

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ELOXATIN 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.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.
Heldere en kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Oxaliplatine in associatie met 5-fluorouracil (5-FU) en folinezuur (FA) is aangewezen voor:

- Adjuvante behandeling van stadium III (Dukes 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 de adjuvante behandeling is 85 mg/m² intraveneus, om de 2 weken te herhalen gedurende 12 cycli (6 maanden).

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

De dosis moet aangepast worden volgens de tolerantie (zie rubriek 4.4).

Oxaliplatine moet steeds toegediend worden voor de fluoropyrimidines, d.w.z. voor 5-fluorouracil.

Oxaliplatine moet toegediend worden in een intraveneuze infusie gedurende 2 tot 6 uur in 250 tot 500 ml 5% glucose-oplossing om een concentratie tussen 0,2 mg/ml en 0,7 mg/ml te bereiken; 0,70 mg/ml is de hoogste concentratie in de klinische praktijk voor een dosis oxaliplatine van 85 mg/m².

Oxaliplatine werd voornamelijk gebruikt in combinatie met schema's op basis van een continue infusie van 5-fluorouracil. In het behandelingsschema dat om de 2 weken wordt toegediend, werd een combinatie van bolus en continue infusie van 5-fluorouracil gebruikt.

Risicopopulaties:

- Patiënten met nierinsufficiëntie:

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).

- Patiënten met leverinsufficiëntie:

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 veranderde uitgangswaarden van de leverfunctietesten. Tijdens de klinische ontwikkeling werd er geen specifieke dosisaanpassing uitgevoerd bij patiënten met dergelijke afwijkingen.

- Bejaarden:

Er werd geen toename van de acute toxiciteit waargenomen als oxaliplatine werd toegediend alleen of in combinatie met 5-fluorouracil bij patiënten boven de 65 jaar. Bijgevolg is er geen specifieke dosisaanpassing vereist bij bejaarden.

- Pediatriche patiënten:

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

Toedieningswijze

Oxaliplatine wordt toegediend via een intraveneus infuus.

De toediening van oxaliplatine vereist geen hyperhydratatie.

Oxaliplatine verdund in 250 tot 500 ml 5% glucose-oplossing, om een minimale concentratie van 0,2 mg/ml te bereiken, moet per infuus toegediend worden hetzij via een centraal veneuze lijn, hetzij via een perifere vene, gedurende een periode van 2 tot 6 uur. De infusie van oxaliplatine moet steeds voorafgaan aan deze van 5-fluorouracil.

In geval van extravasatie moet de toediening onmiddellijk stopgezet worden.

Instructies voor gebruik

Oxaliplatine moet verdund worden voor 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 tegenaangewezen in geval van:

- antecedenten van overgevoeligheid voor de werkzame stof,
- borstvoeding,
- beenmergdepressie voor het starten van de eerste kuur, aangetoond door uitgangswaarden voor neutrofielen $< 2 \times 10^9/L$ en/of plaatjes $< 100 \times 10^9/L$.
- perifere sensorische neuropathie met functieverlies voor de eerste kuur.
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van minder dan 30 ml/min) (zie rubriek 5.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van oxaliplatine moet voorbehouden worden aan gespecialiseerde oncologie-afdelingen en zijn toediening moet gebeuren onder toezicht van een ervaren oncoloog.

Nierinsufficiëntie

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 allergische reacties op andere platinabevattende middelen in de anamnese moeten worden gecontroleerd op allergische symptomen. Bij het optreden van anafylactische reacties dient onmiddellijk de infusie gestaakt te worden en dient een passende symptomatische behandeling ingesteld te worden. Het opnieuw toedienen van oxaliplatine bij deze patiënten is gecontra-indiceerd. Bij alle platinaverbindingen zijn kruisreacties gemeld, soms fataal.

In geval van extravasatie van oxaliplatine, moet de infusie onmiddellijk stopgezet worden en moet een gebruikelijke lokale symptomatische behandeling ingesteld worden.

Neurologische symptomen

De neurologische toxiciteit van oxaliplatine moet nauwgezet opgevolgd worden, met name bij gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen die een bijzondere neurologische toxiciteit bezitten. Er moet een neurologisch onderzoek uitgevoerd worden voor elke toediening, en regelmatig daarna.

Bij patiënten die acute faryngolaryngeale dysesthesie ontwikkelen (zie rubriek 4.8) tijdens of binnen enkele uren na een 2 uur durende infusie, moet de volgende infusie van oxaliplatine over een periode van 6 uur toegediend worden.

Perifere neuropathie

Indien er neurologische symptomen (paresthesie, dysesthesie) optreden, moet de aanbevolen dosisaanpassing van oxaliplatine gebeuren in functie van de duur en de ernst van deze symptomen:

- Als de symptomen meer dan 7 dagen duren en als ze lastig zijn, moet de volgende dosis van oxaliplatine verminderd worden van 85 tot 65 mg/m² (behandeling van metastasen) of 75 mg/m² (adjuvante behandeling).
- Als paresthesieën zonder functionele last aanhouden tot de volgende kuur, moet de volgende dosis van oxaliplatine verminderd worden van 85 tot 65 mg/m² (behandeling van metastasen) of 75 mg/m² (adjuvante behandeling).
- Als paresthesieën met functionele last aanhouden tot de volgende kuur, moet de behandeling met oxaliplatine stopgezet worden.
- Als deze symptomen verbeteren na het stopzetten van de behandeling met oxaliplatine, kan men overwegen om de behandeling te hernemen.

De patiënten moeten geïnformeerd worden over de mogelijkheid van het optreden van persisterende symptomen van perifere sensorische neuropathie na het stopzetten van de behandeling. Matige gelokaliseerde paresthesieën of paresthesieën die kunnen interfereren met de functionele activiteiten, kunnen aanhouden tot 3 jaar na het einde van de toediening in geval van een 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, deshydratie en hematologische veranderingen

De digestieve toxiciteit van oxaliplatine die zich uit door misselijkheid en braken, verantwoordt een profylactische en/of curatieve anti-emetische behandeling (zie rubriek 4.8).

Dehydratie, paralytische ileus, intestinale obstructie, hypokaliëmie, metabole acidose en nierinsufficiëntie kunnen veroorzaakt worden door ernstige diarree/braken, in het bijzonder bij de combinatie van oxaliplatine 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).

In geval van hematologische toxiciteit (neutrofielen < 1,5 x 10⁹/L of plaatjes < 50 x 10⁹/L), mag de toediening van de volgende behandelingskuur uitgesteld worden tot de hematologische parameters terugkeren tot aanvaardbare waarden. Voor een behandeling met oxaliplatine wordt gestart en voor elke nieuwe kuur moet er een volledig bloedbeeld met leukocytendifferentiatie uitgevoerd 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.

De patiënten moeten correct geïnformeerd worden over het risico van diarree/braken, mucositis/stomatitis en neutropenie, na toediening van oxaliplatine en 5-fluorouracil, zodat ze dringend hun behandelende arts kunnen contacteren om aangepaste verzorging te krijgen. Indien er mucositis/stomatitis met of zonder neutropenie optreedt, moet de volgende cyclus uitgesteld worden tot herstel van mucositis/stomatitis tot graad 1 of minder en/of tot het aantal neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9$ /IL.

Als oxaliplatine gecombineerd wordt met 5-fluorouracil (met of zonder folinezuur), zal de specifieke toxiciteit van 5-fluorouracil bepalend zijn voor de aanpassingen van de dosissen die gewoonlijk aanbevolen worden voor dit product.

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 $> 38,3^\circ\text{C}$ of een aangehouden lichaamstemperatuur van $\geq 38^\circ\text{C}$ gedurende meer dan een uur) of graad 3 of 4 trombocytopenie (plaatjes $< 50 \times 10^9$ /L) optreedt, moet de dosis van oxaliplatine verminderd worden van 85 tot 65 mg/m² (behandeling van metastasen) of 75 mg/m² (adjuvante behandeling), naast om het even welke noodzakelijke dosisverlaging van 5-fluoro-uracil.

Pulmonaal

Indien er onverklaarbare respiratoire symptomen optreden zoals niet-productieve hoest, dyspnoe, crepitaties of radiologische longinfiltraten, moet oxaliplatine stopgezet worden tot bijkomende longonderzoeken een interstitiële pneumopathie hebben uitgesloten (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

elektrolyetenstoornissen zoals hypokaliëmie 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).

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 (zie rubriek 4.6).

Vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen

Mannelijke patiënten dienen zich voor het begin van de behandeling te informeren over de mogelijkheid om zaadcellen te bewaren 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 oxaliplatine van 85 mg/m² kregen, onmiddellijk voor de toediening van 5-fluorouracil, werd er geen verandering in de graad van blootstelling aan 5-fluorouracil waargenomen.

In vitro werd er geen belangrijke verdringing van de binding van oxaliplatine aan de plasmaproteïnen waargenomen met de volgende producten: 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 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 nu toe is er beperkte informatie beschikbaar over de gebruiksveiligheid van oxaliplatine bij de zwangere vrouw. In dierstudies werd reproductieve toxiciteit waargenomen. Bijgevolg moet het gebruik van oxaliplatine alleen worden overwogen nadat de patiënte adequaat is voorgelicht over het risico voor de foetus en nadat ze haar toestemming heeft gegeven.

Borstvoeding

De uitscheiding in de moedermelk werd niet bestudeerd. Borstvoeding is tegenaangewezen tijdens de behandeling met oxaliplatine.

Vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen

Oxaliplatine zou infertiliteit kunnen veroorzaken. Mannelijke patiënten dienen zich voor het begin van de behandeling te informeren over de mogelijkheid om zaadcellen te bewaren aangezien oxaliplatine eventueel onomkeerbare infertiliteit kan veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Na de behandeling met oxaliplatine worden patiënten die een zwangerschap plannen, aangeraden om genetisch advies in te winnen.

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

De effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen werden niet bestudeerd. 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, met name tijdelijk gezichtsverlies (reversibel na stopzetten van de behandeling) kunnen de rijvaardigheid van de patiënten en het vermogen om machines te bedienen, beïnvloeden. Daarom moeten den patiënten gewaarschuwd worden voor het mogelijke effect van deze gebeurtenissen op de rijvaardigheid en 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, thrombocytopenie) en neurologisch (acute en dosis-cumulatieve perifere sensorische neuropathie). Over het algemeen waren deze bijwerkingen frequenter en ernstiger met de combinatie oxaliplatine en 5-FU/FA dan met de combinatie 5-FU/FA alleen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties die vermeld worden in de tabel hieronder zijn afgeleid van klinische studies bij behandeling van metastasen en bij adjuvante behandeling (waarin respectievelijk 416 en 1108 patiënten werden ingesloten in de groepen behandeld met oxaliplatine + 5 FU/FA) en van 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 Systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen*	Infecties	Rhinitis, Infectie van de bovenste luchtwegen, neutropene sepsis ⁺	Sepsis ⁺	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen*	Anemie, Neutropenie, Thrombopenie, Leukopenie, Lymfopenie	Febriële neutropenie		Immunoallergene trombopenie, Hemolytische anemie***
Immuunsysteem-aandoeningen*	Allergie/allergische reacties ⁺⁺			
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Anorexie, Hyperglycemie, Hypokaliëmie,	Dehydratie, Hypocalcemie	Metabole acidose	

	Hypernatriëmie			
Psychiatrische stoornissen		Depressie, Insomnia	Zenuwachtig-heid	
Zenuwstelsel-aandoeningen*	Perifere sensorische neuropathie, Sensorische stoornissen, Smaakstoornissen, Hoofdpijn	Duizeligheid, Motorische neuritis, Meningisme		Dysartrie, Reversibel Posterieur Leukoencephalopathie syndroom (RPLS of PRES) (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen		Conjunctivitis, Visuele stoornissen		Voorbijgaande vermindering van de gezichtsscherpte, Stoornissen van het gezichtsveld, Neuritis optica, Tijdelijk gezichtsverlies, reversibel na stopzetten van de behandeling
Evenwichtsorganen ooraandoeningen			Ototoxiciteit	Doofheid
Bloedvat-aandoeningen		Haemorragie, Warmteopwellingen, Diepe tromboflebitis, Hypertensie		
Ademhalings-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspnoe, Hoest, Epistaxis	Hik, Longembolie		Interstitiële pneumopathie, soms met fatale afloop, Longfibrose**
Maagdarmstelsel-aandoeningen*	Misselijkheid, Diarree, Braken, Stomatitis/ mucositis, Buikpijn, Constipatie	Dyspepsie, Gastro-oesofageale reflux, Gastrointestinale bloeding, Rectale bloeding	Ileus, Darmobstructie	Colitis inclusief diarree veroorzaakt door <i>Clostridium difficile</i> , Pancreatitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huidaandoeningen, Alopecia	Exfoliatie van de huid (bijv. hand- en voet syndroom), Erythematuze uitslag, Rash, Hyperhidrosis, Nagelafwijkingen		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn	Artralgie, Botpijn		
Nier- en urineweg-aandoeningen		Hematurie, Dysurie, Abnormale mictiefrequentie		
Algemene	Vermoeidheid,			

aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts ⁺⁺⁺ , Asthenie, Pijn, Reacties ter hoogte van de injectieplaats ⁺⁺⁺⁺			
Onderzoeken	Stijging van de leverenzymen, Stijging van alkalische fosfatase, Stijging van bilirubine, Stijging van lactaat dehydrogenase, Gewichtstoename (adjuvante behandeling)	Stijging van creatinine, Gewichtsafname (behandeling van metastasen)		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vallen		

* zie gedetailleerde tekst hieronder.

** zie rubriek 4.4.

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

+ Vaak voorkomende neutropene sepsis, met inbegrip van fatale afloop.

++ Zeer vaak voorkomende allergieën / allergische reacties, die zich vooral tijdens de infusie voordoen, soms fataal. Vaak voorkomende allergische reacties zijn huidruptie, in het bijzonder urticaria, conjunctivitis en rhinitis.

Vaak voorkomende anafylactische of anafylactoïde reacties zijn bronchospasme, angio-oedeem, hypotensie, gevoel van thoraxpijn en anafylactische shock. Vertraagde overgevoeligheid is ook gerapporteerd met oxaliplatine uren of zelfs dagen na de infusie.

Vertraagde overgevoeligheid is gemeld bij oxaliplatin 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.).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Incidentie per patiënt (%), volgens graad

Oxaliplatine en 5-FU/FA 85 mg/m² om de 2 weken	Behandeling van metastase			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
Thrombocytopenie	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

Pancytopenie

Secundaire leukemie

Infecties en parasitaire aandoeningen**Incidentie per patiënt (%)**

Oxaliplatine en 5-FU/FA 85 mg/m² om de 2 weken	Behandeling van metastase	Adjuvante behandeling
	Alle graden	Alle graden
Sepsis (<i>inbegrepen sepsis en neutropene sepsis</i>)	1.5	1.7

Postmarketing ervaring met frequentie niet bekend

Septische shock, met inbegrip van gevallen met fatale afloop.

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

Oxaliplatine en 5-FU/FA 85 mg/m² om de 2 weken	Behandeling van metastase			Adjuvante behandeling		
	Alle graden	Graad 3	Graad 4	Alle graden	Graad 3	Graad 4
Allergische reacties/Allergie	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

Zenuwstelselaandoeningen

De dosis beperkende toxiciteit van oxaliplatine is neurologisch. Het gaat vooral om perifere sensorische neuropathie die gekenmerkt wordt door dysesthesie en/of paresthesie van de extremiteiten al dan niet samengaan met krampen, vaak uitgelokt door koude. Deze symptomen treden op bij tot 95% van de behandelde patiënten. De duur van deze symptomen, die gewoonlijk afnemen tussen de behandelingskuren, neemt met het aantal behandelingen toe.

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

Deze functionele last, waaronder moeilijkheden bij het uitvoeren van fijne bewegingen, is een mogelijk gevolg van een sensorische aantasting. Het risico van het optreden van persisterende symptomen voor een cumulatieve dosis van 850 mg/m² (10 cycli) bedraagt ongeveer 10% en 20% voor een cumulatieve dosis van 1020 mg/m² (12 cycli).

In de meeste gevallen verbeteren de neurologische tekens en symptomen of ze verdwijnen volledig als de behandeling wordt stopgezet. Bij de adjuvante behandeling van colonkanker vertoonde 87% van de patiënten geen symptomen meer of slechts lichte symptomen, 6 maanden na het stopzetten van de behandeling. Na tot 3 jaar follow-up vertoonde ongeveer 3% van de patiënten hetzij persistente gelokaliseerde paresthesiën van matige intensiteit (2,3%), hetzij paresthesiën die functionele activiteiten kunnen verstoren (0,5%).

Er werden acute neurosensorische manifestaties gerapporteerd (zie rubriek 5.3.). Ze treden op binnen enkele uren na toediening en vaak bij blootstelling aan koude. Gewoonlijk manifesteren ze zich als voorbijgaande paresthesie, dysesthesie of hypo-esthesie. Een acuut syndroom van faryngo-laryngeale dysesthesie treedt op in 1 tot 2% van de patiënten en wordt gekenmerkt door subjectieve gevoelens van dysfagie of dyspnoe/gevoel van verstikking, zonder objectief bewijs voor respiratoire distress (geen cyanose of hypoxie), van laryngospasme of bronchospasme (geen stridor of piepende ademhaling). Hoewel er bij deze 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).

Incidenteel zijn andere symptomen waargenomen zoals spasmen van de kaak, spierspasmen, onwillekeurige spiercontracties, spiertrekkingen, myoclonus, afwijkende coördinatie, abnormaal manier van lopen, ataxie, evenwichtsstoornis, benauwd gevoel op de keel of de borstkas, polsdruk, ongerief en pijn.

Daarnaast kunnen hersenzenuwstoornissen voorkomen geassocieerd aan bovenvermelde verschijnselen of als geïsoleerde gebeurtenis, zoals ptosis, diplopie, afonie, dysfonie, heesheid, ook wel beschreven als stembandverlamming, afwijkend gevoel in de tong of dysarthrie, soms beschreven als afasie, trigeminus neuralgie, aangezichtspijn, oogpijn, verminderde gezichtsscherpte en gezichtsveldstoornissen.

Andere neurologische symptomen zoals dysarthrie, verlies van diepe peesreflexen en het teken van Lhermitte werden gerapporteerd tijdens behandeling met oxaliplatine. Er werden geïsoleerde gevallen van neuritis optica gerapporteerd.

Post-marketing ervaring met frequentie niet bekend:

Stuipen

Ischemische en hemorragische 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).

Acuut coronair syndroom, inclusief myocardinfarct en coronair arteriospasme en angina pectoris in 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, met inbegrip van gevallen met fatale afloop

Maagdarmsstelselaandoeningen

Incidentie per patiënt (%), volgens graad

Oxaliplatine en 5-FU/FA 85 mg/m² om de 2 weken	Behandeling van metastase			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

Profylaxie en/of behandeling met krachtige anti-emetica is aangewezen.

Dehydratatie, paralytische ileus, darmobstructie, hypokaliëmie, metabole acidose en nierinsufficiëntie kunnen veroorzaakt zijn door ernstige diarree/braken, in het bijzonder bij de combinatie van oxaliplatine 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).

Oesophagitis

Lever- en galaandoeningenZeer zelden (< 1/10000)

Lever sinusödaal 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 transaminases zijn.

Zeer vaak (> 1/10)

Verhoogde leverenzymen, verhoogd bilirubinegehalte in het bloed

Frequentie niet bekend

Focale nodulaire hyperplasie

Skeletspierstelsel- en bindweefselstelselaandoeningenPost-marketing ervaring met frequentie niet bekend

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

Nier- en urinewegaandoeningenZeer zelden (< 1/10000)

Acute tubulaire necrose, acute interstitiële nefritis en acute nierinsufficiëntie.

Huid en onderhuidaandoeningenPost-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: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be – Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symtomen

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

Behandeling

De hematologische parameters moeten gecontroleerd worden en er moet een symptomatische behandeling ingesteld worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antineoplastische middelen, platinumverbindingen
ATC code: L01 XA 03

Werkingsmechanisme

Oxaliplatine is een antineoplastisch middel dat behoort tot een nieuwe klasse van platinumverbindingen waarin het platinum-atoom een complex vormt met 1,2 diaminocyclohexaan («DACH») en een oxalaatgroep. Oxaliplatine is een enkele enantiomeer, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexaan-1,2-diamine-kN, kN'] [ethaandioato(2-)-kO¹, kO²] platinum.

Oxaliplatine vertoont een breed spectrum van zowel *in vitro* cytotoxiciteit als *in vivo* antitumorale activiteit in diverse systemen van tumorale modellen waaronder modellen van colorectaal carcinoom bij de mens.

Oxaliplatine bleek ook actief te zijn *in vitro* en *in vivo* in verschillende modellen die resistent waren voor cisplatine.

Er werd een synergistische cytotoxische werking met 5-fluorouracil aangetoond zowel *in vitro* als *in vivo*.

Hoewel het werkingsmechanisme van oxaliplatine niet volledig is opgehelderd, blijkt uit studies dat aqua-vormen ontstaan door de biotransformatie van oxaliplatine, interageren met DNA om in en tussen de strengen bruggen te vormen. Hierdoor wordt de DNA-synthese onderbroken, wat leidt tot cytotoxische en antitumorale effecten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom werd de doeltreffendheid van oxaliplatine (85 mg/m² herhaald om de 2 weken) in combinatie 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 EFC 4584 met 3 groepen 821 patiënten die refractair waren voor de combinatie irinotecan (CPT-11) en 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.
- Tenslotte, in de ongecontroleerde fase II studie EFC2964 werden patiënten ingesloten die refractair waren voor 5-FU/FA alleen en die behandeld werden 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 hoger responspercentage en een verlengde overleving zonder progressie («Progression Free Survival» of PFS)/interval tot progressie (= «Time To Progression» of TTP), in vergelijking met een behandeling met 5-FU/FA alleen. 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 en 5-FU/FA alleen niet statistisch significant.

Responsratio onder FOLFOX4 in vergelijking met LV5FU2

Responsratio (%) (95% confidentie-interval) onafhankelijke radiologische evaluatie ITT analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine alleen
1ste lijnsbehandeling EFC2962 Evaluatie van de respons om de 8 weken	22 (16 - 27)	49 (42 - 56)	NVT*
	p waarde = 0,0001		
Vooraf behandelde patiënten (refractair voor CPT-11 + 5-FU/FA) Evaluatie van de respons om de 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 5-FU/FA) Evaluatie van de respons om de 12 weken	NVT *	23 (13 - 36)	NVT *

* = NVT : niet van toepassing

Mediaan van progressievrije overleving (PFS)/mediaan van interval tot progressie (TTP), FOLFOX4 in vergelijking met LV5FU2

Medianen PFS/TTP (maanden) (95% confidentie-interval) onafhankelijke radiologische evaluatie ITT analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine alleen

1ste lijnsbehandeling 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 (TTP) (refractair voor CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8 - 2,9)	5,3 (4,7 - 6,1)	2,1 (1,6 - 2,7)
	Log-rank p waarde < 0,0001		
Vooraf behandelde patiënten EFC2964 (refractair voor 5-FU/FA)	NVT*	5,1 (3,1 - 5,7)	NVT*

* = NVT : niet van toepassing

Mediaan van globale overleving (OS) onder FOLFOX 4 in vergelijking met LV5FU2

Mediaan van OS (in maanden) (95% confidentie-interval) ITT analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine alleen
1ste lijnsbehandeling 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 CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3 - 9,3)	9,9 (9,1 - 10,5)	8,1 (7,2 - 8,7)
	Log-rank p waarde = 0,09		
Vooraf behandelde patiënten EFC2964 (refractair voor 5-FU/FA)	NVT*	10,8 (9,3 - 12,8)	NVT*

* = NVT: niet van toepassing

Bij de vooraf behandelde patiënten (EFC4584), die in het begin reeds symptomatisch waren, ondervond een hoger percentage van de patiënten die behandeld werden met oxaliplatine en 5-FU/FA een significante verbetering van de symptomen in verband met de ziekte, in vergelijking met de patiënten die behandeld werden met 5-FU/FA alleen (27,7% versus 14,6%, $p = 0,0033$).

Bij de patiënten die vooraf niet behandeld werden (EFC2962), werd er geen statistisch significant verschil waargenomen tussen de 2 behandelingsgroepen, voor om het even welk criterium van levenskwaliteit. Maar de scores van de levenskwaliteit waren meestal beter in de controlegroep op het vlak van de algemene gezondheidstoestand en de pijn, en slechter in de groep die oxaliplatine kreeg op het vlak van de digestieve tolerantie (misselijkheid-braken).

Bij de adjuvante behandeling werden er in de vergelijkende fase III MOSAÏC studie (EFC3313) na volledige resectie van de primaire tumor van een colorectale kanker, 2246 patiënten (899 stadium II/Dukes B2 en 1347 stadium III/Dukes C) gerandomiseerd voor 5-FU/FA alleen (LV5FU2, N = 1123 (B2/C = 448/675)) of de combinatie oxaliplatine en 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 1123 (B2/C = 451/672)).

EFC 3313 ziektevrije overleving na 3 jaar (ITT analyse)* voor de ganse populatie

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

* Mediane follow-up van 44,2 maanden (alle patiënten werden gedurende minstens 3 jaar opgevolgd)

De studie toonde een globaal significant voordeel op het vlak van de ziektevrije overleving na 3 jaar voor de combinatie oxaliplatine en 5-FU/FA (FOLFOX4), in vergelijking met 5-FU/FA alleen (LV5FU2).

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

Stadium van de patiënt	Stadium II (Dukes B2)		Stadium III (Dukes C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Behandelingsgroep	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Percentage ziektevrije overleving na 3 jaar (95% confidentie-interval)	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% confidentie-interval)	0,79 (0,57 - 1,09)		0,75 (0,62 - 0,90)	
Log rank test	P = 0,151		P = 0,002	

* Mediane follow-up van 44,2 maanden (alle patiënten werden gedurende minstens 3 jaar opgevolgd)

Globale overleving (ITT analyse)

Op het moment van de analyse van de ziektevrije overleving na 3 jaar, die het primaire eindpunt was van de MOSAÏC studie, was 85,1% van de patiënten van de FOLFOX4 groep nog steeds in leven, versus 83,8% in de LV5FU2 groep. Dit uitte zich door een globale daling van het mortaliteitsrisico met 10% ten voordele van FOLFOX4, zonder statistisch significant te zijn (hazard ratio = 0,90).

De cijfers bedroegen 92,2% versus 92,4% in de subgroep van stadium II (Dukes B2) (hazard ratio = 1.01) en 80,4% versus 78,1% in de subgroep van stadium III (Dukes C) (hazard ratio = 0.87), respectievelijk voor FOLFOX4 en LV5FU2.

Pediatrie 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 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 farmacokinetische gegevens van de afzonderlijke actieve bestanddelen werden niet bepaald. De farmacokinetische gegevens van ultrafilterbaar platinum (een mengsel van alle ongebonden, actieve en inactieve vormen van platinum), gemeten na infusie gedurende 2 uur van 130 mg/m²

oxaliplatine herhaald om de 3 weken gedurende 1 tot 5 cycli, en van 85 mg/m² oxaliplatine om de 2 weken gedurende 1 tot 3 cycli, worden in de tabel hieronder vermeld:

Samenvatting van de farmacokinetische parameters van platinum in ultragefiltreerd plasma, na herhaalde dosissen van oxaliplatine 85 mg/m² om de 2 weken, of 130 mg/m² om de 3 weken

Dosis	C _{max} µg/ml	AUC ₀₋₄₈ µg.u/ml	AUC µg.u/ml	t _{1/2α} u	t _{1/2β} u	t _{1/2γ} u	V _{ss} l	CL l/u
85 mg/m²								
Gemiddelde	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
Standaarddeviatie (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
Standaarddeviatie (SD)	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

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

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

De waarden van C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} en CL werden bepaald door niet-compartmentele analyse.

t_{1/2α}, t_{1/2β}, et t_{1/2γ} werden bepaald door compartimentele analyse (cycli 1-3 gecombineerd)

Na een infusie van 2 uur, wordt 15% van het toegediende platinum teruggevonden in de systemische circulatie; de overige 85% wordt snel verdeeld in de weefsels of geëlimineerd in de urine. De irreversibele binding aan rode bloedcellen en in het plasma leidt in deze milieus tot halfwaardetijden die de natuurlijke turnover van de 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 van platinum in het ultragefiltreerde plasma waargenomen na toediening van 85 mg/m² om de 2 weken of 130 mg/m² om de 3 weken; en de steady state werd bereikt vanaf de eerste kuur in dit schema. De inter- en intra-individuele variabiliteit is meestal laag.

Biotransformatie

Biotransformatie *in vitro* wordt beschouwd als zijnde het gevolg van een niet-enzymatische degradatie en het is niet bewezen dat de diaminocyclohexaan (DACH) ring wordt gemetaboliseerd via cytochroom P450.

Bij patiënten ondergaat oxaliplatine een sterke metabolisatie en er is geen spoor van onveranderd product meetbaar in het ultragefiltreerde plasma aan het einde van een infusie van 2 uur. In de systemische circulatie werden verschillende cytotoxische metabolieten geïdentificeerd waaronder de monochloro-, dichloro- en diaquo-DACH platinumderivaten, samen met een aantal inactieve conjugaten op latere tijdstippen.

Eliminatie

Platinum wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden, waarbij de eliminatie grotendeels binnen de 48 uur na toediening plaatsvindt.

Op de 5^{de} dag werd ongeveer 54% van de totale dosis teruggevonden in de urine, en minder dan 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 studies bij diverse species (muis, rat, hond en/of aap) na eenmalige toediening en na herhaalde toedieningen, omvatten het beenmerg, het gastro-intestinaal systeem, de nieren, de testes, het zenuwstelsel en het hart. De toxiciteit die bij dieren waargenomen werd ter hoogte van de doelorganen is dezelfde als deze die veroorzaakt wordt door andere actieve bestanddelen op basis van platinum en andere DNA-beschadigende cytotoxische stoffen die gebruikt worden bij de behandeling van kanker bij de mens, met uitzondering van de effecten op het hart. Cardiale toxiciteit werd enkel waargenomen bij de hond en ze omvatte elektrofysiologische stoornissen met letale ventriculaire fibrillatie. De cardiotoxiciteit wordt beschouwd als specifiek voor de hond, niet alleen omdat ze alleen werd waargenomen bij deze species, maar ook omdat dosissen die vergelijkbaar zijn met deze die letale cardiotoxiciteit veroorzaakten bij de hond (150 mg/m²), goed verdragen werden bij de mens. Preklinische studies uitgevoerd op sensorische neuronen van de rat suggereren dat de acute neurosensorische symptomen die in verband gebracht worden met oxaliplatine, kunnen wijzen op een interactie met de spanningsafhankelijke Na⁺ kanalen.

Oxaliplatine bleek mutageen en clastogeen te zijn in testen op zoogdiercellen en het veroorzaakte embryo-foetale toxiciteit bij de rat. Hoewel er geen carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd werden, wordt oxaliplatine beschouwd als waarschijnlijk carcinogeen.

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 infusielijn. Als de gebruiksinstructies die beschreven worden in rubriek 6.6. opgevolgd worden, mag oxaliplatine samen met folinezuur worden toegediend via een Y-lijn.

- NIET mengen met alkalische middelen of oplossingen, in het bijzonder 5-fluorouracil, preparaten op basis van folinezuur die trometamol als hulpstof bevatten en trometamolzouten van andere actieve bestanddelen. Alkalische geneesmiddelen of oplossingen hebben een nadelig 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 infusielijn (zie rubriek 6.6. voor de gelijktijdige toediening met folinezuur).
- GEEN injectiemateriaal gebruiken dat aluminium bevat.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na verdunning in 5% glucose-oplossing is de chemische en fysische stabiliteit aangetoond gedurende 48 uur tussen 2°C en 8°C, en gedurende 24 uur bij 25°C.

Om microbiologische redenen moet de infusieoplossing onmiddellijk gebruikt worden.

Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de duur en de omstandigheden voor het bewaren "in use" voor de toediening onder de enige verantwoordelijkheid van de gebruiker, zonder echter 24 uur bij een temperatuur tussen 2 en 8°C te overschrijden, behalve als de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De injectieflacon in de oorspronkelijke verpakking bewaren, ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 injectieflacon van kleurloos Type I glas met bromobutyl elastomeer stop, bevattend 10 ml concentraat

1 injectieflacon van kleurloos Type I glas met bromobutyl elastomeer stop, bevattend 20 ml concentraat

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon per doos

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Zoals bij andere potentieel toxische middelen, moeten de oxaliplatine-oplossingen met voorzorg gehanteerd en bereid worden.

Instructies voor het hanteren

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

De bereiding van injecteerbare oplossingen van cytotoxische middelen moet gebeuren door gespecialiseerd en opgeleid personeel dat de gebruikte geneesmiddelen kent, onder omstandigheden die de integriteit van het product, de bescherming van de omgeving en vooral de bescherming van het personeel dat deze geneesmiddelen hanteert, verzekeren, volgens de ziekenhuisrichtlijnen. Er moet hiervoor een speciale ruimte beschikbaar zijn. Het is verboden in deze ruimte te roken, te eten of te drinken.

Het personeel moet uitgerust zijn met aangepast materiaal voor de manipulatie, met name jassen met lange mouwen, beschermingsmaskers, beschermende hoofddeksels, beschermingsbrillen, steriele wegwerphandschoenen, beschermende bedekking voor de werkruimte, afvalbakken en afvalzakken. Met excreta en braaksel moet zorgvuldig omgegaan worden.

Zwangere vrouwen moeten gewaarschuwd worden om de manipulatie van cytotoxische stoffen te vermijden.

Een gebroken verpakking moet met dezelfde voorzorgsmaatregelen gehanteerd worden en beschouwd worden als besmet afval.

Besmet afval moet verbrand worden in geëigende containers uit hard materiaal, voorzien van een gepast etiket. Zie hieronder de paragraaf "Afvalverwerking".

Indien het oxaliplatine concentraat of de oplossing voor infusie in contact komt met de huid, moet de huid onmiddellijk en zorgvuldig gewassen worden met water.

Indien het oxaliplatine concentraat of de oplossing voor infusie in contact komt met de slijmvliezen, moeten de slijmvliezen onmiddellijk en zorgvuldig gewassen worden met water.

Speciale voorzorgen bij toediening

- GEEN injectiemateriaal gebruiken dat aluminium bevat.
- NIET onverdund toedienen.
- Alleen 5% glucose-oplossing gebruiken voor de verdunning. Voor infusie, NIET verdunnen met natriumchloride of andere chloriden bevattende oplossingen.
- NIET mengen met andere geneesmiddelen in dezelfde infusiezak of gelijktijdig toedienen via dezelfde infusielijn.
- NIET mengen met alkalische middelen of oplossingen, in het bijzonder 5-fluorouracil, preparaten op basis van folinezuur die trometamol als hulpstof bevatten en trometamolzouten

van andere actieve bestanddelen. Alkalische geneesmiddelen of oplossingen hebben een nadelig effect op de stabiliteit van oxaliplatine.

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

De intraveneuze infusie van oxaliplatine 85 mg/m² in 250 tot 500 ml 5% glucose-oplossing wordt toegediend op hetzelfde moment als de intraveneuze infusie van folinezuur in 5% glucose-oplossing, gedurende een periode van 2 tot 6 uur, door gebruik te maken van een Y-lijn, die net voor de plaats van de infusie wordt aangebracht.

Deze twee geneesmiddelen mogen niet gemengd worden in dezelfde infusiezak. Folinezuur mag geen trometamol als hulpstof bevatten en mag alleen verdund worden met een isotone 5% glucose-oplossing, maar nooit met alkalische oplossingen, natriumchloride of andere chloriden bevattende oplossingen.

Instructies voor toediening met 5-fluorouracil

Oxaliplatine moet steeds voor fluoropyrimidines – d.w.z. voor 5-fluorouracil – toegediend worden.

Na de toediening van oxaliplatine, de infusielijn spoelen en daarna 5-fluorouracil toedienen. Voor bijkomende informatie over de geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met oxaliplatine, zie de samenvatting van de productkenmerken van de betrokken fabrikanten.

Concentraat voor oplossing voor infusie

Visueel inspecteren voor gebruik. Alleen heldere oplossingen zonder partikels mogen worden gebruikt.

Het geneesmiddel is voorbehouden voor eenmalig gebruik. Ongebruikt concentraat moet weggegooid worden.

Verdunning voor intraveneuze infusie

Onttrek de noodzakelijke hoeveelheid concentraat aan de injectieflacon(s) en verdun vervolgens met 250 tot 500 ml 5% glucose-oplossing om een concentratie aan oxaliplatine tussen 0,2 mg/ml en 2 mg/ml te bekomen; dit is het concentratie-bereik waarvoor de fysisch-chemische stabiliteit van oxaliplatine werd aangetoond.

Toedienen via intraveneuze infusie

Na verdunning in 5% glucose-oplossing is de chemische en fysische stabiliteit aangetoond gedurende 48 uur tussen 2°C en 8°C, en gedurende 24 uur bij 25°C.

Om microbiologische redenen moet het bereide infuus onmiddellijk gebruikt worden.

Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de duur en de omstandigheden voor het bewaren "in use" voor de toediening onder de enige verantwoordelijkheid van de gebruiker, zonder normaliter 24 uur bij een temperatuur tussen 2 en 8°C te overschrijden, behalve als de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities heeft plaatsgevonden.

Visueel inspecteren voor gebruik. Alleen heldere oplossingen zonder partikels mogen worden gebruikt.

Het geneesmiddel is bestemd voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing voor infusie moet weggegooid worden (zie verder rubriek “Afvalverwerking”).

NOOIT natriumchloride of andere chloriden bevattende oplossingen gebruiken voor de verdunning.

De compatibiliteit van de oxaliplatine-oplossing voor infusie is getest met typische infusiesets op PVC basis.

Infusie

De toediening van oxaliplatine vereist geen voorafgaande hydratatie.

Oxaliplatine verdund in 250 à 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, gedurende 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

Zowel de restanten van het geneesmiddel als het materiaal dat gebruikt werd voor de verdunning of toediening, moeten vernietigd worden volgens de standaardprocedures van het ziekenhuis die van toepassing zijn op cytotoxische stoffen, met inachtneming van de geldende wetgeving in verband met de vernietiging van risicoafval.

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel. 02 / 710 54 00
e-mail: info.belgium@sanofi.com

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

10 ml: BE281592

20 ml: BE281601

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 februari 2006

Datum van laatste hernieuwing: 4 januari 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 03/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2025