

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxaliplatin Hospira 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.

40 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 200 mg Oxaliplatin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Oxaliplatin wird in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure angewendet

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

Die Anwendung von Oxaliplatin ist nur bei Erwachsenen indiziert.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Herstellung von Injektionslösungen zytotoxischer Substanzen darf nur von geschultem Fachpersonal mit Fachkenntnissen über das verwendete Arzneimittel durchgeführt werden unter Bedingungen, die die Unversehrtheit des Arzneimittels, den Schutz der Umwelt und im Besonderen des handhabenden Personals in Übereinstimmung mit den für Krankenanstalten geltenden Richtlinien gewährleisten. Ein spezieller, ausschließlich für diesen Zweck reservierter Arbeitsplatz ist dazu erforderlich. Rauchen, Essen und Trinken sind in diesem Bereich verboten (siehe Abschnitt 6.6).

Dosierung

NUR FÜR ERWACHSENE

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

Die empfohlene Dosierung für Oxaliplatin zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms beträgt 85 mg/m² intravenös alle 2 Wochen.

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

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

Oxaliplatin wird als 2- bis 6-stündige intravenöse Infusion in 250 ml bis 500 ml einer 5%igen Glucoselösung (50 mg/ml) verabreicht, um eine Konzentration zwischen 0,2 mg/ml bis 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 wurden, wurde 5-Fluorouracil als Kombination von Bolusgabe mit kontinuierlicher Infusion angewandt.

Besondere Patientengruppen

- Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: Oxaliplatin wurde bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen kann die Behandlung mit der üblichen empfohlenen Dosierung begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit leichten Nierenfunktionsstörungen ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

- Patienten mit Leberfunktionsstörungen: In einer Phase I-Studie, in der Patienten mit verschiedenen Schweregraden von Leberfunktionsstörungen eingeschlossen wurden, schien die Häufigkeit und die Schwere der hepatobiliären Störung in Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung und mit pathologischen Leberwerten vor Behandlungsbeginn 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 eingesetzt wurde, wurde keine Zunahme schwerer Toxizitäten beobachtet. Daher ist für ältere Patienten keine besondere Dosisanpassung erforderlich.

- Kinder und Jugendliche:

Es gibt keine relevante Indikation für die Anwendung von Oxaliplatin bei Kindern und Jugendlichen. Die Wirksamkeit von Oxaliplatin als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit soliden Tumoren wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Oxaliplatin wird als intravenöse Infusion verabreicht.

Für die Anwendung von Oxaliplatin ist keine Hyperhydratation erforderlich.

Oxaliplatin, verdünnt in 250 ml bis 500 ml einer 5%igen Glucoselösung (50 mg/ml), um eine Konzentration von mindestens 0,2 mg/ml zu erhalten, muss entweder über einen zentral- oder peripher-venösen Zugang über 2 bis 6 Stunden infundiert werden. Die Oxaliplatin-Infusion muss immer vor der Gabe von 5-Fluorouracil erfolgen.

Im Fall einer Extravasation muss die Infusion sofort abgebrochen werden.

Hinweise für die Anwendung:

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

4.3 Gegenanzeigen

Oxaliplatin ist kontraindiziert bei Patienten

- mit Überempfindlichkeit gegen Oxaliplatin oder einen der sonstigen Bestandteile,
- in der Stillzeit,
- die vor Beginn der ersten Anwendung eine Myelosuppression aufweisen, belegt durch eine Neutrophilenzahl $< 2 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/l$,
- die vor Beginn der ersten Anwendung eine periphere sensorische Neuropathie mit Funktionseinschränkung aufweisen,
- mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Oxaliplatin sollte nur in spezialisierten onkologischen Einrichtungen unter der Aufsicht erfahrener Onkologen eingesetzt werden.

Nierenfunktion

Aufgrund nicht ausreichend vorliegender Informationen über die Unbedenklichkeit bei Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion darf die Anwendung bei dieser Patientengruppe nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden. In diesem Fall muss die Nierenfunktion engmaschig überwacht und die Dosierung entsprechend der Toxizität angepasst werden.

Bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen Patienten mit anamnestisch bekannten allergischen Reaktionen auf Platinverbindungen müssen bezüglich allergischer Symptome überwacht werden. Bei Auftreten anaphylaktoider Reaktionen ist die Infusion sofort abzubrechen und geeignete symptomatische Maßnahmen sind einzuleiten. Eine erneute Exposition mit Oxaliplatin ist kontraindiziert.

Extravasation

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

Neurologische Toxizität

Die neurologische Toxizität von Oxaliplatin ist sorgfältig zu überwachen, vor allem wenn Oxaliplatin in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt wird, die ein neurotoxisches Potenzial aufweisen. Eine neurologische Untersuchung sollte vor jeder Verabreichung durchgeführt und in regelmäßigen Abständen wiederholt werden.

Laryngopharyngeale Dysästhesien

Bei Patienten, die während oder in den ersten Stunden nach der 2-stündigen Infusion akute laryngopharyngeale Dysästhesien entwickeln (siehe Abschnitt 4.8), muss die nächste Infusion über eine Dauer von 6 Stunden erfolgen.

Oxaliplatin Hospira 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Neurologische Symptome

Treten neurologische Symptome auf (Parästhesie, Dysästhesie), ist die Oxaliplatin-Dosis in Abhängigkeit von Dauer und Intensität der Beschwerden wie folgt anzupassen:

- Wenn die Symptome länger als 7 Tage andauern und für den Patienten belastend sind, muss die Oxaliplatin-Dosierung bei der nächsten Anwendung von 85 mg/m² auf 65 mg/m² (metastasierende Erkrankung) oder 75 mg/m² (adjuvante Therapie) herabgesetzt werden.
- Wenn Parästhesien ohne Funktionseinschränkungen bis zum nachfolgenden Behandlungszyklus fortbestehen, muss die Oxaliplatin-Dosierung bei der nächsten Anwendung von 85 mg/m² auf 65 mg/m² (metastasierende Erkrankung) oder auf 75 mg/m² (adjuvante Therapie) reduziert werden.
- Wenn Parästhesien mit Funktionseinschränkungen bis zum nachfolgenden Behandlungszyklus andauern, ist die Behandlung mit Oxaliplatin zu unterbrechen.
- Bei Besserung der Beschwerden nach Unterbrechung der Oxaliplatin-Behandlung kann eine Wiederaufnahme der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Peripher sensorische Neuropathie

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass anhaltende Symptome einer peripher sensorischen Neuropathie nach dem Ende der Behandlung weiter bestehen können. Lokal begrenzte, mäßige Parästhesien oder Parästhesien mit funktionellen Beeinträchtigungen können bis zu 3 Jahre nach Ende der adjuvanten Therapie fortbestehen.

Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom

Bei Patienten, die Oxaliplatin in einer Kombinationschemotherapie erhielten, wurden Fälle von reversiblen posteriorem Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS, auch bekannt als PRES, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom) berichtet. RPLS ist eine seltene, reversible, schnell fortschreitende neurologische Erkrankung, die Krampfanfälle, Hypertonie, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit und andere visuelle und neurologische Störungen umfassen kann (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnose des RPLS basiert auf Bestätigung durch Bildgebung des Gehirns, vorzugsweise MRT (Magnetresonanztomographie).

Gastrointestinale Toxizität

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).

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

Hämatotoxizität

Bei Auftreten von Hämatotoxizität (Neutrophilenzahl $< 1,5 \times 10^9/l$ oder Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$) muss der nächste Behandlungszyklus aufgeschoben werden bis sich die Blutwerte ausreichend erholt haben. Eine große Blutbilduntersuchung mit Differenzialblutbild der weißen Blutkörperchen muss vor Beginn der Therapie und vor jedem nachfolgenden Zyklus durchgeführt werden.

Die Patienten müssen adäquat über die Risiken von Durchfall/Erbrechen, Mukositis/Stomatitis und Neutropenie nach Gabe von Oxaliplatin/5-Fluorouracil aufgeklärt werden, um sich unverzüglich mit ihrem behandelnden Arzt zur Einleitung geeigneter Maßnahmen in Verbindung setzen zu können. Wenn eine Mukositis/Stomatitis mit oder ohne Neutropenie auftritt, ist die nächste Behandlung so lange aufzuschieben, bis die Mukositis/Stomatitis höchstens Grad 1 und/oder die Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$ beträgt.

Bei Kombination von Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil (mit oder ohne Folsäure), gelten die üblichen Dosisanpassungen für die auftretenden 5-Fluorouracil-Toxizitäten.

Bei Auftreten von Diarrhö Grad 4, Neutropenie Grad 3 oder 4 (Neutrophile $< 1,0 \times 10^9/l$) oder Thrombopenie Grad 3 bis 4 (Thrombozyten $< 50 \times 10^9/l$), muss die Oxaliplatin-Dosis von 85 mg/m² auf 65 mg/m² (metastasierende Erkrankung) oder 75 mg/m² (adjuvante Therapie) neben einer erforderlichen Dosisreduktion von 5-Fluorouracil herabgesetzt werden.

Respiratorische Symptome

In Fällen von nicht erklärbaren respiratorischen Symptomen wie nichtproduktivem Husten, Dyspnoe, Rasselgeräuschen oder radiologisch nachgewiesenen Lungeninfiltraten, muss die Gabe von Oxaliplatin so lange unterbrochen werden, bis durch weitere Untersuchungen eine interstitielle Lungenerkrankung oder Lungenfibrose ausgeschlossen ist (siehe Abschnitt 4.8).

Lebertoxizität

Bei abnormen Testergebnissen der Leberfunktion oder portalen Hypertension, die offenkundig nicht durch Lebermetastasen verursacht sind, müssen die sehr selten auftretenden Fälle der arzneimittelinduzierten vaskulären hepatischen Störung in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Patienten, die 85 mg/m² Oxaliplatin als Einzeldosis unmittelbar vor der Gabe von 5-Fluorouracil erhalten haben, wurden keine Änderungen der 5-Fluorouracil-Plasmaspiegel beobachtet.

In vitro wurde keine wesentliche Verdrängung von Oxaliplatin aus der Proteinbindung beobachtet, wenn gleichzeitig eine der nachfolgend aufgeführten Substanzen verwendet wurde: Erythromycin, Salicylate, Granisetron, Paclitaxel und Natriumvalproat.

4.6 Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erkenntnisse zur Unbedenklichkeit bei der Anwendung während der Schwangerschaft vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Folglich ist die Anwendung von Oxaliplatin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne Verwendung zuverlässiger Verhütungsmaßnahmen nicht zu empfehlen. Die Anwendung von Oxaliplatin sollte nur nach geeigneter Aufklärung der Patientin über das Risiko für den Fötus und mit ihrer Einwilligung in Betracht gezogen werden.

Frauen sollten während der Behandlung mit Oxaliplatin nicht schwanger werden und wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden. In präklinischen Studien wurden genotoxische Effekte mit Oxaliplatin beobachtet. Daher wird Männern empfohlen, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung mit Oxaliplatin kein Kind zu zeugen und sich wegen der Möglichkeit einer Spermakonservierung vor der Behandlung beraten zu lassen.

Frauen, im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Geeignete Verhütungsmethoden sind während und nach Beendigung der Therapie von Frauen für 4 Monate und von Männern für 6 Monate anzuwenden.

Stillzeit

Der Übergang in die Muttermilch wurde nicht untersucht. Stillen ist während der Oxaliplatin-Therapie kontraindiziert.

Fertilität

Oxaliplatin kann irreversible Infertilität verursachen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien bezüglich den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch resultiert die Behandlung mit Oxaliplatin in einem erhöhten Risiko von Schwindel, Übelkeit und Erbrechen sowie anderer neurologischer Symptome, die Einfluss auf Gang und die Balance haben und die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen geringfügig bis mäßig beeinflussen können.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folsäure (5-FU/FA) waren gastrointestinal (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Mukositis), hämatologisch (Neutropenie, Thrombopenie) und neurologisch (akute und dosisabhängige kumulative peripher-sensorische Neuropathie). Insgesamt waren diese Nebenwirkungen häufiger und schwerer ausgeprägt bei der Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/FA als bei alleiniger Gabe von 5-FU/FA.

Die nachfolgend aufgeführten Daten zur Häufigkeit der Nebenwirkungen stammen

aus klinischen Studien zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms und zur adjuvanten Behandlung (416 respektive 1.108 eingeschlossene Patienten im Behandlungsarm Oxaliplatin + 5-FU/FA) sowie aus Erfahrungen nach Markteinführung.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen in der folgenden Tabelle werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde 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 (kann aus den vorliegenden Daten nicht bestimmt werden).

Weitere Informationen finden sich im Anschluss an die Tabelle 1.

MedDRA-Organsystem-Klassifizierung	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	– Infektion	– Rhinitis – Infektion der oberen Atemwege – Neutropenische Sepsis		
Erkrankungen des Blutes, der Blutbildung und des Lymphsystems*	– Anämie – Neutropenie – Thrombopenie – Leukopenie – Lymphopenie	– Febrile Neutropenie		– Autoimmun-Thrombozytopenie – Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems*	– Allergie/allergische Reaktionen*			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	– Anorexie – Störungen des Blutzuckergehaltes – Hypokaliämie – Veränderungen des Serumnatriumspiegels	– Dehydratation	– Metabolische Azidose	
Psychiatrische Erkrankungen		– Depression – Insomnie	– Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems*	– Peripher sensorische Neuropathie – Sensorische Störungen – Geschmacksstörungen – Kopfschmerzen	– Schwindel – Motorische Neuritis – Meningismus		– Dysarthrie – Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS oder PRES)** (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen		– Konjunktivitis – Sehstörungen	– vorübergehender Verlust der Sehkraft (reversibel nach Absetzen der Behandlung)	– Transiente Sehkraftverschlechterung – Gesichtsfeldeinschränkungen – Neuritis optica
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			– Ototoxizität	– Taubheit
Gefäßerkrankungen	– Epistaxis	– Hämorrhagie – Flush – Tiefe Venenthrombose – Lungenembolie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums	– Dyspnoe – Husten	– Schluckauf		– Interstitielle Lungenerkrankung – Pulmonale Fibrose**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*	– Nausea – Diarrhö – Erbrechen – Stomatitis/Mukositis – Bauchschmerzen – Verstopfung	– Dyspepsie – Gastroösophagealer Reflux – Rektale Blutungen – gastrointestinale Blutungen	– Ileus – Intestinale Obstruktion	– Colitis einschließlich Clostridium difficile-Diarrhö – Pankreatitis
Leber- und Galleerkrankungen	– Anstieg von Leberenzymen – Erhöhtes Bilirubin			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	– Hauterkrankungen – Alopezie	– Exfoliation (z. B. Hand- und Fuß-Syndrom) – Erythem – Hautausschlag – Hyperhidrose – Nagelveränderungen		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	– Rückenschmerzen	– Arthralgie – Knochenschmerzen		

Fortsetzung der Tabelle 1 auf Seite 4

**Oxaliplatin Hospira 5 mg/ml Konzentrat
zur Herstellung einer Infusionslösung**

Fortsetzung Tabelle 1

MedDRA-Organsystem-Klassifizierung	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		<ul style="list-style-type: none"> – Dysurie – Anormale Miktionshäufigkeit – Hämaturie – Erhöhtes Kreatinin im Blut 		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<ul style="list-style-type: none"> – Müdigkeit – Fieber** – Asthenie – Schmerzen – Reaktionen an der Injektionsstelle*** – Rigor 			
Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> – Erhöhte alkalische Phosphatase – Erhöhte Laktatdehydrogenasespiegel – Gewichtszunahme (adjuvante Therapie) 	<ul style="list-style-type: none"> – Gewichtsverlust (metastasierende Erkrankung) 		

* Siehe ausführlich im nachfolgenden Abschnitt

** Siehe Abschnitt 4.4

+ Häufig allergische Reaktionen wie Hautausschlag (besonders Urtikaria), Konjunktivitis, Rhinitis. Häufig anaphylaktische Reaktionen einschließlich Bronchospasmus, Empfindung von Brustschmerzen, Angioödem, Hypotonie und anaphylaktischer Schock.

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

+++ Über Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich lokalen Schmerzen, Rötung, Schwellung und Thrombose wurde berichtet. Extravasation kann zu lokalen Schmerzen und schwerer Entzündung mit Komplikationen wie Nekrose führen, insbesondere wenn Oxaliplatin über eine periphere Vene infundiert wird (siehe 4.4).

Hepatobiliäre Störungen**Sehr selten ($\leq 1/10.000$):**

Lebersinusobstruktionssyndrom, auch bekannt als Lebervenenverschlussyndrom, oder pathologische Erscheinungen mit Bezug zu solchen Leberfunktionsstörungen einschließlich hepatische Peliosis, noduläre regenerative Hyperplasie, perisinusoidale Fibrose. Diese können sich klinisch als portale Hypertension und/oder erhöhte Transaminasen manifestieren.

Nieren- und Harnwegserkrankungen**Sehr selten ($\leq 1/10.000$):**

Akute Nierentuberkulose, akute interstitielle Nephritis und akutes Nierenversagen

Hämatologische Toxizität:

Siehe Tabelle 2

Post-Marketing Erfahrungen mit unbekannter Häufigkeit

Hämolytisches urämisches Syndrom

Gastrointestinale Toxizität:

Siehe Tabelle 3

Die Prophylaxe und/oder Behandlung mit stark wirksamen Antiemetika ist angezeigt.

Dehydratation, paralytischer Ileus, intestinale Obstruktion, Hypokaliämie, metabolische Azidose und Nierenfunktionsstörungen können durch schweren Durchfall/Erbrechen hervorgerufen werden, insbesondere wenn Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil kombiniert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Nervensystem:

Die dosislimitierende Toxizität von Oxaliplatin ist neurologischer Art. Dabei handelt es sich um eine peripher 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 der Anzahl der Behandlungszyklen zu.

Treten Schmerzen und/oder funktionelle Beschwerden auf, ist in Abhängigkeit von

Tabelle 2**Hämatologische Toxizität:****Inzidenz bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad**

Oxaliplatin und 5FU/FA 85 mg/m ² alle 2 Wochen	Metastasierende Erkrankung			Adjuvante Therapie		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	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
Thrombopenie	71,6	4	< 1	77,4	1,5	0,2
Febrile Neutropenie	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Neutropenische Sepsis	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Tabelle 3**Gastrointestinale Toxizität:****Inzidenz bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad**

Oxaliplatin und 5FU/FA 85 mg/m ² alle 2 Wochen	Metastasiertes Stadium			Adjuvante Therapie		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	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

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 Folge einer sensorischen Beeinträchtigung. Das Risiko für das Auftreten anhaltender Symptome beträgt ungefähr 10 % bei einer kumulativen Dosis von 850 mg/m² (10 Zyklen) und 20 % bei einer kumulativen Dosis von 1.020 mg/m² (12 Zyklen).

In der Mehrzahl der Fälle bessern sich die neurologischen Symptome oder verschwinden komplett nach Therapieabbruch. Im Rahmen einer adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms hatten 87 % der Patienten 6 Monate nach Beendigung der Behandlung keine oder leichte Symptome. In der Nachbeobachtungszeit bis zu 3 Jahren hatten ca. 3 % der Patienten entweder anhaltende lokale Parästhesien von mäßiger Intensität (2,3 %) oder Parästhesien mit funktioneller Beeinträchtigung (0,5 %).

Über akute neurosensorische Erscheinungen wurde berichtet (siehe Abschnitt 5.3). Sie beginnen innerhalb von Stunden nach der Anwendung und treten oft im Zusammenhang mit Kälteexposition auf. Sie treten gewöhnlich als vorübergehende Parästhesie, Dysästhesie und Hypoästhesie in Erscheinung. Zu einem akuten laryngopharyngealen Dysästhesie-Syndrom kommt es in 1 % bis 2 % aller Fälle. Diese Erscheinung ist durch subjektives Empfinden von Dysphagie oder Dyspnoe/einem Erstickungsgefühl ohne jegliche Evidenz objektiver Atemnot (keine Zyanose oder Hypoxie) oder von Laryngospasmus oder Bronchospasmus (kein Stridor oder Keuchen) gekennzeichnet. Obwohl Antihistaminika und Bronchodilatoren in diesen Fällen verabreicht wurden, ist die Symptomatik auch ohne Behandlung schnell reversibel. Eine Verlängerung der Infusionsdauer trägt zur Verringerung der Inzidenz dieser Nebenwirkung bei (siehe Abschnitt 4.4). Gelegentlich wurden auch andere Symptome wie Kieferspasmus/Muskelkrämpfe/Muskelkontraktionen, unwillkürliche Muskelzuckungen/Myoklonus, Koordinationsstörungen/Gangstörungen/Ataxie/Gleichgewichtsstörungen, Engegefühl im Rachen oder in der Brust/Druckgefühl/Unbehagen/Schmerzen beobachtet. Zusätzlich können Funktionsstörungen der Hirnnerven assoziiert sein oder auch als isoliertes Ereignis in Erscheinung treten (z.B. Ptosis, Diplopie, Aphonie/Dysphonie, Heiserkeit, manchmal als Stimmbandlähmung beschrieben, Missempfindungen der Zunge oder Dysarthrie, zuweilen als Aphasie bezeichnet, Trigeminusneuralgie/Gesichtsschmerzen/Augenschmerzen, verminderte Sehschärfe und Gesichtsfelddefekte).

Andere neurologische Symptome wie Dysarthrie, Verlust der tiefen Sehnenreflexe und das Auftreten des Lhermitte-Zeichens sind unter der Oxaliplatin-Therapie berichtet worden. Einzelne Fälle von Sehnervenentzündung wurden berichtet.

Allergische Reaktionen:

Siehe Tabelle 4

Tabelle 4

Allergische Reaktionen:

Inzidenz bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad

Oxaliplatin und 5FU/FA 85 mg/m ² alle 2 Wochen	Metastasierende Erkrankung			Adjuvante Therapie		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Allergische Reaktionen/ Allergie	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

4.9 Überdosierung

Ein Antidot gegen Oxaliplatin ist nicht bekannt.

Symptome

Im Falle einer Überdosierung muss mit der Verstärkung der Nebenwirkungen gerechnet werden.

Vorgehen im Falle einer Überdosierung

Die Überwachung der hämatologischen Parameter und eine symptomatische Therapie sind einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere neoplastische Mittel, Platinhaltige Verbindungen.

ATC-Code: L01XA 03

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 einen Komplex bildet.

Oxaliplatin ist ein reines Enantiomer, das Cis-[oxalato(trans-l-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.

Wirkmechanismus

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

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

- First line-Therapie: Eine 2-armige vergleichende randomisierte Phase III-Studie (EFC2962), in der Patienten entweder die alleinige Gabe von 5-Fluorouracil/

Folinsäure (LV5FU2, N = 210) oder eine Kombination aus Oxaliplatin und 5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFOX4, N = 210) erhielten.

- Vorbehandelte Patienten: In der 3-armigen vergleichenden randomisierten Phase III-Studie EFC4584 wurden Patienten eingeschlossen, die refraktär auf Irinotecan (CPT-11) und 5-Fluorouracil/Folinsäure waren und entweder mit alleiniger Gabe von 5-Fluorouracil/Folinsäure (LV5FU2, N = 275), mit Oxaliplatin als Monotherapie (N = 275) oder einer Kombination aus Oxaliplatin und 5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFOX4, N = 271) behandelt wurden.
- Schließlich eine nicht kontrollierte Phase II-Studie EFC2964 mit Patienten, die refraktär auf die alleinige Behandlung mit 5-Fluorouracil/Folinsäure waren und die eine Kombination von Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFOX4, N = 57) erhielten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die beiden randomisierten klinischen Studien, EFC2962 als First line-Therapie und EFC4584 bei vorbehandelten Patienten, zeigten eine signifikant höhere Ansprechrate und ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS)/Dauer bis zur Progression (TTP), verglichen mit der alleinigen Gabe von 5-Fluorouracil/Folinsäure. In der Studie EFC4584 mit refraktären vorbehandelten Patienten wurde keine statistische Signifikanz hinsichtlich des Unterschiedes im medianen Gesamtüberleben (OS) zwischen der Kombination mit Oxaliplatin und 5-FU/FA allein erreicht.

Siehe Tabellen 5, 6, 7 auf Seite 6

Bei vorbehandelten Patienten (EFC4584) mit Krankheitssymptomen zu Therapiebeginn besserten sich die Symptome signifikant bei einem höheren Anteil der Patienten, die mit Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Folinsäure behandelt wurden verglichen mit den Patienten unter alleiniger Gabe von 5-Fluorouracil/Folinsäure (27,7 % vs. 14,6 %; P = 0,0033).

Bei nicht vorbehandelten Patienten (EFC2962) ließ sich in beiden Behandlungsgruppen kein statistischer Unterschied bezüglich der Lebensqualität aufzeigen. Jedoch zeigte sich bei der Bewertung der Lebensqualität generell der Kontrollarm überlegen in Bezug auf Allgemeinbefinden und Schmerz, der Oxaliplatin-Arm hingegen unterlegen in Bezug auf Übelkeit und Erbrechen.

In der adjuvanten Therapie wurden in die vergleichende MOSAIC Phase III-Studie (EFC3313) 2.246 Patienten nach kompletter

Oxaliplatin Hospira 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Tabelle 5

Ansprechrate unter FOLFOX4 versus LV5FU2

Ansprechrate % (95 % CI) Unabhängige radiologische Unter- suchung ITT-Analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin- Monotherapie
First line-Therapie EFC2962 Response-Bewertung alle 8 Wochen	22 (16–27)	49 (42–46)	NA*
	P-Wert = 0,0001		
Vorbehandelte Patienten EFC4584 (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/FA) Response-Bewertung alle 6 Wochen	0,7 (0,0–2,7)	11,1 (7,6–15,5)	1,1 (0,2–3,2)
	P-Wert < 0,0001		
Vorbehandelte Patienten EFC2964 (refraktär gegen 5-FU/FA) Response-Bewertung alle 12 Wochen	NA*	23 (13–36)	NA*

* NA: Nicht zutreffend

Tabelle 6

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

Medianes PFS/TTP, Monate (95 % CI) ITT-Analyse mit unabhängiger radiologischer Untersuchung	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin- Monotherapie
First line-Therapie EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5–6,5)	8,2 (7,2–8,8)	NA*
	Log-rank P-Wert = 0,0003		
Vorbehandelte Patienten EFC4584 (TTP) (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8–2,9)	5,3 (4,7–6,1)	2,1 (1,6–2,7)
	Log-rank P-Wert < 0,0001		
Vorbehandelte Patienten EFC2964 (refraktär gegen 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1–5,7)	NA*

* NA: Nicht zutreffend

Tabelle 7

Medianes Gesamtüberleben (OS) unter FOLFOX4 versus LV5FU2

Medianes OS, Monate (95 % CI) ITT-Analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin- Monotherapie
First line-Therapie EFC2962	14,7 (13,0–18,2)	16,2 (14,7–18,2)	NA*
	Log-rank P-Wert = 0,12		
Vorbehandelte Patienten EFC4584 (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3–9,3)	9,9 (9,1–10,5)	8,1 (7,2–8,7)
	Log-rank P-Wert = 0,09		
Vorbehandelte Patienten EFC2964 (refraktär gegen 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3–12,8)	NA*

* NA: Nicht zutreffend

Resektion des primären Kolonkarzinoms (899 mit Stadium II/Dukes B2 und 1.347 Stadium III/Dukes C) entweder in den Behandlungsarm mit alleiniger 5-FU/FA-Behandlung randomisiert (LV5FU2) oder in den Kombinationsarm mit Oxaliplatin und 5-FU/FA (FOLFOX4).

Siehe Tabelle 8 auf Seite 7

Die Studie zeigte einen signifikanten Vorteil beim krankheitsfreien 3-Jahres-Überlebensintervall für die Kombination aus Oxaliplatin und 5-FU/FA (FOLFOX4) gegenüber der alleinigen Therapie mit 5-FU/FA (LV5FU2).

Siehe Tabelle 9 auf Seite 7

Gesamtüberleben (ITT-Analyse):

Zum Zeitpunkt der Analyse des krankheitsfreien 3-Jahres-Überlebensintervall als primärer Endpunkt der MOSAIC-Studie lebten noch 85,1 % der Patienten im FOLFOX4-Arm gegenüber 83,8 % der Patienten im LV5FU2-Arm. Übertragen auf eine Gesamtreduktion des Mortalitätsrisikos von 10 % wurde für FOLFOX4 keine Signifikanz erreicht (Risikoverhältnis = 0,90). Die Werte 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.

Eine Monotherapie mit Oxaliplatin wurde bei Kinder und Jugendlichen in zwei Phase-I-Studien (69 Patienten) und zwei Phase-II-Studien (166 Patienten) untersucht. Insgesamt wurden 235 Kinder und Jugendliche (7 Monate bis 22 Jahre) mit soliden Tumoren behandelt. Die Wirksamkeit einer Oxaliplatin-Monotherapie konnte nicht bestätigt werden. Die Aufnahme weiterer Patienten in beide Phase-II-Studien wurde wegen ausbleibender Tumor-response beendet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

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

Siehe Tabelle 10 auf Seite 7

Verteilung

Nach Ende einer zweistündigen Infusion werden 15 % des verabreichten Platins in der Zirkulation wieder gefunden, die restlichen 85 % werden rasch in das Gewebe verteilt oder mit dem Urin ausgeschieden. Irreversible Bindung an Erythrozyten und im Plasma führt in diesen Verteilungsräumen zu Halbwertszeiten, die von der natürlichen Erythrozyten-Neubildungszeit und Serumalbumin bestimmt werden. Im Plasma-Ultrafiltrat wurde weder nach 85 mg/m² alle 2 Wochen noch nach 130 mg/m² alle 3 Wochen eine Kumulation von Platin beobachtet. Ein Steady State war in diesem Verteilungsraum im 1. Zyklus erreicht. Die inter- und intra-individuelle 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.

Oxaliplatin unterliegt einer extensiven Biotransformation im Patienten und nach Ende einer zweistündigen Infusion war keine Ausgangssubstanz im Plasma-Ultrafiltrat nachweisbar. Mehrere zytotoxische Biotransformationsprodukte, wie die Monochlor-, Dichlor- und Diaquo-DACH-Platin Komplexe,

Tabelle 8
EFC 3313: Krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (ITT-Analyse)* für die Gesamtpopulation

Behandlungsarm	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)	
Stratifizierter Log-Rank-Test	P = 0.0008	

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

Tabelle 9
EFC 3313: Krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (ITT-Analyse)* bezogen auf das Krankheitsstadium

Erkrankungsstadium	Stadium II (Dukes B2)		Stadium III (Dukes C)	
Behandlungsarm	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)	
Log-Rank-Test	P = 0,151		P = 0,002	

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

Tabelle 10
Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter im Ultrafiltrat nach Mehrfachgabe von Oxaliplatin von 85 mg/m² alle 2 Wochen oder 130 mg/m² alle 3 Wochen

Dosis	C _{max}	AUC _{0–48}	AUC	t _{1/2α}	t _{1/2β}	t _{1/2γ}	V _{ss}	CL
	µg/ml	µg · h/ml	µg · h/ml	h	h	h	l	l/h
85 mg/m²								
Mittelwert	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
SD	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m²								
Mittelwert	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
SD	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Mittelwerte von AUC_{0–48} und C_{max} wurden für Zyklus 3 (85 mg/m²) oder für Zyklus 5 (130 mg/m²) berechnet.

Mittelwerte von AUC, V_{ss}, CL, und CL_{R0–48} wurden für Zyklus 1 berechnet.

C_{end}, C_{max}, AUC, AUC_{0–48}, V_{ss} und CL wurden mittels Nicht-Kompartimenten-Modell berechnet.

t_{1/2α}, t_{1/2β}, und t_{1/2γ} wurden mittels Kompartimenten-Modell berechnet (Zyklus 1–3 kombiniert).

wurden im Blutkreislauf gefunden; zu späteren Zeitpunkten auch einige inaktive Verbindungen.

Eliminierung

Platin wird überwiegend renal eliminiert und die Clearance erfolgt im Wesentlichen innerhalb von 48 Stunden nach Verabreichung.

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

Der Effekt einer Nierenfunktionsstörung auf die Verteilung von Oxaliplatin wurde bei Patienten mit unterschiedlich beeinträchtigter Nierenfunktion untersucht.

Oxaliplatin wurde mit einer Dosis von 85 mg/m² bei der Kontrollgruppe mit normaler Nierenfunktion (CL_{Cr} > 80 ml/min, n = 12), sowie bei Patienten mit leichter (CL_{Cr} = 50 bis 80 ml/min, n = 13) und mäßiger (CL_{Cr} = 30 bis 49 ml/min, n = 11)

Nierenfunktionsstörung verabreicht und mit einer Dosis von 65 mg/m² bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CL_{Cr} < 30 ml/min, n = 5). Die mediane Exposition betrug 9, 4, 6 bzw. 3 Zyklen und die PK-Daten in Zyklus 1 wurden bei 11, 13, 10 bzw. 4 Patienten erfasst.

Mit zunehmender Nierenfunktionsstörung wurde ein Anstieg der Plasma-Ultrafiltrat (PUF) Platin-AUC, AUC/Dosis und eine Abnahme der gesamten und renalen CL und V_{ss} beobachtet, insbesondere in der (kleinen) Gruppe von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung: die Punktschätzung (90 %-KI) der geschätzten mittleren Verhältnisse nach Nierenstatus gegenüber normaler Nierenfunktion für AUC/Dosis war 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) bzw. 4,81 (3,49, 6,64) für Patienten mit leichtem bis mäßigem bzw. schwerem Nierenversagen.

Die Ausscheidung von Oxaliplatin ist nicht signifikant mit der Kreatinin-Clearance kor-

reliert. Die Gesamt-PUF-Platin-CL betrug 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) bzw. 0,21 (0,15, 0,29) und für V_{ss} 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) bzw. 0,27 (0,20, 0,36) für Patienten mit leichtem, mäßigem bzw. schwerem Nierenversagen. Die Gesamtkörper-Clearance von PUF-Platin war daher im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um 26 % bei leichter, 57 % bei mäßiger bzw. 84 % bei schwerer Nierenfunktionsstörung reduziert.

Die renale Clearance von PUF-Platin war im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um 30 % bei leichter, 65 % bei mäßiger bzw. 84 % bei schwerer Nierenfunktionsstörung reduziert.

Mit zunehmendem Anstieg der Nierenfunktionsstörung, hauptsächlich in der Gruppe mit schwerer Beeinträchtigung, wurde ein Anstieg der Beta-Halbwertszeit von PUF-Platin beobachtet. Trotz der geringen Anzahl von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind diese Daten für Patienten mit schwerem Nierenversagen relevant und sollten bei der Verordnung von Oxaliplatin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2, 4.3 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in präklinischen Tierversuchen nach Einmal- und Mehrfachgabe an Mäusen, Ratten, Hunden und/oder Affen identifizierten Zielorgane umfassten das Knochenmark, das Verdauungssystem, die Nieren, die Hoden, das Nervensystem und das Herz. Mit Ausnahme der am Herz hervorgerufenen Effekte entsprachen die Organ-toxizitäten bei den untersuchten Tieren denen anderer Platinverbindungen und DNA-schädigender zytotoxischer Arzneimittel, die bei der Behandlung humaner Krebserkrankungen eingesetzt werden. Die Auswirkungen auf das Herz wurden ausschließlich bei Hunden beobachtet und schlossen elektrophysiologische Störungen mit letalem Kammerflimmern ein. Die Kardiotoxizität wird als spezifisch für den Hund erachtet, nicht nur, weil sie nur beim Hund beobachtet wurde, sondern auch weil vergleichbare Dosen, die beim Hund eine letale 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 mutagen und klastogen in Säugetier-Testsystemen und führte zu embryofetaler Toxizität bei Ratten. Oxaliplatin wird als wahrscheinliches Karzinogen angesehen, obwohl bisher keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke
Weinsäure
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)

Oxaliplatin Hospira 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen außer den in Abschnitt 6.6 genannten Arzneimitteln gemischt werden. Oxaliplatin kann zusammen mit Folsäure über einen Y-Zugang verabreicht werden.

- **DARF NICHT** mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen, speziell mit 5-Fluorouracil, Folsäure-Zubereitungen mit Trometamol als Hilfsstoff und mit Trometamol-Salzen anderer Arzneimittel gemischt werden. Alkalische Arzneimittel oder Lösungen haben einen nachteiligen Einfluss auf die Stabilität von Oxaliplatin (siehe Abschnitt 6.6).
- **DARF NICHT** zur Verdünnung mit Kochsalzlösung oder anderen chloridhaltigen Lösungen (einschließlich Kalzium, Kalium oder Natriumchlorid) gemischt werden.
- **DARF NICHT** mit aluminiumhaltigem Injektionsmaterial benutzt werden.
- **DARF NICHT** mit anderen Arzneimitteln im gleichen Infusionsbeutel oder in der gleichen Infusionsleitung gemischt werden (siehe Hinweise für die Verabreichung in Verbindung mit Folsäure in Abschnitt 6.6).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der Originalverpackung: 18 Monate

Die Lösung ist vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel sind zu verwenden.

Nach Verdünnung in 5%iger Glucoselösung wurde die chemische und physikalische Stabilität bei 2 °C bis 8 °C für 24 Stunden und bei 25 °C für 6 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden.

Wenn diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen. Verkaufsfertiges Arzneimittel nicht einfrieren. Lagerungsbedingungen für das verdünnte Arzneimittel: siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat (Klarglas Typ I mit oder ohne Onco-Tain-Schutzhülle) mit elastomerem Gummistopfen und Flip-Off-Kappe.

1 Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat (Klarglas Typ I mit oder ohne Onco-Tain-Schutzhülle) mit elastomerem Gummistopfen und Flip-Off-Kappe.

1 Durchstechflasche mit 40 ml Konzentrat (Klarglas Typ I mit oder ohne Onco-Tain-Schutzhülle) mit elastomerem Gummistopfen und Flip-Off-Kappe.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche pro Packung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Handhabungshinweise

Die Handhabung dieser zytotoxischen Substanz durch medizinisches Fachpersonal erfordert jede Vorsichtsmaßnahme, die den Schutz des Anwenders und seiner Umgebung gewährleistet.

Die Herstellung von Injektionslösungen zytotoxischer Substanzen darf nur von geschultem Fachpersonal mit Fachkenntnissen über das verwendete Arzneimittel durchgeführt werden, unter Bedingungen, die die Unversehrtheit des Arzneimittels, den Schutz der Umwelt und im Besonderen des handhabenden Personals in Übereinstimmung mit den für Krankenanstalten geltenden Richtlinien, gewährleistet. Ein spezieller, ausschließlich für diesen Zweck reservierter Arbeitsplatz ist dazu erforderlich. Rauchen, Essen und Trinken sind in diesem Bereich verboten.

Das Personal muss mit geeigneten Arbeitsmaterialien ausgerüstet sein, insbesondere mit langärmeligen Kitteln, Schutzmasken, Kopfbedeckungen, Schutzbrillen, sterilen Einmalhandschuhen, Schutzabdeckungen für den Arbeitsplatz, Behältern und Sammelbehältnissen für Abfälle.

Exkrementen und Erbrochenes müssen mit Vorsicht behandelt werden.

Schwangere müssen gewarnt werden, den Umgang mit zytotoxischen Substanzen zu vermeiden.

Jeder zerbrochene Behälter muss mit derselben Vorsicht behandelt und als kontaminierter Abfall betrachtet werden. Kontaminierter Abfall muss in entsprechend gekennzeichneten festen Behältnissen verbrannt werden. Siehe unten, Kapitel „Beseitigung“.

Falls Oxaliplatin Konzentrat oder Infusionslösung in Kontakt mit der Haut kommt, sofort gründlich mit Wasser abwaschen.

Falls Oxaliplatin Konzentrat oder Infusionslösung in Kontakt mit Schleimhäuten kommt, sofort gründlich mit Wasser abwaschen.

Besondere Vorsichtshinweise für die Anwendung

- **NICHT** mit aluminiumhaltigen Injektionsmaterialien verwenden.
- **NICHT** unverdünnt verabreichen.
- **Nur** 5%ige Glucose-Infusionslösung als Verdünnungsmittel verwenden. **NICHT** mit Natriumchloridlösung oder chloridhaltigen Lösungen verdünnen.
- **NICHT** mit anderen Arzneimitteln im selben Infusionsbeutel mischen oder gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung verabreichen.

- **NICHT** mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen, speziell mit 5-Fluorouracil, Folsäure-Zubereitungen mit Trometamol als sonstigen Bestandteil und mit Trometamol-Salzen anderer Wirkstoffe mischen. Alkalische Arzneimittel oder Lösungen haben einen nachteiligen Einfluss auf die Stabilität von Oxaliplatin.

Anweisungen zur Anwendung mit Folsäure (als Calciumfolinat oder Dinatriumfolinat)

250 ml bis 500 ml einer 5%igen Glucoselösung, die 85 mg/m² Oxaliplatin enthält, wird gleichzeitig mit Folsäure (FA) intravenöse Infusionslösung in 5%iger Glucoselösung über einen Y-Zugang, der unmittelbar am Infusionsort liegt, über 2 bis 6 Stunden infundiert.

Die beiden Arzneimittel dürfen **nicht** im gleichen Infusionsbeutel gemischt werden. Folsäure (FA) darf kein Trometamol als sonstigen Bestandteil enthalten und darf nur mit isotonischer 5%iger Glucoselösung verdünnt werden, niemals mit alkalischen Lösungen oder Natriumchloridlösung oder chloridhaltigen Lösungen.

Anweisungen zur Anwendung mit 5-Fluorouracil

Oxaliplatin muss immer vor Fluorpyrimidinen, z. B. 5-Fluorouracil, gegeben werden.

Nach der Oxaliplatin-Gabe den Infusionsschlauch durchspülen und dann 5-Fluorouracil geben.

Für zusätzliche Informationen zu Arzneimitteln, die mit Oxaliplatin kombiniert werden, siehe entsprechende Fachinformation des Herstellers.

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Die Lösung ist vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden. Das Arzneimittel ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt. Jedes 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 ml bis 500 ml einer 5%igen Glucoselösung verdünnt, um eine Oxaliplatin-Konzentration zwischen 0,2 mg/ml und 0,7 mg/ml zu erhalten. Für den Konzentrationsbereich von 0,2 mg/ml bis 1,3 mg/ml konnte die physikochemische Stabilität belegt werden.

Als intravenöse Infusion verabreichen.

Nach Verdünnung mit 5%iger Glucoselösung konnte die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung über einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und bei 25 °C über einen Zeitraum von 6 Stunden nachgewiesen werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte diese zubereitete Infusion sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die

Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

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

Das Arzneimittel ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt. Jede unverbrauchte Infusionslösung ist zu verwerfen.

NIEMALS Natriumchlorid- oder chloridhaltige Lösungen zur Verdünnung verwenden.

Die Kompatibilität der Oxaliplatin-Infusionslösung wurde mit repräsentativen, aus PVC bestehenden, Infusionssets getestet.

Infusion

Die Anwendung von Oxaliplatin erfordert keine Prähydratation.

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

Beseitigung

Reste des Arzneimittels sowie sämtliches Material, das bei der Verdünnung und Applikation verwendet wurde, müssen entsprechend der krankenhausüblichen Standards für zytotoxische Stoffe in Übereinstimmung mit den lokalen Anforderungen zur Beseitigung von Sondermüll vernichtet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hospira Deutschland GmbH
Rablstraße 24
81669 München
Deutschland
Telefon: +49 (0) 89-43 77 77-0
Telefax: +49 (0) 89-43 77 77-29
E-Mail: info.de@hospira.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

67226.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06. März 2008

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt