ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxaliplatin Ebewe 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit lyophilisiertem Pulver enthält 50 mg, 100 mg oder 150 mg Oxaliplatin.

Eine Durchstechflasche zu 50 mg: Jede Durchstechflasche beinhaltet 50 mg Oxaliplatin zur Auflösung in 10 ml Lösungsmittel.

Eine Durchstechflasche zu 100 mg: Jede Durchstechflasche beinhaltet 100 mg Oxaliplatin zur Auflösung in 20 ml Lösungsmittel.

Eine Durchstechflasche zu 150 mg: Jede Durchstechflasche beinhaltet 150 mg Oxaliplatin zur Auflösung in 30 ml Lösungsmittel.

1 ml der rekonstituierten Infusionslösung enthält 5 mg Oxaliplatin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.
Weißes bis gebrochen-weißes kompaktes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Oxaliplatin Ebewe wird in Kombination mit 5-Fluorouracil (5 FU) und Folinsäure (FS) angewendet zur:

- adjuvanten Behandlung eines Kolonkarzinoms Stadium III (Dukes C) nach vollständiger Entfernung des primären Tumors
- zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Die Zubereitung von Injektionslösungen zytotoxischer Arzneimittel muss durch speziell ausgebildetes Personal mit Kenntnis der verwendeten Arzneimittel erfolgen, unter Bedingungen, die die Integrität des medizinischen Produktes und den Schutz der Umgebung und insbesondere den Schutz des damit befassten Personals gemäß den Krankenhausrichtlinien gewährleistet. Dies erfordert das Vorhandensein eines für diese Zwecke vorgesehenen Arbeitsplatzes. Es ist verboten, in diesem Bereich zu rauchen, zu essen oder zu trinken (für nähere Informationen siehe Abschnitt 6.6).

Dosierung

NUR FÜR ERWACHSENE

Die empfohlene Dosierung für Oxaliplatin bei der adjuvanten Behandlung beträgt 85 mg/m² Körperoberfläche intravenös alle 2 Wochen über 12 Zyklen (6 Monate).

Die empfohlene Dosierung für Oxaliplatin bei der Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms beträgt 85 mg/m² Körperoberfläche intravenös alle 2 Wochen bis zur Progression der Krankheit oder unakzeptablen Toxizität.

Die Dosierung ist entsprechend der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitt 4.4).

Oxaliplatin muss immer vor Fluoropyrimidinen, z.B. 5-Fluorouracil (5-FU) verabreicht werden.

Oxaliplatin wird als intravenöse Infusion über 2 bis 6 Stunden in 250 bis 500 ml einer 5%igen (50 mg/ml) Glukoselösung verabreicht, so dass die Konzentration der Infusionslösung 0,2 mg/ml bis 0,7 mg/ml beträgt; 0,7 mg/ml ist in der klinischen Praxis die höchste Konzentration für eine Oxaliplatinosis von 85 mg/m².

Oxaliplatin wurde hauptsächlich in Kombination mit auf kontinuierlicher 5-Fluorouracil-Infusion basierenden Behandlungsschemata verwendet. Für die Behandlungen, die alle 2 Wochen gegeben wurden, wurde 5-Fluorouracil (5-FU) als Kombination von Bolusgabe mit kontinuierlicher Infusion angewandt.

Besondere Patientengruppen

- Nierenfunktionsstörungen:
Oxaliplatin darf bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen nicht verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).
Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen kann die Therapie mit der normalerweise empfohlenen Dosis begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
- Leberfunktionsstörungen:
In einer Studie der Phase I in Patienten mit Leberfunktionsstörungen verschiedenen Grades schienen die Häufigkeit und der Schweregrad hepatobiliärer Störungen im Zusammenhang mit der Progredienz der Erkrankung und pathologischen Leberwerten vor der Behandlung zu stehen. In der klinischen Entwicklung wurden bei Patienten mit pathologischen Leberwerten keine besonderen Dosierungsanpassungen vorgenommen.
- Ältere Patienten:
Bei Patienten über 65 Jahre, bei denen Oxaliplatin als Monotherapie oder in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) eingesetzt wurde, wurde keine Zunahme schwerer Toxizitäten beobachtet. Daher ist für ältere Patienten keine besondere Dosierungsanpassung erforderlich.
- Pädiatrische Patienten:
Für Oxaliplatin gibt es keine Indikation für die Anwendung bei Kindern. Zur Wirksamkeit von Oxaliplatin als Monotherapie bei pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren liegen keine ausreichenden Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Oxaliplatin wird durch intravenöse Infusion verabreicht.

Bei der Applikation von Oxaliplatin ist keine Hyperhydratation erforderlich.

Oxaliplatin, verdünnt in 250 bis 500 ml einer 5%igen Glukoselösung (50 mg/ml), um keine geringere Konzentration als 0,2 mg/ml zu erhalten, muss über einen zentral- oder peripher-venösen Zugang über 2 bis 6 Stunden infundiert werden. Die Oxaliplatin-Infusion muss immer vor der 5-Fluorouracil-Infusion (5-FU) gegeben werden.

Im Falle einer Extravasation ist die Infusion sofort abzubrechen.

Hinweise für die Anwendung

Das lyophilisierte Oxaliplatin muss vor dem Gebrauch rekonstituiert und weiterverdünnt werden. Dafür dürfen nur die empfohlenen Lösungsmittel verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6 "Hinweise für die Handhabung und Entsorgung" Rekonstitution: Wasser für

Injektionszwecke oder 5%ige Glukoselösung (50 mg/ml), Weiterverdünnung: 5%ige Glukoselösung (50 mg/ml)).

4.3. Gegenanzeigen

Oxaliplatin ist kontraindiziert bei Patienten

- mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- in der Stillzeit,
- die vor Beginn der ersten Anwendung eine Myelosuppression, belegt durch einen Ausgangswert der Neutrophilenzahlen unter $2 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozytenzahlen unter $100 \times 10^9/l$, haben,
- die vor Beginn der ersten Anwendung eine periphere sensorische Neuropathie mit Funktionseinschränkung haben,
- mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 5.2).

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Oxaliplatin darf nur in onkologischen Fachabteilungen und nur unter Aufsicht eines erfahrenen Onkologen erfolgen.

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion sollten engmaschig im Hinblick auf das Auftreten von Nebenwirkungen überwacht und die Dosierung entsprechend der Toxizität angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Patienten mit anamnestisch bekannten allergischen Reaktionen auf Platinverbindungen müssen bezüglich allergischer Symptome besonders überwacht werden. Bei Auftreten anaphylaktischer Reaktionen auf Oxaliplatin ist die Infusion sofort abzubrechen, und es sind geeignete symptomatische Maßnahmen einzuleiten. Eine erneute Gabe von Oxaliplatin ist bei diesen Patienten kontraindiziert. Allergische Kreuzreaktionen, manchmal tödlich, sind zu allen Platinverbindungen berichtet worden.

Im Falle einer Extravasation ist die Infusion sofort abzubrechen, und eine lokale symptomatische Behandlung ist einzuleiten.

Neurologische Symptome

Die neurologische Verträglichkeit von Oxaliplatin ist in besonderem Maße zu überwachen, vor allem wenn Oxaliplatin in Kombination mit anderen Mitteln eingesetzt wird, die eine besondere Neurotoxizität aufweisen. Eine neurologische Untersuchung ist vor jeder Verabreichung durchzuführen und danach in regelmäßigen Abständen zu wiederholen.

Bei Patienten, die während oder in den ersten Stunden nach einer zweistündigen Oxaliplatin-Infusion laryngopharyngeale Dysästhesien verspüren (siehe Abschnitt 4.8.), muss die nächste Infusion über eine Dauer von 6 Stunden erfolgen.

Periphere Neuropathie

Treten neurologische Symptome auf (Parästhesie, Dysästhesie), ist eine Anpassung der Oxaliplatin-Dosierung in Abhängigkeit von Dauer und Intensität der Beschwerden durchzuführen:

- Wenn die Beschwerden länger als 7 Tage andauern und für den Patienten belastend sind, muss die Oxaliplatin-Dosierung bei der nächsten Anwendung von 85 auf 65 mg/m²

(Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms) bzw. auf 75 mg/m² (adjuvante Behandlung) herabgesetzt werden.

- Wenn Parästhesien ohne Funktionseinschränkungen bis zum nachfolgenden Behandlungszyklus fortbestehen, muss die Oxaliplatin-Dosierung von 85 auf 65 mg/m² (Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms) bzw. auf 75 mg/m² (adjuvante Behandlung) verringert werden.
- Wenn Parästhesien mit funktionellen Beeinträchtigungen bis zum nachfolgenden Behandlungszyklus andauern, ist die Oxaliplatin-Behandlung zu unterbrechen.
- Bei Besserung der Beschwerden nach Unterbrechung der Oxaliplatin-Behandlung kann eine Wiederaufnahme der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass die Symptome der peripher-sensorischen Neuropathie auch nach Beendigung der Therapie fortbestehen können. Lokal begrenzte, mäßige Parästhesien oder Parästhesien mit funktionellen Beeinträchtigungen können bis zu 3 Jahre nach Beendigung der adjuvanten Therapie fortbestehen.

Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Fälle eines Reversiblen posterioren Leukoenzephalopathie-Syndroms (RPLS, auch bekannt als PRES, Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom) sind bei Patienten unter einer Chemotherapie in Kombination mit Oxaliplatin berichtet worden. RPLS ist eine seltene, reversible, sich schnell entwickelnde neurologische Störung, die mit Krampfanfällen, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit und anderen Sehstörungen oder neurologischen Störungen einhergehen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Die Diagnose des RPLS kann durch Darstellung des Gehirns mittels bildgebender Verfahren, vorzugsweise MRT (Magnetresonanztomographie) bestätigt werden.

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dehydratation und hämatologische Veränderungen

Die gastrointestinale Toxizität von Oxaliplatin, die sich in Übelkeit und Erbrechen äußert, erfordert die prophylaktische und/oder therapeutische Anwendung von Antiemetika (siehe Abschnitt 4.8.).

Durch schweren Durchfall bzw. Erbrechen können Dehydratation, paralytischer Ileus, intestinale Obstruktion, Hypokaliämie, metabolische Azidose und Nierenfunktionsstörungen hervorgerufen werden, insbesondere wenn Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil (5-FU) kombiniert wird.

Fälle von intestinaler Ischämie, einschließlich tödlicher Fälle, wurden unter Behandlung mit Oxaliplatin berichtet. Bei Auftreten von intestinaler Ischämie müssen die Behandlung mit Oxaliplatin abgebrochen und geeignete Maßnahmen eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8). Bei Auftreten von Blutbildveränderungen (Neutrophilenzahl < 1,5 x 10⁹/l oder Thrombozytenzahl < 50 x 10⁹/l) muss die Aufnahme des nächsten Behandlungszyklus verschoben werden, bis die Werte wieder im akzeptablen Bereich sind. Vor Aufnahme der Oxaliplatin-Behandlung sowie vor jedem neuen Behandlungszyklus muss eine große Blutbilduntersuchung mit Differenzialblutbild der weißen Blutkörperchen durchgeführt werden. Myelosuppressive Wirkungen können additiv zu denen der begleitenden Chemotherapie sein. Patienten mit schwerer und anhaltender Myelosuppression haben ein hohes Risiko für infektiöse Komplikationen. Sepsis, neutropentische Sepsis und septischer Schock einschließlich tödlicher Fälle wurden bei Patienten berichtet, die mit Oxaliplatin behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Tritt eine dieser Erkrankungen auf, sollte Oxaliplatin abgesetzt werden.

Die Patienten müssen über die Risiken beim Auftreten von Durchfall/Erbrechen, Mukositis/Stomatitis und Neutropenie nach Gabe von Oxaliplatin/5-Fluorouracil (5-FU) entsprechend informiert werden, so dass sie sich unverzüglich wegen einer geeigneten Behandlung mit ihrem behandelnden Arzt in Verbindung setzen können.

Wenn eine Mukositis/Stomatitis mit oder ohne Neutropenie auftritt, muss die nächste Behandlung so lange verschoben werden, bis sich die Mukositis/Stomatitis bis zum Grad I oder niedriger bessert und/oder die Neutrophilenzahl ≥ 1,5 x 10⁹/l beträgt.

Bei Verabreichung von Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) (mit oder ohne Folinsäure) müssen die für 5-Fluorouracil (5-FU) normalerweise empfohlenen Dosierungen auf Basis seiner Toxizität angepasst werden.

Bei Auftreten einer Diarrhö vom WHO-Schweregrad 4, einer Neutropenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Neutrophilenzahl $< 1 \times 10^9/l$) einer febrilen Neutropenie (Fieber unbekanntem Ursprungs ohne klinisch oder mikrobiologisch dokumentierte Infektion mit einer absoluten Neutrophilenzahl $< 1,0 \times 10^9/l$, einer einmaligen Temperatur von $> 38,3 \text{ °C}$ oder einer anhaltenden Temperatur von $> 38 \text{ °C}$ für mehr als eine Stunde) oder einer Thrombopenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$) muss neben einer etwaigen Anpassung der 5-Fluorouracil (5-FU)-Dosierung die Oxaliplatin-Dosierung von 85 auf 65 mg/m² (Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms) bzw. 75 mg/m² (adjuvante Behandlung) herabgesetzt werden.

Lungenbeschwerden

In Fällen von nicht erklärbaren Atembeschwerden, wie trockenem Husten, Dyspnoe, Rasseln oder radiologisch nachgewiesenen Lungeninfiltraten, muss die Gabe von Oxaliplatin so lange unterbrochen werden, bis durch weitere Untersuchungen eine interstitielle Lungenerkrankung oder pulmonale Fibrose ausgeschlossen wurde (siehe Abschnitt 4.8.).

Erkrankungen des Blutes

Das hämolytische urämisches Syndrom (HUS) ist eine lebensbedrohliche Nebenwirkung (Häufigkeit nicht bekannt). Oxaliplatin sollte bei den ersten Anzeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie, wie z.B. rasch abfallender Hämoglobinspiegel mit gleichzeitiger Thrombozytopenie, Erhöhung des Serum-Bilirubins, Serum-Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoffs oder Laktatdehydrogenasespiegels (LDH), abgesetzt werden. Ein Nierenversagen kann nach Absetzen der Therapie irreversibel sein und eine Dialyse erforderlich machen.

Über disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC), einschließlich tödlicher Fälle, wurde im Zusammenhang mit der Oxaliplatin-Behandlung berichtet. Tritt eine solche auf, muss die Behandlung mit Oxaliplatin abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Beschwerden, die mit DIC in Verbindung gebracht werden, wie z. B. Infektionen, Sepsis usw.

QT-Verlängerung

QT-Verlängerung kann zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien führen, einschließlich Torsade de pointes, die tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.8). Das QT-Intervall muss in regelmäßigen Abständen vor und nach Verabreichung von Oxaliplatin engmaschig überwacht werden. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder Prädisposition für eine QT-Verlängerung, bei Patienten die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, und bei Patienten mit Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie, Hypokalzämie oder Hypomagnesiämie. Im Falle einer QT-Verlängerung muss die Behandlung mit Oxaliplatin abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Rhabdomyolyse

Über Rhabdomyolyse, einschließlich tödlicher Fälle, wurde bei Patienten unter der Behandlung mit Oxaliplatin berichtet. Bei Muskelschmerzen und Schwellungen, in Kombination mit Schwäche, Fieber oder dunklem Urin, muss die Behandlung mit Oxaliplatin abgebrochen werden. Wird das Auftreten einer Rhabdomyolyse bestätigt, müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Vorsicht ist geboten, wenn Arzneimittel, die bekanntermaßen mit einer Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht werden, gleichzeitig mit Oxaliplatin verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Gastrointestinalulcus/Gastrointestinalulcus mit Blutung und Perforation

Die Behandlung mit Oxaliplatin kann zu einem Gastrointestinalulcus und möglichen

Komplikationen führen, wie z. B. gastrointestinale Blutungen und Perforation, die tödlich sein können. Im Falle eines Gastrointestinalulkus müssen die Behandlung mit Oxaliplatin abgebrochen und geeignete Maßnahmen eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Lebererkrankungen

Bei pathologischen Leberwerten, Splenomegalie oder portaler Hypertonie, die offensichtlich nicht durch Lebermetastasen verursacht wird, sollte an arzneimittelinduzierte vaskuläre Lebererkrankungen gedacht werden, die in sehr seltenen Fällen auftreten können.

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen im gebärfähigen Alter

Aufgrund der möglichen genotoxischen Wirkungen von Oxaliplatin müssen während und nach Beendigung der Behandlung geeignete empfängnisverhütende Maßnahmen getroffen werden.

In Anbetracht der langen Elimination des Wirkstoffs (siehe Abschnitt 5.2) wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, die Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter bis 9 Monate nach Behandlungsende und bei Männern bis 6 Monate nach Behandlungsende fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.6).

Schwangerschaft

Bezüglich Anwendung bei Schwangeren siehe Abschnitt 4.6.

Fertilität

In präklinischen Studien wurden genotoxische Effekte beobachtet. Deshalb sollten männliche Patienten vor der Therapie mit Oxaliplatin über die Möglichkeiten einer Sperma-Konservierung informiert werden, da Oxaliplatin die Fertilität beeinträchtigen kann und dieser Effekt irreversibel sein kann.

Frauen dürfen während einer Behandlung mit Oxaliplatin nicht schwanger werden und müssen eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6.).

Peritoneale Blutungen können auftreten, wenn Oxaliplatin intraperitoneal verabreicht wird (Off-Label-Verabreichung).

Immunsuppressive Wirkungen/Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunsystem durch Chemotherapeutika geschwächt ist, kann zu schweren oder tödlichen Infektionen führen. Eine Impfung mit einem Lebendimpfstoff sollte bei Patienten, die Oxaliplatin erhalten, vermieden werden. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden; die Reaktion auf solche Impfstoffe kann jedoch vermindert sein.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Patienten, die unmittelbar vor der Verabreichung von 5-Fluorouracil (5-FU) eine Einmalgabe von 85 mg/m² Oxaliplatin erhalten hatten, wurden keine Änderungen der 5-Fluorouracil (5-FU)-Plasmaspiegel beobachtet.

In vitro wurde keine wesentliche Verdrängung von Oxaliplatin aus der Proteinbindung beobachtet, wenn gleichzeitig die im Folgenden aufgeführten Mittel verwendet wurden: Erythromycin, Salicylate, Granisetron, Paclitaxel und Natriumvalproat.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Behandlung von Oxaliplatin mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern. Im Falle einer Kombination mit diesen Arzneimitteln muss das QT-Intervall engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Anwendung von Oxaliplatin mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen mit einer Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht werden, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen sollte bei Patienten, die Oxaliplatin erhalten, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen im gebärfähigen Alter

Aufgrund der möglichen genotoxischen Wirkungen von Oxaliplatin müssen während und nach Beendigung der Behandlung geeignete empfängnisverhütende Maßnahmen getroffen werden.

In Anbetracht der langen Elimination des Wirkstoffs (siehe Abschnitt 5.2) wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, die Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter bis 9 Monate nach Behandlungsende und bei Männern bis 6 Monate nach Behandlungsende fortzusetzen.

Schwangerschaft

Es liegen bisher keine Erkenntnisse hinsichtlich der Sicherheit einer Oxaliplatin-Verabreichung während der Schwangerschaft vor. In tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität beobachtet. Daher wird die Anwendung von Oxaliplatin bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden, nicht empfohlen.

Eine Therapie mit Oxaliplatin in der Schwangerschaft darf nur nach geeigneter Aufklärung der Patientin über das Risiko für den Fötus und mit ihrer Einwilligung in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Der Übertritt in die Muttermilch wurde nicht untersucht. Während der Oxaliplatin-Therapie darf nicht gestillt werden.

Fertilität

Oxaliplatin kann die Fertilität beeinträchtigen. Männer sollten vor der Behandlung über die Spermakonservierung informiert werden, da Oxaliplatin Unfruchtbarkeit verursachen kann, die möglicherweise irreversibel ist (siehe Abschnitt 4.4).

Nach der Behandlung mit Oxaliplatin wird Patienten, die eine Schwangerschaft planen, empfohlen, sich genetisch beraten zu lassen.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Allerdings erhöht eine Oxaliplatin-Behandlung das Risiko von Schwindel, Übelkeit und Erbrechen sowie anderer neurologischer Symptome, die den Gang und das Gleichgewicht beeinträchtigen können, so dass dies zu einem geringfügigen oder mittelschweren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen führen kann.

Sehstörungen, insbesondere ein vorübergehender Sehverlust (reversibel nach Therapieunterbrechung), können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Deshalb sollten Patienten vor den möglichen Auswirkungen auf die Verkehrsfähigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Auftreten dieser Nebenwirkung gewarnt werden.

4.8. Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen von Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FS) waren gastrointestinale (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Mukositis),

hämatologische (Neutropenie, Thrombozytopenie) und neurologische (akute und kumulative peripher-sensorische Neuropathie).

Insgesamt waren diese Nebenwirkungen häufiger und schwerer bei der Gabe der Kombination von Oxaliplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure (FS) als mit 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure (FS) alleine.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms und zur adjuvanten Behandlung des Kolonkarzinoms (416 bzw. 1.108 Patienten) im Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure (FS)-Arm) sowie aus Anwendungserfahrungen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen in der folgenden Tabelle werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt: Sehr häufig (> 1/10); häufig (> 1/100, ≤ 1/10); gelegentlich (<1/1.000, ≤ 1/100); selten (> 1/10.000, ≤ 1/1.000); sehr selten (≤ 1/10.000), nicht bekannte Häufigkeit (auf Grund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Weitere Details finden sich im Anschluss an die Tabelle.

MedDRA Klassifikation	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Infektionen	Rhinitis, Infektionen der oberen Atemwege, febrile Neutropenie/neutropenische Sepsis+	Sepsis+			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie	febrile Neutropenie		Autoimmune Thrombozytopenie, hämolytische Anämie***		Autoimmune Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems*	Allergie, allergische Reaktionen++					
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Störungen des Blutzuckergehaltes, Hypokaliämie, Hypernatriämie	Dehydration, Hypokalzämie	Metabolische Azidose			
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Schlaflosigkeit	Nervosität			
Erkrankungen des Nervensystems*	Periphere sensorische Neuropathie, Sensorische Störungen, Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen	Schwindel, motorische Neuritis, Meningismus		Dysarthrie, reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS bzw. PRES) **		
Augenerkrankungen		Konjunktivitis, Sehstörungen		Vorübergehende Verminderung der Sehkraft, Störungen des Sehfeldes, Optikusneuritis, vorübergehender Verlust		

				der Sehkraft (reversibel nach Therapie- unterbrechung)		
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths			Ototoxizität	Taubheit		
Herzerkrankungen						Akutes Koronarsyndrom, einschließlich Myokardinfarkt und koronarem Arterio- spasmus und Angina pectoris bei Patienten, die mit Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU und Bevacizumab behandelt werden
Gefäßerkrankungen		Hämorrhagien, Flush, tiefe Thrombophlebitis , Bluthochdruck				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Husten, Epistaxis	Schluckauf, Lungenembolie		Interstitielle Lungenerkrankung (manchmal tödlich), pulmonale Fibrose**		
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts*	Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Stomatitis/Mukositis, Bauchschmerzen, Verstopfung	Dyspepsie, gastro- ösophagealer Reflux, gastrointestinale Blutungen, rektale Hämorrhagie	Ileus, intestinale Obstruktion	Colitis einschließlich Clostridium difficile-Diarrhö, Pankreatitis		Ösophagitis
Leber- und Gallenerkrankungen					Sinusoidales Obstruktionssyndrom der Leber (siehe unten)	Fokale noduläre Hyperplasie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	Hauterkrankungen , Alopezie	Hautabschälung (z. B. Hand/Fuß- Syndrom), Erythem, Hautausschlag, Hyperhidrosis, Nagel- erkrankungen				hypersensitive Vaskulitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Arthralgie, Knochenschmerzen				
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege		Hämaturie, Dysurie, abnormale Miktionshäufigkeit				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber+++ Müdigkeit, Asthenie, Schmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle+++ +					
Untersuchungen	Erhöhte Leberenzyme, erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhtes Bilirubin, erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH), Gewichtszunahme (bei adjuvanter Behandlung)	Erhöhtes Kreatinin im Blut, Gewichtsabnahme (im Fall von Metastasen)				
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz				

* Siehe genaue Angaben im unteren Abschnitt

** Siehe Abschnitt 4.4.

*** Mikroangiopathische hämolytische Anämie im Zusammenhang mit hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) oder Coombs-positiver hämolytischer Anämie (siehe Abschnitt 4.4)

+ Häufig neutropenische Sepsis, einschließlich tödlicher Fälle

++ Sehr häufig Allergien/allergische Reaktionen, die hauptsächlich während der Infusion auftreten und mitunter tödlich sind. Häufige allergische Reaktionen sind u.a. Hautausschläge, besonders Urtikaria, Konjunktivitis und Rhinitis. Häufige anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen sind u.a. Bronchospasmus, Angioödem, Hypotonie, Schmerzen im Brustkorb, und anaphylaktischer Schock. Es wurde auch von verspäteten Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die Stunden oder sogar Tage nach der Infusion von Oxaliplatin auftraten.

+++ Sehr häufig Fieber, Rigor (Tremor), entweder durch Infektionen (mit oder ohne febrile Neutropenie) oder möglicherweise durch immunologische Mechanismen ausgelöst.

++++ Reaktionen an der Injektionsstelle wie lokale Schmerzen, Rötung, Schwellung und Thrombose wurden berichtet. Extravasation kann auch lokal Schmerzen und Entzündungen hervorrufen, die schwerwiegend sein können und zu Komplikationen wie Nekrosen führen können, insbesondere wenn Oxaliplatin durch eine periphere Vene infundiert wird (siehe 4.4.).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Inzidenz, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad

Oxaliplatin/5 FU/FS, 85 mg/m ² alle 2 Wochen	Behandlung von Metastasen			Adjuvante Therapie		
	Alle Schweregr ade	Grad 3	Grad 4	Alle Schweregrade	Grad 3	Grad 4
Anämie	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropenie	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Thrombozytopenie	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Febrile Neutropenie	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Selten (> 1/10.000, < 1/1.000)

Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC), einschließlich tödlicher Fälle (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit:

Hämolytisches urämisches Syndrom.

Autoimmune Panzytopenie

Sekundäre Leukämie

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Inzidenz, bezogen auf Patienten (%)

Oxaliplatin und 5 FU/FS, 85 mg/m ² alle 2 Wochen	Behandlung von Metastasen	Adjuvante Therapie
	alle Schweregrade	alle Schweregrade
Sepsis (einschließlich Sepsis und neutropenische Sepsis)	1,5	1,7

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit:

Septischer Schock, einschließlich tödlicher Fälle

Erkrankungen des Immunsystems

Inzidenz von allergischen Reaktionen, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad

Oxaliplatin/5 FU/FS, 85 mg/m ² alle 2 Wochen	Behandlung von Metastasen			Adjuvante Therapie		
	Alle Schweregr ade	Grad 3	Grad 4	Alle schw eregrade	Grad 3	Grad 4
Allergische Reaktionen/Allergie	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

Erkrankungen des Nervensystems

Oxaliplatin hat eine dosislimitierende Neurotoxizität. Dabei handelt es sich um eine periphere sensorische Neuropathie, welche durch Dysästhesien und/oder Parästhesien der Extremitäten mit oder ohne Krämpfe charakterisiert ist und oft durch Kälteeinwirkung ausgelöst wird. Diese Symptome traten bei bis zu 95% aller behandelten Patienten auf. Die Dauer dieser Beschwerden, die sich normalerweise zwischen den Behandlungszyklen zurückbilden, nimmt mit zunehmender Anzahl von Behandlungszyklen zu.

Treten Schmerzen und/oder funktionelle Beschwerden auf, ist in Abhängigkeit von der Dauer der Symptome eine Dosisanpassung oder Behandlungsunterbrechung indiziert (siehe Abschnitt 4.4.).

Die funktionellen Beschwerden beinhalten Schwierigkeiten bei der Ausübung feinmotorischer Bewegungen und sind eine mögliche Konsequenz einer sensorischen Beeinträchtigung. Das Risiko für das Auftreten bleibender Symptome bei einer kumulativen Dosis von 850 mg/m² (10 Zyklen) beträgt ungefähr 10 % und 20 % bei einer kumulativen Dosis von 1.020 mg/m² (12 Zyklen). Bei der Mehrheit der Fälle besserten sich die neurologischen Symptome oder verschwanden nach Absetzen der Therapie. In der adjuvanten Therapie des Colonkarzinoms hatten 87 % der Patienten 6 Monate nach Therapieende keine oder leichte Symptome. In der Nachbeobachtung bis zu 3 Jahren hatten ungefähr 3 % der Patienten entweder anhaltende lokale Parästhesien von mäßiger Intensität (2,3 %) oder Parästhesien mit möglicherweise funktioneller Beeinträchtigung (0,5 %).

Akute neurosensorische Manifestationen (siehe Abschnitt 5.3.) sind berichtet worden. Sie beginnen innerhalb von Stunden nach der Anwendung und treten oft im Zusammenhang mit Kälteexposition auf. Sie treten gewöhnlich als transiente Parästhesie, Dysästhesie und Hypoästhesie oder als akutes laryngopharyngeales Dysästhesie-Syndrom in Erscheinung. Ein akutes laryngopharyngeales Dysästhesie-Syndrom tritt bei 1-2 % der Patienten auf und ist charakterisiert durch subjektives Empfinden von Dysphagie und Dyspnoe/Erstickungsgefühl, ohne dass objektiv eine Atemnot (keine Zyanose oder Hypoxie) oder ein Laryngospasmus oder Bronchospasmus (kein Stridor oder Keuchen) nachweisbar wäre. Obwohl Antihistaminika und Bronchodilatoren in diesen Fällen verabreicht wurden, war die Symptomatik auch ohne Behandlung schnell reversibel. Eine Verlängerung der Infusionsdauer trägt dazu bei, die Inzidenz dieser Nebenwirkung zu verringern (siehe Abschnitt 4.4). Gelegentlich wurden darüber hinaus folgende Symptome beobachtet: Kieferspasmus, Muskelspasmus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Muskelzuckungen, Myoclonus, Koordinationsstörungen, Gangstörungen, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, Engegefühl im Hals und der Brust, Druckgefühl, Unwohlsein, Schmerzen. Auch Funktionsstörungen der Gehirnnerven können gemeinsam mit diesen Symptomen oder auch als isolierte Ereignisse wie Ptosis, Diplopie, Aphonie, Dysphonie, Heiserkeit, manchmal als Paralyse der Stimmbänder beschrieben, Missempfindungen der Zunge oder Dysarthrie, manchmal als Aphasie beschrieben, Trigemimusneuralgie, Schmerzen im Gesicht, Augenschmerzen, Abnahme der Sehschärfe, Gesichtsfeldstörungen auftreten.

Andere neurologische Symptome wie Dysarthrie, der Verlust des tiefen Sehnenreflexes und das Auftreten des Lhermitte-Zeichens sind während der Behandlung mit Oxaliplatin berichtet worden.

Vereinzelte Fälle einer Sehnervenentzündung sind berichtet worden.

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit:

Konvulsion

Ischämische oder hämorrhagische zerebrovaskuläre Erkrankungen

Herzerkrankungen

Erfahrungen nach Markteinführung mit nicht bekannter Häufigkeit

QT-Verlängerung, die zu ventrikulären Arrhythmien führen kann, einschließlich Torsade de pointes, die tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit:

Laryngospasmus

Pneumonie und Bronchopneumonie, einschließlich tödlicher Fälle

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Inzidenz, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad

Oxaliplatin/5 FU/FA,	Behandlung von Metastasen	Adjuvante Therapie
----------------------	---------------------------	--------------------

85 mg/m ² alle 2 Wochen	Alle Schweregrade	Grad 3	Grad 4	Alle schweregrade	Grad 3	Grad 4
Nausea	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Diarrhö	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Erbrechen	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mukositis/Stomatitis	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Die Prophylaxe und/oder Behandlung mit stark wirksamen Antiemetika ist angezeigt. Durch schweren Durchfall/Erbrechen können Dehydratation, paralytischer Ileus, intestinale Obstruktion, Hypokaliämie, metabolische Azidose und Nierenfunktionsstörungen hervorgerufen werden, insbesondere wenn Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil (5-FU) kombiniert wird (siehe Abschnitt 4.4.).

Erfahrungen nach Markteinführung mit nicht bekannter Häufigkeit

Intestinale Ischämie, einschließlich tödlicher Fälle (siehe Abschnitt 4.4).

Gastrointestinale Geschwüre und Perforation, die tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.4).

Ösophagitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten (< 1/10.000):

Sinusförmiges Obstruktionssyndrom der Leber, auch bekannt als venöse Verschlusskrankheit der Leber, oder pathologische Manifestationen in Bezug auf derartige Lebererkrankungen, einschließlich Peliosis hepatitis, noduläre regenerative Hyperplasie, perisinusoidale Fibrose. Die klinische Manifestation kann sich zeigen in portaler Hypertonie und/oder Anstieg der Transaminasen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Erfahrungen nach Markteinführung mit nicht bekannter Häufigkeit

Rhabdomyolyse, einschließlich tödlicher Fälle (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Nieren- und Harnwege

Sehr selten (< 1/10.000):

Akute tubuläre Nekrose, akute interstitielle Nephritis und akutes Nierenversagen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Erfahrungen nach Markteinführung mit nicht bekannter Häufigkeit

Allergische Vaskulitis

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Symptome

Ein Antidot gegen Oxaliplatin ist nicht bekannt. Im Falle einer Überdosierung ist mit einer Verstärkung der Nebenwirkungen zu rechnen.

Überwachung

Eine Überwachung der hämatologischen Parameter sowie eine symptomatische Behandlung müssen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere antineoplastische Mittel, platinhaltige Verbindungen
ATC-Code: L01XA03

Wirkmechanismus

Oxaliplatin ist eine antineoplastische Substanz und gehört zu einer neuen Klasse von Platinderivaten, bei denen das Platinatom mit 1,2-Diaminocyclohexan („DACH“) und einer Oxalatgruppe komplexiert ist.

Oxaliplatin ist ein reines Enantiomer, das $(SP-4-2)-[(1R,2R)\text{-Cyclohexan-1,2-diamine-}kN, kN'] = [\text{ethanedioato}(2-)\text{-}kO^1, kO^2]$ platin.

Oxaliplatin zeigt in verschiedenen Tumormodellsystemen, einschließlich humaner kolorektaler Krebsmodelle, ein breites Spektrum zytotoxischer Aktivitäten (*in vitro*) und antitumoraler Wirkungen (*in vivo*).

Oxaliplatin weist auch *in vitro* und *in vivo* Aktivität in verschiedenen Cisplatin-resistenten Modellen auf.

Eine synergistische zytotoxische Wirkung in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) wurde *in vivo* und *in vitro* beobachtet.

Aus Studien zum Wirkungsmechanismus, obwohl dieser noch nicht restlos geklärt ist, geht hervor, dass Aquo-Derivate, die im Rahmen der Biotransformation von Oxaliplatin entstehen, mit DNA interagieren und Intra- und Interstrang-Quervernetzungen bilden, die einen Abbruch der DNA-Synthese bewirken, was zu Zytotoxizität und antitumoraler Wirkung führt.

Klinische Sicherheit und Wirksamkeit

Bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom wurde die Wirksamkeit von Oxaliplatin (85 mg/m² alle 2 Wochen wiederholt), kombiniert mit 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure (FS), in drei klinischen Studien untersucht:

First-Line Therapie: Bei einer 2-armigen Phase-III-Vergleichsstudie zur Erstlinientherapie (de Gramont et al., 2000) wurden 420 Patienten randomisiert der Behandlung mit 5-FU/FA-Monotherapie (LV5FU2, n = 210) oder der Kombinationstherapie mit Oxaliplatin und 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 210) zugeteilt. Bei einer 3-armigen Phase-III-Vergleichsstudie (Rothenberg, ML et al., 2003) wurden 821 vorbehandelte Patienten, deren Karzinom sich als refraktär gegen die Kombination von Irinotecan (CPT-11) und 5-FU/FA erwiesen hatte, randomisiert einer Behandlung mit 5-FU/FA-Monotherapie (LV5FU2, n = 275), mit Oxaliplatin-Monotherapie (n = 275) oder mit einer Kombination aus Oxaliplatin und 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 271) zugewiesen.

In einer nicht kontrollierten Phase-II-Studie (André, T et al., 1999) wurden Patienten aufgenommen, deren Karzinom sich als refraktär gegen eine Monotherapie mit 5-FU/FA erwiesen hatte, und mit der Kombination 5-FU/FA + Oxaliplatin behandelt (FOLFOX4, n = 57).

Die 2 randomisierten klinischen Studien bei der First-Line-Behandlung (de Gramont et al., 2000) und bei vorbehandelten Patienten (Rothenberg, ML et al., 2003), zeigten eine signifikant höhere Ansprechrate und ein verlängertes progressionsfreies Überleben

(PFS)/Dauer bis zur Progression (TTP), verglichen mit einer Behandlung mit 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure (FS) allein.

In der Studie von Rothenberg et al., in die refraktäre vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden, erreichte die Differenz des medianen Gesamtüberlebens (OS) zwischen der Kombination mit Oxaliplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure (FS) keine statistische Signifikanz.

Ansprechrate unter FOLFOX4 versus LV5FU2

Ansprechrate (%) (95 % CI) unabhängige radiologische Untersuchung mit intent-to- treat-Analyse (ITT)	LV5FU2	FOLFOX 4	Oxaliplatin- Monotherapie
Erstbehandlung (de Gramont et al., 2000) Bewertung des Ansprechens alle 8 Wochen	22 (16-27) P-Wert = 0,0001	49 (42-46)	NA
Vorbehandelte Patienten (Rothenberg, ML et al., 2003) (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/Folinsäure) Bewertung des Ansprechens alle 6 Wochen	0,7 (0,00-2,7) P-Wert = 0,0001	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Vorbehandelte Patienten (André, T et al., 1999) (refraktär gegen 5-FU/Folinsäure) Bewertung des Ansprechens alle 12 Wochen	NA	23 (13-36)	NA

NA = nicht zutreffend

Medianes progressionsfreies Überleben (PFS)/mediane Dauer bis zur Progression (TTP) unter FOLFOX4 versus LV5FU2

Medianes PFS/TTP, Monate (95 % CI) unabhängige radiologische Untersuchung mit Intent-to- treat-Analyse (ITT)	LV5FU2	FOLFOX 4	Oxaliplatin- Monotherapie
Erstbehandlung (de Gramont et al., 2000)	6,0 (5,5-6,5) Log-rank P-Wert p = 0,0003	8,2 (7,2-8,8)	NA
Vorbehandelte Patienten (Rothenberg, ML et al., 2003) (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/LV)	2,6 (1,8-2,9) Log-rank P-Wert < 0,0001	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
Vorbehandelte Patienten (André, T et al., 1999) (refraktär gegen 5-FU/Folinsäure)	NA	5,1 (3,1-5,7)	NA

NA = nicht zutreffend

Medianes Gesamtüberleben (OS) unter FOLFOX4 versus LV5FU2

Medianes OS, Monate (95 % CI) mit Intent-to-treat-Analyse (ITT)	LV5FU2	FOLFOX 4	Oxaliplatin-Monotherapie
Erstbehandlung (de Gramont et al., 2000)	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA
	Log-rank P-Wert = 0,12		
Vorbehandelte Patienten (Rothenberg, ML et al., 2003) (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/Folinsäure)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Log-rank P-Wert = 0,09		
Vorbehandelte Patienten (André, T et al., 1999) (refraktär gegen 5-FU/Folinsäure)	NA	10,8 (9,3-12,8)	NA

NA = nicht zutreffend

Bei vorbehandelten Patienten (Rothenberg, ML et al., 2003), die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns symptomatisch waren, verbesserten sich bei einem höheren Anteil der Patienten, die mit Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Folinsäure behandelt wurden, die krankheitsabhängigen Symptome signifikant verglichen mit den Patienten, welche nur mit 5-Fluorouracil/Folinsäure allein behandelt wurden (27,7% vs. 14,6%; $p < 0,0033$). Bei nicht vorbehandelten Patienten (de Gramont et al., 2000) zeigten sich bezüglich jeglicher Lebensqualitätsparameters keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Jedoch waren die Lebensqualitätsdaten im Kontrollarm im Allgemeinen besser bei Allgemeinbefinden und Schmerz und schlechter für den Behandlungsarm mit Oxaliplatin bei Übelkeit und Erbrechen.

Bei der adjuvanten Therapie wurden in der vergleichenden randomisierten Phase-III-Studie MOSAIC 2.246 Patienten (899 im Stadium II/Dukes B2 und 1.347 im Stadium III/Dukes C) nach vollständiger Entfernung des primären Tumors des Kolonkarzinoms eingeschlossen. Sie wurden mit 5-FU/Folinsäure allein (LV5-FU2, 1123 Patienten; B2/C = 448/675) oder mit einer Kombination von Oxaliplatin und 5-FU/Folinsäure (FOLFOX4, 1.123 Patienten; B2/C = 451/672) behandelt.

MOSAIC krankheitsfreies 3-Jahres-Überleben (Intent-to-treat-Analyse)* für die Gesamtpopulation

Behandlungsgruppe	LV5-FU2	FOLFOX4
Prozent krankheitsfreies 3-Jahres-Überleben (95 % CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Risikoverhältnis (95 % CI)	0,76 (0,64-0,89)	
P-Wert (stratifizierter log rank test)	P = 0.0008	

*Medianer Follow-up über 44,2 Monate (alle Patienten für wenigstens 3 Jahre).

Die Studie zeigte, dass einem gesamten signifikanten Vorteil beim krankheitsfreien 3-Jahres-Überleben für die Kombination von Oxaliplatin und 5FU/Folinsäure (FOLFOX4) gegenüber 5FU/Folinsäure alleine (LV5-FU2) besteht.

MOSAIC krankheitsfreies 3-Jahres-Überleben (Intent-to-treat-Analyse)* bezogen auf die Erkrankungsstadien

Erkrankungsstadium	Stadium II (Dukes B2)		Stadium III (Dukes C)	
Behandlungsgruppe	LV5-FU2	FOLFOX4	LV5-FU2	FOLFOX4
Prozent krankheitsfreies 3-Jahres-Überleben (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)
Risikoverhältnis (95% CI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
P-Wert (log rank test)	P = 0,151		P = 0,002	

*Medianer Follow-up über 44,2 Monate (alle Patienten für wenigstens 3 Jahre)

Gesamtüberleben (Intent-to-treat-Analyse):

Zum Zeitpunkt der Analyse des erkrankungsfreien 3-Jahres-Überlebens, welches der primäre Endpunkt der MOSAIC-Studie war, hatten 85,1 % der Patienten im FOLFOX4-Arm überlebt gegenüber 83,8 % im LV5-FU2-Arm. Dies resultierte in einer Gesamtreduktion des Mortalitätsrisikos von 10 %, zugunsten von FOLFOX4, ohne dass eine Signifikanz erreicht wurde (Risikoverhältnis = 0,90). Die Daten waren 92,2 % versus 92,4 % für die Subpopulation im Stadium II (Dukes B2; Risikoverhältnis = 1,01) und 80,4 % versus 78,1 % für die Subpopulation im Stadium III (Dukes C; Risikoverhältnis = 0,87), für jeweils FOLFOX4 bzw. LV5-FU2.

Kinder und Jugendliche

Oxaliplatin in der Monotherapie wurde in einer pädiatrischen Population in 2 Phase-I-(69 Patienten) und 2 Phase-II- (166 Patienten) Studien untersucht. Insgesamt wurden 235 pädiatrische Patienten (7 Monate bis 22 Jahre) mit soliden Tumoren behandelt. Die Wirksamkeit von Oxaliplatin als Monotherapeutikum in den behandelten pädiatrischen Patienten konnte nicht nachgewiesen werden. Die Ausweitung der beiden Phase-II-Studien wurde aufgrund fehlenden Ansprechens der Tumoren gestoppt.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Die Pharmakokinetik der einzelnen aktiven Platinspezies wurde nicht bestimmt. Die Pharmakokinetik des ultrafiltrierbaren Platins, bestehend aus einer Mischung aller ungebundenen aktiven und inaktiven Platinspezies, ist nach einer 2-Stunden-Infusion von Oxaliplatin 130 mg/m² alle 3 Wochen über 1-5 Zyklen und Oxaliplatin 85 mg/m² alle 2 Wochen über 1-3 Zyklen wie folgt:

Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter im Ultrafiltrat nach Dosen von Oxaliplatin von 85 mg/m² alle 2 Wochen oder 130 mg/m² alle 3 Wochen

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/m²	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
Mittelwert	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
Mittelwert	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07
SD								

Mittelwerte von AUC₀₋₄₈ und C_{max} wurden für Zyklus 3 (85 mg/m²) oder für Zyklus 5 (130 mg/m²) berechnet.

Mittelwerte von AUC, V_{SS} und Cl_{R0-48} wurden für Zyklus 1 berechnet.

C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{SS} und CL wurden durch Nicht-Kompartimentalanalyse berechnet. t_{1/2α}, t_{1/2β} und t_{1/2γ} wurden durch Kompartimentalanalyse berechnet (Zyklen 1-3 kombiniert).

Nach einer zweistündigen Infusion werden 15 % des verabreichten Platins in der Zirkulation wieder gefunden, die restlichen 85 % werden rasch in die Gewebe verteilt oder im Urin ausgeschieden.

Irreversible Bindung an Erythrozyten und im Plasma führt in diesen Verteilungsräumen zu Halbwertszeiten, die von der natürlichen Erneuerungszeit von Erythrozyten und Serumalbumin bestimmt werden. Im ultrafiltrierten Plasma wurde weder nach 85 mg/m² alle 2 Wochen noch nach 130 mg/m² alle 3 Wochen eine Kumulation von Platin beobachtet. Die inter- und intraindividuelle Streuung ist in der Regel gering.

Biotransformation

Die Biotransformation *in vitro* scheint das Ergebnis eines nicht enzymatischen Abbaus zu sein, und es gibt keine Anzeichen eines Cytochrom-P450-vermittelten Abbaus des Diaminocyclohexan-(DACH)-Ringes.

Im Patienten wird Oxaliplatin weitestgehend biotransformiert, und nach Ende einer zweistündigen Infusion ist die Ausgangssubstanz in ultrafiltriertem Plasma nicht nachweisbar. Mehrere zytotoxische Biotransformationsprodukte, wie die Monochlor-, Dichlor- und Diaquo-DACH-Platinkomplexe wurden im Blutkreislauf gefunden; zu späteren Zeitpunkten auch einige inaktive Verbindungen.

Elimination

Das Platin wird vorwiegend renal eliminiert. Die Clearance erfolgt im Wesentlichen innerhalb von 48 Stunden nach Verabreichung.

Am fünften Tag konnten etwa 54 % der Gesamtdosis im Urin und weniger als 3 % in den Fäzes wieder gefunden werden.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde eine signifikante Abnahme der Clearance von 17,6 ± 2,18 l/h auf 9,95 ± 1,91 l/h zusammen mit einer statistisch signifikanten Abnahme des Verteilungsvolumens von 330 ± 40,9 auf 241 ± 36,1 l beobachtet.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Der Einfluss einer Nierenfunktionsstörung auf die Verteilung von Oxaliplatin wurde bei Patienten mit unterschiedlichem Einschränkungsgangrad der Nierenfunktion untersucht. Die verabreichte Oxaliplatin-Dosis betrug 85 mg/m² in der Kontrollgruppe mit normaler Nierenfunktion (CLCR >80ml/min, n=12) und in den Patientengruppen mit leicht (CLCR=50 bis 80ml/min, n=13) oder mäßig (CLCR = 30 bis 49 ml/min, n=11) eingeschränkter Nierenfunktion. Sie betrug 65 mg/m² bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (CLCR <30ml/min, n=5). Die mediane Exposition betrug 9 bzw. 4 bzw. 6 bzw. 3Zyklen. Die pharmakokinetischen Daten im Zyklus 1 wurden an 11 bzw. 13 bzw. 10 bzw. 4 Patienten erhoben.

Mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion, insbesondere in der (kleinen) Gruppe der Patienten mit starker Einschränkung, fand sich für Platin im Plasma-Ultrafiltrat (PUF) ein Anstieg der AUC und der AUC/Dosis und ein Abfall der totalen und renalen Clearance und des Verteilungsvolumens (Vss): Die Punktschätzung (90% CI) für das geschätzte mittlere Verhältnis von AUC/Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion zu AUC/Dosis bei normaler Nierenfunktion betrug 1,36 (1,08, 1,71), 2,34,(1,82, 3,01) und 4,81 (3,49, 6,64) für Patienten mit leicht bzw. mäßig bzw. stark eingeschränkter Nierenfunktion.

Die Elimination von Oxaliplatin korreliert signifikant mit der Kreatinin-Clearance. Die totale PUF-Platin-Clearance betrug 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) bzw. 0,21 (0,15, 0,29) und das Vss 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) bzw. 0,27 (0,20, 0,36), jeweils für Patienten mit leichter, mäßiger oder starker Nierenfunktionseinschränkung.

Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion war die totale Platin-Clearance im PUF bei leichter Einschränkung um 26% reduziert, bei mäßiger Einschränkung um 57% und bei starker Einschränkung um 79%. Die renale Clearance von PUF-Platin war bei leichter Funktionseinschränkung um 30% reduziert, bei mäßiger Funktionseinschränkung um 65% und bei starker Funktionseinschränkung um 84%.

Es gab eine verlängerte Beta-Halbwertszeit von Platin im PUF mit steigendem Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung, besonders in der Gruppe mit starker Einschränkung. Trotz der kleinen Zahl an Patienten mit starker Nierenfunktionseinschränkung sind die Daten für diese Patienten relevant und sollten bei der Verabreichung von Oxaliplatin an niereninsuffiziente Patienten berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Zielorgane, die in präklinischen Tiermodellen (Mäuse, Ratten, Hunde und/oder Affen) bei Einmal- und Mehrfachgabe identifiziert wurden, umfassten das Knochenmark, das Verdauungssystem, die Niere, die Hoden, das Nervensystem und das Herz. Die Toxizitäten in diesen Organen bei Tieren entsprachen denen anderer Platinverbindungen und DNA-schädigender zytotoxischer Arzneimittel, die bei der Behandlung humaner Krebserkrankungen verwendet werden, mit Ausnahme der Auswirkungen auf das Herz. Wirkungen auf das Herz wurden ausschließlich bei Hunden beobachtet und schlossen elektrophysiologische Störungen mit tödlichem Kammerflimmern ein. Die Kardiotoxizität wird als spezifisch für den Hund erachtet, nicht nur, weil sie nur beim Hund vorkam, sondern auch weil Dosen, vergleichbar denen, die beim Hund tödliche Kardiotoxizität hervorrufen (150 mg/m²) vom Menschen gut toleriert wurden. Präklinische Studien an sensorischen Rattenneuronen weisen darauf hin, dass die in Verbindung mit Oxaliplatin auftretenden akuten neurosensorischen Symptome auf einer Interaktion mit den spannungsabhängigen Na-Kanälen beruhen. Oxaliplatin war in Säugetier-Testsystemen mutagen und klastogen und führte zu embryofetaler Toxizität bei Ratten. Obwohl bisher keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt wurden, wird Oxaliplatin als wahrscheinliches Karzinogen angesehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat

6.2. Inkompatibilitäten

Das verdünnte Arzneimittel darf nicht mit anderen Medikamenten im selben Infusionsbeutel oder Infusionsschlauch gemischt werden. Wie in Abschnitt 6.6 Hinweise für die Anwendung beschrieben, kann Oxaliplatin mit Folinsäure (FS) unter Verwendung eines Y-Stückes gemeinsam verabreicht werden.

- **Nicht** benutzen in Verbindung mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen (insbesondere 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FS)-Produkte, die Trometamol als

Bestandteil enthalten und auch nicht mit Trometamolsalzen anderer Wirkstoffe). Alkalische Medikamente oder Zubereitungen beeinträchtigen die Stabilität von Oxaliplatin (siehe Abschnitt 6.6.).

- **Nicht** mit Kochsalzlösung oder sonstigen Chlorid-hältigen (inklusive Calcium-, Kalium-, oder Natrium-Chlorid) Lösungen verdünnen.
- **Nicht** mit anderen Arzneimitteln im gleichen Infusionsbeutel oder in der gleichen Infusionsleitung mischen (siehe Abschnitt 6.6. Hinweise für die Anwendung mit Folsäure (FS)).
- **Nicht** aluminiumhaltiges Injektionsmaterial verwenden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

Arzneimittel in der Originalverpackung: 3 Jahre

Rekonstituierte Lösung in der Originaldurchstechflasche:

Die rekonstituierte Lösung muss sofort verdünnt werden.

Zubereitete Infusionslösung:

Nach Verdünnung mit 5%iger (50 mg/ml) Glukoselösung konnte die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung über 24 Stunden bei 2°C bis 8 °C nachgewiesen werden.

Die gebrauchsfertige Infusionslösung sollte sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus farblosem Glas Typ I (mit 50 mg, 100 mg oder 150 mg Pulver) mit grauem Gummistopfen aus Chlorobutyl-Elastomer und Sicherheitsaluminium-Kappe mit Plastik „Flipp-Off“-Aufsatz oder Äquivalent.

Die Durchstechflaschen sind mit oder ohne durchsichtigem Kunststoff-Behälter (OncoSafe®) verpackt.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche pro Karton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wie bei anderen potenziell toxischen Substanzen muss die Handhabung und Zubereitung von Oxaliplatin-Lösungen mit Vorsicht durchgeführt werden.

Handhabungshinweise

Die Handhabung dieses zytotoxischen Agens durch medizinisches Personal erfordert jede Vorsichtsmaßnahme, die den Schutz des Anwenders und seiner Umgebung gewährleistet.

Die Zubereitung von Injektionslösungen zytotoxischer Arzneimittel muss durch speziell ausgebildetes Personal mit Kenntnis der verwendeten Arzneimittel erfolgen, unter

Bedingungen, die die Integrität des medizinischen Produktes und den Schutz der Umgebung und insbesondere den Schutz des damit befassten Personals gemäß den Krankenhausrichtlinien gewährleisten. Dies erfordert das Vorhandensein eines für diese Zwecke vorgesehenen Arbeitsplatzes. Es ist verboten, in diesem Bereich zu rauchen, zu essen oder zu trinken.

Dem Personal muss geeignetes Arbeitsmaterial zur Verfügung gestellt werden, insbesondere langärmelige Kittel, Schutzmasken, Kopfbedeckungen, Schutzbrillen, sterile Einmal-Handschuhe, Schutzabdeckung für den Arbeitsplatz, Behälter und Sammelbehältnisse für Abfall.

Exkrememente und Erbrochenes müssen mit Vorsicht behandelt werden.

Schwangere müssen vor dem Umgang mit zytotoxischen Substanzen gewarnt werden und diesen vermeiden.

Jedes zerbrochene Behältnis muss mit derselben Sorgfalt behandelt werden und ist als kontaminierter Abfall zu betrachten. Kontaminierter Abfall sollte in geeignet gekennzeichneten festen Behältnissen verbrannt werden. Siehe unten: Abschnitt „Entsorgung von Abfällen“.

Sollte Oxaliplatin als Pulver, rekonstituierte Lösung oder Infusionslösung mit der Haut in Kontakt kommen, ist sofort sorgfältig mit Wasser zu spülen.

Sollte Oxaliplatin als Pulver, rekonstituierte Lösung oder Infusionslösung mit der Schleimhaut in Kontakt kommen, ist sofort sorgfältig mit Wasser zu spülen.

Besondere Vorsichtshinweise für die Anwendung

- **Darf nicht** mit aluminiumhaltigen Injektionsmaterialien verwendet werden
- **Darf nicht** unverdünnt verabreicht werden.
- Zur Verdünnung darf ausschließlich 5%ige Glucoselösung (50 mg/ml) verwendet werden.
- **Darf nicht** für die Infusion mit Kochsalzlösung oder sonstiger chloridhaltiger Lösung verdünnt werden.
- **Darf nicht** mit anderen Medikamenten im gleichen Infusionsbeutel gemischt oder gleichzeitig durch denselben venösen Zugang verabreicht werden.
- **Darf nicht** mit alkalischen Medikamenten oder Zubereitungen, vor allem nicht zusammen mit 5-Fluorouracil (5-FU) oder Folinsäure (FS)-Produkten, die Trometamol als Bestandteil enthalten und auch nicht mit Trometamolsalzen anderer Wirkstoffe gemischt werden. Alkalische Medikamente oder Zubereitungen beeinträchtigen die Stabilität von Oxaliplatin.

Hinweise für die Anwendung mit Folinsäure (als Calcium- oder Dinatriumsalz)

Oxaliplatin 85 mg/m² als intravenöse Infusion, verdünnt in 250 bis 500 ml einer 5%igen Glucoselösung (50 mg/ml) wird gemeinsam verabreicht mit Folinsäure als intravenöse Infusion, verdünnt in 5%iger Glucoselösung (50 mg/ml), über eine Dauer von 2 bis 6 Stunden, unter Verwendung eines Y-Zugangs unmittelbar vor der Infusionsstelle. Die Arzneimittel dürfen nicht im gleichen Infusionsbeutel gemischt werden. Die Folinsäure darf nicht Trometamol als Bestandteil enthalten und für die Verdünnung der Folinsäure muss eine isotonische 5%ige Glucoselösung (50 mg/ml) verwendet werden. Es dürfen keine alkalischen Lösungen oder Natriumchlorid-Lösungen oder andere Chlorid-hältige Lösungen verwendet werden.

Hinweise für die Anwendung mit 5-Fluorouracil (5-FU)

Oxaliplatin muss immer vor Fluoropyrimidinen, d.h. 5-Fluorouracil (5-FU) verabreicht werden.

Der Zugang ist nach der Verabreichung von Oxaliplatin durchzuspülen, und anschließend kann Fluorouracil (5-FU) verabreicht werden.

Für weitere Informationen zu Arzneimitteln, die mit Oxaliplatin verabreicht werden sollen, ist die jeweilige Fachinformation des Herstellers zu beachten.

Rekonstituierte Lösungen, die Anzeichen von Ausfällungen zeigen, sollen nicht verwendet werden und unter Beachtung der gesetzlichen Vorschriften für die Entsorgung überwachungsbedürftiger Abfälle vernichtet werden (siehe unten).

Rekonstitution des Pulvers

- Wasser für Injektionszwecke oder 5%ige Glukoselösung (50 mg/ml) soll als Lösungsmittel für die Rekonstitution verwendet werden.
- Für eine Durchstechflasche mit 50 mg: mit 10 ml Lösungsmittel versetzen, um eine Oxaliplatinkonzentration von 5 mg/ml zu erhalten.
- Für eine Durchstechflasche mit 100 mg: mit 20 ml Lösungsmittel versetzen, um eine Oxaliplatinkonzentration von 5 mg/ml zu erhalten.
- Für eine Durchstechflasche mit 150 mg: mit 30 ml Lösungsmittel versetzen, um eine Oxaliplatinkonzentration von 5 mg/ml zu erhalten.

Aus mikrobiologischer und chemischer Sicht sollte die rekonstituierte Lösung sofort mit 5%iger (50 ml/ml) Glukoselösung verdünnt werden.

Vor Anwendung ist eine Sichtkontrolle erforderlich. Es dürfen nur klare, partikelfreie Lösungen verwendet werden.

Das Arzneimittel ist für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösungsreste sind zu verwerfen (siehe unten: Entsorgung von Abfällen).

Verdünnung vor der Infusion

Die erforderliche Menge der rekonstituierten Lösung wird aus der Durchstechflasche entnommen und mit 250-500 ml einer 5%igen Glukoselösung (50 mg/ml) verdünnt, um eine Oxaliplatin-Konzentration zwischen nicht weniger als 0,2 mg/ml und 0,7 mg/ml zu erhalten. Dies entspricht dem Konzentrationsbereich, für den die physiko-chemische Stabilität von Oxaliplatin belegt worden ist.

Die Infusionslösung wird **intravenös** verabreicht.

Nach der Verdünnung mit 5%iger Glukoselösung (50 mg/ml) wurde die chemische und physikalische Stabilität über einen Zeitraum von 24 Stunden bei +2°C bis +8°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischen Überlegungen heraus sollte die Infusion sofort verabreicht werden.

Falls die Lösung nicht sofort verabreicht wird, fällt die Einhaltung der Lagerungszeiten und –bedingungen in den Verantwortungsbereich des Anwenders.

Die gebrauchsfertige Lösung darf keinesfalls länger als 24h aufbewahrt werden.

Die Lösung ist vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Das Arzneimittel ist zur einmaligen Verwendung bestimmt. Nicht verbrauchte Infusionslösung ist zu verwerfen (siehe Abschnitt „Entsorgung von Abfällen“).

Niemals mit Kochsalzlösung oder sonstigen Chlorid-hältigen Lösungen verdünnen.

Die Kompatibilität der Oxaliplatin-Infusionslösung mit handelsüblichen, hauptsächlich aus PVC bestehenden Infusionssystemen wurde getestet.

Infusion

Bei der Applikation von Oxaliplatin ist keine Hyperhydratation erforderlich.

Oxaliplatin, verdünnt in 250 bis 500 ml einer 5%igen Glukoselösung (50 mg/ml), um eine Konzentration von nicht weniger als 0,2 mg/ml zu erhalten, **muss** entweder über einen peripher- oder zentralvenösen Zugang über 2 bis 6 Stunden infundiert werden. Wird Oxaliplatin zusammen mit 5-Fluorouracil (5-FU) gegeben, muss die Oxaliplatin-Infusion vor der 5-Fluorouracil-Infusion (5-FU) erfolgen.

Entsorgung von Abfällen

Reste des Arzneimittels sowie sämtliche Materialien, die bei der Rekonstituierung, Verdünnung und Applikation verwendet wurden, müssen entsprechend krankenhausbölicher Standardverfahren für zytotoxische Stoffe unter Beachtung der gesetzlichen Vorschriften für die Entsorgung überwachungsbedürftiger Abfälle vernichtet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, 4866 Unterach, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-26435

9. DATUM DER ERTEILUNG ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Mai 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.04.2010

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.