk opp ønsket mengde konsentrat fra hetteglasset (-ene) og fortynn deretter med 250-500 ml 5 % (50 mg/ml) glukoseoppløsning til en konsentrasjon av oksaliplatin mellom 0,2 mg/ml og 0,7 mg/ml. Konsentrasjonsområdet der fysisk-kjemisk stabilitet er vist for oksaliplatin er 0,2 mg/ml til 1,3 mg/ml.

Administreres via intravenøs infusjon.

Etter fortynning i 5 % (50 mg/ml) glukoseoppløsning, er infusjonsoppløsningen kjemisk og fysisk stabil i 24 timer oppbevart ved romtemperatur (15-25 °C) og ved kjølig oppbevaring (2-8 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør infusjonsoppløsningen brukes umiddelbart etter tilberedning. Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og oppbevaringsforholdene brukerens ansvar og bør normalt ikke være lengre enn 24 timer ved 2-8 °C, med mindre fortynningen ble utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Legemidlet skal undersøkes visuelt før bruk. Kun klare oppløsninger uten partikler skal brukes.

Legemidlet er kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning bør kastes (se kapittel "destruksjon" nedenfor).

Bruk **aldri** oppløsninger inneholdende natriumklorid eller andre klorider til fortynning.

Oxaliplatin infusjonsvæske er blitt uforlikelighetstestet med aktuelle PVC-baserte infusjonssett.

Infusjon

Administreringen av oksaliplatin krever ingen forutgående hydrering.

Oksaliplatin fortynnet i 250-500 ml 5 % (50 mg/ml) glukoseoppløsning med en konsentrasjon av oksaliplatin på minst 0,2 mg/ml må gis enten ved perifer vene eller sentralt venekateter i løpet av 2-6 timer. Når oksaliplatin administreres sammen med 5-fluorouracil, skal infusjonen med oksaliplatin utføres før administreringen av 5-fluorouracil.

Destruksjon

Rester av legemidlet samt alt materiale som har blitt brukt ved fortynning og administrering må destrueres i henhold til sykehusets standardprosedyrer for cytostatikaavfall og i overensstemmelse med lokale krav for destruksjon av risikoavfall.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS
Postboks 430
NO-1753 Halden

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

07-5183

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

30.09.2009 / 22.11.2013

10. OPPDATERINGSDATO

17.10.2022