

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oxaliplatine Teva 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 5 mg oxaliplatine

Elke injectieflacon van 4 ml bevat 20 mg oxaliplatine

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 50 mg oxaliplatine

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 100 mg oxaliplatine

Elke injectieflacon van 40 ml bevat 200 mg oxaliplatine

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 45 mg lactosemonohydraat

Elke injectieflacon van 4 ml bevat 180 mg lactosemonohydraat

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 450 mg lactosemonohydraat

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 900 mg lactosemonohydraat

Elke injectieflacon van 40 ml bevat 1800 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie

Heldere, kleurloze tot bijna kleurloze oplossing

pH: 4,0 – 6,0

Osmolariteit: 0,200 osmol/kg

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

VOORBEHOUDEN VOOR VOLWASSENEN.

De aanbevolen dosis van oxaliplatine bij adjuvante behandeling is 85 mg/m² intraveneus, elke twee

weken te herhalen gedurende 12 cycli (6 maanden).

De aanbevolen dosis van 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 dosis dient aangepast te worden in functie van de verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4).

Oxaliplatine moet altijd vóór fluoropyrimidines toegediend worden d.w.z. voor 5-fluorouracil.

Oxaliplatine wordt toegediend als een 2 tot 6 uur durend intraveneus infuus in 250 tot 500 ml glucose 5%-oplossing om een concentratie tussen 0,2 mg/ml en 0,70 mg/ml te bekomen; 0,70 mg/ml is de hoogste concentratie gebruikt in de klinische praktijk voor een oxaliplatine dosering van 85 mg/m².

Oxaliplatine werd voornamelijk gebruikt in combinatie met een continue infusie van 5-fluorouracil. In het tweewekelijkse behandelingschema werd een combinatie van bolus en continue infusie van 5-fluorouracil 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 oxaliplatinedosis 85 mg/m² (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Verminderde leverfunctie

In een fase I studie met patiënten met verschillende mate van leverfunctiestoornissen, leken de frequentie en de ernst van hepatobiliaire afwijkingen gerelateerd te zijn aan progressieve ziekte en afwijkende leverfunctietesten bij de start van de studie. Tijdens de klinische ontwikkelingsfase werd er geen specifieke dosisaanpassing uitgevoerd bij patiënten met dergelijke afwijkingen.

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. Bijgevolg zijn er bij oudere patiënten geen specifieke dosisaanpassingen vereist.

Pediatrische patiënten:

Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van oxaliplatine in kinderen. De werkzaamheid van oxaliplatine in monotherapie werd niet aangetoond in de pediatrische populatie met solide tumoren (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Oxaliplatine Teva wordt via intraveneus infuus toegediend.

De toediening van oxaliplatine vereist geen hyperhydratie.

Oxaliplatine Teva wordt verdund in 250 tot 500 ml van een glucose 5%-oplossing 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 2 tot 6 uur. De infusie van oxaliplatine moet steeds voorafgaan aan deze van 5-fluorouracil .

In geval van extravasatie moet de toediening onmiddellijk gestaakt worden.

Instructies voor gebruik

Oxaliplatine Teva moet verdund worden vóór gebruik. Alleen een 5% glucose-oplossing mag gebruikt worden om het geconcentreerde product te verdunnen (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Oxaliplatine is gecontra-indiceerd bij patiënten die:

- een bekende voorgeschiedenis van overgevoeligheid hebben voor de werkzame stof of voor een 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 sensorische neuropathie met functieverlies voor 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 afdelingen gespecialiseerd in oncologie en dient toegediend te worden 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 platinumbevattende 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 platinumbevattende 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 een neurologisch onderzoek plaats te vinden en daarna op gezette tijden.

Bij patiënten die acute laryngofaryngeale dysesthesie ontwikkelen 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 (zie rubriek 4.8).

Perifere neuropathie

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

- Indien de symptomen langer aanhouden dan zeven 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 oxaliplatine gestaakt te worden.
- Indien deze symptomen na staken van oxaliplatine verbeteren, kan herstarten van oxaliplatine overwogen worden.

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

Reversibel Posterieur Leuko-encefalopathie Syndroom (RPLS)

Er zijn gevallen van reversibel posterieur leuko-encefalopathie syndroom (RPLS, ook bekend als PRES, Posterieur Reversibel Encephalopathie Syndroom) gemeld bij patiënten die oxaliplatine kregen in combinatiechemotherapie. RPLS is een zeldzame, reversibele, 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 van RPLS wordt gesteld na bevestiging door beeldonderzoek van de hersenen, bij voorkeur met MRI (magnetische resonantiebeeldvorming).

Misselijkheid, braken, diarree, dehydratatie en hematologische veranderingen

Gastro-intestinale toxiciteit, die zich manifesteert als misselijkheid en braken, rechtvaardigt 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 (neutrofielen < 1,5 x 10⁹/l of trombocyten < 50 x 10⁹/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 leukocytdifferentiatie 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 moeten 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 neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Voor oxaliplatine gecombineerd met 5-fluorouracil (met of zonder folinezuur (FA)), dient de gebruikelijke dosis aanpassing voor 5-fluorouracil geassocieerde toxiciteit te worden toegepast.

Indien er graad 4 diarree, graad 3 of 4 neutropenie (neutrofielen $< 1,0 \times 10^9/L$), febriele 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 $\geq 38^\circ C$ gedurende meer dan een uur) of graad 3 of 4 trombocytopenie (plaatjes $< 50 \times 10^9/L$) optreedt, moet de dosis van oxaliplatine van 85 naar 65 mg/m² (bij behandeling van metastase) of 75 mg/m² (bij adjuvante behandeling) gereduceerd te worden, naast de vereiste dosisreducties van 5-fluorouracil.

Pulmonaal

In het geval van onverklaarbare respiratoire symptomen zoals niet-productieve hoest, dyspnoe, knappen 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 en 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).

Hepatisch

Bij afwijkende leverfunctietesten, splenomegalie of portale hypertensie, welke niet duidelijk veroorzaakt worden door levermetastasen, dient een zeer zeldzaam geval van geneesmiddel-geïnduceerde hepato-vasculaire ziekte te worden overwogen.

Effecten van immunosuppressiva/verhoogde gevoeligheid voor infecties

Bij patiënten die immuungecompromiteerd zijn door chemotherapeutica kan de toediening van levende of levend verzwakte vaccins tot ernstige of fatale infecties leiden. Vaccinatie met een levend vaccin moet worden vermeden bij patiënten die oxaliplatine krijgen. Dode of geïnactiveerde vaccins kunnen worden toegediend, hoewel de respons op dergelijke vaccins verminderd kan zijn.

Zwangerschap

Voor gebruik bij de zwangere vrouw, zie rubriek 4.6.

Vruchtbaarheid

Er werden genotoxische effecten waargenomen in de preklinische studies met oxaliplatine. Bijgevolg krijgen mannelijke patiënten die behandeld worden met oxaliplatine, de raad om geen kind te verwekken tijdens en tot 6 maand na de behandeling, en om zich te informeren over de bewaring van sperma voor het begin van de behandeling, aangezien oxaliplatine eventueel onomkeerbare infertiliteit kan veroorzaken.

Vrouwen mogen niet zwanger worden tijdens de behandeling met oxaliplatine; ze moeten een doeltreffende contraceptiemethode gebruiken (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, onmiddellijk vóór toediening van 5-fluorouracil, werden geen veranderingen in mate van blootstelling aan 5-fluorouracil waargenomen.

In vitro werd geen significante verdringing van oxaliplatine van plasma-eiwitten gezien met de volgende middelen: erythromycine, 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 een levend vaccin moet worden vermeden bij patiënten die oxaliplatine krijgen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Tot op heden is er geen informatie beschikbaar betreffende de veiligheid van gebruik van oxaliplatine bij zwangere vrouwen. In dierstudies is reproductietoxiciteit waargenomen. Bijgevolg is oxaliplatine niet aanbevolen tijdens de zwangerschap of bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen contraceptiemiddel 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.

Er moeten adequate contraceptiemaatregelen genomen worden tijdens de behandeling en tot 4 maanden na stopzetting ervan bij de vrouw.

Borstvoeding

Uitscheiding in moedermelk is niet bestudeerd. Borstvoeding is tegenaangewezen tijdens de behandeling met oxaliplatine.

Vruchtbaarheid

Oxaliplatine zou infertiliteit kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.4.).

Door de potentieel genotoxische effecten van oxaliplatin, moeten geschikte contraceptiemaatregelen genomen worden tijdens de behandeling en gedurende 4 maanden na stopzetting ervan bij de vrouw en gedurende 6 maanden na stopzetting ervan bij de man.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Maar het is mogelijk dat de behandeling met oxaliplatine leidt tot een verhoogd risico van duizeligheid, misselijkheid, braken en andere neurologische symptomen die een effect kunnen hebben op de gang en het evenwicht; hierdoor kan ze een lichte of matige invloed hebben 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 (5-FU/FA) waren gastro-intestinaal (diarree, misselijkheid, braken en mucositis), hematologisch (neutropenie, trombocytopenie) en neurologisch (acute en dosis cumulatieve perifere sensorische neuropathie). Over het algemeen waren deze bijwerkingen frequenter en ernstiger bij de combinatie van oxaliplatine en 5-fluorouracil/folinezuur (5-FU/FA) dan bij 5-fluorouracil/folinezuur (5-FU/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 geïnccludeerd in de oxaliplatine + 5-fluorouracil/folinezuur (5-FU/FA) behandelingsarmen) en uit post-marketing ervaring.

De frequenties die opgenomen zijn in deze tabel, zijn gedefinieerd volgens 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 ($< 1/10000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Meer details worden na de tabel gegeven.

MedDRA Orgaan/ Systeemklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen*	- Infectie	- Rhinitis - Infectie van de bovenste luchtwegen - Neutropenische sepsis+	- Sepsis+		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen*	- Anemie - Neutropenie - Trombocytopenie - Leukopenie - Lymfopenie	- Febriële neutropenie		- Immuno-allergische trombocytopenie - Hemolytische anemie+++++	
Immuunsysteem-aandoeningen*	- Allergie/allergische reactie++				
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	- Anorexie - Hyperglycemie, - Hypokaliëmie - Hypernatriemie	- Dehydratatie - Hypocalcemie	- Metabole acidose		
Psychische stoornissen		- Depressie - Slapeloosheid	- Zenuwachtigheid		

MedDRA Orgaan/ Systeemklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Zenuwstelsel- aandoeningen*	<ul style="list-style-type: none"> - Perifere sensorische neuropathie - Sensorische stoornissen - Dysgeusie - Hoofdpijn 	<ul style="list-style-type: none"> - Duizeligheid - Motorische neuritis - Meningisme 		<ul style="list-style-type: none"> - Dysartrie - Reversibel posterieur leuko-encefalopathie syndroom (RPLS of PRES) (zie rubriek 4.4)*** 	
Oogaandoeningen		<ul style="list-style-type: none"> - Conjunctivitis - Gezichtsstoornissen 		<ul style="list-style-type: none"> - Voorbijgaande verminderde gezichtsscherpte - Stoornissen in het gezichtsveld - Optische neuritis - Tijdelijk gezichtsverlies dat reversibel is na stopzetting van de behandeling 	
Evenwichtsorganen ooraandoeningen			- Ototoxiciteit	- Doofheid	
Hartaandoeningen					<ul style="list-style-type: none"> - Acut coronair syndroom, inclusief myocardinfarct en coronair arteriospasmie en angina pectoris bij patiënten behandeld met oxaliplatine in combinatie met 5-FU en bevacizumab
Bloedvataandoeningen		<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragie - Blozen - Diepe veneuze trombose - Hypertensie 			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> - Dyspneu - Hoest - Epistaxis 	<ul style="list-style-type: none"> - Hik - Longembolie 		<ul style="list-style-type: none"> - Interstitiële longziekte, die soms fataal is, - Longfibrose** 	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen*	<ul style="list-style-type: none"> - Misselijkheid - Diarree - Braken - Stomatitis/Mucositis - Buikpijn - Constipatie 	<ul style="list-style-type: none"> - Dyspepsie - Gastro-oesofageale reflux - Gastro-intestinale 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 	<ul style="list-style-type: none"> - Oesophagitis

MedDRA Orgaan/ Systeemklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen					- Focale nodulaire hyperplasie
Huid- en onderhuid-aandoeningen	- Huidstoornis - Alopecia	- Huidafschilfering (d.w.z. hand-voet-syndroom) - Erythemateuze uitslag - Rash - Hyperhidrosis - Nagelafwijking			
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen	- Rugpijn	- Artralgie - Botpijn			
Nier- en urineweg-aandoeningen		- Hematurie - Dysurie Mictiefrequentie abnormaal			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	- Vermoeidheid - Koorts+++ - Asthenie - Pijn - Reactie op de injectieplaats++++				
Onderzoeken	- Verhoogde leverenzymen - Verhoogd alkalisch fosfatase in bloed - Verhoogd bilirubine in bloed - Verhoogd lactaat dehydroge-nase (LDH) in bloed - Gewichtstoename (bij adjuvante behandeling)	- Stijging van creatinine - Gewichtsverlies (bij behandeling van metastase)			
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		- Vallen			

* Zie gedetailleerde rubriek hieronder.

** Zie rubriek 4.4.

+ Met inbegrip van 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 ook gemeld bij oxaliplatine na uren of zelfs dagen na infusie.

+++ Zeer vaak koorts, rillingen (tremoren), hetzij als gevolg van de infectie (met of zonder febrile neutropenie), hetzij mogelijk als gevolg van een immunologisch mechanisme.

++++ Reacties op de injectieplaats waaronder lokale pijn, roodheid, zwelling en trombose werden gemeld. Extravasatie kan ook leiden tot lokale pijn en inflammatie die ernstig kunnen zijn en

kunnen leiden tot complicaties waaronder necrose, 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 85 mg/m ² en 5-FU/FA om de 2 weken	Bij behandeling van metastase			Bij adjuvante behandeling		
	Alle graden	Graad 3	Graad 4	Alle graden	Graad 3	Graad 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
Febriele 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 ervaring met frequentie niet bekend:

Hemolytisch-uremisch syndroom

Auto-immune pancytopenie

Secundaire leukemie

Pancytopenie.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Incidentie per patiënt (%)

Oxaliplatine 85 mg/m ² en 5-FU/FA om de 2 weken	Behandeling van Metastase	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

Oxaliplatine 85 mg/m ² en 5-FU/FA om de 2 weken	Bij behandeling van metastase			Bij adjuvante behandeling		
	Alle graden	Graad 3	Graad 4	Alle graden	Graad 3	Graad 4
Allergische reactie/allergie	9.1	1	< 1	10.3	2.3	0.6

Zenuwstelselaandoeningen

De dosisbeperkende toxiciteit van oxaliplatine 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 dyspneu/ 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. Daarnaast kunnen hersenzenuwstoornissen voorkomen geassocieerd aan bovenvermelde verschijnselen of 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 en hemorrhagische cerebrovasculaire aandoening.

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).

Ademhalings-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Post-marketing ervaring met frequentie niet bekend:

Laryngospasme.

Pneumonie en bronchopneumonie, waaronder met fatale afloop.

Maagdarmstelselaandoeningen

Incidentie per patiënt (%), volgens graad

Oxaliplatine 85 mg/m ² en 5-FU/FA om de 2 weken	Bij behandeling van metastase			Bij adjuvante behandeling		
	Alle graden	Graad 3	Graad 4	Alle graden	Graad 3	Graad 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 behandeling met krachtige anti-emetica is aangewezen.

Dehydratatie, paralytische ileus, darmobstructie, hypokaliëmie, metabole acidose en nierfunctiestoornis kunnen veroorzaakt zijn door ernstige diarree/braken, in bijzonder indien oxaliplatine wordt gecombineerd 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).

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden (< 1/10000):

Lever sinusoidaal obstructie syndroom, ook bekend als veno-occlusieve ziekte van de lever, of pathologische manifestaties die gerelateerd zijn aan een dergelijke leverstoornis, waaronder peliosis hepatis, nodulaire regeneratieve hyperplasie, perisinusoidale fibrose. Klinische manifestaties kunnen portale hypertensie en/of verhoogde transaminasen zijn.

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 (< 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 - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen antidotum bekend voor een overdosering 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: overige antineoplastische geneesmiddelen, platinaverbindingen
ATC-code: L01XA 03

Werkingsmechanisme

Oxaliplatine is een antineoplastisch actieve stof die behoort tot een nieuwe klasse van op platinum gebaseerde middelen waarin het platinatoom een complex vormt met 1,2-diaminocyclohexaan (DACH) en een oxalaatgroep.

Oxaliplatine is een enkele enantiomeer, het Cis-[oxalaat (trans-l-1,2-DACH) platinum].

Oxaliplatine vertoont een breed spectrum van zowel *in vitro* cytotoxiciteit als *in vivo* antitumoractiviteit in een scala van tumormodellen, waaronder humane colorectaalcarcinoommodellen. Oxaliplatine vertoont eveneens *in vitro* en *in vivo* activiteit in diverse cisplatinumresistente 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 dwarsverbindingen 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 twee weken) gecombineerd met 5-fluorouracil/folinezuur (5-FU/FA) gerapporteerd in drie klinische studies:

- Als eerstelijnsbehandeling werden in de vergelijkende fase III studie EFC2962 met 2 groepen 420 patiënten gerandomiseerd om 5-FU/FA alleen (LV5FU2, n=210) of de combinatie van oxaliplatine met 5-FU/FA (FOLFOX4, n=210) te krijgen.
- Bij vooraf behandelde patiënten werden in de vergelijkende fase III studie EFC4584 met 3 groepen 821 patiënten, die refractair waren voor de combinatie irinotecan (CPT-11) + 5-FU/FA, gerandomiseerd om 5-FU/FA alleen (LV5FU2, n=275), of oxaliplatine alleen (n=275), of de combinatie van oxaliplatine met 5-FU/FA (FOLFOX4, n=271) te krijgen.
- Ten slotte, in de ongecontroleerde fase II studie EFC2964 werden patiënten ingesloten die refractair waren voor 5-FU/FA alleen en die werden behandeld met de combinatie van oxaliplatine en 5-FU/FA (FOLFOX4, n=57).

De twee gerandomiseerde klinische studies, EFC2962 als eerstelijnsbehandeling en EFC4584 bij vooraf behandelde patiënten, toonden een significant hogere responsratio zien en een verlengde overleving zonder progressie ("progression free survival of PFS / interval tot progressie (= "time to progression" of TTP), in vergelijking met de behandeling met 5-FU/FA alleen (LV5FU2). In de EFC4584 studie met vooraf behandelde refractaire patiënten, was het verschil in de medianen van globale overleving ("overall survival" of OS) tussen de combinatie oxaliplatine/5-FU/FA (FOLFOX4) alleen niet statistisch significant.

Responsratio onder oxaliplatine + 5-FU/FA (FOLFOX4) versus 5-FU/FA alleen (LV5FU2)

Responsratio % (95% CI) independent radiological review ITT analysis	5-FU/FA (LV5FU2)	oxaliplatine + 5-FU/FA (FOLFOX4)	oxaliplatine monotherapie
Eerstelijnsbehandeling EFC2962	22 (16-27)	49 (42-56)	nvt*
Responsbeoordeling elke 8 weken	P waarde = 0,0001		
Vooraf behandelde patiënten EFC4584	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
(refractair voor irinotecan+ 5-FU/FA) Responsbeoordeling elke 6 weken	P waarde < 0,0001		
Vooraf behandelde patiënten EFC2964 (refractair voor 5-FU/FA) Responsbeoordeling elke 12 weken	nvt*	23 (13-36)	nvt*

CI *confidentie interval*

5FU *5-fluorouracil*

FA *folinezuur*

ITT *intention to treat**nvt *niet van toepassing***Median Progression Free Survival (PFS) / Median Time to Progression (TPP) oxaliplatine + 5-FU/FA (FOLFOX4) versus 5-FU/FA alleen (LV5FU2)**

Median PFS/ITP, maanden (95% CI) Independent radiological review ITT analysis	5-FU/FA (LV5FU2)	Oxaliplatine + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Oxaliplatine monotherapie
Eerstelijnsbehandeling EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	nvt*
	Log-rank P waarde = 0,0003		
Vooraf behandelde patiënten EFC4584 (TPP) (refractair voor irinotecan + 5-FU/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 5-FU/FA)	nvt*	5,1 (3,1-5,7)	nvt*

CI *confidentie interval*5FU *5-fluorouracil*FA *folinezuur*ITT *intention to treat**nvt *niet van toepassing***Median Overall Survival (OS) met oxaliplatine + 5-FU/FA (FOLFOX4) versus 5-FU/FA alleen (LV5FU2)**

Median OS, maanden (95% CI) ITT analyse	5-FU/FA (LV5FU2)	Oxaliplatine + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Oxaliplatine monotherapie
Frontlinebehandeling EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	nvt*
	Log-rank P waarde = 0,12		
Vooraf behandelde patiënten EFC4584 (refractair voor irinotecan+ 5-U/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 5-FU/FA)	nvt*	10,8 (9,3-12,8)	nvt*

CI *confidentie interval*5FU *5-fluorouracil*FA *folinezuur*ITT *intention to treat**nvt *niet van toepassing*

Bij vooraf behandelde patiënten (EFC4584), die reeds vanaf het begin symptomatisch waren, ervaaarde een groter aantal patiënten behandeld met oxaliplatine en 5-FU/FA (FOLFOX4) een significante verbetering van de aan de ziekte gerelateerde symptomen dan de patiënten behandeld met 5-FU/FA alleen (LV5FU2) (27,7% vs. 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 kwaliteit van leven. De scores 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 5-FU/FA alleen (LV5FU2), N=1123 (B2/C = 448/675) ofwel naar de combinatie van oxaliplatine en 5-FU/FA (FOLFOX4, N=1123 (B2/C = 451/672).

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

Behandelingsarm	5FU/FA (LV5FU2)	Oxaliplatine + 5FU/FA
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)	
Stratified 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 5-FU/FA (FOLFOX4) boven 5-FU/FA alleen (LV5FU2).

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

Patiënt stadium	Stadium II (Duke's B2)		Stadium III (Duke's C)	
	5-FU/FA (LV5FU2)	Oxaliplatine + 5-FU/FA (FOLFOX4)	5-FU/FA (LV5FU2)	Oxaliplatine + 5-FU/FA (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 oxaliplatine + 5-FU/FA (FOLFOX4) arm ten opzichte van 83,8% in de 5-FU/FA (LV5FU2) arm. Dit vertaalde zich in een algehele reductie van het mortaliteitsrisico van 10% ten gunste van oxaliplatine + 5-FU/FA (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 oxaliplatine + 5-FU/FA (FOLFOX4) en 5-FU/FA (LV5FU2).

Pediatrische patiënten

Oxaliplatine als monotherapie werd bij kinderen in twee Fase I studies (69 patiënten) en twee Fase II studies (166 patiënten) onderzocht. In totaal 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 pediatrie 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 platinum ultrafiltraat, een mengsel van alle ongebonden, actieve en inactieve platinumsoorten, 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 platinum in ultrafiltraat na herhaalde doses oxaliplatine 85 mg/m² elke twee weken of 130 mg/m² elke drie weken

Dosering	C _{max} µg/ml	AUC ₀₋₄₈ µg.h/ml	AUC µg.h/m	T _{1/2α} h	T _{1/2β} h	T _{1/2γ} h	V _{ss} l	CL l/h
85 mg/m²								
Gemiddelde	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								
Gemiddelde	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 door middel van non-compartmentale analyse.

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

Aan het einde van een 2 uur durend infuus is 15% van het toegediende platinum 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 bloedcellen en plasma leidt tot halfwaardetijden in deze matrices die de natuurlijke turnover van rode bloedcellen en serumalbumine benaderen. 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 het 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 intacte actieve stof meer aantoonbaar. In de systemische circulatie zijn diverse cytotoxische biotransformatieproducten aangetoond, waaronder de monochloro-, dichloro- en diaquo-DACH platinumsoorten, samen met een aantal inactieve conjugaten op latere tijdstippen.

Eliminatie

Platinum 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-toxiciteit bij dieren is dezelfde als die van andere platinum bevattende geneesmiddelen 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 werden 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 zoogdier test systemen was oxaliplatine mutageen en clastogeen, en veroorzaakte het embryo-foetale toxiciteit bij de rat. Oxaliplatine is waarschijnlijk carcinogeen, hoewel carcinogeniteitsstudies niet zijn verricht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat (45 mg/ml)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het verdunde product mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen in dezelfde infusiezak of infusielijn. In rubriek 6.6 staan de instructies voor gelijktijdige toediening van oxaliplatine en folinezuur met behulp van een Y-lijn.

- NIET MENGEN met alkalische geneesmiddelen of oplossingen, in het bijzonder: 5-fluorouracil, folinezuur, bereidingen die trometamol bevatten als hulpstof en trometamol zouten van andere actieve bestanddelen. Alkalische geneesmiddelen en oplossingen hebben een negatief effect op de stabiliteit van oxaliplatine (zie rubriek 6.6).
- Oxaliplatine NIET VERDUNNEN met zoutoplossingen 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 voor gelijktijdige toediening met folinezuur).
- GEEN injectie benodigdheden gebruiken die aluminium bevatten.

6.3 Houdbaarheid

In ongeopende injectieflacon
2 jaar

Stabiliteit tijdens gebruik

Na verdunning in 5% glucose is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C-8°C en 6 uur bij 25°C.

Uit microbiologisch oogpunt dient de infusieoplossing onmiddellijk gebruikt te worden.

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°C-8°C, tenzij bereiding van de oplossing onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén injectieflacon (helder glas type I) met bromobutylrubberen stop, aluminium verzegeling en polypropyleen snap-cap met 4 ml concentraat.

Eén injectieflacon (helder glas type I) met bromobutylrubberen stop, aluminium verzegeling en polypropyleen snap-cap met 10 ml concentraat.

Eén injectieflacon (helder glas type I) met bromobutylrubberen stop, aluminium verzegeling en polypropyleen snap-cap met 20 ml concentraat.

Eén injectieflacon (helder glas type I) met bromobutylrubberen stop, aluminium verzegeling en polypropyleen snap-cap met 40 ml concentraat.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Instructies voor het hanteren

Bij het hanteren van dit cytotoxische middel door medischpersoneel 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 en onder omstandigheden die integriteit van het geneesmiddel, 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 gebroken injectieflacon moet met dezelfde voorzorgsmaatregelen gehanteerd worden als besmet afval. Besmet afval dient verbrand te worden in geëigende containers van hard materiaal, voorzien van een etiket. Zie de rubriek 'Afvalverwerking' hieronder.

Indien het oxaliplatine concentraat voor oplossing voor infusie met de huid of slijmvliezen in aanraking komt, dient men de huid onmiddellijk en grondig met water af te spoelen.

Speciale voorzorgen bij de toediening

- GEBRUIK GEEN injectiemateriaal die aluminium bevat.
- NIET onverdund toedienen.
- ALLEEN 5% glucoseoplossing mag gebruikt worden voor de verdunning. NIET verdunnen voor infusie met natriumchloride of andere chloridenbevattende oplossingen.
- NIET mengen met andere geneesmiddelen in dezelfde infusiezak of tegelijk toedienen via dezelfde infusielijn.
- NIET mengen met alkalische geneesmiddelen of oplossingen, vooral 5-fluorouracil, folinezuur, preparaten die trometamol bevatten als hulpstof en trometamolzouten van andere actieve stoffen. Alkalische geneesmiddelen of oplossingen zullen de stabiliteit van oxaliplatine negatief beïnvloeden.

Instructies voor gelijktijdige toediening met folinezuur (onder de vorm van calciumfolinaat of dinatriumfolinaat)

Oxaliplatine 85 mg/m² I.V. infusie in 250 tot 500 ml van een 5% glucoseoplossing kan tegelijk met folinezuur I.V. infusie in een 5% glucoseoplossing worden toegediend over een periode van 2 tot 6 uur via een Y-lijn, die vlak voor de plaats van infusie wordt geplaatst. Deze twee geneesmiddelen mogen niet in dezelfde infusiezak gecombineerd worden. Folinezuur mag geen trometamol als hulpstof bevatten, en mag alleen verdund worden met isotone infusieoplossingen zoals een 5% glucoseoplossing, maar GEEN natriumchlorideoplossingen, chloride bevattende oplossingen of alkalische oplossingen.

Instructies voor gebruik met 5-fluorouracil

Oxaliplatine moet altijd vóór fluoropyrimidines – d.w.z. voor 5-fluorouracil worden toegediend. Na de toediening van oxaliplatine, de infusielijn spoelen en daarna 5-fluorouracil toedienen.

Concentraat voor oplossing voor infusie

Voor bereiding visueel inspecteren. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt.

Het geneesmiddel is alleen bestemd voor éénmalig gebruik. Ongebruikte oplossing dient vernietigd te worden.

Verdunning voor intraveneuze infusie

Onttrek de gewenste hoeveelheid oplossing aan de injectieflacon(s) en verdun vervolgens met 250 tot 500 ml van een 5% glucose-oplossing om een concentratie oxaliplatin te verkrijgen tussen 0,2 mg/ml en 0,7 mg/ml. Fysio-chemische stabiliteit van oxaliplatin is aangetoond voor de concentratie range van 0,2 mg/ml tot 2,0 mg/ml.

Toedienen door middel van een intraveneus infuus.

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

Gezien vanuit microbiologisch standpunt dient de infuus bereiding 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-8°C, tenzij de bereiding van de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities heeft plaatsgevonden.

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

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

NOOIT natriumchloride gebruiken of chloridehoudende oplossingen voor verdunning.

De compatibiliteit van de oxaliplatine oplossing voor infusie is getest met representatieve, op PVC gebaseerde toedieningsets.

Het infuus

Voor de toediening van oxaliplatine is geen prehydratie vereist.

Oxaliplatine verdund in 250 tot 500 ml 5% glucose-oplossing om een minimale concentratie oxaliplatine van 0,2 mg/ml te bekomen, moet toegediend worden per infuus via een perifere vene of via centraal veneuze weg, over een periode van 2 tot 6 uur. Indien oxaliplatine wordt toegediend samen met 5-fluorouracil, moet de infusie van oxaliplatine voorafgaan aan deze van 5-fluorouracil.

Afvalverwerking

Restanten van het geneesmiddel en alle materialen die gebruikt zijn voor verdunning en toediening moeten verwijderd worden in overeenstemming met de standaard procedures van het ziekenhuis met betrekking tot cytotoxische stoffen en in overeenstemming met de plaatselijke verordeningen betreffende de verwijdering van gevaarlijk afval.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

20mg/4 ml: BE303816
50 mg/10 ml: BE303825
100 mg/20 ml: BE303834
200 mg/40 ml: BE318832

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1/10/2007.

Datum van laatste verlenging: 01/08/2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: 03/2025.

Datum van goedkeuring van de SKP: 03/2025.