

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oxalisin 5 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Elke injectieflacon van 4 ml bevat 20 mg oxaliplatine.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 50 mg oxaliplatine.

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 100 mg oxaliplatine.

Elke injectieflacon van 40 ml bevat 200 mg oxaliplatine.

Hulpstof: lactosemonohydraat

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 45 mg lactosemonohydraat.

Elke injectieflacon van 4 ml bevat 180 mg lactosemonohydraat.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 450 mg lactosemonohydraat.

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 900 mg lactosemonohydraat.

Elke injectieflacon van 40 ml bevat 1800 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze of nagenoeg kleurloze oplossing

pH: 4,0 – 6,0

Osmolariteit: 0,200 osmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 2

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

UITSLUITEND BESTEMD VOOR VOLWASSENEN

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

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

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

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

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

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

Speciale patiëntengroepen

Verminderde nierfunctie

Oxaliplatine mag niet toegediend worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 5.2). Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie is de aanbevolen dosis 85 mg/m² oxaliplatine (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Verminderde leverfunctie

In een fase-I-studie met patiënten met verschillende mate van leverfunctiestoornissen, leken de frequentie en de ernst van hepatobiliaire afwijkingen gerelateerd te zijn aan progressieve ziekte en afwijkende leverfunctietesten bij de start van de studie. Tijdens de klinische 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. Daarom zijn er bij ouderen geen specifieke dosisaanpassingen vereist.

Pediatrische patiënten

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 3

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

Wijze van toediening

Oxaliplatine wordt per intraveneus infuus toegediend.

De toediening van oxaliplatine vereist geen hyperhydratie.

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

In geval van extravasatie moet de toediening onmiddellijk gestaakt worden.

Instructies voor gebruik

Oxaliplatine moet verdund worden voor gebruik. Voor verdunning van het concentraat voor oplossing voor infusie moet alleen een glucose 5%-oplossing gebruikt worden (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Oxaliplatine is gecontra-indiceerd bij patiënten die:

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Verminderde nierfunctie

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

Overgevoelighedsreacties

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

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 4

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 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 tijdens of binnen enkele uren na een 2 uur durend infuus, dient de volgende infusie van oxaliplatine over een periode van 6 uur toegediend te worden (zie rubriek 4.8).

Perifere neuropathie

Indien zich neurologische symptomen ontwikkelen (paresthesie, dysesthesie) 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 oxaliplatine gestaakt te worden.
- Indien deze symptomen na staken van oxaliplatine verbeteren, kan herstarten van oxaliplatine overwogen worden.

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

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, overgeven, diarree, uitdroging 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

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 5

nierinsufficiëntie kunnen veroorzaakt worden door ernstige diarree/braken, vooral wanneer oxaliplatine gecombineerd wordt met 5-fluorouracil.

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

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

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

Wanneer zich WHO graad 4 diarree, graad 3-4 neutropenie (neutrofiële granulocyten $< 1 \times 10^9/l$), febriele neutropenie (koorts van onbekende oorzaak zonder klinische of microbiologisch gedocumenteerde infectie met het aantal absolute neutrofielen $< 1,0 \times 10^9/L$, een eenmalige temperatuurmeting van $> 38,3^\circ C$ 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 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.

Pulmonaal

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

Bloedstelselaandoeningen

Hemolytisch-uraemisch 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

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 6

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 uitgezaaide intravasculaire 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). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met aandoeningen die geassocieerd worden met DIS zoals infecties, sepsis, etc.

QT-verlenging

QT-verlenging kan leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire ritmestoornissen inclusief torsade de pointes, wat 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).

Maagdarmstelselulcus/ maagdarmstelselulcushemorragie en -perforatie

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

Hepatisch

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

Immunosuppressieve effecten/hogere vatbaarheid voor infecties

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.

Zwangerschap

Voor gebruik in zwangere vrouwen, zie rubriek 4.6.

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 7

Vruchtbaarheid

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

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

Peritoneale hemorragie kan optreden indien oxaliplatine via de peritoneale route 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 kregen, 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 oxaliplatine van plasma-eiwitten gezien met de volgende middelen: erythromycine, salicylaten, granisetron, paclitaxel, en natriumvalproaat.

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

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

Vaccinatie met levende of verzwakte vaccins moet worden vermeden bij patiënten die oxaliplatine krijgen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Tot op heden is er geen informatie beschikbaar betreffende de veiligheid van gebruik van oxaliplatine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Oxaliplatine wordt daarom 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.

Tijdens de behandeling en tot 4 maanden na beëindiging van de behandeling bij vrouwen, dienen afdoende contraceptieve maatregelen genomen te worden.

Borstvoeding

Uitscheiding in moedermelk is niet bestudeerd. Oxaliplatine is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding.

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 12 februari 2025

Pagina : 8

Vruchtbaarheid

Oxaliplatine kan onvruchtbaarheid veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Vanwege de potentiële genotoxische effecten van oxaliplatine dienen afdoende contraceptieve maatregelen genomen te worden tijdens en na beëindiging van de behandeling, tot 4 maanden voor vrouwen en tot 6 maanden voor mannen.

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 lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequente bijwerkingen van oxaliplatine in combinatie met 5-fluorouracil/folinezuur (5-FU/FA) waren gastro-intestinaal (diarree, misselijkheid, braken en mucositis), hematologisch (neutropenie, trombocytopenie) en neurologisch (acute en dosis cumulatieve perifere sensorische neuropathie). 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 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 + 5-FU/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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Verdere details worden onder de tabel weergegeven.

MedDRA Systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire	Infectie	Rhinitis Infectie van de	Sepsis ⁺		

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 9

aandoeningen		bovenste luchtwegen Neutropene sepsis ⁺			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen*	Anaemie Neutropenie Trombocytopenie Leukopenie Lymfopenie	Febriële neutropenie		Immuno-allergene thrombocytopenie Hemolytische anemie ^{*****}	
Immuunsysteem-aandoeningen*	Allergie/ allergische reactie ⁺⁺				
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie Hyperglykemie Hypokaliëmie Hypernatriëmie	Dehydratie Hypocalciëmie	Metabole acidose		
Psychische stoornissen		Depressie Slapeloosheid	Nervositeit		
Zenuwstelselaandoeningen*	Perifere sensorische neuropathie Sensorische stoornis Dysgeusie Hoofdpijn	Duizeligheid Motorische neuritis Meningitis		Dysartrie Reversibele Posterieure Leuko-encefalopathie Syndroom (RPLS of PRES) (zie rubriek 4.4)	
Oogaandoeningen		Conjunctivitis Afwijkend gezichtsvermogen		Voorbijgaande vermindering van de visusscherpte Verstoring van het gezichtsveld Optische neuritis Voorbijgaand zichtverlies, reversibel na het staken van de behandeling	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Ototoxiciteit	Doofheid	

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 10

Hartaandoeningen					Acuut coronair syndroom, inclusief myocardinfarct en coronair arteriospasmen en angina pectoris in patiënten behandeld met oxaliplatine in combinatie met 5-FU en bevacizumab
Bloedvat-aandoeningen		Hemorragie Overmatig blozen Diepe veneuze trombose Hypertensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum-aandoeningen	Dyspnoe Hoesten Epistaxis	Hikken Longembolie		Interstitiele longaandoening, soms fataal Longfibrose**	
Maagdarmstelsel-aandoeningen*	Misselijkheid Diarree Braken Stomatitis/ Mucositis Buikpijn Obstipatie	Dyspepsie Gastro-oesofagale reflux Gastro-intestinale bloeding Rectumbloeding	Ileus Darmobstructie	Colitis inclusief <i>clostridium difficile</i> diarree Pancreatitis	Oesophagitis
Lever- en galaandoeningen					Focale nodulaire hyperplasie
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huidaandoening Haaruitval	Huid exfoliatie (bijv. hand- en voetsyndroom) Erythmateuze uitslag Rash Hyperhidrose Nagelaandoening			
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn	Artralgie Botpijn			
Nier- en urineweg-		Hematurie			

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 11

aandoeningen		Dysurie Abnormale mictiefrequentie			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid Koors ⁺⁺⁺ Asthenie Pijn Reactie op de plaats van injectie ^{****}				
Onderzoeken	Leverenzym verhoogd Bloed alkaline fosfatase verhoogd Bloed bilirubine verhoogd Bloed lactaat-dehydrogenase (LDH) verhoogd Gewichtstoename (bij adjuvante behandeling)	Bloed creatinine verhoogd Gewichtsafname (bij de behandeling van metastase)			
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vallen			

* Zie gedetailleerde tekst hieronder.

** Zie rubriek 4.4.

+ Inclusief fatale afloop.

++ Zeer vaak voorkomend: allergieën/allergische reacties, die zich vooral tijdens de infusie voordoen, soms fataal. Vaak voorkomende allergische reacties zoals huiduitslag, met name urticaria, conjunctivitis en rhinitis. Vaak voorkomende anafylactische of anafylactoïde-achtige reacties waaronder bronchospasme, angio-oedeem, hypotensie en anafylactische shock.

+++ Zeer vaak koorts, rilling bij koorts (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 met lokale pijn, roodheid, zwelling en trombose zijn gemeld. Extravasatie kan ook resulteren in lokale pijn en ontsteking die ernstig kunnen zijn en kunnen leiden tot complicaties, inclusief plaatselijk weefselversterf, in het bijzonder wanneer oxaliplatine wordt toegediend via een perifere ader (zie rubriek 4.4).

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

Omschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 12

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Incidentie per patiënt (%), volgens graad

	Bij behandeling van metastase			Bij adjuvante behandeling		
	Alle graden	Graad 3	Graad 4	Alle graden	Graad 3	Graad 4
Oxaliplatine 85 mg/m ² en 5-FU/FA elke twee weken						
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)

Uitgezaaide intravasculaire stolling (DIS), ook met fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Post-marketing ervaring met frequentie niet bekend

Hemolytisch uremisch syndroom.

Auto-immune pancytopenie

Secundaire leukemie

Pancytopenie

Infecties en parasitaire aandoeningen

Incidentie per patiënt (%)

Oxaliplatine 85 mg/m ² en 5-FU/FA 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

Postmarketing ervaring met frequentie niet bekend

Septische shock, inclusief fatale afloop.

Immuunsysteemaandoeningen

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

	Bij behandeling van metastase			Bij adjuvante behandeling		
	Alle graden	Graad 3	Graad 4	Alle graden	Graad 3	Graad 4
Oxaliplatine 85 mg/m ² en 5-FU/FA elke twee weken						
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 kou. Deze symptomen komen voor bij 95% van de behandelde patiënten. De duur van deze symptomen, die gewoonlijk tussen de

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 13

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 de behandeling af te breken afhankelijk van de duur van de symptomen (zie rubriek 4.4). Dergelijk functieverlies, waaronder moeite hebben met fijne bewegingen, is een mogelijk gevolg van sensorische schade. De kans op het optreden van aanhoudende symptomen bedraagt ongeveer 10% bij een cumulatieve dosis van 850 mg/m² (d.w.z. 10 behandelingen) en 20% bij een cumulatieve dosis van 1020 mg/m² (d.w.z. 12 behandelingen).

In de meerderheid van de 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 3 jaar follow up vertoonden ongeveer 3% van de patiënten voortdurende gelokaliseerde paresthesiën van matige intensiteit (2,3%) of paresthesiën welke functionele activiteiten kunnen hinderen (0,5%).

Acute neurosensorische tekenen (zie rubriek 5.3) zijn gemeld. Deze treden op binnen enkele uren na de toediening en komen meestal voor bij blootstelling aan kou. Normaal gesproken manifesteren de effecten zich als voorbijgaande paresthesie, dysesthesie en hypo-esthesie. Een acuut syndroom van laryngofaryngeale dysesthesie komt voor bij 1% tot 2% van de patiënten en wordt gekenmerkt door subjectieve gevoelens van dysfagie en dyspnoe/gevoel van verstikking, zonder enig objectief bewijs voor ademhalingsmoeilijkheden (geen cyanose of hypoxie) of laryngospasme of bronchospasme (geen stridor of piepende ademhaling). Antihistaminica en bronchodilatoren zijn weliswaar toegediend bij deze gevallen, doch het syndroom is snel reversibel, zelfs bij het uitblijven van de behandeling. De incidentie van dit syndroom kan verminderd worden door in volgende cycli de duur van de infusie te verlengen (zie rubriek 4.4). Incidenteel zijn symptomen waargenomen zoals spasmen van de kaak, spierspasmen, onwillekeurige spierbewegingen, spierkrampen, myoclonus, afwijkende coördinatie, abnormale manier van lopen, ataxie, evenwichtstoornis, benauwd gevoel op de keel of borst, polsdruk, ongerief of pijn. Daarnaast kunnen hersenzenuwstoornissen voorkomen met de bovengenoemde verschijnselen, gezamenlijk of als een op zichzelf staande gebeurtenis, zoals een ptosis, diplopie, afonie/dysfonie/heesheid, ook wel beschreven als stembandverlamming, afwijkend gevoel in de tong of dysartrie, ook wel beschreven als een afasie, trigeminusneuralgie/aangezichtspijn/oogpijn, verminderde gezichtsscherpte en gezichtsveldstoornissen.

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

Post-marketing ervaring met frequentie niet bekend

Toevallen

Ischemische en hemorragische cerebrovasculaire aandoening

Hartaandoeningen

Post-marketing ervaring met frequentie niet bekend

QT-verlenging, dat kan leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire ritmestoornissen inclusief torsade de pointes, wat fataal kan zijn (zie rubriek 4.4).

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 14

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Post-marketing ervaring met frequentie niet bekend

Laryngospasme

Longontsteking en bronchopneumonie inclusief fatale uitkomsten

Maagdarmstelselaandoeningen

Incidentie per patiënt (%), volgens graad

	Bij behandeling van metastase			Bij adjuvante behandeling		
	Alle graden	Graad 3	Graad 4	Alle graden	Graad 3	Graad 4
Oxaliplatine 85 mg/m ² en 5-FU/FA elke twee weken						
Misselijkheid	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Diarree	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Overgeven	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 krachtige 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-fluorouracil (5-FU) (zie rubriek 4.4).

Post-marketing ervaring met frequentie niet bekend

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

Maagdarmstelselulcus en perforatie van maagdarmstelselulcus, welke fataal kan zijn (zie rubriek 4.4).

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden (<1/10.000)

Lever sinusoïdaal obstructie syndroom, ook bekend als veno-occlusive disease van de lever, of pathologische tekenen van zo'n leverafwijking, inclusief peliosis hepatitis, nodulaire regeneratieve hyperplasie of perisinusoïdale fibrose. Klinische tekenen kunnen portale hypertensie en/of toename van transaminases zijn.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Post-marketing ervaring met frequentie niet bekend

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

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden (<1/10.000)

Acute tubulaire necrose, acute interstitiële nefritis en acute nierinsufficiëntie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Post-marketing ervaring met frequentie niet bekend

Overgevoeligheidsvasculitis

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 15

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 een overdosering oxaliplatine. In geval van een overdosis kan verergering van de bijwerkingen worden verwacht.

Monitoring

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige oncolytica, platinaverbindingen

ATC-code: L01XA03

Werkingsmechanisme

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

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

Oxaliplatine vertoont een breed spectrum van zowel *in vitro* cytotoxiciteit als *in vivo* antitumor activiteit in een scala van tumormodellen, waaronder humane colorectaal carcinoom-modellen, 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.

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 antitumor effecten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 16

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:

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

De twee gerandomiseerde klinische studies, EFC2962 in frontline behandeling en EFC4584 bij vooraf behandelde patiënten, lieten een significant hogere responsratio zien en een verlengde "progression free survival (PFS)/ time to progression (TTP)" in vergelijking met de behandeling met 5-FU/FA alleen (LV5FU2). In EFC4584, uitgevoerd bij refractaire vooraf behandelde patiënten, bereikte het verschil in mediane overall survival (OS) tussen de combinatie met oxaliplatine en 5-FU/FA geen statistische significantie.

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

Responsratio % (95% CI) onafhankelijke radiologische beoordeling ITT- analyse	5-FU/FA (LV5FU2)	oxaliplatine + 5- FU/FA (FOLFOX4)	oxaliplatine monotherapie
Frontline behandeling EFC2962	22 (16-27)	49 (42-56)	nvt
Responsbeoordeling elke 8 weken	P-waarde = 0,0001		
Vooraf behandelde patiënten EFC4584 (refractair voor irinotecan+ 5-FU/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)	nvt	23 (13-36)	nvt
Responsbeoordeling elke 12 weken			

nvt niet van toepassing
 CI betrouwbaarheidsinterval
 5FU 5-fluorouracil
 FA folinezuur
 ITT intention to treat

Median Progression Free Survival (PFS)/ Median Time to Progression (TPP) oxaliplatine + 5-FU/FA (FOLFOX4) versus 5-FU/FA alleen (LV5FU2)

Median PFS/TTP, maanden (95% CI) onafhankelijke radiologische beoordeling ITT analyse	5-FU/FA (LV5FU2)	Oxaliplatine + 5- FU/FA (FOLFOX4)	Oxaliplatine monotherapie

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 17

Frontline behandeling EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	nvt
	Log-rank P waarde = 0,0003		
Vooraf behandelde patiënten EFC4584 (TPP) (refractair voor irinotecan + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Log-rank P waarde < 0,0001		
Vooraf behandelde patiënten EFC2964 (refractair voor 5-FU/FA)	nvt	5,1 (3,1-5,7)	nvt

nvt niet van toepassing

CI betrouwbaarheidsinterval

5FU 5-fluorouracil

FA folinezuur

ITT intention to treat

Median Overall Survival (OS) met oxaliplatine + 5-FU/FA (FOLFOX4) versus 5-FU/FA alleen (LV5FU2)

Median OS, maanden (95% CI) ITT analyse	5-FU/FA (LV5FU2)	Oxaliplatine + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Oxaliplatine monotherapie
Frontline behandeling EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	nvt
	Log-rank P waarde = 0,12		
Vooraf behandelde patiënten EFC4584 (refractair voor irinotecan+ 5-FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Log-rank P waarde = 0,09		
Vooraf behandelde patiënten EFC2964 (refractair voor 5-FU/FA)	nvt	10,8 (9,3-12,8)	nvt

nvt niet van toepassing

CI betrouwbaarheidsinterval

5FU 5-fluorouracil

FA folinezuur

ITT intention to treat

Bij vooraf behandelde patiënten (EFC4584), die reeds vanaf het begin symptomatisch waren, bleek het volgende: van de patiënten behandeld met oxaliplatine en 5-FU/FA ervoeren een groter aantal een significante verbetering van de aan de ziekte gerelateerde symptomen dan de patiënten behandeld met 5-FU/FA alleen (LV5FU2) (27,7% vs. 14,6% p = 0,0033).

In de niet-vooraf behandelde patiënten (EFC2962) werd er geen statistisch significant verschil tussen de twee behandelingsgroepen gevonden voor wat betreft de aspecten van kwaliteit van leven. De uitkomsten van kwaliteit van leven waren echter over het algemeen beter in de controlegroep voor wat betreft algemene gezondheidstoestand en pijn, en slechter in de arm met oxaliplatine voor wat betreft misselijkheid en braken.

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

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 18

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

Behandelingsarm	5FU/FA (LV5FU2)	Oxaliplatine + 5FU/FA (FOLFOX4)
Percentage 3-jaar ziektevrrije 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=0,008	

*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 ziektevrrije overleving zien voor de combinatie van oxaliplatine en 5-FU/FA (FOLFOX4) boven 5-FU/FA alleen (LV5FU2).

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

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

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

Overall survival (ITT analyse)

Ten tijde van de analyse van de 3-jaar ziektevrrije overleving, die het primaire eindpunt van de MOSAIC studie was, was 85,1% van de patiënten nog in leven in de oxaliplatine + 5-FU/FA (FOLFOX4) arm ten opzichte van 83,8% in de 5-FU/FA (LV5FU2) arm. Dit vertaalde zich in een algehele reductie van het mortaliteitsrisico van 10% ten gunste van oxaliplatine + 5-FU/FA (FOLFOX4), welke geen statistische significantie bereikte (hazard ratio = 0,90).

De cijfers waren 92,2% ten opzichte van 92,4% in de stadium II (Dukes B2) subpopulatie (hazard ratio = 1,01) en 80,4% ten opzichte van 78,1% in de stadium III (Dukes C) subpopulatie (hazard ratio = 0,87), voor respectievelijk oxaliplatine + 5-FU/FA (FOLFOX4) en 5-FU/FA (LV5FU2).

Pediatrie patiënten

Oxaliplatine als monotherapie is bestudeerd bij kinderen in twee fase I (69 patiënten) en twee fase II (166 patiënten) studies. In totaal zijn 235 kinderen (7 maanden – 22 jaar oud) met solide tumoren behandeld. De werkzaamheid van oxaliplatine als monotherapie bij kinderen is niet vastgesteld.

Patiënteninlusie is gestopt in beide fase II studies, omdat de tumoren onvoldoende reageerden op de therapie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

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

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 19

en oxaliplatine 85 mg/m² elke 2 weken gedurende 1 tot 3 cycli, is als volgt:

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

Dosering	C _{max} µg/ml	AUC ₀₋₄₈ µg.h/ml	AUC µg.h/ml	T _{1/2α} h	T _{1/2β} h	T _{1/2γ} h	V _{ss} l	CL l/h
85 mg/m ²								
Gemiddelde	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
SD	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m ²								
Gemiddelde	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
SD	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

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

De gemiddelde waarden van de AUC, V_{ss}, CL, en CL_{RO-48} werden berekend in cyclus 1.

C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} en CL waarden werden berekend middels non-compartmentale analyse.

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

Aan het einde van een 2 uur durend infuus is 15% van het toegediende platinum aanwezig in de systemische circulatie en de overige 85% is snel gedistribueerd naar de weefsels of uitgescheiden in de urine. De irreversibele binding aan rode bloedcellen en plasma leidt tot halfwaardetijden in deze matrices die de natuurlijke turnover van rode bloedcellen en serumalbumine benaderen. Er werd geen accumulatie waargenomen in plasma-ultrafiltraat volgend op 85 mg/m² elke 2 weken of 130 mg/m² elke 3 weken. De steady state werd in deze matrix bereikt in cyclus 1. De inter- en intra-individuele variabiliteit is in het algemeen laag.

Biotransformatie

Biotransformatie *in vitro* wordt beschouwd als het gevolg van niet-enzymatische degradatie en er is geen bewijs voor door cytochroom P450 gemedieerde omzetting van de diaminocyclohexaan (DACH) ring.

Oxaliplatine ondergaat uitgebreide biotransformatie in de mens en in het plasma-ultrafiltraat is aan het eind van een 2 uur durend infuus geen intact werkzaam bestanddeel meer aantoonbaar. In de systemische circulatie zijn diverse cytotoxische biotransformatieproducten aangetoond, waaronder de monochloro, dichloro en diaquo DACH platinumsoorten, samen met een aantal inactieve conjugaten op latere tijdstippen.

Eliminatie

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

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

Speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

Het effect van nierinsufficiëntie op het werkingsmechanisme van oxaliplatine is bestudeerd bij patiënten

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 20

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

In zoogdier test systemen was oxaliplatine mutageen en clastogeen, en veroorzaakte het embryo-foetale toxiciteit bij de rat. Oxaliplatine is waarschijnlijk carcinogeen, hoewel carcinogeniteitsstudies niet zijn verricht.

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 21

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat (45 mg/ml)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit verdunde geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen in dezelfde infusiezak of infuuslijn dan die in rubriek 6.6 zijn vermeld. In rubriek 6.6 staat een instructie voor gelijktijdige toediening van oxaliplatine en folinezuur met behulp van een Y-lijn.

- NIET MENGEN met alkalische geneesmiddelen of oplossingen, in het bijzonder: 5-fluorouracil, folinezuuroplossingen die trometamol bevatten als hulpstof of trometamolzouten van andere actieve bestanddelen. Alkalische geneesmiddelen en oplossingen hebben een negatieve uitwerking op de stabiliteit van oxaliplatine (zie rubriek 6.6).
- Voor infusie oxaliplatine NIET VERDUNNEN met een zoutoplossing of andere oplossingen die chloorionen bevatten (waaronder calcium-, kalium- of natriumchloriden).
- NIET MENGEN met andere geneesmiddelen in dezelfde infusiezak of infuuslijn (zie rubriek 6.6 voor instructies voor gelijktijdige toediening met folinezuur).
- GEEN injectie benodigdheden gebruiken die aluminium bevatten.

6.3 Houdbaarheid

In ongeopende flacon

2 jaar

Stabiliteit tijdens gebruik

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

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het verdunde product, zie rubriek 6.3

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 22

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén injectieflacon (type I helder glas) met bromobutyl rubberen stop, aluminium afsluiting en polypropyleen klikdop (snap-cap) met 4 ml concentraat.

Eén injectieflacon (type I helder glas) met bromobutyl rubberen stop, aluminium afsluiting en polypropyleen klikdop (snap-cap) met 10 ml concentraat.

Eén injectieflacon (type I helder glas) met bromobutyl rubberen stop, aluminium afsluiting en polypropyleen klikdop (snap-cap) met 20 ml concentraat.

Eén injectieflacon (type I helder glas) met bromobutyl rubberen stop, aluminium afsluiting en polypropyleen klikdop (snap-cap) met 40 ml concentraat.

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

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 zorgpersoneel 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, 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 voorzorgsmaatregelen gehanteerd worden als besmet afval (zie de rubriek 'Afvalverwerking'). Besmet afval dient verbrand te worden in geëigende containers van hard materiaal, voorzien van een etiket.

Indien het oxaliplatine-concentraat of de infuusvloeistof met de huid of slijmvliezen in aanraking komt,

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 23

dient men de huid 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 glucose 5% (50 mg/ml) infusieoplossing moet als verdunningsmiddel gebruikt worden. NIET verdunnen voor infusie met natriumchloride of chloridebevattende oplossingen.
- NIET mengen met andere geneesmiddelen in dezelfde infusiezak of tegelijk toedienen via dezelfde infusielijn.
- NIET mengen met alkalische geneesmiddelen of oplossingen, vooral 5-fluorouracil, folinezuur preparaten die trometamol bevatten als hulpstof en trometamolzouten van andere actieve stoffen. Alkalische geneesmiddelen of oplossingen zullen de stabiliteit van oxaliplatine negatief beïnvloeden.

Instructies voor gelijktijdige toediening met folinezuur (zoals calciumfolinaat of dinatriumfolinaat)

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

Instructies voor gebruik met 5-fluorouracil

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

Na toediening van oxaliplatine de lijn spoelen en daarna 5-fluorouracil toedienen.

Concentraat voor oplossing voor infusie

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

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

Verdunning voor intraveneuze infusie

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

Toedienen door middel van een intraveneus infuus.

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

Gezien vanuit microbiologisch standpunt dient het bereide infuus onmiddellijk te worden gebruikt.

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 24

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

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

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

NOOIT natriumchloride gebruiken of chloridehoudende oplossingen voor verdunning.

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

Het infuus

Voor de toediening van oxaliplatine is geen prehydratie vereist.

Oxaliplatine, verdund in 250 tot 500 ml 5% glucose-oplossing om een 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 geïnfundeerd te worden. Als oxaliplatine met 5-fluorouracil wordt gegeven, moet het infuus met oxaliplatine vooraf gaan aan de toediening van 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 overeenkomstig de lokale voorschriften met betrekking tot de vernietiging van besmet afval.

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 34033, concentraat voor oplossing voor infusie 5 mg/ml

OXALISIN 5 MG/ML
concentraat voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Pagina : 25

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 november 2007

Datum van laatste verlenging: 28 juni 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 5 maart 2025

0225.17v.RH