

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oxaliplatin Kalceks 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 met 10 ml concentraat bevat 50 mg oxaliplatine.

Elke injectieflacon met 20 ml concentraat bevat 100 mg oxaliplatine.

Elke injectieflacon met 40 ml concentraat bevat 200 mg oxaliplatine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere, kleurloze oplossing, vrijwel vrij van zichtbare deeltjes.

pH van oplossing 4,0 □ 7,0

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Oxaliplatine in combinatie met 5-fluorouracil (5-FU) en folinezuur (FA) is bij volwassenen geïndiceerd 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

De bereiding van de oplossingen voor injectie van cytotoxische middelen moet uitgevoerd worden door opgeleid, gespecialiseerd personeel met kennis van de gebruikte geneesmiddelen, onder omstandigheden die de integriteit van het product garanderen en die de bescherming garanderen van het milieu en in het bijzonder van het personeel dat met deze geneesmiddelen omgaat, volgens de ziekenhuisrichtlijnen (zie rubriek 6.6).

Dosering

UITSLUITEND BESTEMD VOOR VOLWASSENEN.

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

De aanbevolen dosis voor 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 op geleide van de verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4).

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

Oxaliplatine concentraat voor oplossing voor infusie wordt toegediend als een 2 tot 6 uur durend intraveneus infuus in 250 tot 500 ml van 50 mg/ml (5 %) glucose-oplossing, met oxaliplatineconcentraties tussen 0,2 mg/ml en 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml is de hoogste concentratie gebruikt in de klinische praktijk voor een oxaliplatinedosering van 85 mg/m².

Oxaliplatine wordt 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 rubriek 4.3 en 5.2). Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie is de aanbevolen dosis oxaliplatine 85 mg/m² oxaliplatine (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Verminderde leverfunctie

In een fase-I-studie met patiënten met verschillende maten 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 ontwikkeling werden geen dosisaanpassingen gedaan bij patiënten met afwijkende leverfunctietesten.

Oudere patiënten

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Oxaliplatine wordt per intraveneus infuus toegediend.

De toediening van oxaliplatine vereist geen hyperhydratie.

Oxaliplatine wordt verdund in 250 tot 500 ml van een 50 mg/ml (5 %) glucoseoplossing om een concentratie te verkrijgen die niet lager is dan 0,2 mg/ml, moet hetzij via een centraal veneuze lijn, hetzij via een perifere ader gedurende 2-6 uur per infuus toegediend worden. Het infuus met oxaliplatine moet altijd voorafgaan aan de toediening met 5-fluorouracil.

In geval van extravasatie moet de toediening onmiddellijk gestaakt worden.

Instructies voor gebruik

Oxaliplatine moet verdund worden voor gebruik.

Er mag uitsluitend 50 mg/ml (5 %) glucose-oplossing worden gebruikt om het concentraat voor oplossing voor infusie te verdunnen.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Oxaliplatine is gecontra-indiceerd bij patiënten die:

- een bekende voorgeschiedenis hebben van overgevoeligheid 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 $< 100 \times 10^9/l$
- perifere sensorische neuropathie met functieverlies hebben bij aanvang van de eerste kuur
- ernstige nierinsufficiëntie hebben (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 5.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oxaliplatine concentraat voor oplossing voor infusie mag alleen gebruikt worden op afdelingen gespecialiseerd in oncologie en dient alleen toegediend worden onder toezicht van een ervaren oncoloog.

Verminderde nierfunctie

Patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op bijwerkingen en de dosis moet worden aangepast afhankelijk van de toxiciteit (zie rubriek 5.2).

Overgevoeligheidsreacties

Patiënten met een voorgeschiedenis van allergische reacties op andere platinabevattende middelen, dienen onder speciaal toezicht te worden gehouden. In geval van een anafylaxie-achtige reactie op oxaliplatine dient de infusie onmiddellijk te worden gestaakt en dient een passende symptomatische behandeling ingesteld te worden. Opnieuw starten van de therapie met oxaliplatine is gecontra-indiceerd. Bij alle platinaverbindingen zijn kruisreacties gemeld, die soms fataal waren.

Bij extravasatie dient 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 specifieke neurologische toxiciteit. Voor de start van elke toediening dient neurologisch onderzoek plaats te vinden en daarna op gezette tijden. Bij patiënten bij wie zich acute laryngofaryngeale dysesthesie voordoet (zie rubriek 4.8), tijdens of binnen enkele uren na een 2 uur durend infuus, dient de volgende infusie van oxaliplatine over een periode van 6 uur toegediend te worden.

Perifere neuropathie

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

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

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

Reversibele Posterieure Leuko-encefalopathie Syndroom (RPLS)

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

Misselijkheid, braken, diarree, dehydratie en hematologische veranderingen

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

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

Bij behandeling met oxaliplatine zijn gevallen gemeld van intestinale ischemie, inclusief gevallen met dodelijke afloop. Indien zich intestinale ischemie voordoet, dient behandeling met oxaliplatine te worden stopgezet en dienen passende maatregelen te worden ingezet (zie rubriek 4.8).

Indien zich hematologische toxiciteit voordoet (neutrofiële granulocyten $< 1,5 \times 10^9/l$ of trombocyten $< 50 \times 10^9/l$), dient de toediening van de volgende cyclus uitgesteld te worden tot de hematologische parameters tot acceptabele waarden zijn teruggekeerd. Vóór de start van de therapie en vóór elke volgende cyclus dient een volledig bloedbeeld met leukocytendifferentiatie bepaald te worden. Naast de effecten van gelijktijdige chemotherapie kunnen zich additioneel myelosuppressieve effecten voordoen. Patiënten met ernstige en persisterende myelosuppressie hebben een hoger risico op complicaties van infectieuze aard. Bij patiënten die zijn behandeld met oxaliplatine zijn sepsis, neutropene sepsis en septische shock gemeld, inclusief gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.8). Indien een van deze effecten zich voordoet, dient het gebruik van oxaliplatine te worden stopgezet.

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

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

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

Wanneer zich WHO graad 4 diarree, graad 3-4 neutropenie (neutrofiële granulocyten $< 1,0 \times 10^9/l$), febriele neutropenie (koorts van onbekende oorzaak zonder klinische of microbiologisch gedocumenteerde infectie met het aantal absolute neutrofielen $< 1,0 \times 10^9/l$ een eenmalige temperatuurmeting van $> 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ of een aanhoudende temperatuurmeting van $> 38 \text{ }^\circ\text{C}$ gedurende langer dan een uur), of graad 3-4 trombocytopenie (trombocyten $< 50 \times 10^9/l$) voordoen, dient de dosis van oxaliplatine van 85 tot 65 mg/m^2 (bij behandeling van metastase) of 75 mg/m^2 (bij adjuvante behandeling) gereduceerd te worden, naast de gebruikelijke dosisreducties van 5-fluorouracil.

Ademhalingsstoornissen

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

Bloedziekten

Hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) is een levensbedreigende bijwerking (frequentie niet bekend). De behandeling met oxaliplatine dient te worden gestaakt zodra de eerste tekenen zich voordoen van enig bewijs van microangiopathische hemolytische anemie, zoals snel dalende hemoglobine met gelijktijdige trombocytopenie, verhoging van serum bilirubine, serumcreatinine, bloed-ureumstikstof of lactaatdehydrogenase (LDH). Nierfalen zou onomkeerbaar kunnen zijn na het stopzetten van de therapie en dialyse zou nodig kunnen zijn.

Er is diffuse intravasale stolling (DIS), ook met fatale afloop, gemeld bij behandeling met oxaliplatine. Indien zich DIS voordoet, dient behandeling met oxaliplatine te worden stopgezet en dient er een passende behandeling te worden gegeven (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met aandoeningen die geassocieerd worden met DIS zoals infecties, sepsis, etc.

QT-verlenging

QT-verlenging kan leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire ritmestoornissen inclusief torsade de pointes, dat fataal kan zijn (zie rubriek 4.8). Het QT-interval moet nauwgezet en op regelmatige basis worden gecontroleerd vóór en na toediening van oxaliplatine. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van of een aanleg voor QT-verlenging, patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, en patiënten met elektrolytverstoringen zoals hypokaliëmie, hypocalciëmie of hypomagnesiëmie. In geval van QT-verlenging moet de behandeling met oxaliplatine worden stopgezet (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Rabdomyolyse

Er is rabdomyolyse gemeld bij patiënten die met oxaliplatine werden behandeld, ook met fatale afloop. In geval van spierpijn en zwelling, in combinatie met zwakheid, koorts of donkere urine, moet de behandeling met oxaliplatine worden stopgezet. Indien rabdomyolyse wordt bevestigd, moeten gepaste maatregelen worden genomen. Voorzichtigheid is geboden indien geneesmiddelen die gepaard kunnen gaan met rabdomyolyse, gelijktijdig worden toegediend met oxaliplatine (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Maagdarmzweer/Maagdarmzweerhemorragie en -perforatie

Oxaliplatine-behandeling kan maagdarmzweer veroorzaken inclusief mogelijke complicaties die fataal kunnen zijn, zoals maagdarmzweerhemorragie en -perforatie. In geval van een maagdarmzweer moet de behandeling met oxaliplatine worden stopgezet en moeten passende maatregelen worden genomen (zie rubriek 4.8).

Immunosuppressieve effecten/Hogere vatbaarheid voor infecties

Toediening van levende of verzwakte vaccins aan patiënten die door chemotherapeutica immuungecompromiteerd zijn geworden, kan leiden tot ernstige of fatale infecties. Vaccinatie met een levend vaccin moet worden vermeden bij patiënten die oxaliplatine krijgen. Dode of inactieve vaccins mogen worden toegediend; de reactie op dergelijke vaccins kan echter verminderd zijn.

Verminderde leverfunctie

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

Zwangerschap

Voor gebruik bij zwangere vrouwen, zie rubriek 4.6.

Vruchtbaarheid

In de preklinische studies zijn genotoxische effecten waargenomen bij oxaliplatine. Mannelijke patiënten die behandeld worden met oxaliplatine, wordt daarom geadviseerd geen kind te verwekken tijdens en gedurende 6 maanden na de behandeling en zich te laten adviseren over conservering van sperma vóór de behandeling, omdat oxaliplatine onvruchtbaarheid kan veroorzaken die blijvend van aard kan zijn.

Vrouwen dienen niet zwanger te raken gedurende de behandeling met oxaliplatine en dienen een effectief anticonceptiemiddel te gebruiken (zie rubriek 4.6).

Overige waarschuwingen

Peritoneale hemorragie kan optreden indien oxaliplatine via de intraperitoneale route wordt toegediend (offlabel toedieningsweg).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Voorzichtigheid is geboden indien oxaliplatine-behandeling gelijktijdig wordt toegediend met andere geneesmiddelen, waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen. In geval van gelijktijdig gebruik met dergelijke geneesmiddelen, dient het QT-interval nauwkeurig gemonitord te worden (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden indien oxaliplatine-behandeling gelijktijdig wordt toegediend met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze geassocieerd worden met rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

Vaccinatie met levende of verzwakte vaccins 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 over de veiligheid van gebruik van oxaliplatine bij zwangere vrouwen. In dieronderzoek is reproductietoxiciteit waargenomen. Oxaliplatine wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie 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.

Tijdens de behandeling en gedurende 9 maanden na beëindiging van de behandeling bij vrouwen, dienen afdoende contraceptieve maatregelen genomen te worden.

Borstvoeding

Uitscheiding in moedermelk is niet onderzocht. Borstvoeding is gecontra-indiceerd tijdens de behandeling met oxaliplatine (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Oxaliplatine kan onvruchtbaarheid veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Vanwege de potentiële genotoxische effecten van oxaliplatine dienen afdoende contraceptieve maatregelen genomen te worden tijdens en na beëindiging van de behandeling, gedurende 9 maanden voor vrouwen en gedurende 6 maanden voor mannen.

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. Behandeling met oxaliplatine kan echter leiden tot een verhoogd risico op duizeligheid, misselijkheid en braken en andere neurologische symptomen die invloed hebben op de gang en balans. Dit kan leiden tot een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Afwijkend gezichtsvermogen, in het bijzonder voorbijgaand zichtverlies (reversibel na beëindiging van de behandeling), kan invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Daarom dienen patiënten gewaarschuwd te worden over het mogelijke effect hiervan 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, 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-FU/FA dan bij 5-FU/FA alleen.

Tabel met bijwerkingen

De in de onderstaande tabel vermelde frequenties zijn verkregen uit klinische studies bij behandeling van metastase en bij adjuvante behandeling (waarbij respectievelijk 416 en 1.108 patiënten waren geïncludeerd in de oxaliplatine + 5-FU/FA behandelingsarmen) en uit post-marketing ervaring.

De frequenties in deze tabel zijn gedefinieerd op basis van de MedDRA-conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Verdere details worden onder de tabel weergegeven.

Systeem/ Orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend***
Infecties en parasitaire aandoeningen*	Infectie	Rhinitis, bovensteluchtweginfectie, neutropene sepsis	Sepsis +			Septische shock +
Bloed- en lymfestelselaandoeningen*	Anemie, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie	Febriele neutropenie		Immuno-allergische trombocytopenie, hemolytische anemie****, diffuse intravasale stolling (DIS) +**		Hemolytisch-uremisch syndroom, autoimmune pancytopenie, pancytopenie, secundaire leukemie
Immuunsysteem-aandoeningen*	Allergie/allergische reactie ++					
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie, hyperglykemie, hypokaliëmie, hypernatriëmie	Dehydratie, hypocalciëmie	Metabole acidose			
Psychische stoornissen		Depressie, slapeloosheid	Nervositeit			
Zenuwstelselaandoeningen*	Perifere sensorische neuropathie, sensorische stoornis, dysgeusie, hoofdpijn	Duizeligheid, motorische neuritis, meningitis		Dysartrie, Reversibele Posterieure Leukoencefalopathie Syndroom (RPLS of PRES)**		Toevallen, ischemische en hemorrhagische cerebrovasculaire aandoening
Oogaandoeningen		Conjunctivitis, stoornis van het gezichtsvermogen		Voorbijgaande vermindering van de visusscherpte, verstoring van het gezichtsveld, optische neuritis, voorbijgaand zichtverlies		

				reversibel na het staken van de behandeling.		
Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen			Ototoxiciteit	Doofheid		
Hartaandoeningen						QT-verlenging, die kan leiden tot ventriculaire ritmestoornissen waaronder torsade de pointes+**, acuut coronair syndroom, inclusief myocardinfarct en coronair arteriospasmus en angina pectoris bij patiënten behandeld met oxaliplatine in combinatie met 5-FU en bevacizumab.
Bloedvataandoeningen		Hemorragie, overmatig blozen, diepe veneuze trombose, hypertensie				
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspnoe, hoest, epistaxis	Hikken, longembolie		Interstitiële longaandoening +, longfibrose**		Laryngospasme pneumonie en bronchopneumonie +
Maagdarmstelsel-aandoeningen *	Misselijkheid, diarree, braken, stomatitis/mucositis, buikpijn, obstipatie	Dyspepsie, gastro-oesofagale reflux, gastro-intestinale bloeding, rectale bloeding	Ileus, intestinale obstructie	Colitis inclusief <i>Clostridioides difficile</i> diarree, pancreatitis		Intestinale ischemie +, maagdarmsweer en -perforatie+** oesofagitis
Lever- en gal-aandoeningen					Sinusoïdaal-obstructiesyndroom, ook bekend als veno-occlusieve ziekte van de lever, of pathologische tekenen van zo'n leverafwijking, inclusief peliosis hepatitis, nodulaire regeneratieve hyperplasie, perisinusoïdale fibrose. Klinische tekenen kunnen portale hypertensie en/of toename van	Focale nodulaire hyperplasie

					transaminases zijn.	
Huid-en onderhuid-aandoeningen	Huidaandoening, alopecia	Huid-exfoliatie (bijv. hand- en voetsyndroom), erythemateuze uitslag, uitslag, hyperhidrose, nagelaandoening				Overgevoeligheidsvasculitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn	Artralgie, botpijn				Rabdomyolyse +**
Nier- en urinewegaandoeningen		Hematurie, dysurie, abnormale mictiefrequentie			Acute tubulaire necrose, acute interstitiële nefritis en acuut nierfalen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid, koorts +++, asthenie, pijn, reactie op de injectieplaats +++++					
Onderzoeken	Leverenzymen verhoogd, bloed alkaline fosfatase verhoogd, bloed bilirubine verhoogd, bloed lactaatdehydrogenase (LDH) verhoogd, gewichtstoename (bij adjuvante behandeling)	Bloed creatinine verhoogd, gewichtsafname (bij de behandeling van metastase)				
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vallen				

* Zie gedetailleerde tekst hieronder.

** Zie rubriek 4.4.

*** Post-marketing ervaring.

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

+ Inclusief gevallen met fatale afloop.

++ Zeer vaak voorkomend: allergieën/allergische reacties, die zich vooral tijdens de infusie voordoen, soms fataal. Vaak voorkomende allergische reacties zoals huiduitslag, met name urticaria, conjunctivitis en rinitis. Vaak voorkomende anafylactische of anafylactoïde reacties waaronder bronchospasme, angio-oedeem, hypotensie, gevoel van pijn op de borst en anafylactische shock. 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 febriële neutropenie), hetzij mogelijk als gevolg van een immunologisch mechanisme.

++++ Reacties op de plaats van injectie zijn gemeld, zoals lokale pijn, roodheid, zwellingen en trombose. Extravasatie kan ook leiden tot lokale pijn en ontsteking, die ernstig kunnen zijn en kunnen leiden tot complicaties, inclusief plaatselijke necrose, in het bijzonder wanneer oxaliplatine wordt toegediend via een perifere ader (zie rubriek 4.4.).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Incidentie per patiënt (%), volgens graad

Oxaliplatine / 5-FU/FA 85 mg/m ² elke twee 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

Infecties en parasitaire aandoeningen
Incidentie per patiënt (%)

Oxaliplatine en 5-FU/FA 85 mg/m ² elke twee weken	Bij behandeling van metastase	Bij adjuvante behandeling
	Alle graden	Alle graden
Sepsis (<i>inclusief sepsis en neutropene sepsis</i>)	1,5	1,7

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

Oxaliplatine en 5-FU/FA 85 mg/m ² elke twee weken	Bij behandeling van metastase			Bij 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 dosisbepalende toxiciteit van oxaliplatine is neurologisch. Deze neurologische toxiciteit omvat een sensorische perifere neuropathie, gekenmerkt door dysesthesie en/of paresthesie van de extremiteiten al dan niet samengaand met krampen, veelal uitgelokt door kou. Deze symptomen komen voor bij 95 % van de behandelde patiënten. De duur van deze symptomen, die gewoonlijk tussen de behandelingskuren afnemen, neemt toe met het aantal behandelingscycli.

Het optreden van pijn en/of functieverlies vormt een indicatie om de dosis aan te passen of de behandeling af te breken, afhankelijk van de duur van de symptomen (zie rubriek 4.4).

Dergelijk functieverlies, waaronder moeite hebben met fijne bewegingen, is een mogelijk gevolg van sensorische schade. De kans op het optreden van aanhoudende 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 meeste gevallen verbeteren of herstellen de neurologische tekenen en symptomen volledig na het staken van de behandeling. Bij adjuvant gebruik voor coloncarcinoom had 87 % van de patiënten 6 maanden na het stoppen van de behandeling geen of milde symptomen. Na 3 jaar follow-up vertoonde ongeveer 3 % van de patiënten ofwel persisterende gelokaliseerde paresthesieën van matige intensiteit (2,3 %) ofwel paresthesieën die de functionele activiteiten kunnen hinderen (0,5 %).

Acute neurosensorische tekenen (zie rubriek 5.3) zijn gemeld. Deze treden op binnen enkele uren na de toediening en komen meestal voor bij blootstelling aan kou. Normaal gesproken manifesteren de effecten zich als voorbijgaande paresthesie, dysesthesie en hypo-esthesie. Een acuut syndroom van laryngofaryngeale dysesthesie komt voor bij 1 % tot 2 % van de patiënten en wordt gekenmerkt door subjectieve gevoelens van dysfagie of dyspnoe/gevoel van verstikking, zonder enig objectief bewijs voor ademhalingsmoeilijkheden (geen cyanose of hypoxie) of voor laryngospasme of bronchospasme (geen stridor of piepende ademhaling). Hoewel er antihistaminica en bronchodilatoren zijn toegediend

in dergelijke gevallen, zijn de symptomen snel reversibel, ook zonder behandeling. De incidentie van dit syndroom kan verminderd worden door in volgende cycli de duur van de infusie te verlengen (zie rubriek 4.4).

Incidenteel zijn andere symptomen waargenomen zoals spasmen van de kaak, spierspasmen, onwillekeurige spierbewegingen, myoclonus, afwijkende coördinatie, abnormale manier van lopen, ataxie, evenwichtstoornis, benauwd gevoel/druk/ongerief/pijn op de keel of borst. Daarnaast kunnen hersenzenuwstoornissen voorkomen met de bovengenoemde verschijnselen, gezamenlijk of als een op zichzelf staande gebeurtenis, zoals een ptosis, diplopie, afonie, dysfonie, heesheid, ook wel beschreven als stembandverlamming, afwijkend gevoel in de tong of dysartrie, ook wel beschreven als afasie, trigeminusneuralgie, aangezichtspijn, oogpijn, verminderde gezichtsscherpte en gezichtsveldstoornissen.

Andere neurologische symptomen zoals dysartrie, verlies van diepe peesreflexen en het teken van Lhermitte zijn gemeld tijdens de behandeling met oxaliplatine. Er zijn incidentele gevallen van neuritis optica gemeld.

Maagdarmstelselaandoeningen **Incidentie per patiënt (%), volgens graad**

Oxaliplatine/ 5-FU/FA 85 mg/m² elke twee 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/of behandeling met een krachtig anti-emeticum is geïndiceerd.

Dehydratie, paralytische ileus, intestinale obstructie, hypokaliëmie, metabole acidose en nierinsufficiëntie kunnen veroorzaakt worden door ernstige diarree en/of braken, vooral wanneer oxaliplatine gecombineerd wordt met 5-fluorouracil (5-FU) (zie rubriek 4.4).

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 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 middelen, platinaverbindingen,
ATC-code: L01XA03

Werkingsmechanisme

Oxaliplatine is een antineoplastische werkzame stof die behoort tot een nieuwe klasse van op platina gebaseerde verbindingen waarin het platina-atoom een complex vormt met 1,2-diaminocyclohexaan ("DACH") en een oxalaatgroep. Oxaliplatine is een afzonderlijk enantiomeer, het (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexaan-1,2-diamine-kN, kN'] [ethanedioato(2-)-kO¹, kO²] platina.

Oxaliplatine vertoont een breed spectrum van zowel *in vitro* cytotoxiciteit als *in vivo* antitumor-activiteit in een scala van tumormodellen, waaronder humane colorectaalcarcinoommodellen. Oxaliplatine vertoont ook *in vitro* en *in vivo* activiteit in diverse cisplatine-resistente modellen.

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

- In frontline-behandeling werden in de vergelijkende fase III-studie met 2 armen (EFC2962) 420 patiënten gerandomiseerd ofwel naar 5-FU/FA alleen (LV5FU2, N = 210) ofwel naar oxaliplatine in combinatie met 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 210).
- Bij vooraf behandelde patiënten werden in de vergelijkende studie met 3 armen (EFC4584) 821 patiënten, refractair voor de combinatie irinotecan (CPT-11) + 5-FU/FA, gerandomiseerd ofwel naar 5-FU/FA alleen (LV5FU2, N = 275), ofwel naar oxaliplatine in monotherapie (N = 275), ofwel naar oxaliplatine in combinatie met 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 271).
- Ten slotte werden in de ongecontroleerde fase II-studie (EFC2964) patiënten, refractair voor 5-FU/FA alleen, geïncludeerd die werden behandeld met oxaliplatine in combinatie met 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 57).

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

Responsratio in FOLFOX4 versus LV5FU2

Responsratio % (95 % BI) Onafhankelijke radiologische beoordeling ITT-analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine monotherapie
Frontline-behandeling EFC2962	22 (16-27)	49 (42-56)	N.v.t.*
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 CPT-11 + 5-FU/FA) Responsbeoordeling elke 6 weken	P-waarde < 0,0001		
Vooraf behandelde patiënten EFC2964 (refractair voor 5-FU/FA) Responsbeoordeling elke 12 weken	N.v.t.*	23 (13-36)	N.v.t.*

*N.v.t.: Niet van toepassing.

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

Mediaan PFS/TTP, maanden (95 % BI) Onafhankelijke radiologische beoordeling ITT-analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine monotherapie
Frontline-behandeling EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	N.v.t.*
	Log-rank P-waarde = 0,0003		
Vooraf behandelde patiënten EFC4584 (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)	N.v.t.*	5,1 (3,1-5,7)	N.v.t.*

*N.v.t.: Niet van toepassing.

Mediaan Overall Survival (OS) in FOLFOX4 versus LV5FU2

Mediaan OS, maanden (95 % BI) ITT-analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine monotherapie
Frontline-behandeling EFC2962 (PFS)	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	N.v.t.*
	Log-rank P-waarde = 0,12		
Vooraf behandelde patiënten EFC4584 (refractair voor CPT-11 + 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)	N.v.t.*	10,8 (9,3-12,8)	N.v.t.*

*N.v.t.: Niet van toepassing.

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

Bij 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 uitkomsten van kwaliteit van leven waren echter over het algemeen beter in de controlegroep voor wat betreft algemene gezondheidstoestand en pijn, en slechter in de arm met oxaliplatine voor wat betreft misselijkheid en braken. Bij adjuvante behandeling werden in de vergelijkende fase III MOSAIC studie (EFC3313) 2.246 patiënten (899 stadium II/Dukes B2 en 1.347 stadium III/Dukes C) na volledige resectie van de primaire tumor van het coloncarcinoom gerandomiseerd naar ofwel 5FU/FA alleen (LV5FU2, N = 1123, B2/C = 448/675) ofwel naar de combinatie van oxaliplatine en 5FU/FA (FOLFOX4, N = 1123, B2/C = 451/672).

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

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

Aan het eind van een 2 uur durend infuus is 15 % van het toegediende platina aanwezig in de systemische circulatie en de overige 85 % is snel gedistribueerd naar de weefsels of uitgescheiden in de urine. De irreversibele binding aan rode 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 over 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 intact geneesmiddel meer aantoonbaar. In de systemische circulatie zijn diverse cytotoxische biotransformatieproducten aangetoond, waaronder de monochloro-, dichloro- en diaquo-DACH platinasoorten, samen met een aantal inactieve conjugaten op latere tijdstippen.

Eliminatie

Platina wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden, waarbij de klaring voornamelijk 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.

Speciale patiëntengroepen

Verminderde nierfunctie

Het effect van nierinsufficiëntie op het werkingsmechanisme van oxaliplatine is onderzocht bij patiënten met verschillende maten van nierinsufficiëntie. Oxaliplatine werd in een dosis van 85 mg/m² toegediend aan de controlegroep met een normale nierfunctie (creatinineklaring > 80 ml/min, n = 12) en aan patiënten met lichte (creatinineklaring = 50 tot 80 ml/min, n=13) en matige (creatinineklaring = 30 tot 49 ml/min, n = 11) nierinsufficiëntie, en in een dosis van 65 mg/m² aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 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 V_{ss} minder naarmate de ernst van de nierinsufficiëntie toenam, met name in de (kleine) groep patiënten met ernstige nierinsufficiëntie: puntschatting (90 % BI) 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 licht, matig en ernstig nierfalen.

De eliminatie van oxaliplatine vertoont een significante correlatie 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 V_{ss} respectievelijk 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) en 0,27 (0,20, 0,36) bij patiënten met respectievelijk licht, matig en ernstig nierfalen. 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, 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 een toegenomen mate van nierinsufficiëntie, met name in de groep met ernstige nierinsufficiëntie. Ondanks het kleine aantal patiënten met ernstig nierfalen zijn deze gegevens van belang voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Hier 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 nieren, de testes, het zenuwstelsel en het hart. De doelorgaan-toxiciteiten waargenomen bij dieren komen overeen met die welke het gevolg zijn van andere platinaverbindingen en DNA-beschadigende, cytotoxische geneesmiddelen die gebruikt worden in de behandeling van kanker bij de mens, met uitzondering van de effecten op het hart. Effecten op het hart werden alleen gezien bij de hond en omvatten elektrofysiologische verstoringen met dodelijk ventrikelfibrilleren. Cardiotoxiciteit wordt beschouwd als specifiek voor de hond, niet alleen omdat het alleen bij de hond werd waargenomen, 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 zoogdierstudies was oxaliplatine mutageen en clastogeen, en veroorzaakte het embryo-foetale toxiciteit bij de rat. Oxaliplatine is waarschijnlijk carcinogeen, hoewel er geen carcinogeniteitsstudies zijn verricht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit verdunde geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen in dezelfde infuuszak of infuuslijn. Oxaliplatine kan samen met folinezuur worden toegediend via een Y-lijn, volgens de instructies voor gebruik in rubriek 6.6.

- NIET mengen met alkalische geneesmiddelen of oplossingen, in het bijzonder 5-fluorouracil, folinezuurpreparaten die trometamol als hulpstof bevatten en trometamolzouten van andere geneesmiddelen. Alkalische geneesmiddelen of oplossingen zullen de stabiliteit van oxaliplatine negatief beïnvloeden (zie rubriek 6.6).
- Oxaliplatine NIET verdunnen met een zoutoplossing of andere oplossingen die chloorionen bevatten (waaronder calcium-, kalium- of natriumchloride).
- NIET mengen met andere geneesmiddelen in dezelfde infuuszak of infuuslijn (zie rubriek 6.6 voor instructies voor gelijktijdige toediening met folinezuur).
- GEEN injectiebehouders gebruiken die aluminium bevatten.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na verdunning in 50 mg/ml (5 %) glucoseoplossing is de chemische en fysische stabiliteit aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C en 4 dagen bij 2-8 °C in concentraties tussen 0,2 mg/ml en 2 mg/ml.

Uit microbiologisch oogpunt moet het verdunde product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet

onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2-8 °C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvond.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze type I glazen injectieflacon met 10 ml, 20 ml of 40 ml oplossing, verzegeld met broombutylrubberen stop en aluminium flip-off verzegeling. De injectieflacons zijn verpakt in kartonnen dozen.

Verpakkingsgrootten: 1 injectieflacon met 10 ml, 20 ml of 40 ml

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Instructies voor het hanteren

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

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

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

Met excreta en braaksel dient zorgvuldig te worden omgegaan.

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

Een kapotte verpakking moet met dezelfde voorzichtigheid behandeld worden en dient beschouwd te worden als verontreinigd afval. Verontreinigd afval moet verbrand worden in harde afvalbakken met de juiste etiketten (zie paragraaf 'Verwijdering' hieronder).

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

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

Speciale voorzorgen bij de toediening

- GEEN injectiebehouders gebruiken die aluminium bevatten.
- NIET onverdund toedienen.
- Uitsluitend verdunnen met 50 mg/ml (5 %) glucoseoplossing voor infusie. Voor infusie NIET verdunnen met natriumchloride of chloride-bevattende oplossingen.
- NIET mengen met andere geneesmiddelen in dezelfde infuuszak of tegelijk toedienen via dezelfde infuuslijn.
- NIET mengen met alkalische geneesmiddelen of oplossingen, in het bijzonder 5-fluorouracil, folinezuurpreparaten die trometamol als hulpstof bevatten en trometamolzouten van andere geneesmiddelen. Alkalische geneesmiddelen of oplossingen zullen de stabiliteit van oxaliplatine negatief beïnvloeden.

Instructies voor gebruik met folinezuur (zoals calciumfolinaat of dinatriumfolinaat)

Oxaliplatine 85 mg/m² intraveneuze infusie in 250 tot 500 ml 50 mg/ml (5 %) glucoseoplossing wordt tegelijk met folinezuur intraveneuze infusie in een 50 mg/ml (5 %) glucoseoplossing toegediend gedurende 2 tot 6 uur via een Y-lijn die vlak voor de plaats van infusie wordt geplaatst. Deze twee geneesmiddelen mogen niet in dezelfde infuuszak gecombineerd worden. Folinezuur mag geen trometamol als hulpstof bevatten, en mag alleen verdund worden met isotone 50 mg/ml (5 %) glucoseoplossing, nooit met alkalische oplossingen of natriumchloride of chloridebevattende oplossingen.

Instructies voor gebruik met 5-fluorouracil

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

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

Zie de betreffende samenvatting van de productkenmerken van de fabrikant voor aanvullende informatie over geneesmiddelen in combinatie met oxaliplatine.

Concentraat voor oplossing voor infusie

Controleer het geneesmiddel visueel voorafgaand aan het gebruik. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Ongebruikt concentraat moet worden weggegooid (zie paragraaf 'Verwijdering' hieronder).

Verdunning voor intraveneuze infusie

Onttrek de gewenste hoeveelheid concentraat aan de injectieflacon(s) en verdun vervolgens met 250 tot 500 ml van een 50 mg/ml (5 %) glucoseoplossing om een concentratie oxaliplatine te verkrijgen tussen 0,2 mg/ml en 0,7 mg/ml. De fysisch-chemische stabiliteit van oxaliplatine is aangetoond tussen 0,2 mg/ml en 2,0 mg/ml.

NOOIT natriumchloride of chloridehoudende oplossingen gebruiken voor verdunning.

Voor de bewaartijden en -condities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

Toedienen door middel van een intraveneus infuus.

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

Controleer de infusie visueel voorafgaand aan het gebruik. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt. Ongebruikte oplossing moet worden weggegooid (zie paragraaf

'Verwijdering' hieronder).

Infuus

Voor de toediening van oxaliplatine is geen prehydratie vereist.

Oxaliplatine wordt verdund in 250 tot 500 ml van een 50 mg/ml (5 %) glucoseoplossing om een concentratie te verkrijgen die niet lager is dan 0,2 mg/ml, moet hetzij via een perifere ader, hetzij via een centraal veneuze lijn gedurende 2-6 uur per infuus toegediend worden.

Als oxaliplatine met 5-fluorouracil wordt toegediend, moet de infusie van oxaliplatine voorafgaan aan de toediening van 5-fluorouracil.

Verwijdering

Restanten van het geneesmiddel en alle materialen die gebruikt zijn voor verdunning en toediening moeten worden vernietigd in overeenstemming met de standaardprocedures 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

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Letland

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

Oxaliplatin Kalceks 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie (10 ml): BE662338

Oxaliplatin Kalceks 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie (20 ml): BE662339

Oxaliplatin Kalceks 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie (40 ml): BE662340

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11/03/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 03/2025

Datum van de goedkeuring van de tekst: 04/2025