

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oxaliplatine Accord 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 5 mg oxaliplatine.

10 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 50 mg oxaliplatine.

20 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg oxaliplatine.

40 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 200 mg oxaliplatine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze vloeistof, vrij van zichtbare deeltjes, een pH binnen het bereik van 3,5 en 6,5 en 125 m Osm/l. tot 175 m Osm/l. osmolariteit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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 (zie rubriek 6.6 voor gedetailleerde informatie).

Dosering

ALLEEN 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 oxaliplatine in de behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom bedraagt 85 mg/m² intraveneus, elke 2 weken te herhalen tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.

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

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

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

Oxaliplatine werd voornamelijk gebruikt in combinatie met een continue infusie van 5-fluorouracil. In het tweewekelijkse behandelingschema werd een combinatie van bolus en continue infusie van 5-fluorouracil gebruikt.

Speciale patiëntengroepen

- Verminderde nierfunctie:

Oxaliplatine mag niet worden toegediend aan 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 (zie rubriek 4.4 en 5.2).

- Verminderde leverfunctie:

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

- Ouderen:

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

- Pediatriche patiënten:

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

Wijze van toediening

Oxaliplatine-concentraat voor oplossing voor infusie wordt per intraveneus infuus toegediend.

De toediening van oxaliplatine concentraat voor oplossing voor infusie vereist geen hyperhydratie.

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

In geval van extravasatie moet de toediening onmiddellijk gestaakt worden.

Instructies voor gebruik

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

4.3 Contra-indicaties

Oxaliplatine is gecontraïndiceerd bij patiënten die:

- overgevoelig zijn voor oxaliplatine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- borstvoeding geven
- een beenmergdepressie hebben bij aanvang van de eerste kuur, gedefinieerd als uitgangswaarden voor neutrofiële granulocyten $< 2 \times 10^9/l$ en/of trombocyten $< 100 \times 10^9/l$.
- een perifere sensitieve neuropathie met functieverlies hebben bij aanvang van de eerste kuur.
- ernstige nierinsufficiëntie hebben (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) (zie rubriek 5.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oxaliplatine-concentraat voor oplossing voor infusie mag alleen gebruikt worden op gespecialiseerde oncologieafdelingen en dient te worden toegediend onder toezicht van een ervaren oncoloog.

Nierinsufficiëntie

Patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie moeten nauwlettend worden gecontroleerd op bijwerkingen en de dosis dient op geleide van de toxiciteit aangepast te worden (zie rubriek 5.2).

Overgevoeligheidsreacties

Patiënten met een allergische reactie op andere platinabevattende middelen in de voorgeschiedenis dienen nauwlettend opgevolgd te worden. In geval van anafylactoïde reacties dient de infusie onmiddellijk te worden onderbroken en dient een passende symptomatische behandeling opgestart te worden. Het opnieuw starten van de therapie met oxaliplatine wordt gecontraïndiceerd. Er werden kruisreacties, soms fataal, gemeld bij alle platinaverbindingen.

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

Neurologische symptomen

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

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

Perifere neuropathie

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

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

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

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, uitdroging en hematologische veranderingen

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

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

Er zijn gevallen van intestinale ischemie gemeld, waaronder sommige met fatale afloop, bij behandeling met oxaliplatine. In geval van intestinale ischemie moet de behandeling met oxaliplatine worden onderbroken en passende maatregelen worden genomen. (zie rubriek 4.8).

Indien zich hematologische toxiciteit voordoet (neutrofiële granulocyten $< 1,5 \times 10^9/l$ of trombocyten $< 50 \times 10^9/l$) dient de toediening van de volgende cyclus uitgesteld te worden tot de hematologische parameters tot acceptabele waarden zijn teruggekeerd. Voor de start van de therapie en voor elke volgende cyclus dient een volledig bloedbeeld bepaald te worden. Myelosuppressieve effecten kunnen additief zijn aan die van gelijktijdige chemotherapie. 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 gerapporteerd, inclusief met fatale afloop (zie rubriek 4.8). Als een van deze bijwerkingen optreedt, moet de behandeling met oxaliplatine worden stopgezet.

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

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

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

Wanneer zich graad 4 diarree, graad 3-4 neutropenie (neutrofiële granulocyten $< 1 \times 10^9/l$), febriele neutropenie (koorts van onbekende oorsprong zonder klinisch of microbiologisch gedocumenteerde infectie met een absoluut aantal neutrofielen $< 1,0 \times 10^9/l$, met een temperatuur $> 38,3^\circ\text{C}$ of een aanhoudende temperatuur $> 38^\circ\text{C}$ gedurende meer dan één uur), of graad 3-4 trombocytopenie (trombocyten $< 50 \times 10^9/l$) voordoet, 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).

Bloedaandoeningen

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

Diffuse intravasale stolling (DIS), ook met dodelijke afloop, is gemeld bij behandeling met oxaliplatine. Als DIS zich voordoet, dient de behandeling met oxaliplatine te worden gestaakt en dient er een passende behandeling te worden ingesteld (zie rubriek 4.8). Patiënten met aandoeningen die een verhoogd risico geven op DIC, zoals infecties, sepsis, enz. dienen gemonitord te worden.

QT-verlenging

QT-verlenging kan leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire ritmestoornissen zoals torsade de pointes, wat dodelijk kan zijn (zie rubriek 4.8). Het QT-interval dient nauwgezet en regelmatig te worden gecontroleerd voor en na toediening van oxaliplatine. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van of aanleg voor QT-verlenging, bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en bij patiënten met elektrolytstoornissen zoals hypokaliëmie, hypocalciëmie of hypomagnesiëmie. In geval van QT-verlenging dient de behandeling met oxaliplatine te worden gestaakt.

Rabdomyolyse

Rabdomyolyse is gemeld bij patiënten die werden behandeld met oxaliplatine, ook met dodelijke afloop. In geval van spierpijn of zwelling, in combinatie met zwakte, koorts of donkere urine, dient de behandeling met oxaliplatine te worden gestaakt. Indien de diagnose van rabdomyolyse wordt bevestigd, dienen passende maatregelen te worden genomen. Voorzichtigheid is geboden indien geneesmiddelen die gepaard kunnen gaan met rabdomyolyse, gelijktijdig worden toegediend met oxaliplatine (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Gastro-intestinale ulcera/ Gastro-intestinale bloedingen en perforaties

De behandeling met oxaliplatine kan gastro-intestinale ulcera en potentiële complicaties veroorzaken, waaronder gastro-intestinale bloedingen en perforaties, die fataal kunnen zijn. In het geval van gastro-intestinale ulcera dient de behandeling met oxaliplatine onderbroken te worden gestaakt en moeten passende maatregelen genomen worden. (zie rubriek 4.8)

Leverfunctie

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.

Immunosuppressieve effecten/hogere vatbaarheid voor infecties

De toediening van levende of verzwakte vaccins aan patiënten die door chemotherapeutica immuno-incompetent zijn geworden, kan resulteren in 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.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vanwege de mogelijke genotoxische effecten van oxaliplatine moeten passende anticonceptiemaatregelen worden genomen tijdens en na het staken van de behandeling.

Gezien de lange eliminatieduur van het product (zie rubriek 5.2) wordt uit voorzorg aanbevolen om de anticonceptie voort te zetten gedurende 15 maanden na het stoppen van de behandeling bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd en gedurende 12 maanden na het stoppen van de behandeling bij mannen (zie rubriek 4.6).

Vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen

Mannen moeten voorafgaand aan de behandeling advies krijgen over het behoud van sperma, omdat oxaliplatine onvruchtbaarheid kan veroorzaken, wat onomkeerbaar kan zijn. (zie rubriek 4.6).

Andere waarschuwingen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Voorzichtigheid is geboden wanneer de oxaliplatine gelijktijdig wordt toegediend met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval kunnen verlengen. In geval van combinaties met dergelijke geneesmiddelen dient het QT-interval nauwlettend te worden gemonitord (zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid is geboden wanneer oxaliplatine gelijktijdig wordt toegediend met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze gepaard kunnen gaan 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

Anticonceptie bij mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vanwege de potentiële genotoxische effecten van oxaliplatine moeten geschikte anticonceptiemaatregelen worden genomen tijdens en na het staken van de behandeling.

Gezien de lange eliminatieduur van het product (zie rubriek 5.2) wordt uit voorzorg aanbevolen om de anticonceptie voort te zetten gedurende 15 maanden na het stoppen van de behandeling bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd en gedurende 12 maanden na het stoppen van de behandeling bij mannen.

Zwangerschap

Tot op heden is er geen informatie beschikbaar betreffende de veiligheid van gebruik van oxaliplatine bij zwangere vrouwen (zie rubriek 5.3). In dierstudies is reproductietoxiciteit waargenomen. Oxaliplatine wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

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

Borstvoeding

Uitscheiding in moedermelk werd niet onderzocht. Het geven van borstvoeding is gecontra-indiceerd tijdens de behandeling met oxaliplatine.

Vruchtbaarheid

Oxaliplatine kan van invloed zijn op de vruchtbaarheid (zie rubriek 4.4). Na behandeling met oxaliplatine wordt patiënten die een zwangerschap plannen geadviseerd om genetisch advies in te winnen. Mannelijke patiënten dienen voor het begin van de behandeling geïnformeerd te worden over de mogelijkheid van het opslaan van sperma aangezien oxaliplatine mogelijk onomkeerbare infertiliteit kan veroorzaken (zie rubriek 4.4).

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

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

Afwijkingen van het gezichtsvermogen, in het bijzonder voorbijgaand gezichtsverlies (reversibel na staken van de behandeling) kan effect hebben op het vermogen van de patiënt een voertuig te besturen of machines te bedienen. Derhalve moeten patiënten worden gewaarschuwd over het potentiële effect van deze bijwerking op het vermogen een voertuig te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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 1108 patiënten waren geïnccludeerd in de oxaliplatine + 5FU/FA behandelingsarmen) en uit post-marketing ervaring.

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

Verdere details worden gegeven onder de tabel.

MedDRA Systeem/orgaan- klassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Onderzoeken	<ul style="list-style-type: none"> - Verhoging van leverenzymen - Verhoging van alkalische fosfatase in het bloed - Verhoging van bilirubine in het bloed - Verhoging van lactaat dehydrogenase in het bloed - Gewichtstoename (bij adjuvante behandeling) 	<ul style="list-style-type: none"> - Verhoging van creatinine in het bloed - Gewichtsafname (bij behandeling van metastase) 				
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen*	<ul style="list-style-type: none"> - Anemie - Neutropenie - Trombocytopenie - Leukopenie - Lymfopenie 	-Febriële neutropenie+		<ul style="list-style-type: none"> - Immuno-allergische trombocytopenie - Hemolytische anemie*** - Diffuse intravasale stolling (DIS), waaronder fatale gevallen (zie rubriek 4.4) 		<ul style="list-style-type: none"> - Hemolytisch uremisch syndroom - Auto-immune pancytopenie - Pancytopenie - Secundaire leukemie
Zenuwstelsel-aandoeningen*	<ul style="list-style-type: none"> - Perifere sensorische neuropathie - Sensorische stoornis - Dysgeusie - Hoofdpijn 	<ul style="list-style-type: none"> - Duizeligheid - Motorische neuritis - Meningisme 		<ul style="list-style-type: none"> - Dysartrie - Reversibele Posterieure Leuko-encefalopathie Syndroom (RPLS, of 		<ul style="list-style-type: none"> - Convulsie - Ischemische of hemorrhagische cerebro-vasculaire stoornis

				PRES) (zie rubriek 4.4)		
Oog-aandoeningen		- Conjunctivitis - Visusstoornis		- Voorbijgaande vermindering van de visusscherpte - Verstoring van het gezichtsveld - Optische neuritis - Voorbijgaand zichtverlies, omkeerbaar volgend op beëindiging therapie		
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen			- Ototoxiciteit	- Doofheid		
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	- Dyspnoe - Hoesten - Epistaxis	- Hikken - Longembolie		- Interstitiële longaandoening - Longfibrose **		- Laryngospasme - Pneumonie en bronchopneumonie, waaronder fatale gevallen
Maagdarm- stelsel- aandoeningen*	- Nausea - Diarree - Braken - Stomatitis /Mucositis - Buikpijn - Obstipatie	- Dyspepsie -Gastro oesofagale reflux - Gastrointestinale bloeding - Rectum bloeding	- Ileus - Darmobstructie	- Colitis inclusief Clostridium difficile diarree - Pancreatitis		- Intestinale ischemie, waaronder fatale gevallen (zie rubriek 4.4) -Gastro- intestinale ulcus en

						perforatie, wat fataal kan zijn (zie rubriek 4.4) - Oesofagitis	
Lever- en gal-aandoeningen						- Sinusoïdaal obstructiesyndroom van de lever (ook bekend als veno-occlusieve ziekte van de lever, of pathologische tekenen van deze leverafwijking, inclusief peliosis hepatitis, nodulaire regeneratieve hyperplasie of perisinusoidale fibrose. -portale hypertensie en/of toename van transaminases.	Focale nodulaire hyperplasie
Nier- en urineweg-aandoeningen		-Hematurie - Dysurie - Abnormale mictiefrequentie				-Acute tubulaire necrose, acute interstitiële nefritis en acuut nierfalen	

Huid- en onderhuid-aandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> - Huidaandoening - Haaruitval 	<ul style="list-style-type: none"> - Huidexfoliatie (bijv. Handvoetsyndroom) - Erythemateuze uitslag - Uitslag - Hyperhidrose - Nagelaandoening 				<ul style="list-style-type: none"> - Overgevoeligheidsvasculitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> - Rugpijn 	<ul style="list-style-type: none"> - Artralgie - Botpijn 				<ul style="list-style-type: none"> - Rhabdomyolyse, waaronder fatale gevallen (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<ul style="list-style-type: none"> - Anorexia - Hyperglykemie - Hypokaliëmie - Hybernatriëmie 	<ul style="list-style-type: none"> - Dehydratie - Hypocalciëmie 	<ul style="list-style-type: none"> - Metabole acidose 			
Infecties en parasitaire aandoeningen*	<ul style="list-style-type: none"> - Infectie 	<ul style="list-style-type: none"> - Rinitis - Infectie van de bovenste luchtwegen - Neutropene sepsis\pm 	<ul style="list-style-type: none"> Sepsis$+$ 			<ul style="list-style-type: none"> - Septische shock, waaronder fatale gevallen
Hartaandoeningen						<ul style="list-style-type: none"> - QT-verlenging, wat kan leiden tot ventriculaire aritmieën waaronder Torsade de Pointes, wat fataal kan zijn (zie

						rubriek 4.4) -Acuut coronair syndroom, waaronder myocardinfarct en coronair arteriospasme en angina pectoris bij patiënten die worden behandeld met oxaliplatine in combinatie met 5-FU en bevacizumab
Bloedvataandoeningen		- Hemorragie - Plotselinge roodheid van de huid - Diepe veneuze trombose - Hypertensie				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	- Vermoeidheid - Koorts+++ - Asthenie - Pijn - Reactie op de plaats van injectie++++					
Imuunsysteem-aandoeningen*	- Allergie/Allergische reactie++					
Psychische stoornissen		- Depressie - Slapeloosheid	- Nervositeit			
Letsels, intoxicaties en		-Vallen				

verrichtings- complicaties						
---------------------------------------	--	--	--	--	--	--

* 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, waaronder sommige met fatale afloop.

++ Zeer vaak voorkomende allergieën/allergische reacties, die zich vooral tijdens de infusie voordoen, soms fataal. Vaak voorkomende allergische reacties waaronder huiduitslag, met name urticaria. conjunctivitis en rinitis.

Vaak voorkomende anafylactische of anafylactoïde reacties, waaronder bronchospasme, angio-oedeem, hypotensie, pijn op de borst en anafylactische shock. Vertraagde overgevoeligheid is gemeld met oxaliplatine uren of zelfs dagen na infusie.

+++ Zeer vaak voorkomende koorts, trillingen (tremors), hetzij als gevolg van een infectie (met of zonder febrile neutropenie), hetzij mogelijk als gevolg van een immunologisch mechanisme.

++++ Reactie op de plaats van de injectie zoals lokale pijn, roodheid, zwelling en trombose zijn gemeld.

Extravasatie kan resulteren in lokale pijn en ontsteking die ernstig kan zijn en kan leiden tot complicaties zoals necrose, in het bijzonder wanneer oxaliplatine wordt toegediend via een perifere vene (zie rubriek 4.4).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloed- en lymfestelstelaandoeningen

Incidentie per patiënt (%), volgens graad

Oxaliplatine en 5 FU/FA 85 mg/m² Elke twee weken	Bij behandeling van metastase			Bij adjuvante behandeling		
	Alle graden	Gr 3	Gr 4	Alle graden	Gr 3	Gr 4
Anemie	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropenie	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocytopenie	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Febriële 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 2 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 allergische reacties per patient (%), volgens graad

Oxaliplatine en 5-FU/FA 85 mg/m ² Elke twee weken	Bij behandeling van metastase			Bij adjuvante behandeling		
	Alle graden	Gr 3	Gr 4	Alle graden	Gr 3	Gr 4
Allergische reacties/allergie	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Zenuwstelselaandoeningen:

De dosisbeperkende 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 samengaan met krampen, veelal uitgelokt door koude. Deze symptomen komen voor bij 95% van de behandelde patiënten. De duur van de symptomen, die gewoonlijk tussen de behandelingen door afnemen, neemt toe bij het toenemen van het aantal behandelingen.

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

Dergelijk functieverlies, waaronder het 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 behandelingscycli) en 20% bij een cumulatieve dosis van 1020 mg/m² (12 behandelingscycli).

In de meeste gevallen verbeteren of herstellen de neurologische symptomen volledig na het staken van de behandeling. Bij adjuvant gebruik voor coloncarcinoom had 6 maanden na het stoppen van de behandeling 87% van de patiënten geen of milde symptomen. Na tot 3 jaar follow-up vertoonde ongeveer 3% van de patiënten hetzij voortdurende gelokaliseerde paresthesieën van matige intensiteit (2,3%) hetzij paresthesieën welke functionele activiteiten kunnen hinderen (0,5%).

Acute neurosensorische effecten (zie rubriek 5.3) zijn gemeld. Deze treden op binnen enkele uren na de toediening en komen meestal voor bij blootstelling aan koude. Normaal gesproken manifesteren de effecten zich als voorbijgaande paresthesie, dysesthesieën en hypo-esthesie. Acut syndroom van laryngofaryngeale dysesthesie komt voor bij 1% tot 2% van de patiënten en wordt gekenmerkt door subjectieve gevoelens voor dysfagie en dyspnoe/gevoel van verstikking, zonder objectief bewijs voor ademhalingsmoeilijkheden (geen cyanose of hypoxie) of laryngospasme of

bronchospasme (geen stridor of piepende ademhaling, “wheezing”). Antihistaminica en bronchodilatoren zijn weliswaar toegediend bij deze gevallen, doch het syndroom is snel reversibel, zelfs bij uitblijven van behandeling. De incidentie van dit syndroom kan verminderd worden door de duur van de infusie te verlengen (zie rubriek 4.4). Incidenteel zijn symptomen waargenomen zoals spasmen van de kaak / spierspasmen / spierkrampen - onwillekeurige spierbewegingen / myoclonie, afwijkende coördinatie / abnormale gang / ataxie / evenwichtstoornissen, keel- of borstverkramping / druk / ongemak / pijn. Daarnaast kunnen hersenzenuwstoornissen gelinkt aan bovenstaande bijwerkingen voorkomen, gezamenlijk of als op zichzelf staande gebeurtenis, zoals ptosis, diplopie, afonie / dysfonie / heesheid, alsmede stembandverlamming, afwijkend gevoel van de tong of dysartrie, alsmede 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 behandeling met oxaliplatine. Geïsoleerde gevallen van neuritis optica zijn gemeld.

Maagdarmstelselaandoeningen

Incidentie per patient (%), volgens graad

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

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

Dehydratie, paralytische ileus, intestinale obstructie, hypokaliëmie, metabole acidose en nierinsufficiëntie kunnen veroorzaakt worden door ernstige diarree/braken, vooral wanneer oxaliplatine gecombineerd wordt met 5 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 via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN \$

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antineoplastische middelen, platinaverbindingen.

ATC-code: L01XA03

Werkingsmechanisme

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

Oxaliplatine is een enkele enantiomeer, (*SP*-4-2)-[(1*R*,2*R*)-Cyclohexaan-1,2-diamine-*kN*, *kN'*] [ethanedioato(2-)-*kO*¹, *kO*²] platina.

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

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

- In frontline behandeling werden in de vergelijkende fase III studie (EFC2962) met 2 armen 420 patiënten gerandomiseerd ofwel naar 5-fluorouracil/folinezuur alleen (LV5FU2, N = 210) ofwel naar oxaliplatine in combinatie met 5-fluorouracil/folinezuur (FOLFOX4, N = 210).
- Bij vooraf behandelde patiënten werden in de vergelijkende studie (EFC4584) met 3 armen 821 patiënten, refractair voor de combinatie irinotecan (CPT-11) + 5-fluorouracil/folinezuur, gerandomiseerd ofwel naar 5-fluorouracil/folinezuur alleen

(LV5FU2, N = 275), ofwel naar oxaliplatine in monotherapie (N = 275), ofwel naar oxaliplatine in combinatie met 5-fluorouracil/folinezuur (FOLFOX4, N = 271).

– Ten slotte werden in de ongecontroleerde fase II studie (EFC2964) patiënten, refractair voor 5-fluorouracil/folinezuur alleen, geïncludeerd die werden behandeld met oxaliplatine in combinatie met 5-fluorouracil/folinezuur (FOLFOX4, N = 57).

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

Responsratio in FOLFOX4 versus LV5FU2

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 (refractair voor CPT-11 + 5FU/FA)	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
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	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	N.V.T.*
EFC2962 (PFS)	Log-rank P waarde = 0,0003		
Vooraf behandelde patiënten	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
EFC4584 (TTP) (refractair voor CPT-11 + 5FU/FA)	Log-rank P waarde < 0,0001		
Vooraf behandelde patiënten	N.V.T.*	5,1 (3,1-5,7)	N.V.T.*
EFC2964 (refractair voor 5-FU/FA)			

*N.V.T. = Niet van toepassing

Mediaan Overall Survival (OS) FOLFOX4 versus LV5FU2

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

Vooraf behandelde patiënten	N.V.T.*	10,8 (9,3-12,8)	N.V.T.*
EFC2964 (refractair voor 5-FU/FA)			

*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-fluorouracil/folinezuur ervoeren een groter aantal een significante verbetering van de aan de ziekte gerelateerde symptomen dan de patiënten behandeld met 5-fluorouracil/folinezuur alleen (27,7% versus 14,6% $p < 0,0033$).

In de niet vooraf behandelde patiënten (EFC2962) werd er geen statistisch significant verschil tussen de twee behandelingsgroepen gevonden voor wat betreft de aspecten van de kwaliteit van leven. De uitkomsten van kwaliteit van leven waren echter over het algemeen beter in de controlegroep voor wat betreft algemene gezondheidstoestand en pijn, en slechter in de arm met oxaliplatine voor wat betreft misselijkheid en braken. Bij adjuvante behandeling werden in de vergelijkende MOSAIC fase III studie (EFC3313) 2246 patiënten (899 stadium II/Duke's B2 en 1347 stadium III/Duke's C) na volledige resectie van de primaire tumor van het coloncarcinoom gerandomiseerd naar ofwel 5FU/FA alleen (LV5FU2, N = 1123 (B2/C) = 448/675) ofwel naar de combinatie van oxaliplatine en 5FU/FA (FOLFOX4, N = 1123 (B2/C) = 451/672).

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

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

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

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

EFC 3313 3-jaar ziektevrije overleving (ITT-analyse)* volgens het ziektestadium.

Patiënt stadium	Stage II (Duke's B2)		Stage III (Duke's C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Treatment arm	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4

Percentage 3-jaar ziektevrije overleving (95 % BI)	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 % BI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Log-rank test	P=0,151		P=0,002	

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

Overall survival (ITT-analyse):

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

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

Pediatrische patiënten

Oxaliplatine in monotherapie is geëvalueerd bij kinderen in 2 fase I (69 patiënten) en 2 fase II (166 patiënten) studies. Een totaal van 235 kinderen (leeftijd van 7 maanden tot 22 jaar) met solide tumoren werden behandeld. De doeltreffendheid van de oxaliplatine in monotherapie bij kinderen kon niet worden vastgesteld. De kweek in beide fase II studies werd stopgezet wegens het gebrek aan tumorrespons.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

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

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

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

85 mg/ m²								
Gemiddeld	0.814	4.19	4.68	0.43	16.8	391	440	17.4
SD	0.193	0.647	1.40	0.35	5.74	406	199	6.35
130 mg/ m²								
Gemiddeld	1.21	8.20	11.9	0.28	16.3	273	582	10.1
SD	0.10	2.40	4.60	0.06	2.90	19.0	261	3.07

De gemiddelde waarden van de AUC_{0-48} , 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 bepaald in cyclus 1.

C_{max} , AUC , AUC_{0-48} , V_{ss} en CL werden berekend middels non-compartmentale analyse. $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, en $t_{1/2\gamma}$, werden berekend middels compartimentale analyse (cycli 1-3 tezamen).

Aan het einde van een 2 uur durend infuus is 15% van het toegediende platina aanwezig in de systemische circulatie en de overige 85% is snel gedistribueerd naar de weefsels of uitgescheiden in de urine. De irreversibele binding aan rode bloedlichaampjes en plasma leidt tot halfwaardetijden in deze matrices die de natuurlijke turnover van rode bloedcellen en serumalbumine benaderen. De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijden in bloed en bloedcellen werden ook geëvalueerd in deze twee onderzoeken (85 mg/m² elke twee weken of 130 mg/m² elke drie weken) en bedroegen respectievelijk 771 uur en 589 tot 1296 uur. Er werd geen accumulatie waargenomen in plasma-ultrafiltraat volgend op 85 mg/m² elke 2 weken of 130 mg/m² elke 3 weken. De steady-state werd in deze matrix bereikt in cyclus 1. De inter- en intra-individuele variabiliteit is in 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 waren aan het eind van een 2 uur durend infuus geen intacte geneesmiddelen meer aantoonbaar. In de systemische circulatie zijn diverse cytotoxische biotransformatieproducten aangetoond, waaronder de monochloro-, dichloro- en diaquo-DACH platinasoorten, samen met een aantal inactieve conjugaten op latere tijdstippen.

Eliminatie

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

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

Speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

Het effect van nierinsufficiëntie op het werkingsmechanisme van oxaliplatine is bestudeerd bij patiënten met verschillende maten 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% BI) van de geschatte gemiddelde ratio's op basis van nierstatus versus normale nierfunctie voor AUC/dosis waren 1,36 (1,08, 1,71), ,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 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 Vss respectievelijk 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) en 0,27 (0,20, 0,36) bij patiënten met respectievelijk 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, 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 nier, de testes, het zenuwstelsel en het hart. De doelorgaan-toxiciteiten waargenomen bij dieren komen overeen met die welke het gevolg zijn van andere platinaverbindingen en DNA-beschadigende, cytotoxische geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van kanker bij

de mens, met uitzondering van de effecten op het hart. Effecten op het hart werden alleen gezien bij de hond en omvatten elektrofysiologische verstoringen met dodelijk ventrikelfibrilleren. Cardiotoxiciteit wordt beschouwd als specifiek voor de hond, niet alleen omdat het alleen bij de hond werd gezien, maar ook omdat de doses die bij de hond letale toxiciteit gaven (150 mg/m²), door de mens goed werd verdragen. Preklinische studies met sensorische neuronen van de rat suggereren dat een interactie met de spanningsgevoelige Na⁺-kanalen een rol kan spelen bij de acute neurosensorische symptomen die in verband worden gebracht met oxaliplatine.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het verdunde geneesmiddel mag niet in dezelfde infusiezak of infuuslijn gemengd worden met andere geneesmiddelen. Onder de instructies vermeld in rubriek 6.6 kan oxaliplatine samen met folinezuur worden toegediend via een Y-lijn.

- NIET MENGEN met alkalische geneesmiddelen of oplossingen, in het bijzonder 5-fluorouracil, folinezuuroplossingen die trometamol als hulpstof bevatten en trometamolzouten van andere actieve bestanddelen. De alkalische geneesmiddelen of oplossingen beïnvloeden de stabiliteit van oxaliplatine nadelig (zie rubriek 6.6).

- Oxaliplatine NIET verdunnen met een zoutoplossing of andere oplossingen die chloorionen bevatten (inclusief calcium-, kalium- of natriumchloriden).

- NIET mengen met andere geneesmiddelen in dezelfde infusiezak of infuuslijn (zie rubriek 6.6 voor instructies met betrekking tot gelijktijdige toediening met folinezuur).

- GEEN injectiebehouders gebruiken die aluminium bevatten.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na verdunning in 5% glucoseoplossing, is de chemische en fysische stabiliteit bij gebruik aangetoond tot een duur van 48 uur bij een temperatuur van +2°C tot +8°C en gedurende 24 uur bij een temperatuur van +25°C.

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

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Flacon in de buitenverpakking bewaren, ter bescherming tegen licht.
Niet in de vriezer bewaren. Zie rubriek 6.3 voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voor 10 ml,
Contraat voor oplossing voor infusie is gevuld in een 15 ml type 1 heldere buisvormige glazen flacon (gesiliconiseerd) met een V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500 R/Frubberen stop van 20 mm, en een aluminium lavendelkleurig flip-off-sluiting van 20 mm

Voor 20 ml,
Contraat voor oplossing voor infusie is gevuld in een 20 ml type 1 heldere buisvormige glazen flacon (gesiliconiseerd) met een V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500 R/F rubberen stop van 20 mm en een aluminium lavendelkleurig flip-off-sluiting van 20 mm

Voor 40 ml,
Contraat voor oplossing voor infusie is gevuld in een 50 ml type 1 heldere buisvormige glazen flacon (gesiliconiseerd) met een V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500 R/F rubberen stop van 20 mm en een aluminium lavendelkleurig flip-off-sluiting van 20 mm

Verpakkingsgrootte: 1 flacon per doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Instructies voor het hanteren

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

De bereiding van de oplossingen voor injectie van cytotoxische middelen moet uitgevoerd worden door opgeleid, gespecialiseerd personeel met kennis van de gebruikte geneesmiddelen, onder omstandigheden die de integriteit van het product garanderen en die de bescherming garanderen van het milieu en in het bijzonder van

het personeel dat met deze geneesmiddelen omgaat, volgens de ziekenhuisrichtlijnen. Er dient hiervoor een speciale ruimte beschikbaar te zijn. Het is verboden in deze ruimte te roken, eten of drinken.

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

Met excreta en braaksel dient zorgvuldig te worden omgegaan.

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

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

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

Speciale voorzorgen bij de toediening

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

Instructie voor gebruik met folinezuur (zoals calciumfolinaat of natriumfolinaat)

Oxaliplatine 85 mg/m² IV infusie in 250 tot 500 ml van 5% glucoseoplossing wordt tegelijkertijd met folinezuur IV infusie in 5% glucoseoplossing toegediend, gedurende 2 tot 6 uur, door middel van een Y-lijn, die onmiddellijk voor de plaats van de infusie aangebracht wordt.

Deze twee geneesmiddelen mogen **niet** in dezelfde infuuszak gecombineerd worden. Folinezuur dient geen trometamol als hulpstof te bevatten en dient alleen verdund te

worden met een isotone 5% glucoseoplossing, maar nooit met alkalineoplossingen of met natriumchloride of met chloride-bevattende oplossingen.

Instructie voor gebruik met 5-fluorouracil

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

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

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

Verdunning voor intraveneuze infusie

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

Toedienen door middel van een intraveneus infuus (I.V.).

Na verdunning in een 5% glucoseoplossing is de chemische en fysische stabiliteit aangetoond gedurende 48 uur bij een temperatuur van +2°C tot +8°C en gedurende 24 uur bij een temperatuur van +25°C.

Microbiologisch gezien dient de verdunning voor infusie onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het infuus niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaarcondities en de omstandigheden voor gebruik onder verantwoordelijkheid van het bereider en zouden normaliter niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij de bereiding van de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities heeft plaatsgevonden.

Concentraat voor oplossing voor infusie:

Voor gebruik visueel inspecteren. Alleen heldere oplossingen zonder neerslag mogen worden gebruikt.

Het geneesmiddel is alleen bestemd voor éénmalig gebruik. Ongebruikte concentraat dient vernietigd te worden. (Zie onderstaand hoofdstuk “afvalverwerking”)

NOOIT natriumchloride of chloride-bevattende oplossingen gebruiken voor verdunning.

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

Infuus

Voor de toediening van oxaliplatine is geen prehydratie vereist.

Oxaliplatine, verdund in 250 tot 500 ml 5% glucoseoplossing om een concentratie van niet minder dan 0,2 mg/ml te verkrijgen, dient of via een perifere vene of via een centraal veneuze lijn gedurende 2-6 uur per infuus toegediend te worden. Als oxaliplatine met 5-fluorouracil wordt gegeven, dient het infuus met oxaliplatine vooraf te gaan aan de toediening van het infuus met 5-fluorouracil.

Afvalverwerking

Zowel de restanten van het medicinale product als ook alle andere materialen die gebruikt zijn voor verdunning en toediening dienen vernietigd te worden volgens de standaardprocedures van het ziekenhuis die van toepassing zijn op cytotoxische agentia en in overeenstemming met de geldende regelgeving met betrekking tot de vernietiging van besmet afval.

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

RVG 103779

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 februari 2010
Datum van hernieuwing van de vergunning: 11 december 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 20 maart 2025.