

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oxaliplatine SUN 5 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml concentraat bevat 5 mg oxaliplatine.

Eén 10 ml flacon concentraat bevat 50 mg oxaliplatine.

Eén 20 ml flacon concentraat bevat 100 mg oxaliplatine.

Eén 40 ml flacon concentraat bevat 200 mg oxaliplatine.

Hulpstof met bekend effect

lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze oplossing zonder deeltjes met een pH tussen 4,00 en 7,00 en een osmolaliteit tussen 125 en 165 mOsm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

ALLEEN 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 bij de behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom bedraagt 85 mg/m² intraveneus, elke 2 weken te herhalen tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit.

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

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

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

Oxaliplatine wordt voornamelijk gebruikt in combinatie met regimes gebaseerd op 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 aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

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

Verminderde leverfunctie

In een fase I studie bij patiënten met diverse gradaties van leverinsufficiëntie bleken frequentie 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 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.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Oxaliplatine wordt per intraveneus infuus toegediend.

De toediening van vereist geen hyperhydratie.

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

Het infuus met oxaliplatine moet altijd voorafgaan aan de toediening met 5-fluorouracil.

Instructies voor gebruik

Oxaliplatine moet verdund worden voor gebruik. Alleen een glucose 5%-oplossing mag worden gebruikt voor verdunning van de oplossing voor infusie. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

In geval van extravasatie moet de toediening onmiddellijk gestaakt worden.

4.3 Contra-indicaties

Oxaliplatine is gecontra-indiceerd bij

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- borstvoeding
- beenmergdepressie bij aanvang van de eerste kuur, gedefinieerd als uitgangswaarden voor neutrofiele granulocyten < 2 x 10⁹/l en/of trombocyten < 100 x 10⁹/l
- perifere sensitieve neuropathie met functieverlies bij aanvang van de eerste kuur
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) (zie rubriek 5.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Nierinsufficiëntie

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

Overgevoeligheidsreacties

Patiënten met een geschiedenis van allergische reactie op platina-bevattende middelen moeten onder controle staan. Bij het optreden van anafylactische reacties dient onmiddellijk de infusie gestaakt te worden en dient een passende symptomatische behandeling ingesteld te worden. Herhaalde toediening van oxaliplatine bij deze patienten 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 acute laryngofaryngeale dysesthesie (zie rubriek 4.8) optreedt 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 (paresthesie, dysesthesie) ontwikkelen, wordt afhankelijk van de duur en de ernst van deze symptomen, de volgende dosisaanpassing van oxaliplatine geadviseerd:

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

Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht van de kans op persisterende symptomen van perifere 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.

Gevalen van darmischemie, ook met dodelijke afloop, zijn gemeld bij behandeling met oxaliplatine. In geval van darmischemie dient de behandeling met oxaliplatine te worden gestaakt 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. Voor de start van de therapie en voor elke volgende cyclus dient een volledig bloedbeeld met leukocytdifferentiatie bepaald te worden. Naast 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 gerapporteerd, inclusief 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 neuropathie 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.

Voor oxaliplatine gecombineerd met 5-fluorouracil (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 $<1,0 \times 10^9/l$), febriele neutropenie (koorts van onbekende oorzaak zonder klinische of microbiologisch gedocumenteerde infectie met het aantal absolute neutrofielen $< 1,0 \times 10^9/L$, een lichaamstemperatuur van $> 38,3^\circ C$ of een aanhoudende temperatuurmeting van $> 38^\circ C$ gedurende langer dan een uur), of graad 3-4 trombocytopenie (trombocyten $<50 \times 10^9/l$) voordoen, dient de dosis van oxaliplatine van 85 naar 65 mg/m^2 (bij behandeling van metastase) of 75 mg/m^2 (bij adjuvante behandeling) verlaagd te worden, naast de benodigde dosisreducties van 5-fluorouracil.

Pulmonaal

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

Bloedstelselaandoeningen

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 dalende hemoglobine met gelijktijdige trombocytopenie, verhoging van serum bilirubine, serum creatinine, bloed ureumstikstof of LDH. Nierfalen zou onomkeerbaar kunnen zijn na het stopzetten van de therapie en dialyse zou nodig kunnen zijn. Er werd diffuse intravasale stolling (DIS), ook met fatale afloop, gemeld bij behandeling met oxaliplatine. Indien DIS zich voordoet, moet de behandeling met oxaliplatine worden stopgezet en moet er een gepaste behandeling worden gegeven (zie rubriek 4.8).

QT-verlenging

QT-verlenging kan leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire ritmestoornissen inclusief torsade de pointes, welke 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, wanneer zij geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, en bij elektrolytverstoringen zoals hypokaliëmie, hypocalciëmie of hypomagnesiëmie. In geval van QT-verlenging moet de behandeling met oxaliplatine worden stopgezet (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Rabdomyolyse

Er werd rabdomyolyse gemeld bij patiënten die met oxaliplatine werden behandeld, ook met fatale afloop. In het geval van spierpijn en zwelling, gepaard met zwakheid, koorts of donkere urine, moet de behandeling met oxaliplatine worden stopgezet. Indien de diagnose van 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 rubrieken 4.5 en 4.8).

Gastro-intestinale ulcera/ Gastro-intestinale bloedingen en -perforatie

Oxaliplatine behandeling kan gastro-intestinale ulcera veroorzaken inclusief mogelijke complicaties welke fataal kunnen zijn, zoals bloeding en -perforatie van gastro-intestinale ulcera. In geval van gastro-intestinale ulcera moet de behandeling met oxaliplatine worden stopgezet en moeten passende maatregelen worden genomen (zie rubriek 4.8).

Hepatisch

Bij afwijkende leverfunctietestwaarden of portale hypertensie die niet duidelijk het gevolg is van levermetastasen, dient men rekening te houden met zeer zelden voorkomende geneesmiddelgeïnduceerde aandoeningen van de levervaten.

Zwangerschap

Voor gebruik bij zwangere vrouwen zie rubriek 4.6.

Vruchtbaarheid

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

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

Immunosuppressieve effecten/verhoogde gevoeligheid voor infecties

Toediening van levende of levend-verzwakte vaccins aan door chemotherapeutica, immunogecompromitteerde patiënten kan leiden tot ernstige of fatale infecties. Vaccinatie met een levend vaccin dient te worden vermeden bij patiënten die oxaliplatine krijgen. Gedood of geïnactiveerd vaccin mag worden toegediend; de respons op dergelijke vaccins kan echter worden verminderd.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij patiënten die een eenmalige dosis van 85 mg/m² oxaliplatine 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 aan 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 levende verzwakte vaccins moet worden vermeden bij patiënten die oxaliplatine krijgen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van oxaliplatine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Oxaliplatine wordt niet aanbevolen gedurende de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptiemiddel gebruiken.

Het gebruik van oxaliplatine dient alleen overwogen te worden nadat de patiënt adequaat is voorgelicht over het risico voor de foetus en nadat de patiënt toestemming heeft gegeven. Tijdens de behandeling en gedurende 4 maanden na beëindiging van de behandeling bij vrouwen, en gedurende 6 maanden bij mannen, dienen passende anticonceptie maatregelen te worden genomen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of oxaliplatine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Oxaliplatine is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Oxaliplatine kan onvruchtbaarheid veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Doordat oxaliplatine mogelijk genotoxische effecten heeft dient tijdens de behandeling en gedurende 4 maanden na beëindiging van de behandeling bij vrouwen, en 6 maanden na beëindiging van de behandeling bij mannen, een adequaat anticonceptiemiddel gebruikt te worden.

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 zorgen voor een verhoogd risico op duizeligheid, misselijkheid en braken en andere neurologische symptomen die effect hebben op de gang en balans, en derhalve leiden tot een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Zichtstoornissen, met name voorbijgaand verlies van het gezichtsvermogen (reversibel na het beëindigen van de behandeling), kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden. Daarom dienen patiënten te worden gewaarschuwd voor de potentiële effecten van deze bijwerkingen 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 dosisaccumulatieve perifere sensorische neuropathie). In het algemeen waren deze bijwerkingen frequenter en ernstiger bij de combinatie van oxaliplatine en 5-FU/FA dan bij 5-FU/FA alleen.

Tabel van bijwerkingen

In het algemeen waren deze bijwerkingen frequenter en ernstiger bij de combinatie van oxaliplatine en 5-FU/FA dan bij 5-FU/FA alleen. De in de onderstaande tabel vermelde frequenties zijn verkregen uit klinische studies bij behandeling van metastase en bij adjuvante behandeling (waarbij respectievelijk 416 en 1108 patiënten waren geïncludeerd in de oxaliplatine + 5-FU/FA behandelingsarmen) en uit post-marketing ervaring.

De frequenties in deze tabel zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100, <1/10), soms (>1/1.000, <1/100), zelden (>1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), 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	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen*	Infectie	Rhinitis Infectie van de bovenste luchtwegen Neutropene sepsis+	Sepsis+		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen*	Anemie Neutropenie Trombocytopenie Leukopenie Lymfopenie	Febriele neutropenie		Immuno-allergene trombocytopenie Hemolytische anemie	
Immuunsysteem-aandoeningen*	Allergie / allergische reactie ++				
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie Hyperglykemie Hypokaliëmie Hypernatreïmie	Dehydratie Hypocalcemie	Metabole acidose		
Psychische stoornissen		Depressie Slapeloosheid	Nervositeit		
Zenuwstelsel-aandoeningen*	Perifere sensorische neuropathie Sensorische stoornis Dysgeusie Hoofdpijn	Duizeligheid Motorische neuritis Meningitis		Dysartrie Reversibele posterieure leuko-encefalopathie syndroom (RPLS of PRES) (zie rubriek 4.4)	
Oogaandoeningen		Conjunctivitis Visuele sstoornis		Voorbijgaande vermindering van de visusscherpte	

MedDRA Systeem/ orgaan klassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
				Verstoring van het gezichtsveld Optische neuritis Voorbijgaand gezichtsverlies, reversibel na het staken van de behandeling	
Evenwichtsorgaan - en ooraandoeningen			Ototoxiciteit	Doofheid	
Hartaandoeningen					Acuut coronair syndroom, inclusief myocardinfarct en coronair arteriospasme en angina pectoris in patiënten behandeld met oxaliplatine in combinatie met 5-FU en bevacizumab
Bloedvat-aandoeningen		Hemorragie Plotselinge roodheid van de huid Diepveneuze trombose Hypertensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspnoe Hoesten Epistaxis	Hikken Longembolie		Interstitiële longaandoeningen, soms fataal Longfibrose**	
Maagdarmstelsel-aandoeningen*	Misselijkheid Diarree Braken Stomatitis/ mucositis Buikpijn Obstipatie	Dyspepsie Gastro-oesofageale reflux Gastro-intestinale bloeding Rectale bloeding	Ileus Darmobstructie	Colitis inclusief Clostridium difficile diarree Pancreatitis	Oesophagitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huidaandoeningen Haaruitval	Huidexfoliatie (bijv. hand- en voetsyndroom)			

MedDRA Systeem/ orgaan klassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
		Erythemateuz e uitslag Uitslag Hyperhidrose Nagelaandoen ing			
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Rugpijn	Artralgie Botpijn			
Nier- en urineweg- aandoeningen		Hematurie Dysurie Abnormale mictiefrequent ie			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Vermoeidheid Koorts+++ Asthenie Pijn Reactie op de plaats van injectie++++				
Onderzoeken	Verhoging van leverenzymen Verhoging van alkalinefosfatase in het bloed Verhoging van bilirubine in het bloed Verhoging van lactaatdehydro- genase in het bloed Gewichtstoename (bij adjuvante behandeling)	Verhoging van creatinine in het bloed Gewichtsafna me (bij behandeling van metastase)			
Letsels, intoxicaties en verrichtingscompli caties		Vallen			

* Zie gedetailleerde tekst hieronder.

** Zie rubriek 4.4

+ inclusief fatale afloop.

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

Vaak voorkomende anafylactische of anafylactoïde-achtige reacties zijn 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 als gevolg van een infectie (met of zonder febrile neutropenie), hetzij als gevolg van een immunologisch mechanisme.

++++ Toedieningsplaatsreacties zoals lokale pijn, roodheid, zwelling en trombose zijn gerapporteerd. Extravasatie kan ook 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 lymfestelselaandoeningen

Incidentie per patiënt (%), volgens graad

Oxaliplatine en 5-FU/FA 85 mg/m ² elke 2 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
Febriele neutropenie	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Zelden (>1/10000, <1/1000)

Diffuse intravasale stolling (DIS), ook met fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Ervaring nadat het geneesmiddel op de markt gekomen is met frequentie onbekend

Hemolytisch uremisch syndroom, auto-immuun pancytopenie, autoimmune pancytopenie, secundaire leukemie.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Incidentie per patiënt (%), naar graad

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

Ervaring nadat het geneesmiddel op de markt gekomen is met frequentie onbekend

Septische sock, inclusief fatale afloop.

Immuunsysteem-aandoeningen

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

Oxaliplatine en 5-FU/FA 85 mg/m ² elke 2 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 samengaand 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 afnemen, neemt toe wanneer de behandelingen voortgezet worden.

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

Dergelijk functieverlies, waaronder problemen met de met fijne motoriek, 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 behandelingen) en ongeveer 20% bij een cumulatieve dosis van 1020 mg/m² (12 behandelingen).

In de meeste gevallen verbeteren de neurologische symptomen of verdwijnen deze helemaal wanneer de behandeling wordt stopgezet. Bij de adjuvante behandeling van coloncarcinoom had 87% van de patiënten 6 maanden na stopzetting van de behandeling geen of milde symptomen. Na tot aan 3 jaar follow-up had ongeveer 3% van de patiënten ofwel persisterende gelokaliseerde paresthesie van matige intensiteit (2,3%) ofwel paresthesie die kon interfereren met functionele activiteiten (0,5%).

Er zijn acute neurosensorische effecten (zie rubriek 5.3) 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, dysesthesie en hypo-esthesie. Een acuut syndroom met laryngofaryngeale dysesthesie komt voor bij 1%-2% van de patiënten en wordt gekenmerkt door subjectieve gevoelens van dysfagie en dyspneu/gevoel van verstikking, zonder enige objectieve aanwijzing voor ademnood (geen cyanose of hypoxie) of laryngospasme of bronchospasme (geen stridor of piepende ademhaling (“wheezing”). Antihistaminica en bronchodilatoren zijn weliswaar toegediend in dergelijke 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 kaakspasmen/spierspasmen/onwillekeurige spiersamentrekkingen/zenuwtrekken/myoclonus/coördinatiestoornis/loopstoornis, ataxie, evenwichtsstoornissen, een beklemmend of hinderlijk gevoel of druk of pijn in de keel of op de borst.. Daarnaast kunnen hersenzenuwstoornissen voorkomen met de bovengenoemde verschijnselen, gezamenlijk of als een op zichzelf staande gebeurtenis, zoals ptosis, diplopie, afonie / dysfonie / heesheid, soms beschreven als stembandverlamming, een afwijkend gevoel in de tong of dysartrie, soms beschreven als afasie, trigeminusneuralgie / aangezichtspijn / oogpijn, verminderde gezichtsscherpte, 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.

Ervaring nadat het geneesmiddel op de markt gekomen is met frequentie onbekend
Convulsie, ischemische of hemorrhagische cerebrovasculaire aandoening

Hartaandoeningen

Ervaring nadat het geneesmiddel op de markt gekomen is met frequentie onbekend
QT-verlenging, welke kan leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire ritmestoornissen inclusief torsade de pointes, welke fataal kan zijn (zie rubriek 4.4).

Acuut coronair syndroom, waaronder myocardin farct en coronair arteriospasme en angina pectoris bij patiënten die worden behandeld met oxaliplatine in combinatie met 5-FU en bevacizumab.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Ervaring nadat het geneesmiddel op de markt gekomen is met frequentie onbekend
Laryngospasme, pneumonie en bronchopneumonie, waaronder fatale gevallen

Maagdarmstelsel-aandoeningen

Incidentie per patiënt (%), volgens graad

Oxaliplatine en 5-FU/FA 85 mg/m² elke 2 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 krachtige anti-emetica is geïndiceerd.

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

Ervaring nadat het geneesmiddel op de markt gekomen is met frequentie onbekend

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

Gastro-intestinale ulcera en perforatie van gastro-intestinale ulcera welke fataal kan zijn (zie rubriek 4.4).

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden ($\leq 1/10.000$)

Sinusoïdaal lever-obstructiesyndroom, ook bekend als veno-occlusieve leverziekte of pathologische tekenen van een dergelijke leverafwijking, inclusief aanwezigheid van vele kleine bloedophopingen in de leverdelen, regeneratieve nodulaire hyperplasie, perisinusoïdale fibrose. Klinische tekenen kunnen portale hypertensie en/of toename van transaminases zijn.

Niet bekend

Focale nodulaire hyperplasie

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Ervaring nadat het geneesmiddel op de markt gekomen is met frequentie onbekend

Rabdomyolyse, waaronder gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Huid en onderhuidaandoeningen

Ervaring nadat het geneesmiddel op de markt gekomen is met frequentie onbekend

Overgevoeligheidsvasculitis

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden ($\leq 1/10.000$):

Acute tubulo-interstitiële nefropathie leidend tot acute nierinsufficiëntie.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum bekend voor een overdosering oxaliplatin. In geval van een overdosis kan verergering van de bijwerkingen worden verwacht. 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, platinumverbindingen, ATC-code: L01XA 03

Werkingsmechanisme

Oxaliplatine is een antineoplastisch werkzaam bestanddeel dat behoort tot een nieuwe klasse van op platinum gebaseerde samenstellingen waarin het platinumatoom een complex vormt met 1,2-diaminocyclohexaan (DACH) en een oxalaatgroep.

Oxaliplatine is een enkele enantiomeer, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamine-kN, kN'][[ethanedioato(2-)-kO¹, kO²] platinum.

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 cisplatinum-resistente modellen.

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

Onderzoek naar het werkingsmechanisme van oxaliplatine, dat echter nog niet volledig is ontrafeld, laat zien dat de aqua-derivaten die ontstaan uit de biotransformatie van oxaliplatine een interactie met DNA aangaan zodat zowel binnen als tussen de strengen dwarsverbindingen ontstaan, wat leidt tot een verstoring van de DNA synthese, resulterend in cytotoxische en antitumoreffecten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

- In een eerstelijnsbehandeling zijn in een twee-armig vergelijkend fase III onderzoek (EFC2962) 420 patiënten gerandomiseerd ofwel naar alleen 5-FU/FA (LV5FU2, N=210) ofwel naar de combinatie van oxaliplatine met 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210).
- Bij voorbehandelde patiënten zijn in een drie-armig vergelijkend fase III onderzoek (EFC4584) 821 patiënten die refractair waren voor de combinatie van irinotecan (CPT-11) en 5-FU/FA gerandomiseerd ofwel naar alleen 5-FU/FA (LV5FU2, N=275), ofwel naar oxaliplatine monotherapie (N=275), of een combinatie van oxaliplatine en 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271).
- Ten slotte zijn in een ongecontroleerd fase II onderzoek (EFC2964) patiënten die refractair waren voor 5-FU/FA monotherapie behandeld met de combinatie van oxaliplatine en 5-FU/FA (FOLFOX4, N=57).

De twee gerandomiseerde klinische studies, de eerstelijnsbehandeling (EFC2962) en de studie bij voorbehandelde patiënten (EFC4584) lieten een significant hogere respons en een langere progressievrije overleving (PFS)/tijd tot progressie (TTP) zien in vergelijking met behandeling met 5-FU/FA alleen. In studie EFC4584, uitgevoerd bij voorbehandelde refractaire patiënten, bereikte het verschil in mediane totale overleving (OS) tussen de combinatie met oxaliplatine en 5-FU/FA geen statistische significantie.

Responsratio in FOLFOX4 versus LV5FU2

Responsratio, % (95% CI) onafhankelijk radiologisch onderzoek ITT analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine- monotherapie
Eerstelijnsbehandeling EFC2962	22 (16-27)	49 (42-56)	n.v.t.*
	P-waarde= 0,0001		

Responsbeoordeling iedere 8 weken			
Voorbehandelde patiënten EFC4584 (refractair voor CPT-11 + 5-FU/FA) Responsbeoordeling iedere 6 weken	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
	P-waarde= 0,0001		
Voorbehandelde patiënten EFC2964 (refractair voor 5-FU/FA) Responsbeoordeling iedere 12 weken	n.v.t.*	23 (13-36)	n.v.t.*

* n.v.t.: niet van toepassing

Mediane progressievrije overleving (PFS) / mediane tijd tot progressie (TTP) FOLFOX4 versus LV5FU2

Mediane PFS/TTP, maanden (95% CI) onafhankelijk radiologisch onderzoek ITT-analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin Monotherapie
Eerstelijnsbehandeling EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	n.v.t.*
	Log-rank P-waarde= 0,0003		
Voorbehandelde patiënten EFC4584 (TTP) (refractair voor CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Log-rank P-waarde < 0,0001		
Voorbehandelde 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

Mediane totale overleving (OS) in FOLFOX4 versus LV5FU2

Mediane OS, maanden (95% CI) ITT analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin Monotherapie
Eerstelijnsbehandeling EFC2962 (PFS)	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	n.v.t.*
	Log-rank P-waarde = 0,12		
Voorbehandelde patiënten EFC4584 (TTP) (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		
Voorbehandelde patiënten EFC2964 (refractair voor 5-FU/FA) 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 voorbehandelde patiënten (EFC4584) die bij aanvang symptomatisch waren, vertoonde een hoger percentage van degenen die behandeld waren met oxaliplatin en 5-FU/FA een significante verbetering van hun ziektegerelateerde symptomen dan van degenen die behandeld waren met 5-FU/FA alleen (27,7% versus 14,6%, p=0,0033).

Bij de niet vooraf behandelde patiënten (EFC2962) werd 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 oxaliplatin-arm voor wat betreft misselijkheid en braken. Bij adjuvante behandeling werden in de vergelijkende fase III MOSAIC studie (EFC3313) 2246 patiënten (899 stadium II/Duke's B2 en 1347 stadium III/Duke's C) na volledige resectie van de primaire tumor van het coloncarcinoom gerandomiseerd naar ofwel 5-FU/FA alleen (LV5FU2, N=1123 (B2/C) = 448/675) ofwel naar de combinatie van oxaliplatin en 5-FU/FA (FOLFOX4, N=1123 (B2/C) = 451/672).

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

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

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

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

EFC 3313 3-jaar ziektevrije overleving (ITT-analyse)* naar ziektestadium

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

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

Totale overleving (ITT-analyse)

Ten tijde van de analyse van de 3-jaar ziektevrij overleving, die het primaire eindpunt van de MOSAIC studie was, was 85,1% van de patiënten nog in leven in de FOLFOX4 arm ten opzichte van 83,8% in de LV5FU2 arm. Dit vertaalde zich in een algehele reductie van het mortaliteitsrisico van 10% ten gunste van FOLFOX4, welke geen statistische significantie bereikte (hazard ratio = 0,90). De cijfers waren 92,2% ten opzichte van 92,4% in de stadium II (Duke's B2) subpopulatie (hazard ratio = 1,01) en 80,4% ten opzichte van 78,1% in de stadium III (Duke's C) subpopulatie (hazard ratio = 0,87), voor respectievelijk FOLFOX4 en LV5FU2.

Pediatrische patiënten

Oxaliplatine als monotherapie is onderzocht bij pediatrische patiënten in 2 fase I onderzoeken (69 patiënten) en 2 fase II-onderzoeken (166 patiënten). In totaal werden 235 pediatrische patiënten (van 7 maanden tot 22 jaar oud) met solide tumoren behandeld. De doeltreffendheid van oxaliplatine als monotherapie bij deze pediatrische patiënten is niet vastgesteld. De proefpersonenwerving in beide fase II-onderzoeken werd gestopt vanwege het uitblijven van tumorrespons.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Samenvatting van schattingen van de farmacokinetische parameters van platinum in ultrafiltraat na meervoudige doses oxaliplatine 85 mg/m² om de twee weken of 130 mg/m² om de drie weken

Dosis	C _{max} µg/ml	AUC ₀₋₄₈ µg.h/ml	AUC µg.h/ml	t _{1/2α} h	t _{1/2β} h	t _{1/2γ} h	V _{ss} L	CL L/h
85 mg/m ²	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
Gemiddeld	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
SD								

130 mg/m²	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
Gemiddeld	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07
SD								

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

De gemiddelde AUC, V_{ss}, CL en CLR₀₋₄₈ waarden zijn bepaald in cyclus 1.

C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} en CL waarden zijn bepaald met behulp van non-compartmentale analyse.

t_{1/2α}, t_{1/2β}, t_{1/2γ} zijn bepaald met behulp van compartimentale analyse (cycli 1-3 gecombineerd).

Aan het eind van een 2 uur durende infusie is 15% van het toegediende platinum aanwezig in de systemische circulatie, terwijl de resterende 85% snel verdeeld is naar de weefsels of uitgescheiden in de urine. Irreversibele binding aan rode bloedcellen en plasma leidt tot halfwaardetijden in deze matrices die dicht liggen bij de natuurlijke turnover van rode bloedcellen en serum-albumine. Er is geen ophoping waargenomen in plasma-ultrafiltraat bij 85 mg/m² om de twee weken of 130 mg/m² om de drie weken, en steady state werd bereikt in cyclus 1 in deze matrix. De inter- en intra-individuele variabiliteit is over het algemeen klein.

Biotransformatie *in vitro* wordt gezien als het gevolg van niet-enzymatische afbraak en er is geen bewijs van door cytochroom P450-gemedieerd metabolisme van de diaminocyclohexaan (DACH) ring.

Oxaliplatine ondergaat uitgebreide biotransformatie in patiënten, en na een 2 uur durende infusie was er geen intact geneesmiddel detecteerbaar in plasma-ultrafiltraat. In de systemische circulatie zijn verscheidene cytotoxische biotransformatieproducten aangetoond, waaronder de monochloor-, dichloor- en diaquo-DACH platinumvormen, samen met een aantal inactieve conjugaten op latere tijdstippen. Platinum wordt voornamelijk uitgescheiden in de urine en het grootste gedeelte wordt binnen 48 uur na toediening geklaard. Op dag 5 was ongeveer 54% van de totale dosis teruggevonden in de urine en minder dan 3% in de feces.

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/m 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/m 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 V_{ss} minder naarmate de ernst van de nierinsufficiëntie toenam, met name in de (kleine) groep patiënten met ernstige nierinsufficiëntie: puntschatting (90% CI) van de geschatte gemiddelde ratio's op basis van nierstatus versus normale nierfunctie voor AUC/dosis waren 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) en 4,81 (3,49, 6,64) voor patiënten met respectievelijk lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie. De eliminatie van oxaliplatine 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 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-toxiciteit bij dieren is dezelfde als het gevolg is van andere platinumverbindingen en DNA-beschadigende, cytotoxische producten die gebruikt worden in de behandeling van kanker bij de mens, met uitzondering van de effecten op het hart. Effecten op het hart werden alleen gezien bij de hond en omvatten elektrofysiologische verstoringen met dodelijk ventrikelfibrilleren. Cardiotoxiciteit wordt beschouwd als specifiek voor de hond, niet alleen omdat het alleen bij de hond werd gezien, maar ook omdat de doses die bij de hond letale toxiciteit gaven (150 mg/m²) door de mens goed werden verdragen. Preklinische studies met sensorische neuronen van de rat suggereren dat een interactie met de spanningsgevoelige Na⁺-kanalen een rol kan spelen bij de acute neurosensorische symptomen die in verband worden gebracht met oxaliplatin.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

Na verdunning met glucose 5% is chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur (15°C -25°C) of gedurende 48 uur in de koelkast (2°C -8°C).

Uit microbiologisch oogpunt dient de infusievloeistof direct gebruikt te worden.

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Oxaliplatine SUN 5 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie wordt geleverd in kleurloze flacons van gegoten glas (Type I) met een grijze bromobutylrubberen stop van 20 mm doorsnee en voorzien van een bloedrood aluminium flip-off zegel (50 mg/10 ml), een donkerblauw aluminium flip-off zegel (100 mg/20 ml) of een lichtgeel aluminium flip-off zegel (200 mg/40 ml) van 20 mm doorsnee, en een dop verzegeld door middel van plastic beschermfolie.

Verpakkingsgrootten:

50 mg/10 ml en 100 mg/20 ml: 30 ml flacon

200 mg/40 ml: 50 ml flacon

1 of 5 flacons per doos.

Het is mogelijk dat niet alle 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 oxaliplatin-oplossingen met voorzichtigheid te gebeuren.

Instructies voor het hanteren

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

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

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

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

Een beschadigde afvalbak moet met dezelfde voorzorgsmaatregelen gehanteerd worden als besmet afval. Besmet afval dient verbrand te worden in geëigende containers van hard materiaal, voorzien van een etiket. Zie onder bij paragraaf "Afvalverwerking".

Indien het oxaliplatine concentraat voor infuusvloeistof met de huid in aanraking komt, dient men de huid onmiddellijk grondig met water af te spoelen.

Indien het oxaliplatine concentraat voor infuusvloeistof met de slijmvliezen in aanraking komt, dient men de slijmvliezen onmiddellijk grondig met water af te spoelen.

Speciale voorzorgen bij de toediening

- gebruik GEEN injectiemateriaal dat aluminium bevat.
- NIET onverdund toedienen.
- ALLEEN verdunnen met glucose 5% (50 mg/ml) oplossing. NIET verdunnen voor infusie met natriumchloride- of chloridehoudende oplossingen.
- NIET mengen met andere geneesmiddelen in dezelfde infusiezak of tegelijk toedienen via dezelfde infusielijn.
- NIET mengen met alkalische geneesmiddelen of oplossingen, in het bijzonder 5-fluorouracil, folinezuur preparaten die trometamol bevatten als hulpstof en trometamolzouten van andere

actieve stoffen. De alkalische geneesmiddelen of oplossingen zullen de stabiliteit van oxaliplatine negatief beïnvloeden.

Instructie voor gebruik met folinezuur (FA) (als calciumfolinaat of natriumfolinaat)

Oxaliplatine 85 mg/m² intraveneuze infusie in 250 tot 500 ml van glucose 5% (50 mg/ml) oplossing wordt tegelijkertijd met folinezuur (FA) intraveneuze infusie in glucose 5%-oplossing toegediend, gedurende 2 tot 6 uur, gebruik makend van een Y-lijn die vlak voor de plaats van infusie wordt aangebracht.

Deze twee geneesmiddelen mogen niet in dezelfde infuuszak gecombineerd worden. Folinezuur (FA) mag geen trometamol bevatten als hulpstof en dient alleen verdund te worden met een isotone glucose 5%-oplossing, maar nooit met alkalische oplossingen of oplossingen die natriumchloride of chloride bevatten.

Instructie voor gebruik met 5-fluorouracil (5-FU)

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

Na toediening van oxaliplatine eerst de lijn spoelen, en daarna pas 5-FU toedienen. Voor aanvullende informatie over geneesmiddelen die met oxaliplatine gecombineerd kunnen worden, zie de overeenkomstige samenvatting van de kenmerken van het product van de fabrikant.

Concentraat voor oplossing voor infusie

Voor infusie visueel inspecteren. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt. Het geneesmiddel is bestemd voor eenmalig gebruik. Ongebruikte infuusvloeistof dient vernietigd te worden.

Instructies voor verdunning

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

Toedienen door middel van een intraveneus infuus.

Chemische en fysische stabiliteit zijn aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur (15°C - 25°C) of gedurende 48 uur in de koelkast (2°C -8°C). Microbiologisch gezien dient dit infuuspreparaat onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaarcondities en de omstandigheden voor gebruik onder verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaliter niet langer moeten duren dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden..

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

Het geneesmiddel is bestemd voor eenmalig gebruik. Ongebruikte infusieoplossing dient vernietigd te worden.

Gebruik NOOIT natriumchlorideoplossingen of chloridenbevattende oplossingen 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.

Oxaliplatin, verdund in 250 tot 500 ml glucose 5%-oplossing 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. Wanneer oxaliplatine met 5-fluorouracil wordt gegeven, dient het infuus met oxaliplatine vooraf te gaan aan het infuus met 5-fluorouracil.

Afvalverwerking

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

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

RVG 108042

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 augustus 2011
Datum van eerste hernieuwing van de vergunning: 11 december 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8 10 januari 2024.