

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oxaliplatine Fresenius Kabi 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 5 mg oxaliplatine.
10 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 50 mg oxaliplatine.
20 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg oxaliplatine.
40 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 200 mg oxaliplatine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.
Heldere, kleurloze vloeistof, vrij van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Oxaliplatine in combinatie met 5-fluorouracil (5-FU) en folinezuur (FA) is geïndiceerd voor:

- Adjuvante behandeling van stadium III (Duke's C) coloncarcinoom na volledige resectie van de primaire tumor
- Behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

ALLEEN BESTEMD VOOR GEBRUIK BIJ VOLWASSENEN

De aanbevolen dosis voor oxaliplatine bij adjuvante behandeling is 85 mg/m² intraveneus, elke twee weken te herhalen gedurende 12 cycli (6 maanden).

De aanbevolen dosis oxaliplatine in de behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom bedraagt 85 mg/m² intraveneus, elke 2 weken te herhalen tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit.

De dosering dient aangepast te worden op geleide van de verdraagzaamheid (zie rubriek 4.4).

Oxaliplatine dient altijd voorafgaand aan fluoropyrimidines, bijv. 5-fluorouracil, toegediend te worden.

Oxaliplatine wordt toegediend in 250 tot 500 ml 5% glucoseoplossing in een 2 tot 6 uur durend infuus om een concentratie tussen 0,20 mg/ml en 0,70 mg/ml te bereiken; 0,70 mg/ml is de hoogste concentratie in de klinische praktijk voor een dosering van oxaliplatine van 85 mg/m².

Oxaliplatine werd hoofdzakelijk gebruikt in combinatie met continue infusieregimes gebaseerd op 5-fluorouracil. Voor het tweewekelijkse behandelingschema werden regimes met 5-fluorouracil gecombineerd met bolus- en continue infusie gebruikt.

Speciale patiëntengroepen

- Verminderde nierfunctie:

Oxaliplatine mag niet toegediend worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie is de aanbevolen dosis oxaliplatine 85 mg/m² (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

- Verminderde leverfunctie:

In een fase I-studie bij patiënten met diverse gradaties van leverinsufficiëntie bleken frequenties en ernst van lever- en galaandoeningen in verband te staan met de progressie van de ziekte en verminderde uitgangswaarden van de leverfunctietesten. Tijdens de klinische ontwikkeling werden geen dosisaanpassingen gedaan bij patiënten met afwijkende leverfunctietesten.

- Oudere patiënten:

Bij patiënten van boven de 65 jaar werd geen toename van ernstige toxiciteit gezien bij gebruik van oxaliplatine als monotherapie of in combinatie met 5-fluorouracil. Derhalve zijn er bij ouderen geen specifieke dosisaanpassingen vereist.

- Pediatriche patiënten:

Er is geen relevante klinische indicatie voor het gebruik van oxaliplatine bij kinderen. De doeltreffendheid van oxaliplatine als monotherapie bij kinderen met solide tumoren is niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Oxaliplatine wordt per intraveneus infuus toegediend.

De toediening van oxaliplatine vereist geen hyperhydratie.

Oxaliplatine wordt opgelost in 250 tot 500 ml van een 5% glucoseoplossing om een concentratie van niet minder dan 0,2 mg/ml te verkrijgen en dient per infuus via een centraal veneuze lijn of een perifere vene toegediend te worden gedurende een periode van 2 tot 6 uur. Het infuus met oxaliplatine moet altijd voorafgaan aan de toediening met 5-fluorouracil (5-FU).

In geval van extravasatie moet de toediening onmiddellijk gestaakt worden.

Instructies voor gebruik

Oxaliplatine moet verdund worden vóór gebruik. Alleen een glucose 5% oplossing mag gebruikt worden om het concentraat voor oplossing voor infusie te verdunnen. (Zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Oxaliplatine is gecontra-indiceerd bij patiënten die:

- een bekende overgevoeligheid hebben voor oxaliplatine of één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- borstvoeding geven
- een beenmergdepressie hebben bij aanvang van de eerste kuur, gedefinieerd als uitgangswaarden voor neutrofiële granulocyten $< 2 \times 10^9/l$ en/of trombocyten $< 100 \times 10^9/l$

- een perifere sensitieve neuropathie met functieverlies hebben bij aanvang van de eerste kuur
- ernstige nierinsufficiëntie hebben (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) (zie rubriek 5.2)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oxaliplatine mag alleen gebruikt worden op gespecialiseerde oncologieafdelingen en dient te worden toegediend onder toezicht van een ervaren oncoloog.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie is een nauwkeurige controle op bijwerkingen nodig en zal, afhankelijk van de toxiciteit, de dosis aangepast worden (zie rubriek 5.2).

Overgevoeligheidsreacties

Patiënten met een voorgeschiedenis van allergische manifestaties op andere platinum bevattende middelen moeten bijzonder opgevolgd worden. In geval van anafylactische manifestaties moet de infusie onmiddellijk gestaakt worden en moet een aangepaste symptomatische behandeling ingesteld worden. Opnieuw starten van oxaliplatine is gecontra-indiceerd bij dergelijke patiënten. Kruisreacties die soms fataal waren, werden gemeld met alle platinum bevattende verbindingen.

Bij extravasatie moet de infusie onmiddellijk gestaakt te worden en dient een gebruikelijke lokale symptomatische behandeling ingesteld te worden.

Neurologische symptomen

Neurologische toxiciteit van oxaliplatine dient nauwlettend gecontroleerd te worden, in het bijzonder bij gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen met mogelijke neurologische toxiciteit. Voor de start van elke toediening dient neurologisch onderzoek plaats te vinden en daarna op gezette tijden.

Bij patiënten bij wie zich acute laryngofaryngeale dysesthesie voordoet (zie rubriek 4.8) tijdens of binnen enkele uren na een 2 uur durend infuus, dient de volgende infusie van oxaliplatine over een periode van 6 uur toegediend te worden.

Perifere neuropathie

Indien zich neurologische symptomen ontwikkelen (paresthesieën, dysesthesieën) wordt, afhankelijk van de duur en de ernst van deze symptomen, dosisaanpassing van oxaliplatine geadviseerd:

- Indien de symptomen langer aanhouden dan 7 dagen en hinderlijk zijn, dient de volgende dosis oxaliplatine gereduceerd te worden van 85 naar 65 mg/m² (bij behandeling van metastase) of 75 mg/m² (bij adjuvante behandeling).
- Indien paresthesieën zonder functieverlies aanhouden tot de volgende cyclus, dient de volgende dosis oxaliplatine gereduceerd te worden van 85 naar 65 mg/m² (bij behandeling van metastase) of 75 mg/m² (bij adjuvante behandeling).
- Indien paresthesieën met functieverlies aanhouden tot de volgende cyclus, dient de behandeling met oxaliplatine gestaakt te worden.

Indien deze symptomen na staken van de behandeling met oxaliplatine verbeteren, kan herstarten van de behandeling met oxaliplatine overwogen worden.

Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht van de kans op persisterende symptomen van perifere neuropathie na afloop van de behandeling. Gelokaliseerde matige paresthesieën of paresthesieën die functionele activiteiten kunnen hinderen, kunnen voortduren tot 3 jaar na het stoppen van de adjuvante behandeling.

Reversibel Posterieur Leukoencephalopathie Syndroom (RPLS)

Er zijn gevallen van Reversibel Posterieur Leukoencephalopathie Syndroom (RPLS, ook bekend als PRES, Posterieur Reversibel Encephalopathie Syndroom) gemeld bij patiënten die oxaliplatine ontvingen in een combinatiechemotherapie. RPLS is een zeldzame, omkeerbare, snel optredende neurologische aandoening die kan leiden tot convulsies, hypertensie, hoofdpijn, verwardheid, blindheid en andere visuele en neurologische stoornissen (zie rubriek 4.8). De diagnose RPLS wordt gesteld op basis van hersenscans, bij voorkeur MRI (Magnetic Resonance Imaging).

Misselijkheid, braken, diarree, dehydratie en hematologische veranderingen

Gastro-intestinale toxiciteit, die zich manifesteert als misselijkheid en braken, geeft aanleiding tot het instellen van profylactische en/of therapeutische anti-emetische therapie (zie rubriek 4.8).

Dehydratie, paralytische ileus, intestinale obstructie, hypokaliëmie, metabole acidose en nierinsufficiëntie kunnen veroorzaakt worden door ernstige diarree/braken, vooral wanneer oxaliplatine gecombineerd wordt met 5-fluorouracil.

Er werden gevallen gemeld van intestinale ischemie, inclusief gevallen met fatale afloop, bij behandeling met oxaliplatine. In een geval van intestinale ischemie moet de behandeling met oxaliplatine stopgezet worden en moeten er passende maatregelen genomen worden (zie rubriek 4.8).

Indien zich hematologische toxiciteit voordoet (neutrofiële granulocyten $< 1,5 \times 10^9/l$ of trombocyten $< 50 \times 10^9/l$) dient de toediening van de volgende cyclus uitgesteld te worden tot de hematologische parameters tot acceptabele waarden zijn teruggekeerd. Voor de start van de therapie en voor elke volgende cyclus dient een volledig bloedbeeld met leukocytendifferentiatie bepaald te worden. Myelosuppressieve effecten kunnen zich toevoegen aan die van gelijktijdige chemotherapie. Patiënten met ernstige en aanhoudende myelosuppressie hebben een hoog risico op infectieuze complicaties. Bij patiënten behandeld met oxaliplatine werden sepsis, neutropene sepsis en septische shock gemeld, met inbegrip van fatale afloop (zie rubriek 4.8). Als een van deze voorvallen zich voordoet, moet oxaliplatine worden stopgezet.

Patiënten dienen adequaat geïnformeerd te worden over de kans op diarree/braken, mucositis/stomatitis en neutropenie na toediening van oxaliplatine en 5-fluorouracil, zodat zij direct contact met de behandelend arts kunnen opnemen voor een passende behandeling.

Indien zich mucositis/stomatitis voordoet met of zonder neutropenie, dient de volgende behandeling uitgesteld te worden tot herstel van mucositis/stomatitis tot graad 1 of minder en/of tot het aantal neutrofiële granulocyten $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Als oxaliplatine met 5-fluorouracil wordt gecombineerd (met of zonder folinezuur), dient de dosis van 5-fluorouracil op de gebruikelijke wijze aangepast te worden wanneer er toxiciteit ten gevolge van 5-fluorouracil optreedt.

Wanneer zich graad 4 diarree, graad 3-4 neutropenie (neutrofiële granulocyten $< 1 \times 10^9/l$), febriële neutropenie (koorts van ongekende oorsprong, zonder klinisch of microbiologisch gedocumenteerde infectie, met een absoluut aantal neutrofielen van $< 1,0 \times 10^9/l$, een eenmalige lichaamstemperatuur van $> 38,3^\circ C$ of een aangehouden lichaamstemperatuur van $> 38^\circ C$ gedurende meer dan een uur), of graad 3-4 trombocytopenie (trombocyten $< 50 \times 10^9/l$) voordoen, dient de dosis van oxaliplatine van 85 tot 65 mg/m^2 (bij behandeling van metastase) of 75 mg/m^2 (bij adjuvante behandeling) gereduceerd te worden, naast de gebruikelijke dosisreducties van 5-fluorouracil.

Pulmonaal

In geval van onverklaarbare respiratoire symptomen zoals niet-productieve hoest, dyspnoe, crepitaties of radiologische pulmonale infiltraten, dient toediening van oxaliplatine te worden gestopt totdat verdere pulmonale onderzoeken een interstitiële longaandoening uitsluiten (zie rubriek 4.8).

Bloedaandoeningen

Hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) is een levensbedreigende bijwerking (frequentie niet bekend).

Oxaliplatin moet gestopt worden bij de eerste tekenen van enig bewijs van microangiopatische, hemolytische anemie zoals snel dalende hemoglobine die samengaat met trombocytopenie, verhoging van het serumbilirubin, serum creatinine, bloed ureum stikstof, of LDH. Nierfalen kan onomkeerbaar zijn bij het stopzetten van de behandeling en dialyse kan vereist zijn.

Er werden gevallen gemeld van diffuse intravasculaire coagulopathie (DIC), inclusief gevallen met fatale afloop, in verband met behandeling met oxaliplatine. Indien er zich DIC voordoet, moet de behandeling met oxaliplatine stopgezet worden en moet de gepaste behandeling worden toegediend (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met aandoeningen die verband houden met DIC, zoals infecties, sepsis, enz.

QT-verlenging

QT-verlenging kan leiden tot een verhoogd risico van ventriculaire aritmie, inclusief Torsade de Pointes, wat fataal kan zijn (zie rubriek 4.8). Het QT-interval moet nauwgezet en op regelmatige basis opgevolgd worden, voor en na toediening van oxaliplatine. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van of aanleg voor QT-verlenging, mensen die geneesmiddelen nemen waarvan geweten is dat ze het QT-interval verlengen, en mensen met elektrolytenstoornissen zoals hypokaliëmie, hypocalcemie of met hypomagnesiëmie. In een geval van QT-verlenging moet de behandeling met oxaliplatine stopgezet worden (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Rhabdomyolyse

Er werd rhabdomyolyse gemeld bij patiënten die werden behandeld met oxaliplatine, inclusief gevallen met fatale afloop. In gevallen van spierpijn en zwelling, gecombineerd met zwakte, koorts of donkerdere urine, moet de behandeling met oxaliplatine stopgezet worden. Indien rhabdomyolyse wordt bevestigd, moeten gepaste maatregelen genomen worden. Voorzichtigheid is geboden wanneer geneesmiddelen die verband houden met rhabdomyolyse worden toegediend samen met oxaliplatine (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Gastro-intestinale ulcer / bloeding van gastro-intestinale ulcer en perforatie

Behandeling met oxaliplatine kan leiden tot een gastro-intestinale ulcer en mogelijke complicaties, zoals gastro-intestinale bloeding en perforatie, wat fataal kan zijn. In gevallen van gastro-intestinale ulcer, moet de behandeling met oxaliplatine stopgezet worden en moeten gepaste maatregelen genomen worden (zie rubriek 4.8).

Immunosuppressieve effecten / verhoogde gevoeligheid voor infecties

Toediening van levende of levend verzwakte vaccins bij patiënten die immuungecompromiteerd zijn door chemotherapeutische middelen, kan leiden tot ernstige of fatale infecties. Vaccinatie met een levend vaccin moet worden vermeden bij patiënten die oxaliplatine krijgen. Gedode of geïnactiveerde vaccins kunnen worden toegediend. De respons op dergelijke vaccins kan echter verminderd zijn.

Hepatisch

In geval van afwijkende leverfunctietestwaarden, splenomegalie of portale hypertensie, die niet noodzakelijk veroorzaakt wordt door levermetastasen, dient men rekening te houden met het zeer zeldzaam voorkomen van geneesmiddel geïnduceerde afwijkingen aan de levervaten.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Omwille van de potentieel genotoxische effecten van oxaliplatine, moeten gepaste anticonceptiemaatregelen worden genomen tijdens en na stopzetting van de behandeling.

Gezien de lange eliminatietijd van het product (zie rubriek 5.2), wordt als voorzorgsmaatregel aanbevolen om anticonceptie verder te zetten gedurende 15 maanden na stopzetting van de behandeling bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd en gedurende 12 maanden na stopzetting van de behandeling bij mannen.

Vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen

Mannelijke patiënten dienen zich voor het begin van de behandeling te informeren over sperma opslag aangezien oxaliplatine eventueel onomkeerbare infertiliteit kan veroorzaken (zie rubriek 4.6).

Er kan zich een peritoneale bloeding voordoen indien oxaliplatine via intraperitoneale weg wordt toegediend (afwijkende toedieningsweg).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij patiënten die een eenmalige dosis van 85 mg/m² oxaliplatine ontvingen, direct voorafgaand aan toediening van 5-fluorouracil, werden geen veranderingen in mate van blootstelling aan 5-fluorouracil waargenomen.

In vitro werd geen belangrijke verdringing van oxaliplatine van plasma-eiwitten gezien met de volgende middelen: erytromycine, salicylaten, granisetron, paclitaxel en natriumvalproaat.

Voorzichtigheid is geboden wanneer de behandeling met oxaliplatine tegelijk wordt toegediend met andere geneesmiddelen waarvan geweten is dat ze het QT-interval verlengen. In gevallen van combinatie met dergelijke geneesmiddelen, moet het QT-interval nauwgezet worden opgevolgd (zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid is geboden wanneer de behandeling met oxaliplatine tegelijk wordt toegediend met andere geneesmiddelen waarvan geweten is dat ze verband houden met rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

Vaccinatie met levende of levend verzwakte vaccins moet worden vermeden bij patiënten die oxaliplatine krijgen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Omwille van de potentieel genotoxische effecten van oxaliplatine, moeten gepaste anticonceptiemaatregelen worden genomen tijdens en na stopzetting van de behandeling.

Gezien de lange eliminatietijd van het product (zie rubriek 5.2), wordt als voorzorgsmaatregel aanbevolen om anticonceptie verder te zetten gedurende 15 maanden na stopzetting van de behandeling bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd en gedurende 12 maanden na stopzetting van de behandeling bij mannen.

Zwangerschap

Tot op heden is er geen informatie beschikbaar betreffende de veiligheid van gebruik bij zwangere vrouwen. In dierstudies is reproductietoxiciteit waargenomen. Oxaliplatine wordt daarom niet aanbevolen gedurende de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptiemiddel gebruiken.

Het gebruik van oxaliplatine dient alleen overwogen te worden nadat de patiënt adequaat is voorgelicht over het risico voor de foetus en de patiënt toestemming heeft gegeven.

Borstvoeding

Uitscheiding in moedermelk is niet bestudeerd. Oxaliplatine is gecontra-indiceerd bij het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen

Oxaliplatine kan onvruchtbaarheid veroorzaken.

Mannelijke patiënten dienen zich voor het begin van de behandeling te informeren over n sperma opslag aangezien oxaliplatine eventueel onomkeerbare infertiliteit kan veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Na de behandeling met oxaliplatine worden patiënten die een zwangerschap plannen, geadviseerd om

genetisch advies in te winnen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd om het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen te beoordelen. Behandeling met oxaliplatine kan echter zorgen voor een verhoogd risico op duizeligheid, misselijkheid en braken en andere neurologische symptomen die invloed hebben op de gang en balans. Dit kan leiden tot een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Gezichtsstoornissen, in het bijzonder tijdelijk gezichtsverlies (reversibel na stopzetting van de behandeling) kan een invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bijgevolg moeten de patiënten gewaarschuwd worden over het potentieel effect van deze bijwerkingen op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequente bijwerkingen van oxaliplatine in combinatie met 5-fluorouracil/folinezuur (5FU/FA) waren gastro-intestinaal (diarree, misselijkheid, braken en mucositis), hematologisch (neutropenie, trombocytopenie) en neurologisch (acute en dosis cumulatieve perifere sensorische neuropathie). In het algemeen waren deze bijwerkingen frequenter en ernstiger bij de combinatie van oxaliplatine en 5FU/FA dan bij 5FU/FA alleen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De in de onderstaande tabel vermelde frequenties zijn verkregen uit klinische studies bij behandeling van metastase en bij adjuvante behandeling (waarbij respectievelijk 416 en 1108 patiënten waren geïncludeerd in de oxaliplatine + 5FU/FA behandelingsarmen) en uit post-marketing ervaring.

De frequenties in deze tabel zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$), onbekend (kan niet bepaald worden met de beschikbare gegevens)

Verdere details worden gegeven onder de tabel.

MedDRA Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen *	- Infectie	- Rinitis - Infectie van de bovenste luchtwegen - Neutropene sepsis ⁺	- Sepsis ⁺	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen*	- Anemie - Neutropenie - Trombocytopenie - Leukopenie - Lymfopenie	- Febriele neutropenie		- Immuno-allergische trombocytopenie - Hemolytische anemie***(zelden)
Immuunsysteem-aandoeningen*	- Allergie / allergische reactie ⁺⁺			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	- Anorexia - Hypokaliëmie - Hyperglycemie - Hypernatriëmie	- Dehydratie - Hypocalcemie	- Metabole acidose	
Psychische stoornissen		- Depressie - Slapeloosheid	- Nervositeit	
Zenuwstelselaandoeningen*	- Perifere sensorische	- Duizeligheid		- Dysartrie

	<ul style="list-style-type: none"> neuropathie - Sensorische stoornis - Dysgeusie - Hoofdpijn 	<ul style="list-style-type: none"> - Motorische neuritis - Meningisme 		<ul style="list-style-type: none"> - Reversibel posterieur leuko-encefalopathie syndroom (RPLS of PRES) ** (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen		<ul style="list-style-type: none"> - Conjunctivitis - Visusstoornis 		<ul style="list-style-type: none"> - Voorbijgaande vermindering van de visusscherpte - Verstoring van het gezichtsveld - Optische neuritis - Tijdelijk gezichtsverlies dat reversibel is na stopzetting van de behandeling
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			- Ototoxiciteit	- Doofheid
Bloedvataandoeningen		<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragie - Plotselinge roodheid van de huid - Diepe veneuze trombose - Hypertensie 		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> - Dyspnoe - Hoest - Epistaxis 	<ul style="list-style-type: none"> - Hikken - Pulmonair embool 		<ul style="list-style-type: none"> - Interstitiële longaandoening die soms fataal is - Longfibrose **
Maagdarmsstelsel-aandoeningen*	<ul style="list-style-type: none"> - Nausea - Diarree - Braken - Stomatitis/mucositis - Buikpijn - Obstipatie 	<ul style="list-style-type: none"> - Dyspepsie - Gastro-oesofagale reflux - Gastrointestinale bloeding - Rectale bloeding 	<ul style="list-style-type: none"> - Ileus - Darmobstructie 	<ul style="list-style-type: none"> - Colitis inclusief <i>Clostridium difficile</i> diarree - Pancreatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> - Huidaandoening - Haaruitval 	<ul style="list-style-type: none"> - Huidexfoliatie (bijv. hand-voetsyndroom) - Erythemateuze uitslag - Uitslag - Hyperhidrose - Nagelaandoening 		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	- Rugpijn	<ul style="list-style-type: none"> - Artralgie - Botpijn 		
Nier- en urinewegaandoeningen		<ul style="list-style-type: none"> - Hematurie - Dysurie - Abnormale mictiefrequentie 		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<ul style="list-style-type: none"> - Vermoeidheid - Koorts ⁺⁺⁺ - Asthenie - Pijn - Reactie op de plaats van injectie ⁺⁺⁺⁺ 			
Onderzoeken	<ul style="list-style-type: none"> - Verhoogde leverenzymen - Verhoging van alkalische fosfatase in het bloed - Verhoogd bilirubine in bloed - Verhoging van lactaat dehydrogenase in het bloed 	<ul style="list-style-type: none"> - Verhoging van de bloed creatinine waarden - Gewichtsafname (bij de behandeling van metastase) 		

	- Gewichtstoename (bij adjuvante behandeling)			
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vallen		

* Zie gedetailleerde tekst hieronder

** Zie rubriek 4.4.

+ inclusief gevallen met fatale afloop

++ Zeer vaak voorkomende allergieën/allergische reacties kunnen optreden, vooral tijdens infusie, welke fataal kunnen zijn. Vaak voorkomende allergische reacties zijn o.a. rash, met name urticaria, conjunctivitis en rhinitis. Vaak voorkomende anafylactische of anafylactoïde reacties zijn o.a. bronchospasme, angio-oedeem, hypotensie, gevoel van pijn op de borst en anafylactische shock. Vertraagde overgevoeligheid is gemeld bij oxaliplatine na uren of zelfs dagen na infusie.

+++ Zeer vaak voorkomende koorts, rillingen (tremors), hetzij van infectieuze oorsprong (met of zonder febrile neutropenie), hetzij mogelijk als gevolg van een immunologisch mechanisme

++++ Reacties op de plaats van injectie zijn gemeld, met gelokaliseerde pijn, roodheid, zwellingen, trombose. Een extravasatie kan ook aanleiding geven tot gelokaliseerde pijn en ontsteking die ernstig kunnen zijn en kunnen leiden tot complicaties, inclusief plaatselijk weefselversterf, in het bijzonder als oxaliplatine wordt toegediend via een perifere vene (zie rubriek 4.4.).

***Micro-angiopathische hemolytische anemie gepaard gaand met hemolytisch uremisch syndroom (HUS) of Coombs-positieve hemolytische anemie. (Zie rubriek 4.4)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Incidentie per patiënt (%), volgens graad

Oxaliplatine en 5-FU/FA 85 mg/m² elke twee weken	Bij behandeling van metastase			Bij adjuvante behandeling		
	Alle graden	Gr 3	Gr 4	Alle graden	Gr 3	Gr 4
Anemie	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropenie	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocytopenie	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Febrile neutropenie	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Zelden (>1/10.000, <1/1.000)

Diffuse intravasculaire coagulopathie (DIC), inclusief gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Post-marketing ervaringen met frequentie niet bekend

Hemolytisch-uremisch syndroom

Auto-immune pancytopenie

Pancytopenie

Secundaire leukemie

Infecties en parasitaire aandoeningen

Incidentie per patiënt (%)

Oxaliplatin en 5-FU/FA 85 mg/m ² Om de 2 weken	Bij behandeling van Metastase			Bij adjuvante behandeling		
	Alle graden			Alle graden		
Sepsis (inbegrepen sepsis en neutropene sepsis)	1,5			1,7		

Postmarketing ervaring met frequentie niet bekend

Septische shock, met inbegrip van fatale afloop.

Immuunsysteemaandoeningen

Incidentie van allergische reacties per patiënt (%), volgens graad

Oxaliplatin en 5-FU/FA85 mg/m ² Om de twee weken	Bij behandeling van Metastase			Bij adjuvante behandeling		
	Alle graden	Gr 3	Gr 4	Alle graden	Gr 3	Gr 4
Allergische reacties / Allergieën	9.1	1	<1	10.3	2.3	0.6

Zenuwstelselaandoeningen

De dosisbeperkende toxiciteit is neurologisch. Ze omvat een sensorische perifere neuropathie die gekenmerkt wordt door dysesthesie en/of paresthesie van de extremiteiten met of zonder krampen, die vaak uitgelokt worden door de koude. De symptomen treden op bij tot 95% van de behandelde patiënten. De duur van deze symptomen, die gewoonlijk verdwijnen tussen de behandelingskuren, neemt toe met het aantal behandelingscycli.

Het optreden van pijn en/of een functionele stoornis is een indicatie om, afhankelijk van de duur van de symptomen, de dosis aan te passen of zelfs de behandeling te staken (zie rubriek 4.4).

Deze functionele stoornis omvat moeilijkheden om delicate bewegingen uit te voeren en is een mogelijk gevolg van sensorische schade. Het risico op het optreden van persisterende symptomen bedraagt ongeveer 10% bij een cumulatieve dosis van 850 mg/m² (10 cycli) en 20% bij een cumulatieve dosis van 1020 mg/m² (12 cycli).

In de meerderheid van de gevallen zullen de neurologische tekenen en symptomen verbeteren of volledig herstellen na het staken van de behandeling. Bij adjuvant gebruik voor coloncarcinoom had, 6 maanden na stopzetting van de behandeling, 87% van de patiënten geen of milde symptomen. Na tot 3 jaar follow-up vertoonde ongeveer 3% van de patiënten ofwel persisterende gelokaliseerde paresthesieën van matige intensiteit (2,3%) ofwel paresthesieën die kunnen interfereren met de functionele activiteiten (0,5%).

Acute neurosensorische manifestaties werden gemeld (zie rubriek 5.3). Ze beginnen enkele uren na toediening en treden vaak op bij blootstelling aan koude. Ze manifesteren zich gewoonlijk als

voorbijgaande paresthesieën, dysesthesie en hypo-esthesie. Een acuut syndroom van faryngolaryngeale dysesthesie treedt bij 1%-2% van de patiënten en wordt gekenmerkt door subjectieve gewaarwordingen van dysfagie of dyspnoe/ gevoel van verstikking, zonder objectief bewijs van respiratoire distress (geen cyanose of hypoxie) of laryngospasme of bronchospasme (geen stridor of wheezing). Hoewel in dergelijke gevallen antihistaminica en bronchodilatoren werden toegediend, zijn de symptomen snel reversibel zelfs zonder behandeling. De incidentie van dit syndroom kan verminderd worden door de duur van de infusie te verlengen (zie rubriek 4.4). Andere symptomen die occasioneel werden waargenomen, zijn onder meer spasmen van de kaak/spierspasmen/onwillekeurige spiercontracties/spiertrekkingen/myoclonus, coördinatiestoornissen/abnormale gang/ataxie/evenwichtsstoornissen, beklemmend gevoel/druk/last/pijn in de keel of op de borst. Bovendien kunnen dysfuncties van de craniale zenuwen hiermee geassocieerd zijn, of ook optreden als een geïsoleerd voorval zoals ptosis, diplopie, afonie/dysfonie/heesheid, soms beschreven als paralyse van de stembanden, abnormaal gevoel in de tong of dysartrie, soms beschreven als afasie, trigeminusneuralgie/aangezichtspijn/pijn in de ogen, verminderde gezichtsscherpte, stoornissen van het gezichtsveld.

Andere neurologische symptomen zoals dysartrie, verlies van diepe peesreflexen en teken van Lhermitte werden gemeld tijdens behandeling met oxaliplatine. Geïsoleerde gevallen van optische neuritis werden gemeld.

Post-marketing ervaring met frequentie niet bekend

Convulsies

Ischemische of hemorrhagische cerebrovasculaire stoornis

Hartaandoeningen

Post-marketing ervaring met frequentie niet bekend

QT-verlenging, wat kan leiden tot ventriculaire aritmie, inclusief Torsade de Pointes, wat fataal kan zijn (zie rubriek 4.4).

Acuut coronair syndroom, waaronder myocardinfarct en coronaire spasmen en angina pectoris bij patiënten behandeld met oxaliplatine in combinatie met 5-FU en bevacizumab.

Ademhalings-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Post-marketing ervaring met frequentie niet bekend:

Laryngospasme

Pneumonie en bronchopneumonie, inclusief gevallen met fatale afloop

Maagdarmsstelselaandoeningen

Incidentie per patiënt (%), volgens graad

Oxaliplatine en 5FU/FA 85 mg/m² elke twee weken	Bij behandeling van metastase			Bij adjuvante behandeling		
	Alle graden	Gr 3	Gr 4	Alle graden	Gr 3	Gr 4
Misselijkheid	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Diarree	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Braken	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mucositis/Stomatitis	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Profylaxe en/of behandeling met een krachtig anti-emetikum is geïndiceerd.

Dehydratie, paralytische ileus, intestinale obstructie, hypokaliëmie, metabole acidose en

nierinsufficiëntie kunnen veroorzaakt worden door ernstige diarree/braken, vooral wanneer oxaliplatine gecombineerd wordt met 5-fluorouracil (5-FU) (zie rubriek 4.4).

Post-marketing ervaring met frequentie niet bekend

Intestinale ischemie, inclusief gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Gastro-intestinale zweer en perforatie, wat fataal kan zijn (zie rubriek 4.4).

Oesofagitis

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden ($\leq 1/10000$):

Lever sinusoïdaal obstructiesyndroom, ook bekend als veno-occlusive disease in de lever, of pathologische tekenen van zo'n leverafwijking, inclusief aanwezigheid van multiple kleine bloedophopingen in de lever-lobuli, nodulaire regeneratieve hyperplasie of perisinusoïdale fibrose. Klinische tekenen kunnen portale hypertensie en/of toename van transaminasen zijn.

Frequentie niet bekend:

Focale nodulaire hyperplasie

Skeletspierstelsel- en bindweefselstelselaandoeningen

Post-marketing ervaring met frequentie niet bekend

Rhabdomyolyse, inclusief gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden ($\leq 1/10000$):

Acute tubulaire necrose, acute interstitiële nefritis en acute nierinsufficiëntie.

Huid en onderhuidaandoeningen

Post-marketing ervaring met frequentie niet bekend

Overgevoeligheidsvasculitis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten www.fagg.be Afdeling Vigilantie, website www.eenbijwerkingmelden.be of e-mail adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen antidotum bekend voor oxaliplatine. In geval van een overdosis kan verergering van de bijwerkingen worden verwacht.

Behandeling

De hematologische parameters dienen gecontroleerd te worden en er dient een symptomatische behandeling ingesteld te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antineoplastische middelen, platinaverbindingen.

ATC-code: L01XA03

Werkingsmechanisme

Oxaliplatine is een antineoplastisch geneesmiddel dat behoort tot een nieuwe klasse van op platina gebaseerde verbindingen waarin het platinum-atoom een complex vormt met 1,2-diaminocyclohexaan ("DACH") en een oxalaatgroep.

Oxaliplatin is een afzonderlijk enantiomeer, het (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexaan-1,2-diamine-kN, kN'] [ethanedioato(2-)-kO', kO²] platinum.

Oxaliplatine vertoont een breed spectrum van zowel *in vitro* cytotoxiciteit als *in vivo* antitumor-activiteit in een scala van tumormodellen, waaronder menselijke colorectaal carcinoom modellen. Oxaliplatine vertoont eveneens *in vitro* en *in vivo* activiteit in diverse cisplatine-resistente modellen.

In combinatie met 5-fluorouracil is zowel *in vitro* als *in vivo* synergistische cytotoxische activiteit waargenomen.

Studies naar het werkingsmechanisme van oxaliplatine, dat overigens nog niet geheel duidelijk is, ondersteunen het concept dat gebiotransformeerde, gehydrateerde vormen van oxaliplatine een interactie aangaan met DNA waarbij tussen en in de strengen dwarsverbanden gevormd worden. Dit heeft verstoring van de DNA-synthese tot gevolg, hetgeen leidt tot cytotoxiciteit en antitumoreffecten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom is de effectiviteit van oxaliplatine (85 mg/m² elke 2 weken) gecombineerd met 5-fluorouracil/folinezuur (5FU/FA) gerapporteerd in drie klinische studies:

- In frontline behandeling werden in de vergelijkende fase III studie (EFC2962) met 2 armen 420 patiënten gerandomiseerd ofwel naar 5FU/FA alleen (LV5FU2, N = 210) ofwel naar oxaliplatine in combinatie met 5FU/FA (FOLFOX4, N = 210).
- Bij vooraf behandelde patiënten werden in de vergelijkende studie (EFC4584) met drie armen 821 patiënten, refractair voor de combinatie irinotecan (CPT-11) + 5FU/FA, gerandomiseerd ofwel naar 5FU/FA alleen (LV5FU2, N = 275), ofwel naar oxaliplatine in monotherapie (N = 275), ofwel naar oxaliplatine in combinatie met 5FU/FA (FOLFOX4, N = 271).
- Ten slotte werden in de ongecontroleerde fase II studie (EFC2964) patiënten, refractair voor 5FU/FA alleen, geïnccludeerd die werden behandeld met oxaliplatine in combinatie met 5FU/FA (FOLFOX4, N = 57).

De twee gerandomiseerde klinische studies, EFC2962 in frontline behandeling en EFC 4584 bij vooraf behandelde patiënten, lieten een significant hogere responsratio zien en een verlengde "progression free survival (PFS)" / "time to progression (TTP)" in vergelijking met de behandeling met 5FU/FA alleen. In EFC4584, uitgevoerd bij refractaire vooraf behandelde patiënten, bereikte het verschil in mediane overall survival (OS) tussen de combinatie met oxaliplatine en 5FU/FA geen statistische significantie.

Responsratio in FOLFOX4 versus LV5FU2

Responratio % (95 % CI) onafhankelijke radiologische beoordeling ITT-analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine Monotherapie
Frontline behandeling EFC2962 Responsbeoordeling elke 8 weken	22 (16-27)	49 (42-46)	N.V.T. *
	P waarde = 0,0001		
Vooraf behandelde patiënten EFC4584 (refractair voor CPT-11 + 5FU/FA) Responsbeoordeling elke 6 weken	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2 – 3,2)
	P waarde < 0,0001		
Vooraf behandelde patiënten EFC2964 (refractair voor 5FU/FA) Responsbeoordeling elke 12 weken	N.V.T. *	23 (13-36)	N.V.T.*

* N.V.T. = Niet van toepassing

Mediaan Progression Free Survival (PFS) / Mediaan Time to Progression (TTP) FOLFOX4 versus LV5FU2

Mediaan PFS/TTP, Maanden (95 % CI) onafhankelijke radiologische beoordeling ITT-analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine Monotherapie
Frontline behandeling EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	N.V.T. *
	Log-rank P waarde = 0,0003		
Vooraf behandelde patiënten EFC4584 (TTP) (refractair voor CPT-11 + 5FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Log-rank P waarde < 0,0001		
Vooraf behandelde patiënten EFC2964 (refractair voor 5FU/FA)	N.V.T. *	5,1 (3,1-5,7)	N.V.T. *

* N.V.T. = Niet van toepassing

Mediaan Overall Survival (OS) FOLFOX4 versus LV5FU2

Mediaan OS, maanden (95 % CI) ITT-analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine Monotherapie
Frontline behandeling EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	N.V.T. *
	Log-rank P waarde = 0,12		
Vooraf behandelde patiënten EFC4584 (refractair voor CPT-11 + 5FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Log-rank P waarde = 0,09		
Vooraf behandelde patiënten EFC2964 (refractair voor 5FU/FA)	N.V.T. *	10,8 (9,3-12,8)	N.V.T. *

* N.V.T. = Niet van toepassing

Bij vooraf behandelde patiënten (EFC4584) die reeds vanaf het begin symptomatisch waren, bleek het volgende: van de patiënten behandeld met oxaliplatine en 5FU/FA ervoeren een groter aantal een significante verbetering van de aan de ziekte gerelateerde symptomen dan de patiënten behandeld met 5FU/FA alleen (27,7% versus 14,6% p = 0,0033).

In de niet vooraf behandelde patiënten (EFC2962) werd er geen statistisch significant verschil tussen de twee behandelingsgroepen gevonden voor wat betreft de aspecten van de kwaliteit van leven. De uitkomsten van kwaliteit van leven waren echter over het algemeen beter in de controlegroep voor wat betreft algemene gezondheidstoestand en pijn, en slechter in de arm met oxaliplatine voor wat betreft misselijkheid en braken.

Bij adjuvante behandeling werden in de vergelijkende fase III MOSAIC studie (EFC3313) 2246 patiënten (899 stadium II/Duke's B2 en 1347 stadium III/Duke's C) na volledige resectie van de primaire tumor van het coloncarcinoom gerandomiseerd naar ofwel 5FU/FA alleen (LV5FU2, N = 1123 (B2/C) = 448/675) ofwel naar de combinatie van oxaliplatine en 5FU/FA (FOLFOX4, N = 1123 (B2/C) = 451/672).

EFC 3313 3-jaar ziektevrije overleving (ITT-analyse)* voor de gehele populatie

Behandelingsarm	LV5FU2	FOLFOX4
Percentage 3-jaar ziektevrije overleving (95 %CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Hazard ratio (95 % CI)	0,76 (0,64-0,89)	
Gestratificeerde log-rank test	P=0,0008	

*mediane follow-up 44,2 maanden (alle patiënten minimaal gevolgd gedurende 3 jaar)

De studie liet over het geheel een significant voordeel in 3-jaar ziektevrije overleving zien voor de combinatie van oxaliplatine en 5FU/FA (FOLFOX4) boven 5FU/FA alleen (LV5FU2).

EFC 3313 3-jaar ziektevrije overleving (ITT-analyse)* volgens het stadium van de ziekte.

Patiënt stadium	Stadium II (Duke's B2)		Stadium III (Duke's C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Percentage 3-jaar ziektevrije overleving (95 % CI)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Hazard ratio (95 % CI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Log-rank test	P=0,151		P=0,002	

*mediane follow-up 44,2 maanden (alle patiënten minimaal gevolgd gedurende 3 jaar)

Overall survival (ITT-analyse):

Ten tijde van de analyse van de 3-jaar ziektevrije overleving, die het primaire eindpunt van de MOSAIC studie was, was 85,1% van de patiënten nog in leven in de FOLFOX4 arm ten opzichte van 83,8% in de LV5FU2 arm. Dit vertaalde zich in een algehele reductie van het mortaliteitsrisico van 10% ten gunste van FOLFOX4, welke geen statistische significantie bereikte (hazard ratio = 0,90).

De cijfers waren 92,2% ten opzichte van 92,4% in de stadium II (Duke's B2) subpopulatie (hazard ratio = 1,01) en 80,4% ten opzichte van 78,1% in de stadium III (Duke's C) subpopulatie (hazard ratio = 0,87), voor respectievelijk FOLFOX4 en LV5FU2.

Pediatrische patiënten

Oxaliplatine als monotherapie werd bij kinderen in twee Fase I-studies (69 patiënten) en twee Fase II studies (166 patiënten) onderzocht. Al in al werden 235 kinderen (tussen 7 maand en 22 jaar oud) met solide tumoren behandeld. De werkzaamheid van oxaliplatine in monotherapie werd niet aangetoond in de behandelde pediatrische populatie. De rekrutering van patiënten werd

dan ook gestopt in de twee Fase II studies omwille van het gebrek aan tumorrespons.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

De farmacokinetiek van de afzonderlijke actieve bestanddelen is niet bepaald. De farmacokinetiek van het platina ultrafiltraat, een mengsel van alle ongebonden, actieve en inactieve platinasoorten, volgend op een twee uur durend infuus van oxaliplatine 130 mg/m² elke 3 weken gedurende 1 tot 5 cycli en oxaliplatine 85 mg/m² elke 2 weken gedurende 1 tot 3 cycli, is als volgt:

Samenvatting van de farmacokinetische parameters van platina in ultrafiltraat na herhaalde doses oxaliplatine 85 mg/m² elke twee weken of 130 mg/m² elke drie weken

Dosering	C _{max}	AUC ₀₋₄₈	AUC	t _{1/2α}	t _{1/2β}	t _{1/2γ}	V _{ss}	CL
	µg/ml	µg.h/ml	µg.h/ml	h	h	h	L	L/h
85 mg/m²								
Gemiddeld	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								
Gemiddeld	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

De gemiddelde waarden van de AUC₀₋₄₈ en C_{max} werden berekend in cyclus 3 (85 mg/m²) of cyclus 5 (130 mg/m²).

De gemiddelde waarden van de AUC, V_{ss} en CL werden berekend in cyclus 1.

C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} en CL-waarden werden berekend middels non-compartmentale analyse.

T_{1/2α}, t_{1/2β}, en t_{1/2γ} werden berekend middels compartimentale analyse (cyclus 1-3 gecombineerd).

Aan het einde van een 2 uur durend infuus is 15% van het toegediende platina aanwezig in de systemische circulatie en de overige 85% is snel gedistribueerd naar de weefsels of uitgescheiden in de urine. De irreversibele binding aan rode bloedlichaampjes en plasma leidt tot halfwaardetijden in deze matrices die de natuurlijke turnover van rode bloedcellen en serumalbumine benaderen. De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijden in bloed en bloedcellen werden ook bepaald in deze 2 studies (85 mg/m² om de twee weken of 130 mg/m² om de drie weken) en bedroegen respectievelijk 771 uur en 589 tot 1296 uur. Er werd geen accumulatie waargenomen in plasma-ultrafiltraat volgend op 85 mg/m² elke 2 weken of 130 mg/m² elke 3 weken. De steady-state werd in deze matrix bereikt in cyclus 1. De inter- en intra-individuele variabiliteit is in over algemeen laag.

Biotransformatie

Biotransformatie *in vitro* wordt beschouwd als het gevolg van niet-enzymatische degradatie en er is geen bewijs voor door cytochroom P450 gemedieerde omzetting van de diaminocyclohexaan (DACH)-ring.

Oxaliplatine ondergaat uitgebreide biotransformatie in de mens en in het plasma-ultrafiltraat is aan het eind van een 2 uur durend infuus geen intact geneesmiddel meer aantoonbaar. In de systemische circulatie zijn diverse cytotoxische biotransformatieproducten aangetoond, waaronder de monochloro-, dichloro- en diaquo-DACH platinasoorten, samen met een aantal inactieve conjugaten op latere tijdstippen.

Eliminatie

Platina wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden, waarbij de klaring grotendeels in de eerste 48 uur na toediening plaatsvindt.

Op dag 5 was ongeveer 54% van de totale dosis in de urine teruggevonden en < 3% in de feces.

Risicopopulaties

Nierinsufficiëntie

Het effect van nierinsufficiëntie op de beschikking van oxaliplatine is bestudeerd bij patiënten met verschillende mate van nierinsufficiëntie. Oxaliplatine werd in een dosis van 85 mg/m² toegediend aan de controlegroep met een normale nierfunctie (CLcr > 80 ml/min, n=12) en aan patiënten met lichte (CLcr = 50 tot 80 ml/min, n=13) en matige (CLcr = 30 tot 49 ml/min, n=11) nierinsufficiëntie, en in een dosis van 65 mg/m² aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CLcr < 30 ml/min, n=5). De mediane blootstelling was respectievelijk 9, 4, 6 en 3 cycli en tijdens de eerste cyclus werden farmacokinetische gegevens verkregen van respectievelijk 11, 13, 10 en 4 patiënten.

De AUC van platina in het plasma-ultrafiltraat (PUF) en de AUC/dosis waren groter en de totale en renale CL en Vss minder naarmate de ernst van de nierinsufficiëntie toenam, met name in de (kleine) groep patiënten met ernstige nierinsufficiëntie: puntschatting (90% CI) van de geschatte gemiddelde ratio's op basis van nierstatus versus normale nierfunctie voor AUC/dosis waren 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) en 4,81 (3,49, 6,64) voor patiënten met respectievelijk lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie.

De eliminatie van oxaliplatine is significant gecorreleerd met de creatinineklaring. De totale platinaklaring uit het PUF was respectievelijk 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) en 0,21 (0,15, 0,29) en voor Vss respectievelijk 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) en 0,27 (0,20, 0,36) bij patiënten met lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie. De totale lichaamsklaring van platina uit het PUF nam daardoor af met respectievelijk 26% bij lichte, 57% bij matige en 79% bij ernstige nierinsufficiëntie, in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie.

De nierklaring van platina uit het PUF was verminderd bij patiënten met een verstoorde nierfunctie, en wel met 30% bij lichte, 65% bij matige en 84% bij ernstige nierinsufficiëntie, in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie.

Er was een toename van de bètahalfwaardetijd van platina uit het PUF met voornamelijk een toenemende mate van nierinsufficiëntie in de groep met ernstige nierinsufficiëntie. Ondanks het kleine aantal patiënten met ernstig nierfalen zijn deze gegevens van belang voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Er moet rekening mee worden gehouden bij het voorschrijven van oxaliplatine aan patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4)

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De doelorganen die geïdentificeerd werden in preklinische species (muizen, ratten, honden en/of apen) in studies met eenmalige of verscheidene toedieningen, omvatten het beenmerg, het gastro-intestinale systeem, de nier, de testes, het zenuwstelsel en het hart. De doelorgaan-toxiciteiten waargenomen bij dieren komen overeen met die welke het gevolg zijn van andere platinaverbindingen en DNA-beschadigende, cytotoxische geneesmiddelen die gebruikt worden in de behandeling van kanker bij de mens, met uitzondering van de effecten op het hart. Effecten op het hart werden alleen gezien bij de hond en omvatten elektrofysiologische verstoringen met dodelijk ventrikelfibrilleren. Cardiotoxiciteit wordt beschouwd als specifiek voor de hond, niet alleen omdat het alleen bij de hond werd gezien, maar ook omdat de doses die bij de hond letale toxiciteit gaven (150 mg/m²), door de mens goed werd verdragen. Preklinische studies met sensorische neuronen van de rat suggereren dat een interactie met de spanningsgevoelige Na⁺-kanalen een rol kan spelen bij de acute neurosensorische symptomen die in verband worden gebracht met oxaliplatine.

In zoogdierstudies was oxaliplatine *in vivo* en *in vitro* mutageen en clastogeen, en veroorzaakt het embryo-foetale toxiciteit bij de rat. Oxaliplatine is waarschijnlijk carcinogeen, hoewel carcinogeniteitsstudies niet zijn verricht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het verdunde geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen in dezelfde infusiezak of infuuslijn. Onder de instructies voor gebruik die vermeld zijn onder rubriek 6.6, kan oxaliplatine samen met folinezuur (FA) worden toegediend via een Y-lijn.

- NIET MENGEN met alkalische geneesmiddelen of oplossingen, in het bijzonder 5-fluorouracil, folinezuur oplossingen die trometamol als hulpstof bevatten en trometamolzouten van andere actieve bestanddelen. De alkalische geneesmiddelen of oplossingen gaan de stabiliteit van oxaliplatine nadelig beïnvloeden (zie rubriek 6.6).
- NIET reconstitueren of verdunnen met een zoutoplossing of andere oplossingen die chloorionen bevatten (inclusief calcium-, kalium- of natriumchloriden).
- NIET MENGEN met andere geneesmiddelen in dezelfde infusiezak of infuuslijn (zie rubriek 6.6 voor instructies met betrekking tot gelijktijdige toediening met folinezuur).
- GEEN injectie benodigdheden gebruiken die aluminium bevatten.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na verdunning in 5% glucoseoplossing, is de chemische en fysische stabiliteit aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C tot 8°C en gedurende 6 uur bij 15°C tot 25°C. Vanuit microbiologisch standpunt gezien dient de oplossing voor infusie onmiddellijk te worden gebruikt.

Indien het infuus niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaarcondities en de omstandigheden voor gebruik onder verantwoordelijkheid van de bereider en zouden normaliter niet langer moeten duren dan 24 uur bij 2 tot 8°C en 6 uur bij 15°C tot 25°C, tenzij bereiding van de oplossing onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een injectieflacon (Type I helder glas) met 10 ml concentraat met chlorobutyl elastomeer sluiting/ of bromobutyl omniflexplus gecoate rubber stopper en een aluminium flip-off dop (groen). Elke injectieflacon kan omgeven zijn door een krimpfolie en kan al dan niet verpakt zijn in een plastic container.

Een injectieflacon (Type I helder glas) met 20 ml concentraat met chlorobutyl elastomeer sluiting/ of bromobutyl omniflexplus gecoate rubber stopper en een aluminium flip-off dop (blauw). Elke injectieflacon kan omgeven zijn door een krimpfolie en kan al dan niet verpakt zijn in een plastic container.

Een injectieflacon (Type I helder glas) met 40 ml concentraat met chlorobutyl elastomeer sluiting/ of bromobutyl omniflexplus gecoate rubber stopper en een aluminium flip-off dop (rood). Elke injectieflacon kan omgeven zijn door een krimpfolie en kan al dan niet verpakt zijn in een plastic container.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon per doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Net als bij andere potentieel toxische stoffen dient het verwerken en prepareren van oxaliplatine-oplossingen met voorzichtigheid te gebeuren.

Instructies voor het hanteren

Bij het hanteren van dit cytotoxische middel door medisch personeel zijn alle voorzorgsmaatregelen nodig om de bescherming van de persoon en de omgeving te garanderen.

De bereiding van de oplossingen voor injectie van cytotoxische middelen moet uitgevoerd worden door opgeleid, gespecialiseerd personeel met kennis van de gebruikte geneesmiddelen, onder omstandigheden die de integriteit van het product garanderen en die de bescherming garanderen van het milieu en in het bijzonder van het personeel dat met deze geneesmiddelen omgaat, volgens de ziekenhuisrichtlijnen. Er dient hiervoor een speciale ruimte beschikbaar te zijn. Het is verboden in deze ruimte te roken, eten of drinken.

Het personeel dient uitgerust te worden met geschikt beschermend materiaal, waaronder met name jassen met lange mouwen, beschermingsmaskers, beschermende hoofddeksels, beschermingsbrillen, steriele wegwerphandschoenen, beschermende bedekking voor de werkruimte, afvalbakken en afvalzakken.

Met excreta en braaksel dient zorgvuldig te worden omgegaan.

Zwangere vrouwen moeten gewaarschuwd worden om niet met cytotoxische stoffen om te gaan.

Een beschadigde afvalbak moet met dezelfde voorzorgsmaatregelen gehanteerd worden en worden beschouwd als besmet afval. Besmet afval dient verbrand te worden in geëigende containers van hard materiaal, voorzien van een etiket (Zie hieronder bij rubriek "Afvalverwerking").

Indien het oxaliplatinepoeder, de gereconstitueerde oplossing of de oplossing voor infusie met de huid in aanraking komt, dient men de huid onmiddellijk te wassen en grondig met water af te spoelen.

Indien het oxaliplatinepoeder, de gereconstitueerde oplossing of de oplossing voor infusie met de slijmvliezen in aanraking komt, dient men de slijmvliezen onmiddellijk te wassen en grondig met water af te spoelen.

Speciale voorzorgen bij de toediening

- Gebruik GEEN injectiemateriaal dat aluminium bevat.
- NIET onverdund toedienen.
- Alleen verdunnen met 5% glucoseoplossing voor infusie. Voor infusie NIET verdunnen met natriumchloride of chloride-bevattende oplossingen.
- NIET mengen met enige andere geneesmiddelen in dezelfde infuuszak en NIET gelijktijdig met andere geneesmiddelen in dezelfde infuuslijn toedienen.
- NIET MENGEN met alkalische geneesmiddelen of oplossingen, in het bijzonder 5-fluorouracil, folinezuuroplossingen die trometamol als hulpstof bevatten en trometamolzouten van andere geneesmiddelen. De alkalische geneesmiddelen of oplossingen beïnvloeden de stabiliteit van oxaliplatine nadelig.

Instructie voor gebruik met folinezuur (zoals calciumfolinaat of natriumfolinaat)

Oxaliplatine 85 mg/m² IV-infusie in 250 tot 500 ml van 5% glucoseoplossing wordt tegelijkertijd met folinezuur IV-infusie in 5% glucoseoplossing toegediend, gedurende 2 tot 6 uur, door middel van een Y-lijn, die onmiddellijk voor de plaats van de infusie aangebracht wordt. Deze twee geneesmiddelen mogen **niet** in dezelfde infuuszak gecombineerd worden. Folinezuur dient geen trometamol als

hulpstof te bevatten en dient alleen verdund te worden met een isotone 5% glucoseoplossing, maar nooit met alkalineoplossingen of met natriumchloride of met chloride-bevattende oplossingen.

Instructie voor gebruik met 5-fluorouracil

Oxaliplatine moet altijd vóór fluoropyrimidines (bijv. 5-fluorouracil) worden toegediend.

Na toediening van oxaliplatine dient u de lijn te spoelen en daarna pas 5-fluorouracil toe te dienen.

Voor aanvullende informatie over geneesmiddelen die met oxaliplatine gecombineerd kunnen worden, zie de corresponderende samenvatting van de kenmerken van het product van de fabrikant.

Concentraat voor oplossing voor infusie

De bereide oplossing voor infusie visueel inspecteren. Alleen heldere oplossingen zonder neerslag mogen worden gebruikt.

Het geneesmiddel is alleen bestemd voor éénmalig gebruik. Ongebruikt concentraat dient vernietigd te worden.

Verdunning voor intraveneuze infusie

Onttrek de gewenste hoeveelheid concentraat aan de flacon(s) en verdun vervolgens met 250 tot 500 ml van een 5% glucoseoplossing om een concentratie oxaliplatine te verkrijgen tussen 0,2 mg/ml en 0,7 mg/ml. De fysisch-chemische stabiliteit van oxaliplatine is aangetoond tussen 0,2 mg/ml en 2,0 mg/ml.

Toedienen door middel van een IV infuus.

Na verdunning in 5% glucoseoplossing, is de chemische en fysische stabiliteit aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C tot 8°C en gedurende 6 uur bij 15°C tot 25°C.

Microbiologisch gezien dient de verdunning voor infusie onmiddellijk te worden gebruikt.

Indien het infuus niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaarcondities en de omstandigheden voor gebruik onder verantwoordelijkheid van de bereider en zouden normaliter niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C en 6 uur bij 15°C tot 25°C, tenzij de bereiding van de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities heeft plaatsgevonden.

De bereide oplossing vóór infusie visueel inspecteren. Alleen heldere oplossingen zonder neerslag mogen worden gebruikt.

Het geneesmiddel is bestemd voor éénmalig gebruik. Ongebruikte oplossing voor infusie dient vernietigd te worden (zie verder rubriek Afvalverwerking)

NOOIT natriumchloride of chloride-bevattende oplossingen gebruiken voor verdunning.

De verenigbaarheid van oxaliplatine oplossing voor infusie is getest met representatieve PVC-gebaseerde toedieningssets.

Infuus

Voor de toediening van oxaliplatine is geen prehydratie vereist.

Oxaliplatine, verdund in 250 tot 500 ml 5% glucoseoplossing om een concentratie van niet minder dan 0,2 mg/ml te verkrijgen, dient of via een perifere vene of via een centraal veneuze lijn gedurende 2-6 uur per infuus toegediend te worden.

Als oxaliplatine met 5-fluorouracil wordt gegeven, dient het infuus met oxaliplatine vooraf te gaan aan de toediening van het infuus met 5-fluorouracil.

Afvalverwerking

Zowel de restanten van het medicinale product als ook alle andere materialen die gebruikt zijn voor

verdunding of toediening dienen vernietigd te worden volgens de standaardprocedures van het ziekenhuis die van toepassing zijn op cytotoxische agentia en in overeenstemming met lokale voorschriften met betrekking tot de vernietiging van besmet afval.

Al het ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient afgevoerd te worden volgens lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fresenius Kabi NV
Brandekensweg 9
2627 Schelle

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE384623 (50mg)
BE384632 (100mg)
BE 428391 (200 mg)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 02/02/2011
Datum van de hernieuwing van de vergunning: 30/03/2017

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Herziening: 03/2025
Goedkeuring: 04/2025