

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ebeoxal 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 5 mg Oxaliplatin.
10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 50 mg Oxaliplatin.
20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 100 mg Oxaliplatin.
30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 150 mg Oxaliplatin.
40 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 200 mg Oxaliplatin.
50 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 250 mg Oxaliplatin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose Flüssigkeit

pH-Wert: 4,5-6,5

Osmolarität: circa 8 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Oxaliplatin ist in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FS) indiziert zur

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Zubereitung von Injektionslösungen zytotoxischer Substanzen muss durch speziell ausgebildetes Personal mit Kenntnis der verwendeten Arzneimittel erfolgen, unter Bedingungen, die die Unversehrtheit des Arzneimittels, 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 (siehe Abschnitt 6.6 für detaillierte Informationen).

Dosierung

NUR FÜR ERWACHSENE

Die empfohlene Dosierung für Oxaliplatin bei der adjuvanten Behandlung beträgt 85 mg/m² 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 intravenös alle 2 Wochen, bis zum Krankheitsfortschritt oder einer inakzeptablen Toxizität.

Die Dosierung sollte entsprechend der Verträglichkeit angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Oxaliplatin ist immer vor Fluoropyrimidinen, z. B. 5-Fluorouracil (5-FU), zu verabreichen.

Oxaliplatin wird als intravenöse Infusion über 2-6 Stunden in 250-500 ml einer 5 %igen Glucose-Infusionslösung (50 mg/ml) verabreicht, um eine Konzentration zwischen 0,2 mg/ml und 0,70 mg/ml zu geben; 0,70 mg/ml ist die höchste Konzentration, die in der klinischen Praxis für eine Oxaliplatin-Dosierung von 85 mg/m² eingesetzt wird.

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Oxaliplatin darf bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 5.2).

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung kann die Behandlung mit der üblichen empfohlenen Dosierung begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörungen

In einer Phase-I-Studie, in der Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Leberfunktionsstörung eingeschlossen waren, schien die Häufigkeit und Schwere hepatobiliärer Funktionsstörungen mit dem Fortschreiten der Erkrankung und pathologischen Leberwerten vor der Behandlung in Verbindung zu stehen. In der klinischen Entwicklung wurde bei Patienten mit pathologischen Leberwerten keine besondere Dosierungsanpassung vorgenommen.

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahre, bei denen Oxaliplatin als Monotherapie oder in Kombination mit 5-Fluorouracil eingesetzt wurde, wurde keine Zunahme schwerer Toxizitäten beobachtet. Daher ist für ältere Patienten keine besondere Dosisanpassung erforderlich.

Pädiatrische Patienten

Für die Behandlung von Kindern mit Oxaliplatin besteht keine relevante Indikation. Die Wirksamkeit von Oxaliplatin als Monosubstanz gegenüber soliden Tumoren wurde in der pädiatrischen Population nicht nachgewiesen (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 250-500 ml einer 5 %igen Glucoselösung, um keine geringere Konzentration als 0,2 mg/ml zu erhalten, muss über einen zentral- oder periphervenösen Zugang über 2-6 Stunden infundiert werden. Die Oxaliplatin-Infusion muss immer vor der 5-Fluorouracil-Infusion gegeben werden.

Im Falle einer Extravasation muss die Infusion sofort abgebrochen werden.

Hinweise für die Anwendung

Oxaliplatin muss vor dem Gebrauch weiter verdünnt werden. Für die Verdünnung des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur 5 %ige Glucoselösung zu verwenden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Oxaliplatin ist kontraindiziert bei Patienten

- mit 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 Neutrophilenzahlen $< 2 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozytenzahlen $< 100 \times 10^9/l$, haben
- die vor Beginn der ersten Anwendung eine periphere sensorische Neuropathie mit Funktionseinschränkung haben
- mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) (siehe Abschnitt 5.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Oxaliplatin muss auf medizinische Einrichtungen beschränkt bleiben, die auf den Umgang mit zytotoxischer Chemotherapie spezialisiert sind, und darf nur unter Aufsicht eines onkologisch qualifizierten Arztes erfolgen.

Nierenfunktionsstörungen

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung sollen engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht und die Dosierung je nach Toxizität angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Patienten mit anamnestisch bekannten allergischen Manifestationen bei anderen Produkten, die Platin enthalten, sollen besonders sorgfältig überwacht werden. Bei Auftreten anaphylaktoider Manifestationen auf Oxaliplatin ist die Infusion sofort zu unterbrechen und eine geeignete symptomatische Behandlung ist einzuleiten. Eine erneute Anwendung von Oxaliplatin bei diesen Patienten ist kontraindiziert. Kreuzreaktionen mit teilweise tödlichem Ausgang wurden bei allen platinhaltigen Verbindungen berichtet.

Im Falle einer Extravasation von Oxaliplatin ist die Infusion sofort abubrechen und eine übliche lokale symptomatische Behandlung ist einzuleiten.

Neurologische Symptome

Die neurologische Toxizität von Oxaliplatin ist sorgfältig zu überwachen, vor allem wenn Oxaliplatin in Kombination mit anderen Arzneimitteln 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 2-stündigen Infusion akute laryngopharyngeale Dysästhesien entwickeln (siehe Abschnitt 4.8), muss die anschließende Infusion über 6 Stunden erfolgen.

Periphere Neuropathie

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

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

(Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms) oder 75 mg/m² (adjuvante Behandlung) herabzusetzen.

- Wenn Parästhesien ohne Funktionseinschränkungen bis zum nachfolgenden Behandlungszyklus fortbestehen, ist 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) herabzusetzen.
- Wenn Parästhesien mit Funktionseinschränkungen bis zum nachfolgenden Behandlungszyklus andauern, ist die Oxaliplatin-Behandlung zu unterbrechen.
- Bei Besserung dieser Beschwerden nach Unterbrechung der Oxaliplatin-Behandlung kann eine Wiederaufnahme der Therapie in Erwägung gezogen werden.

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

Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Fälle des reversiblen posterioren Leukoenzephalopathie-Syndroms (RPLS, auch bekannt als PRES, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom) wurden bei Patienten berichtet, die Oxaliplatin in einer kombinierten Chemotherapie erhielten. RPLS ist eine seltene, reversible, sich schnell entwickelnde Erkrankung, die mit Krampfanfällen, Hypertonie, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit und anderen visuellen und neurologischen Störungen einhergehen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Die Diagnose eines RPLS basiert auf der Bestätigung durch bildgebende Untersuchungen des Gehirns, vorzugsweise MRT (Magnetresonanztomografie).

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dehydratation sowie hämatologische Veränderungen

Die gastrointestinale Toxizität von Oxaliplatin, mit Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen, erfordert die prophylaktische und/oder therapeutische Anwendung von Antiemetika (siehe Abschnitt 4.8).

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.

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 hämatologischer Toxizität (Neutrophilenzahl < 1,5 x 10⁹/l oder Thrombozytenzahl < 50 x 10⁹/l) muss die Aufnahme des nächsten Behandlungszyklus verschoben werden, bis die Blutwerte wieder im akzeptablen Bereich sind. Vor Aufnahme der Oxaliplatin-Behandlung sowie vor jedem neuen Behandlungszyklus muss eine große Blutbilduntersuchung mit Differentialblutbild der weißen Blutkörperchen durchgeführt werden.

Myelosuppressive Wirkungen können additiv zu denen der konkomitanten Chemotherapie sein. Patienten mit schwerer und bestehender Myelosuppression haben ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen. Sepsis, neutropenische Sepsis und septischer Schock, die mitunter tödlich verlaufen sind, wurden bei Patienten berichtet, die mit Oxaliplatin behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Wenn eine dieser Nebenwirkungen auftritt, sollte Oxaliplatin abgesetzt werden.

Die Patienten müssen über die Risiken von Durchfall/Erbrechen, Mukositis/Stomatitis und Neutropenie nach Gabe von Oxaliplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) entsprechend informiert

werden, sodass 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 weniger bessert und/oder die Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$ beträgt.

Bei Verabreichung von Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil (5-FU) (mit oder ohne Folsäure) gelten die üblichen Dosisanpassungen für 5-Fluorouracil assoziierte Toxizitäten.

Bei Auftreten von Diarrhö vom Schweregrad 4, Neutropenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Neutrophilenzahl $< 1,0 \times 10^9/l$), einer febrilen Neutropenie (Fieber unbekanntes Ursprungs ohne klinisch oder mikrobiologisch dokumentierte Infektion mit einer absoluten Neutrophilenzahl $< 1,0 \times 10^9/l$, einer einmaligen Temperatur von $> 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ oder einer anhaltenden Temperatur von $> 38 \text{ }^\circ\text{C}$ für mehr als eine Stunde) oder einer Thrombozytopenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$) muss neben einer etwaigen Anpassung der Dosierung von 5-Fluorouracil-Dosierung (5-FU) die Oxaliplatin-Dosierung von 85 auf 65 mg/m^2 (Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms) bzw. 75 mg/m^2 (adjuvante Behandlung) herabgesetzt werden.

Lunge

In Fällen von nicht erklärbaren respiratorischen Symptomen, wie nichtproduktivem Husten, Dyspnoe, Rasselgeräuschen oder radiologisch nachgewiesenen Lungeninfiltraten, muss die Gabe von Oxaliplatin so lang unterbrochen werden, bis durch weitere Untersuchungen eine interstitielle Lungenerkrankung oder pulmonalen 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, Hypokalziämie 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 Gastrointestinalulcus müssen die Behandlung mit Oxaliplatin abgebrochen und geeignete Maßnahmen eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Lebererkrankungen

Bei anormalen Ergebnissen von Leberfunktionstests, Splenomegalie oder bei portaler Hypertonie, die offensichtlich nicht auf Lebermetastasen zurückzuführen ist, sollten die sehr seltenen Fälle arzneimittelinduzierter Lebervenerkrankungen in Betracht gezogen werden.

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

Zur 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 sollten während der Behandlung mit Oxaliplatin nicht schwanger werden. Eine zuverlässige Verhütungsmethode muss während der gesamten Behandlung und bis 4 Monate nach Behandlungsende angewendet werden (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 Einzeldosis von 85 mg/m² Oxaliplatin erhalten haben, wurden keine Änderungen des Plasmaspiegels von 5-Fluorouracil (5-FU) beobachtet.

In vitro wurde keine signifikante Verdrängung von Oxaliplatin aus der Plasmaproteinbindung beobachtet, wenn gleichzeitig die im Folgenden aufgeführten Arzneimittel 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.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Daher wird Oxaliplatin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.

Die Anwendung von Oxaliplatin sollte nur nach geeigneter Aufklärung der Patientin über das Risiko für den Fetus und mit ihrer Einwilligung in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Der Übergang 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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch erhöht sich während der Behandlung mit Oxaliplatin das Risiko für das Auftreten von Schwindel, Übelkeit und Erbrechen sowie anderer neurologischer Symptome, die den Gang und das Gleichgewicht beeinträchtigen und einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben können.

Sehstörungen, insbesondere ein vorübergehender Sehverlust (reversibel nach Unterbrechung) können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Deshalb sollten die 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 und Folinsäure (5-FU und FS) waren gastrointestinaler (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Mukositis), hämatologischer (Neutropenie, Thrombozytopenie) und neurologischer (akute und dosisabhängige, kumulative peripher-sensorische Neuropathie) Natur. Insgesamt waren diese Nebenwirkungen häufiger und schwerer, wenn 5-FU/FS zusammen mit Oxaliplatin angewendet wurde, als bei alleiniger Gabe von 5-FU/FS.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die in der untenstehenden Tabelle angeführten Daten zu den Häufigkeiten der Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien zur Behandlung von Metastasen und zur adjuvanten Behandlung (eingeschlossene Patienten 416 und 1108 im Oxaliplatin + 5-FU/FS-Arm) sowie aus Anwendungserfahrungen nach Markteinführung.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen in der folgenden Tabelle werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Weitere Ausführungen siehe nach der Tabelle.

MedDRA-Klassifikation	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Infektionen	Rhinitis Infektionen der oberen Atemwege Neutropenische Sepsis	Sepsis+			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Anämie Neutropenie Thrombozytopenie Leukopenie Lymphopenie	Febrile Neutropenie		Hämolytische Anämie*** immunoallergische Thrombozytopenie		Autoimmune Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems*	Allergie/ allergische Reaktionen**					
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie Hyperglykämie Hypokaliämie Hypernatriämie	Dehydratation Hypokalziämie	metabolische Azidose			

Psychiatrische Erkrankungen		Depression Insomnie	Nervosität			
Erkrankungen des Nervensystems*	periphere sensorische Neuropathie Kopfschmerzen sensorische Störungen Dysgeusie	Schwindel motorische Neuritis Meningismus		Dysarthrie Reversibles posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom (RPLS, auch bekannt als PRES)**		
Augenerkrankungen		Konjunktivitis Sehstörungen		Sehschärfe vorübergehend vermindert Störungen des Sehfeldes Optikusneuritis Vorübergehender Verlust der Sehkraft (reversibel nach Therapieunterbrechung)		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ototoxizität	Taubheit		
Gefäßerkrankungen		Hämorrhagien Flush tiefe Beinvenenthrombose Hypertonie				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe Husten Epistaxis	Schluckauf Lungenembolie		interstitielle Lungenerkrankung, manchmal tödlich pulmonale Fibrose**		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*	Diarrhö Übelkeit Erbrechen Stomatitis/ Mukositis Bauchschmerzen Verstopfung	Dyspepsie Gastroösophagealer Reflux gastrointestinale Blutungen rektale Blutungen	Ileus intestinale Obstruktion	Colitis einschließlich <i>Clostridium difficile</i> -Diarrhö Pankreatitis		
Leber- und Gallenerkrankungen					Sinusoideales Obstruktionssyndrom der Leber (siehe unten)	Fokale noduläre Hyperplasie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hauterkrankungen Alopezie	Hautexfoliation (z. B. Hand-Fuß-Syndrom) Erythem Hautausschlag gesteigertes Schwitzen Nagelerkrankungen				Allergische Vaskulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Arthralgie Knochenschmerzen				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie Dysurie anormale Miktionshäufigkeit				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber ⁺⁺⁺ Reaktionen an der Injektionsstelle ⁺⁺⁺⁺ Müdigkeit Asthenie Schmerzen					
Untersuchungen	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht Bilirubin im Blut erhöht Laktatdehydrogenase (LDH) im Blut erhöht Leberenzyme erhöht Gewichtszunahme (adjuvante Behandlung)	Erhöhte Blutkreatininwerte Gewichtsabnahme (bei Behandlung von Metastasen)				
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Stürzen				

* 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: häufige Allergien/allergische Reaktionen, manchmal mit tödlichem Ausgang, die hauptsächlich während der Infusion auftreten (häufig allergische

Reaktionen wie Hautausschlag, insbesondere Urtikaria, Konjunktivitis, Rhinitis häufig anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen einschließlich Bronchospasmus, Angioödem, Hypotonie, Empfindung von Brustschmerzen und anaphylaktischer Schock. Über verzögerte Überempfindlichkeit Stunden oder auch Tage nach der Infusion von Oxaliplatin wurde berichtet.

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

++++ Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich lokaler Schmerzen, Rötung, Schwellungen und Thrombosen wurden berichtet. Extravasation kann lokal Schmerzen und Entzündungen hervorrufen, die schwerwiegend sein können und zu Komplikationen führen können, einschließlich Nekrosen, 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 Schwere- grade	Schwere- grad 3	Schwere- grad 4	alle Schwere- grade	Schwere- grad 3	Schwere- grad 4
Anämie	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1
Neutropenie	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Thrombozyto- penie	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).

Erfahrungen nach Markteinführung mit nicht bekannter Häufigkeit

hämolytisches urämisches Syndrom

Autoimmune Panzytopenie

Panzytopenie

Sekundäre Leukämie

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

bezogen auf Patienten (%)

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

Erfahrungen nach Markteinführung mit nicht bekannter Häufigkeit

Septischer Schock, einschließlich tödlicher Fälle.

Erkrankungen des Immunsystems

Inzidenz allergischer Erkrankungen, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad

Oxaliplatin /5-FU/FS 85 mg/m ² alle 2 Wochen	Behandlung von Metastasen			adjuvante Therapie		
	alle Schweregrade	Schweregrad 3	Schweregrad 4	alle Schweregrade	Schweregrad 3	Schweregrad 4
allergische Reaktionen/Allergien	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 treten 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).

Diese funktionellen Beschwerden beinhalten Schwierigkeiten bei der Ausübung feinmotorischer Bewegungen und sind eine mögliche Konsequenz einer sensorischen Beeinträchtigung. Das Risiko für das Auftreten anhaltender Symptome bei einer kumulativen Dosis von 850 mg/m² (10 Zyklen) beträgt ungefähr 10 % und 20 % bei einer kumulativen Dosis von 1020 mg/m² (12 Zyklen).

Bei der Mehrheit der Fälle verbesserten sich die neurologischen Anzeichen und Symptome oder verschwanden nach Therapieunterbrechung. 6 Monate nach Beendigung der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms hatten 87 % der Patienten 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 begannen innerhalb von Stunden nach der Gabe und traten oft im Zusammenhang mit Kälteexposition auf. Sie treten normalerweise als vorübergehende Parästhesie, Dysästhesie und Hypoästhesie oder als akutes laryngopharyngeales Dysästhesie-Syndrom in Erscheinung. Ein akutes laryngopharyngeales Dysästhesie-Syndrom mit einer Inzidenz zwischen 1 und 2 % ist charakterisiert durch subjektives Empfinden von Dysphagie oder 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, waren die Symptome auch ohne Behandlung schnell reversibel. Eine Verlängerung der Infusionsdauer trägt dazu bei, die Inzidenz dieses Syndroms zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Außerdem wurden gelegentlich andere Symptome beobachtet, Kieferspasmus, Muskelspasmen, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Muskelzuckungen, Myoklonie, anormale Koordination, Gangstörungen, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, Engegefühl in der Kehle oder der Brust, Druckgefühl, Unbehagen, Schmerzen einschlossen.

Zusätzlich können Dysfunktionen der kranialen Nerven mit den oben genannten Ereignissen verbunden sein oder als unabhängiges Ereignis auftreten wie Ptosis, Diplopie, Aphonie, Dysphonie, Heiserkeit, manchmal als Stimmbandlähmung beschrieben, Missempfindungen der Zunge oder Dysarthrie, manchmal beschrieben als Aphlasie, Trigeminusneuralgie, Gesichtsschmerzen, Augenschmerzen, verringerte Sehschärfe, Störungen des Sehfeldes.

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

Erfahrungen nach Markteinführung mit nicht bekannter Häufigkeit

Konvulsionen

Ischämische oder 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).

Akutes Koronarsyndrom (einschließlich Myokardinfarkt und koronarem Arteriospasmus und Angina pectoris bei Patienten, die mit Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU und Bevacizumab behandelt werden.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

Erfahrungen nach Markteinführung mit nicht bekannter Häufigkeit

Laryngospasmus

Pneumonie und Bronchopneumonie, einschließlich tödlicher Fälle

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Inzidenz, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad

Oxaliplatin/ 5-FU/FS 85 mg/m ² alle 2 Wochen	Behandlung der Metastasen			adjuvante Therapie		
	alle Schweregrade	Schweregrad 3	Schweregrad 4	alle Schweregrade	Schweregrad 3	Schweregrad 4
Übelkeit	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

Prophylaxe und/oder Behandlung mit hoch wirksamen Antiemetika ist indiziert.

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).

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

Ösophagitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten (< 1/10.000)

Lebersinusoides Obstruktionssyndrom der Leber, auch als Venenverschlusskrankheit der Leber bekannt, oder pathologische Symptome im Zusammenhang mit solchen Lebererkrankungen, einschließlich Peliosis hepatis, nodulärer regenerativer Hyperplasie und perisinusoidaler Fibrose. Klinische Symptome können portale Hypertonie und erhöhte Transaminasen sein.

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 sollten eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere antineoplastische Mittel, Platinverbindungen

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 Cis-[oxalato(trans-1-1,2-DACH)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 wurde *in vitro* und *in vivo* 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 zytotoxischen und antitumoralen Wirkungen führt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom wird über die Wirksamkeit von Oxaliplatin (85 mg/m² alle 2 Wochen wiederholt), kombiniert mit 5-Fluorouracil/Folinsäure, in 3 klinischen Studien berichtet:

- First-Line-Therapie: Eine 2-armige vergleichende randomisierte Phase-III-Studie (de Gramont, A et al., 2000) mit 420 Patienten, die entweder 5-FU/FS allein (LV5FU2, N = 210) oder eine Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/FS (FOLFOX4, N = 210) erhielten.
- vorbehandelte Patienten: In der 3-armigen vergleichenden randomisierten Phase-III-Studie (Rothenberg, ML et al., 2003) waren 821 Patienten eingeschlossen, die refraktär gegen Irinotecan (CPT-11) + 5-FU/FS waren und entweder mit 5-FU/FS allein (LV5FU2, N = 275), mit Oxaliplatin als Monotherapie (n = 275) oder einer Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/FS (FOLFOX4, N = 271) behandelt wurden.
- schließlich eine nicht kontrollierte Phase-II-Studie (André, T et al., 1999), die Patienten einschloss, die nicht auf eine Behandlung mit 5-FU/FS allein ansprachen und die eine Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/FS (FOLFOX4, N = 57) erhielten.

Die 2 randomisierten klinischen Studien, (de Gramont, A et al.) bei der First-Line-Therapie und bei vorbehandelten Patienten (Rothenberg ML et al.), zeigten eine signifikant höhere Ansprechrate und ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS)/Dauer bis zur Progression (TTP), verglichen mit einer Behandlung mit 5-FU/FA allein. In der Studie von Rothenberg et al., in die refraktäre vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden, war die Differenz des medianen Gesamtüberlebens (OS) zwischen der Kombination mit Oxaliplatin und 5-FU/FS statistisch nicht signifikant.

Ansprechrate unter FOLFOX4 versus LV5FU2

Ansprechrate (%) (95 % CI) unabhängige radiologische Untersuchung mit Intent-to-treat- Analyse (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin- Monotherapie
Erstbehandlung (de Gramont, A et al., 2000)	22 (16-27)	49 (42-56)	NA*
Bewertung des Ansprechens alle 8 Wochen	P-Wert = 0,0001		
vorbehandelte Patienten	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)

(Rothenberg, ML et al., 2003) (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/FS) Bewertung des Ansprechens alle 6 Wochen			
	P-Wert < 0,0001		
vorbehandelte Patienten (André, T et al., 1999) (refraktär gegen 5-FU/FS)	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	FOLFOX4	Oxaliplatin-Monotherapie
Erstbehandlung (de Gramont, A et al., 2000) (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
	Log-rank P-Wert = 0,0003		
vorbehandelte Patienten (Rothenberg, ML et al., 2003) (TTP) (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/FS)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Log-rank P-Wert < 0,0001		
Vorbehandelte Patienten (André, T et al., 1999) (refraktär gegen 5-FU/FS)	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	FOLFOX4	Oxaliplatin-Monotherapie
Erstbehandlung (de Gramont, A 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) (TTP) (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/FS)	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/FS)	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 und 5-FU/FS behandelt wurden, die krankheitsabhängigen Symptome signifikant verglichen mit den Patienten, welche nur mit 5-FU/FS allein behandelt wurden (27,7 % vs. 14,6 %; P = 0,0033).

Bei nicht vorbehandelten Patienten (de Gramont, A et al., 2000) zeigten sich bezüglich jeglicher Lebensqualitätsparameter keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Jedoch waren die Lebensqualitätsdaten im Kontrollarm im Allgemeinen besser für das 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 2246 Patienten (899 im Stadium II/Dukes B2 und 1347 im Stadium III/Dukes C) nach vollständiger Entfernung des primären Tumors des Kolonkarzinoms eingeschlossen, die mit 5-FU/FS allein (LV5FU2, N = 1123; B2/C = 448/675) oder mit einer Kombination von Oxaliplatin und 5-FU/FS (FOLFOX4, N = 1123; B2/C = 451/672) behandelt wurden.

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

Behandlungsgruppe	LV5FU2	FOLFOX4
Prozent krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (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 (log rank test)	P = 0,0008	

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

Die Studie zeigte, dass ein signifikanter Vorteil beim krankheitsfreien 3-Jahresüberlebensintervall für die Kombination von Oxaliplatin und 5-FU/FS (FOLFOX4) gegenüber 5-FU/FS allein (LV5FU2) besteht.

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

Erkrankungsstadium	Stadium II (Dukes B2)		Stadium III (Dukes C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Prozent krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (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)	
stratified 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-Intervalls, welches der primäre Endpunkt der MOSAIC-Studie war, hatten 85,1 % der Patienten im FOLFOX4-Arm überlebt gegenüber 83,8 % im LV5FU2-Arm. Übertragen auf eine Gesamtreduktion des Mortalitätsrisikos von 10 %, wurde für FOLFOX4 keine statistische Signifikanz erreicht (Risikoverhältnis = 0,90). Die Daten waren 92,2 % versus 92,4 % in der Subpopulation des Stadiums II (Dukes B2; Risikoverhältnis = 1,01) und 80,4 % versus 78,1 % der Subpopulation des Stadiums III (Dukes C; Risikoverhältnis = 0,87) für FOLFOX4 bzw. LV5FU2.

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 Verbindungen 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 des Platins im Ultrafiltrat nach Mehrfachgabe von Oxaliplatin von 85 mg/m² alle 2 Wochen oder 130 mg/m² alle 3 Wochen

Dosis	C_{max} (µg/ml)	AUC₀₋₄₈ (µg x h/ml)	AUC (µg x 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 SD	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m²	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
Mittelwert SD	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

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-Kompartimentanalyse berechnet.

t_{1/2α}, t_{1/2β}, und t_{1/2γ} wurden durch Kompartimentanalyse berechnet (Zyklen 1-3 kombiniert).

Nach einer 2-stündigen Infusion werden 15 % des verabreichten Platins in der Zirkulation wiedergefunden, 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 wurden weder nach 85 mg/m² alle 2 Wochen noch

nach 130 mg/m² alle 3 Wochen eine Kumulation von Platin beobachtet. Steady State war in diesem Verteilungsraum im 1. Zyklus erreicht. 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 2-stündigen 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 zusammen mit einigen inaktiven Verbindungen.

Elimination

Das Platin wird vorwiegend mit dem Urin ausgeschieden, die Clearance erfolgt im Wesentlichen innerhalb von 48 Stunden nach Verabreichung.

Am 5. Tag konnten etwa 54 % der Gesamtdosis im Urin und weniger als 3 % in den Fäzes wiedergefunden werden.

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

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Auswirkungen der eingeschränkten Nierenfunktion auf die Disposition gegenüber Oxaliplatin wurde an Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägter Nierenfunktion untersucht. Oxaliplatin wurde in einer Dosierung von 85 mg/m² der Kontrollgruppe mit normaler Nierenfunktion (CLcr > 80 ml/min, n = 12) sowie Patienten mit leichter (CLcr = 50 bis 80 ml/min, n = 13) und mittelschwerer (CLcr = 30 bis 49 ml/min, n = 11) Nierenfunktionsstörung sowie in einer Dosierung von 65 mg/m² an Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr < 30 ml/min, n = 5) verabreicht. Die mediane Exposition betrug 9, 4, 6 bzw. 3 Zyklen. PK-Daten im 1. Zyklus wurden bei 11, 13, 10 bzw. 4 Patienten erhoben.

Es zeigte sich eine Erhöhung der AUC im Plasmaultrafiltrat-(PUF-)Platin, der AUC/Dosis sowie eine Abnahme der gesamten und renalen CL und V_{ss} bei zunehmender Nierenfunktionsstörung: Die Punktschätzung (90 % CI) der geschätzten mittleren Verhältniszahl nach renalem Status gegenüber normaler Nierenfunktion für AUC/Dosis betrug bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) bzw. 4,81 (3,49, 6,64).

Die Elimination von Oxaliplatin korreliert signifikant mit der Kreatinin-Clearance. Die gesamte PUF-Platin-CL betrug bei Patienten mit leichtem, mittelschwerem bzw. schwerem Nierenversagen 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) bzw. 0,21 (0,15, 0,29) sowie für V_{ss} 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) bzw. 0,27 (0,20, 0,6). Die Gesamtkörperclearance von PUF-Platin wurde somit im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um 26 % bei leichter, 57 % bei mittelschwerer sowie 79 % bei schwerer Nierenfunktionsstörung reduziert.

Die renale Clearance von PUF-Platin ging bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung um 30 %, mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung um 65 % sowie bei schwerer Nierenfunktionsstörung um 84 % gegenüber Patienten mit normaler Funktion zurück.

Die Beta-Halbwertszeit von PUF-Platin stieg mit dem Grad der Nierenfunktionsstörung hauptsächlich bei Patienten mit schwerer Funktionsstörung an. Trotz der geringen Anzahl von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung geben diese Daten auch bei Patienten mit schwerem Nierenversagen Anlass zur Sorge und sind bei der Verschreibung von Oxaliplatin an Patienten mit Nierenfunktionsstörung zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 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- oder Mehrfachgabe identifiziert wurden, umfassen das Knochenmark, das Verdauungssystem, die Niere, die Hoden, das Nervensystem und das Herz. Die Toxizitäten in diesen Zielorganen 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 Neuronen von Ratten 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

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

- Das verdünnte Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln im selben Infusionsbeutel oder Infusionsschlauch gemischt werden. Wie in Abschnitt 6.6 beschrieben, kann Oxaliplatin mit Folinsäure (FS) unter Verwendung eines Y-Stückes gemeinsam verabreicht werden.
- NICHT mischen mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen, insbesondere 5-Fluorouracil und Folinsäure-Zubereitungen, die Trometamol als Bestandteil enthalten, sowie Trometamolsalzen anderer Arzneimittel. Alkalische Arzneimittel oder Lösungen beeinflussen die Stabilität von Oxaliplatin nachteilig (siehe Abschnitt 6.6).
- NICHT verdünnen mit Kochsalzlösung oder anderen Lösungen, die Chlorid-Ionen (einschließlich Kalzium-, Kalium- oder Natriumchlorid) enthalten.
- NICHT mit anderen Arzneimitteln im gleichen Infusionsbeutel oder in der gleichen Infusionsleitung mischen (siehe Abschnitt 6.6 zur gleichzeitigen Verabreichung mit Folinsäure)
- NICHT mit aluminiumhaltigem Injektionsmaterial verwenden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Arzneimittel in der Verkaufsverpackung

24 Monate

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen:

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 28 Tage nachgewiesen, wenn das Arzneimittel in Glasfläschchen oder Polypropylenspritzen bei 2–8 °C mit Lichtschutz bzw. bei Raumtemperatur (15–25 °C) mit und ohne Lichtschutz gelagert wird.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung beim Anwender. Die Aufbewahrungsdauer sollte nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C betragen, es sei denn, die Entnahme wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Haltbarkeit nach Verdünnung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden.

Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung beim Anwender. Die Aufbewahrungsdauer sollte nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Die chemische und physikalische Stabilität der mit 5 %iger Glucoselösung verdünnten Lösungen (Konzentrationen von 0,2 mg/ml und 2,0 mg/ml) wurde für 48 Stunden bei 2-8 °C und für 6 Stunden (Konzentrationen von 0,2 mg/ml und 2,0 mg/ml) bei 20-25 °C gezeigt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Nicht über 25 °C lagern.

Zu den Aufbewahrungsbedingungen des Arzneimittels nach dem ersten Öffnen und der Verdünnung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus farblosem Glas mit grauem Stopfen (Halobutyl-Gummi) und flip-off-Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Plastik), mit oder ohne Kunststoffschutz (Onco-Safe® oder Sleeving). „Onco-Safe®“ oder „Sleeving“ kommen nicht in Kontakt mit dem Produkt und bieten einen zusätzlichen Transportschutz, wodurch die Sicherheit des medizinischen und pharmazeutischen Personals erhöht wird.

Packungsgrößen

50 mg/10 ml: 1 Durchstechflasche, 5 Durchstechflaschen, 10 Durchstechflaschen

100 mg/20 ml: 1 Durchstechflasche

150 mg/30 ml: 1 Durchstechflasche

200 mg/40 ml: 1 Durchstechflasche

250 mg/50 ml: 1 Durchstechflasche

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 potentiell toxischen Substanzen muss die Handhabung und Zubereitung von Oxaliplatin-Lösungen mit Vorsicht durchgeführt werden.

Hinweise zur Handhabung

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

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

Bedingungen, die die Unversehrtheit des Arzneimittels, den Schutz der Umgebung und insbesondere den Schutz des damit befassten Personals gewährleisten in Übereinstimmung mit den Krankenhausrichtlinien. 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“.

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

Sollte Oxaliplatin als Konzentrat 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.
- Nur 5 %ige Glucose-Lösung für die Verdünnung verwenden.
- DARF NICHT für die Infusion mit Lösungen verdünnt werden, die Natriumchlorid oder andere Chloride enthalten.
- DARF NICHT mit anderen Arzneimitteln im gleichen Infusionsbeutel oder in der gleichen Infusionsleitung gemischt werden.
- DARF NICHT gemischt werden mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen, insbesondere 5-Fluorouracil, Folinsäure-Zubereitungen, die Trometamol als Bestandteil enthalten, sowie Trometamolsalzen anderer Arzneimittel. Alkalische Arzneimittel oder Lösungen beeinflussen die Stabilität von Oxaliplatin nachteilig.

Hinweise für die Anwendung mit Folinsäure (wie Calciumfolinat oder Dinatriumfolinat)

250-500 ml 5 %ige Glucose-Infusionslösung, die 85 mg/m² Oxaliplatin enthält, wird gleichzeitig mit Folinsäure-Infusionslösung (Folinsäure in 5 %iger Glucoselösung) über einen Y-Zugang, der unmittelbar vor dem Infusionsort liegt, über 2-6 Stunden intravenös infundiert. Diese 2 Arzneimittel dürfen nicht im gleichen Infusionsbeutel gemischt werden. Folinsäure (FS) darf kein Trometamol als Bestandteil enthalten und darf nur mit isotonischer 5 %iger Glucoselösung verdünnt werden. Nicht alkalische Lösungen, Natriumchlorid oder andere chloridhaltige Lösungen verwenden.

Hinweise für die Anwendung mit 5-Fluorouracil

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

Nach der Gabe von Oxaliplatin den Zugang durchspülen und danach 5-Fluorouracil (5-FU) verabreichen.

Für weitere Informationen zu Kombinationen von Arzneimittel mit Oxaliplatin siehe die entsprechenden Fachinformationen.

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt. Nicht verbrauchte Konzentrat ist zu verwerfen.

Verdünnung zur Herstellung einer intravenösen Infusion

Die erforderliche Menge des Konzentrats wird aus der/den Durchstechflasche(n) entnommen und dann mit 250-500 ml einer 5 %igen Glucoselösung verdünnt, um eine Oxaliplatin-Konzentration von nicht weniger als 0,2 mg/ml zu erhalten.

Die Infusionslösung wird als intravenöse Infusion verabreicht.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden.

Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung beim Anwender. Die Aufbewahrungsdauer sollte nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Die chemische und physikalische Stabilität der mit 5 %iger Glucoselösung verdünnten Lösungen (Konzentrationen von 0,2 mg/ml und 2,0 mg/ml) wurde für 48 Stunden bei 2-8 °C und für 6 Stunden (Konzentrationen von 0,2 mg/ml und 2,0 mg/ml) bei 20-25 °C gezeigt.

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

Das Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verbrauchte Infusionslösung ist zu verwerfen (siehe Abschnitt „Entsorgung“ weiter unten).

NIEMALS mit Natriumchloridlösung oder chloridhaltige Lösungen verdünnen.

Infusion

Bei der Applikation von Oxaliplatin ist keine Hyperhydratation erforderlich.

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

Entsorgung

Reste des Arzneimittels sowie sämtliche Materialien, die bei der 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

1-30058

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16.02.2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16.02.2016

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.