

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Oxaliplatin Bendalis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 5 mg Oxaliplatin.

10 ml Durchstechflasche:

Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Oxaliplatin

20 ml Durchstechflasche:

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Oxaliplatin

40 ml Durchstechflasche:

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Oxaliplatin

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose bis hellgelbe Lösung, ohne sichtbare Partikel und mit einem pH-Wert zwischen 4,0–7,0.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Oxaliplatin wird in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folsäure angewendet

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Zubereitung von Injektionslösungen zytotoxischer Arzneimittel muss durch speziell ausgebildetes Personal mit Kenntnis der verwendeten Arzneimittel erfolgen, unter Bedingungen, die den Schutz der Umgebung und insbesondere den Schutz des damit befassten Personals in Übereinstimmung mit den Bestimmungen des Krankenhauses gewährleistet.

Dies erfordert das Vorhandensein eines für diese Zwecke vorgesehenen Arbeitsplatzes. Es ist verboten, in diesem Bereich zu rauchen, zu essen oder zu trinken.

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.

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

Oxaliplatin ist immer vor Fluoropyrimidinen – d.h. 5-Fluorouracil (5-FU) zu verabreichen.

Oxaliplatin wird als intravenöse Infusion über 2 bis 6 Stunden in 250 bis 500 ml einer 5%igen (50 mg/ml) Glucoselösung verabreicht, so dass Konzentrationen zwischen 0,2 mg/ml und 0,70 mg/ml erreicht werden; 0,70 mg/ml ist die höchste Konzentration bei klinischer Anwendung einer Oxaliplatin-dosis von 85 mg/m².

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen wurde Oxaliplatin 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 braucht die Dosierung nicht angepasst zu werden.

Leberfunktionsstörungen

In einer Phase I Studie mit Patienten mit Leberfunktionsstörungen unterschiedlichen Schweregrades erschienen Häufigkeit und Schwere hepatobiliärer Störungen mit dem Fortschreiten der Erkrankung und pathologischen Leberfunktionstests vor Behandlungsbeginn in Zusammenhang 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 Dosierungsanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Indikation für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. Die Wirksamkeit von Oxaliplatin als Monotherapie zur Behandlung von festen Tumoren wurde bisher nicht gezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Oxaliplatin wird durch intravenöse Infusion verabreicht.

Bei der Applikation von Oxaliplatin ist keine Hyperhydratation erforderlich.

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

Im Falle einer Extravasation ist die Infusion sofort abbrechen.

Hinweise für die Anwendung

Oxaliplatin muss vor dem Gebrauch weiterverdünnt werden. Zur Verdünnung des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung darf nur 5%ige Glucoselösung verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Oxaliplatin ist kontraindiziert bei Patienten

- mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (auch in der Vergangenheit),
- 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 < 30 ml/min).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Oxaliplatin sollte auf spezialisierte onkologische Einrichtungen beschränkt bleiben und nur unter Aufsicht eines erfahrenen Onkologen erfolgen.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Da nicht ausreichend viele Informationen zur Sicherheit bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion vorliegen, 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.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Patienten mit anamnestisch bekannten allergischen Reaktionen auf Platinverbindungen müssen bezüglich allergischer Symptome überwacht werden. Bei Auftreten anaphylaktoider Reaktionen ist die Infusion sofort abbrechen, und geeignete symptomatische Maßnahmen sind einzuleiten. Eine erneute Exposition mit Oxaliplatin ist kontraindiziert. Kreuzreaktionen, manchmal mit tödlichem Verlauf, wurden mit allen Platinverbindungen berichtet.

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

Neurologische Symptome

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

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

OXALIPLATIN BENDALIS 5 mg/ml



Periphere Neuropathie

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

- Wenn die Beschwerden länger als 7 Tage andauern und für den Patienten belastend sind, muss die Oxaliplatin-Dosierung bei der nächsten Anwendung von 85 auf 65 mg/m² (Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms) bzw. auf 75 mg/m² (adjuvante Behandlung) herabgesetzt werden.
- Wenn Parästhesien **ohne** Funktionseinschränkungen bis zum nachfolgenden Behandlungszyklus fortbestehen, muss die Oxaliplatin-Dosierung von 85 auf 65 mg/m² (Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms) bzw. auf 75 mg/m² (adjuvante Behandlung) verringert werden.
- Wenn Parästhesien **mit** funktionellen Beeinträchtigungen bis zum nachfolgenden Behandlungszyklus andauern, ist die Oxaliplatin-Behandlung zu unterbrechen.
- Bei Besserung dieser Beschwerden nach Unterbrechung der Oxaliplatin-Behandlung kann eine Wiederaufnahme der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass Symptome einer peripheren sensorischen Neuropathie auch noch nach dem Ende der Behandlung persistieren können. Lokal begrenzte, mäßige Parästhesien oder Parästhesien mit funktionellen Beeinträchtigungen können bis zu 3 Jahren nach Beendigung der adjuvanten Therapie fortbestehen.

Reversibles posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom (RPLS)

Es wurden Fälle von reversiblen posteriorem Leukoencephalopathie-Syndrom (RPLS) berichtet bei Patienten, die Oxaliplatin in Kombinationstherapie erhalten haben. RPLS ist eine seltene, reversible, sich schnell entwickelnde neurologische Erscheinung, die mit Anfällen, Hypertonie, Kopfschmerz, Verwirrung, Blindheit und anderen visuellen und neurologischen Störungen einhergeht (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnose basiert auf der Bestätigung durch bildgebende Verfahren des Gehirns, vorzugsweise durch MRT (Magnetresonanztomographie).

Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Dehydratation

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

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

Bei Auftreten einer hämatologischen Toxizität (Neutrophilenzahl $< 1,5 \times 10^9/l$ oder Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$) 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 Differenzialblutbild der weißen Blutkörperchen durchgeführt werden.

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

Wenn eine Mukositis/Stomatitis mit oder ohne Neutropenie auftritt, sollte die nächste Behandlung so lange verschoben werden, bis sich die Mukositis/Stomatitis bis zum Grad 1 oder weniger bessert und/oder die Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$ beträgt.

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

Bei Auftreten von Diarrhö vom Schweregrad 4 (WHO), einer Neutropenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Neutrophilenzahl $< 1,0 \times 10^9/l$) oder einer Thrombopenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$) muss neben einer etwaigen Anpassung der 5-Fluorouracil-Dosierung die Oxaliplatin-Dosierung von 85 auf 65 mg/m² (Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms) bzw. 75 mg/m² (adjuvante Behandlung) herabgesetzt werden.

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 ausgeschlossen wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Leber

Im Falle ungewöhnlicher Ergebnisse bei Leberfunktionsuntersuchungen oder bei Pfortaderhochdruck, die nicht offensichtlich von Lebermetastasen verursacht werden, müssen sehr seltene Fälle von Arzneimittel-induzierten Lebergefäßstörungen in Betracht gezogen werden.

Schwangerschaft

Zur Anwendung in der Schwangerschaft siehe Abschnitt 4.6.

Fertilität

In präklinischen Studien wurden genotoxische Wirkungen von Oxaliplatin festgestellt. Männliche, mit Oxaliplatin behandelte Patienten sollten daher angewiesen werden, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen und sich vor Behandlungsbeginn über eine Spermienkonservierung beraten zu lassen, da Oxaliplatin zu irreversibler Infertilität führen kann.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

In präklinischen Studien wurden genotoxische Wirkungen beobachtet. Daher wird Männern, die sich einer Behandlung mit Oxaliplatin unterziehen, von der Zeugung eines Kindes während und bis zu 6 Monate nach Ende der Oxaliplatin-Therapie abgeraten.

Frauen sollten während und bis zu 4 Monate nach Ende der Oxaliplatin-Therapie eine Schwangerschaft vermeiden und daher Verhütungsmittel anwenden.

Schwangerschaft

Bislang liegen keine Daten über die sichere Anwendung von Oxaliplatin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Vor dem Hintergrund der Ergebnisse tierexperimenteller Studien sowie der pharmakologischen Wirkung der Substanz wird von der Anwendung von Oxaliplatin in der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimenon abgeraten. Eine Oxaliplatin-Therapie sollte nur nach angemessener Aufklärung der Patientin über das Risiko für den Fetus und mit Einverständnis der Patientin erwogen werden.

Stillzeit

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

Fertilität

Auf der Grundlage der pharmakologischen Wirkung der Substanz kann Oxaliplatin zu Unfruchtbarkeit führen. Männliche Patienten müssen hinsichtlich einer Spermienkonservierung beraten werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Es wurden keine Untersuchungen zur Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch besteht bei Behandlung mit Oxaliplatin ein erhöhtes Risiko, dass Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und andere neurologische Symptome, die Gangsicherheit und Gleichgewicht betreffen, auftreten und einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen haben können.

Die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen kann durch Sehveränderungen insbesondere teilweisem Sehverlust (nach Beenden der Behandlung reversibel), beeinträchtigt sein. Aus diesem Grund sollten Patienten über die möglichen Auswirkungen dieser Nebenwirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit gewarnt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure (FA) waren gastrointestinale (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Mukositis), hämatologische (Neutropenie, Thrombozytopenie) und neurologische (akute und dosisabhängige, kumulative peripher-sensori-

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

Die nachfolgend aufgeführten Daten zu den Häufigkeiten der Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms und zur adjuvanten Behandlung (eingeschlossene Patienten 416 und 1108 im FOLFOX-Arm) sowie aus Anwendungserfahrungen nach Markteinführung.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Weitere Einzelheiten im Anschluss an die Tabelle 1.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten ($< 1/10.000$):

Sinusoidales Obstruktions-Syndrom der Leber, auch als veno-okklusive Erkrankung der Leber bekannt, oder pathologische Erscheinungen mit Bezug zu derartigen Lebererkrankungen – einschließlich Peliosis hepatis, nodularer regenerativer Hyperplasie, perisinusoidale Fibrose. Klinische Anzeichen können portale Hypertonie und/oder erhöhte Transaminasen sein.

Tabelle 1

MedDRA-Organsystemklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Infektionen	Rhinitis, Infektionen der oberen Atemwege, neutropenische Sepsis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie	febrile Neutropenie		Immunoallergische Thrombozytopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems*	Allergie/allergische Reaktion*			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie	Dehydratation	Metabolische Azidose	
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Insomnie	Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems*	Periphere sensorische Neuropathie, sensorische Störungen, Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen	Schwindel, motorische Neuritis, Meningitis		Dysarthrie, Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen		Konjunktivitis, Sehstörungen		Vorübergehende Verminderung der Sehkraft, Störungen des Sehfeldes, Optikusneuritis, vorübergehender Sehverlust, (reversibel nach Beenden der Behandlung)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ototoxizität	Taubheit
Gefäßerkrankungen		Hämorrhagie, Flush, tiefe Venenthrombosen, Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspno, Husten, Epistaxis	Schluckauf, pulmonale Embolie		Interstitielle Lungenerkrankungen (manchmal tödlich), pulmonale Fibrose**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*	Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Stomatitis/Mukositis, Bauchschmerzen, Obstipation	Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux, gastrointestinale Hämorrhagie, rektale Blutungen	Ileus, intestinale Obstruktion	Colitis einschließlich <i>Clostridium difficile</i> -Diarrhö, Pankreatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hauterkrankungen, Alopezie	Hautabschälung (z. B. an den Händen und Füßen), Erythem, Hautausschlag, gesteigertes Schwitzen, Nagelerkrankungen		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Arthralgie, Knochenschmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie, Dysurie, anormale Miktionshäufigkeit		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit, Fieber**, Asthenie, Schmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle***			

Fortsetzung auf Seite 4

OXALIPLATIN BENDALIS 5 mg/ml



Fortsetzung Tabelle 1

MedDRA-Organsystemklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Untersuchungen	Erhöhte Leberenzyme, erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhtes Bilirubin, erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut, Gewichtszunahme (adjuvante Behandlung)	Erhöhte Kreatininspiegel im Blut, Gewichtsabnahme (metastasierte Erkrankung)		

* Siehe genaue Angaben im unteren Abschnitt.

** Siehe Abschnitt 4.4.

+ Häufig allergische Reaktionen wie Hautausschlag (besonders Urtikaria), Konjunktivitis, Rhinitis.

Häufig anaphylaktische Reaktionen, einschließlich Bronchospasmus, Gefühl von Brustschmerzen, Angioödem, Hypotonie und anaphylaktischer Schock.

++ Sehr häufig Fieber, Rigor (Tremor), entweder durch Infektionen (mit oder ohne febrile Neutropenie) oder isoliertes Fieber 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 einschließlich Nekrose führen können, insbesondere wenn Oxaliplatin durch eine periphere Vene infundiert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten (< 1/10.000):

Akute Tubulusnekrose, akute interstitielle Nephritis und akutes Nierenversagen.

Hämatologische Toxizität

Siehe Tabelle 2

Post-Marketing Erfahrung mit unbekannter Häufigkeit:

Hämolytisches-urämisches Syndrom

Gastrointestinale Toxizität

Siehe Tabelle 3

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

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

Nervensystem

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

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

Die funktionellen Beschwerden beinhalten Schwierigkeiten bei der Ausübung feinmotorischer Bewegungen und sind eine mögliche Konsequenz einer sensorischen Beeinträchtigung. Das Risiko für das Auftreten anhaltender Symptome bei einer kumulativen Dosis von 850 mg/m² (10 Zyklen) beträgt ungefähr 10 % und 20 % bei einer kumulativen Dosis von 1.020 mg/m² (12 Zyklen).

Tabelle 2

Inzidenz, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad

Oxaliplatin und 5-FU/FA 85 mg/m ² alle 2 Wochen	Metastasierte Erkrankung			Adjuvante Behandlung		
	Alle Schweregrade	Grad 3	Grad 4	Alle Schweregrade	Grad 3	Grad 4
Anämie	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1
Neutropenie	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Thrombozytopenie	71,6	4	< 1	77,4	1,5	0,2
Febrile Neutropenie	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Neutropenische Sepsis	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Tabelle 3

Inzidenz, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad

Oxaliplatin und 5-FU/FA 85 mg/m ² alle 2 Wochen	Metastasierte Erkrankung			Adjuvante Behandlung		
	Alle Schweregrade	Grad 3	Grad 4	Alle Schweregrade	Grad 3	Grad 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

Bei der Mehrheit der Fälle besserten sich die neurologischen Anzeichen und Symptome oder verschwanden nach Therapieunterbrechung. Im Rahmen einer adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms hatten 87 % der Patienten 6 Monate nach Beendigung der Behandlung 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 funktioneller Beeinträchtigung (0,5 %).

Akute neurosensorische Manifestationen (siehe Abschnitt 5.3) sind berichtet worden. Sie beginnen innerhalb von Stunden nach der Anwendung und treten oft im Zusammenhang mit Kälteeinwirkung auf. Sie können als Parästhesie, Dysästhesie und Hypoästhesie oder als akutes laryngopharyngeales Dysästhesie-Syndrom in Erscheinung

treten. Dieses akute laryngopharyngeale Dysästhesie-Syndrom mit einer Inzidenz zwischen 1 und 2 % ist charakterisiert durch subjektives Empfinden von Dysphagie und Dyspnoe/einem Erstickungsgefühl, ohne dass objektiv respiratorische Beschwerden (keine Zyanose oder Hypoxie) oder ein Laryngospasmus oder Bronchospasmus (kein Stridor oder Keuchen) nachweisbar wären. Obwohl Antihistaminika und Bronchodilatoren in diesen Fällen verabreicht wurden, sind die Symptome auch ohne Behandlung schnell reversibel. Eine Verlängerung der Infusionsdauer trägt dazu bei, die Inzidenz dieses Syndroms zu verringern (siehe Abschnitt 4.4). Gelegentlich wurden andere Symptome beobachtet, einschließlich Kieferspasmen, Muskelspasmen, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Muskelzucken, Myoklonus, Koordinationsstörungen, Gangstörungen, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, Engegefühl/Druckge-

fühl/Unwohlsein/Schmerzen im Halsbereich oder Brustraum. Zusätzlich können Funktionsstörungen der Hirnnerven assoziiert sein oder als isolierte Ereignisse auftreten, wie z. B. Ptosis, Diplopie, Aphonie/Dysphonie, Heiserkeit, manchmal beschrieben als Paralyse der Stimmbänder, Missempfindungen der Zunge oder Dysarthrie, manchmal beschrieben als Aphasie, Trigeminusneuralgie/Schmerzen im Gesicht/Schmerzen der Augen, Verminderung der Sehkraft, Gesichtsfeldstörungen.

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 Sehnervenentzündung sind berichtet worden.

Post-Marketing Erfahrungen mit unbekannter Häufigkeit Krämpfe

Allergische Reaktionen

Siehe Tabelle 4

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Priapismus

4.9 Überdosierung

Ein Antidot gegen Oxaliplatin ist nicht bekannt. Im Falle einer Überdosierung ist mit einer Verstärkung der Nebenwirkungen zu rechnen. Eine Überwachung der hämatologischen Parameter sowie eine symptomatische Behandlung sollten eingeleitet werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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-1,2-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 vivo* und *in vitro* beobachtet.

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

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

- First-Line-Therapie: Eine 2-armige vergleichende randomisierte Phase-III-Studie (EFC2962) mit 420 Patienten, die entweder 5-FU/FA allein (LV5FU2, N = 210) oder eine Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 210) erhielten.
- Vorbehandelte Patienten: In der 3-armigen vergleichenden randomisierten Phase-III-Studie EFC4584 waren 821 Patienten eingeschlossen, die refraktär auf Irinotecan (CPT-11) und 5-FU/Folinsäure waren und entweder mit 5-FU/Folinsäure allein (LV5FU2, N = 275), mit Oxaliplatin als Monotherapie (N = 275) oder einer Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/Folinsäure (FOLFOX4, 271 Patienten) behandelt wurden.
- Schließlich eine nicht kontrollierte Phase-II-Studie (EFC2964), die Patienten einschloss, die nicht auf eine Behandlung mit 5-FU/FA allein ansprachen und die eine Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 57) erhielten.

Die 2 randomisierten klinischen Studien, EFC2962 bei der First-Line-Behandlung und EFC4584 bei vorbehandelten Patienten, zeigten eine signifikant höhere Ansprechraten und ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS)/Dauer bis zur Progression (TTP), verglichen mit einer Behandlung mit 5-FU/FA allein. In der Studie EFC4584, in die refraktäre vorbehandelte Patienten einge-

schlossen wurden, war die Differenz des medianen Gesamtüberlebens (OS) zwischen der Kombination mit Oxaliplatin und 5-FU/Folinsäure statistisch nicht signifikant.

Siehe Tabelle 5

Siehe Tabelle 6 und 7 auf Seite 8

Bei vorbehandelten Patienten (EFC 4584), die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns symptomatisch waren, verbesserten sich bei einem höheren Anteil der Patienten, die mit Oxaliplatin/5-FU/FA behandelt wurden, die krankheitsabhängigen Symptome signifikant verglichen mit den Patienten, welche nur mit 5-FU/FA allein behandelt wurden (27,7 % vs. 14,6 %; P = 0,0033).

Bei nicht vorbehandelten Patienten (EFC 2962) zeigten sich bezüglich jeglicher Lebensqualitätsparameter keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den 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 (EFC3313) 2.246 Patienten (899 im Stadium II/Dukes B2 und 1.347 im Stadium III/Dukes C) nach vollständiger Entfernung des primären Tumors des Kolonkarzinoms eingeschlossen, die mit 5-FU/Folinsäure allein (LV5FU2, 1123 Patienten; B2/C = 448/675) oder mit einer Kombination von Oxaliplatin und 5-FU/Folin-

Tabelle 4

Inzidenz, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad

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

Tabelle 5

Ansprechraten unter FOLFOX4 versus LV5FU2

Ansprechraten (%) (95 % CI) unabhängige radiologische Untersuchung mit intent-to-treat-Analyse (ITT)	LV5FU2	FOLFOX 4	Oxaliplatin-Monotherapie
Erstbehandlung EFC2962	22 (16–27)	49 (42–46)	NA*
Bewertung des Ansprechens alle 8 Wochen	P-Wert = 0, 0001		
Vorbehandelte Patienten EFC4584 (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/FA)	0,7 (0,0–2,7)	11,1 (7,6–15,5)	1,1 (0,2–3,2)
Bewertung des Ansprechens alle 6 Wochen	P-Wert < 0,0001		
Vorbehandelte Patienten EFC2964 (refraktär gegen 5-FU/FA) Bewertung des Ansprechens alle 12 Wochen	NA*	23 (13–36)	NA*

* NA = nicht zutreffend.

OXALIPLATIN BENDALIS 5 mg/ml



säure (FOLFOX4, 1.123 Patienten; B2/C = 451/672) behandelt wurden.

Siehe Tabelle 8

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

Siehe Tabelle 9

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 Gesamtreaktion 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 FOLFOX 4 bzw. LV5FU2.

Oxaliplatin als Monotherapie wurde bei Kindern und Jugendlichen in 2 Phase I (69 Patienten) und 2 Phase II (90 Patienten) Studien untersucht. Insgesamt wurden 159 Kinder und Jugendliche (7 Monate – 22 Jahre) mit einem stabilen Tumor behandelt. Die Wirksamkeit von Oxaliplatin als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen konnte nicht gezeigt werden. Beide Phase II Studien wurden gestoppt, da der Tumor auf die Behandlung nicht ansprach.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Siehe Tabelle 10 auf Seite 7

Nach einer zweistündigen Infusion werden 15 % des verabreichten Platins in der Zirkulation wieder gefunden, die restlichen 85 % werden rasch in die Gewebe verteilt oder im Urin ausgeschieden. Irreversible Bindung an Erythrozyten und im Plasma führt in diesen Verteilungsräumen zu Halbwertszeiten, die von der natürlichen Erneuerungszeit von Erythrozyten und Serumalbumin bestimmt werden. Im ultrafiltrierten Plasma wurde weder nach 85 mg/m² alle 2 Wochen noch nach 130 mg/m² alle 3 Wochen eine Kumulation von Platin beobachtet. Das Gleichgewicht war in diesem Verteilungsraum im 1. Zyklus erreicht. Die inter- und intraindividuelle Streuung ist in der Regel gering.

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.

Tabelle 6

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

Medianes PFS/TTP, Monate (95 % CI) unabhängige radiologische Untersuchung mit Intent-to-treat-Analyse (ITT)	LV5FU2	FOLFOX 4	Oxaliplatin-Monotherapie
Erstbehandlung 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/LV)	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/Folinsäure)	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) mit ITT(Intent-to-treat)-Analyse	LV5FU2	FOLFOX 4	Oxaliplatin-Monotherapie
Erstbehandlung EFC2962	14,7 (13,0–18,2)	16,2 (14,7–18,2)	NA*
	Log-rank P-Wert = 0,12		
Vorbehandelte Patienten EFC4584 (TTP) (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/Folinsäure)	8,8 (7,3–9,3)	9,9 (9,1–10,5)	8,1 (7,2–8,7)
	Log-rank P-Wert = 0,09		
Vorbehandelte Patienten EFC2964 (refraktär gegen 5-FU/Folinsäure)	NA*	10,8 (9,3–12,8)	NA*

* NA = nicht zutreffend

Tabelle 8

Studie EFC3313 krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (Intent-to-treat-Analyse)*

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).

Tabelle 9

EFC3313 krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (Intent-to-treat-Analyse) bezogen auf die Erkrankungsstadien

Erkrankungsstadium	Stadium II (Dukes B2)		Stadium III (Dukes C)	
Behandlungsgruppe	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 über 44,2 Monate (alle Patienten für wenigstens 3 Jahre)

Im Patienten wird Oxaliplatin weitestgehend biotransformiert, und nach Ende einer zwei-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.

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

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

Bei eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine signifikante Abnahme der Clearance von $17,6 \pm 2,18$ l/Std. auf $9,95 \pm 1,91$ l/Std. zusammen mit einer statistisch signifikanten Einschränkung des Verteilungsvolumens von $330 \pm 40,9$ auf $241 \pm 36,1$ l beobachtet. Der Einfluss einer schweren Nierenfunktionsstörung auf die Clearance von Platin wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zielorgane, die in präklinischen Tiermodellen (Mäuse, Ratten, Hunde und/oder Affen) bei Einmal- und Mehrfachgabe identifiziert wurden, umfassten das Knochenmark, das Verdauungssystem, die Nieren, 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/m^2) vom Menschen gut toleriert wurden. Präklinische Studien an sensorischen Rattenneuronen weisen darauf hin, dass die in Verbindung mit Oxaliplatin auftretenden akuten neurosensorischen Symptome auf einer Interaktion mit den spannungsabhängigen Na^+ -Kanälen beruhen.

Oxaliplatin war in Säugetier-Testsystemen mutagen und klastogen und führte zu embryofetaler Toxizität bei Ratten. Obwohl bisher keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt wurden, wird Oxaliplatin als wahrscheinliches Karzinogen angesehen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen als den in Abschnitt 6.6 aufgeführten Arzneimitteln gemischt werden. Oxaliplatin

Tabelle 10

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

Dosis	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC_{0-48} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	$t_{1/2\gamma}$ (h)	V_{ss} (l)	Cl (l/h)
85 mg/m^2 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/m^2 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/m^2) oder für Zyklus 5 (130 mg/m^2) berechnet.

Mittelwerte von AUC, V_{ss} und $\text{Cl}_{\text{R0-48}}$ wurden für Zyklus 1 berechnet.

C_{end} , C_{max} , AUC, AUC_{0-48} , V_{ss} und CL wurden durch Nicht-Kompartimentalanalyse berechnet.

$t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$ und $t_{1/2\gamma}$ wurden durch Kompartimentalanalyse berechnet (Zyklen 1–3 kombiniert).

kann zusammen mit Folsäure (FA) über einen Y-Zugang verabreicht werden.

Nicht mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen (insbesondere 5-Fluorouracil, Folsäurezubereitungen, die Trometamol als sonstigen Bestandteil enthalten oder Trometamolsalze anderer Wirkstoffe) mischen. Alkalische Arzneimittel oder Lösungen verringern die Stabilität von Oxaliplatin (siehe Abschnitt 6.6).

Zur Infusion nicht mit Kochsalzlösung oder anderen chloridionenhaltigen Lösungen (einschließlich Calcium, Kalium oder Natriumchlorid) verdünnen.

Nicht mit anderen Arzneimitteln im gleichen Infusionsbeutel oder in der gleichen Infusionsleitung mischen (siehe Abschnitt 6.6).

Kein aluminiumhaltiges Injektionsmaterial verwenden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Originalpackung:

24 Monate

Zubereitete Infusionslösung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung (nach Verdünnung in Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung konnte bei $2-8^\circ\text{C}$ über einen Zeitraum von 24 Stunden und bei 25°C über 6 Stunden gezeigt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort nach Herstellung verwendet werden. Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortlichkeit für die Aufbewahrung beim Anwender. Die Aufbewahrungsdauer sollte nicht länger als 24 Stunden bei $2-8^\circ\text{C}$ betragen, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Originalpackung:

Nicht über 25°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Im Originalbehälter aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerhinweis für die verdünnte Lösung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit Brombutyl-Kautschukverschluss und Metallkappe (Aluminium) mit Polypropylenscheibe. Die Durchstechflaschen werden mit oder ohne Plastikschutzhülle verpackt.

Packungsgrößen:

1 Durchstechflasche **N 1** mit 10 ml
1 Durchstechflasche **N 1** mit 20 ml
1 Durchstechflasche **N 1** mit 40 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Handhabungshinweise

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

Die Zubereitung von Injektionslösungen zytotoxischer Arzneimittel muss durch speziell ausgebildetes Personal mit Kenntnis der verwendeten Arzneimittel erfolgen, unter Bedingungen, die die Integrität des Produktes, den Schutz der Umgebung und insbesondere den Schutz des damit befassten Personals gewährleistet in Übereinstimmung mit den Klinikgrundsätzen. 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 Sammelbehälter für Abfall.

Exkrement und Erbrochenes müssen mit Vorsicht behandelt werden.

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

OXALIPLATIN BENDALIS 5 mg/ml



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

Sollte Oxaliplatin-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 verwandt werden.
- **Darf nicht** unverdünnt verabreicht werden.
- Darf nur mit Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung verdünnt werden. **Darf** zur Infusion **nicht** mit Kochsalzlösung oder chloridhaltigen Lösungen verdünnt werden.
- **Darf nicht** mit anderen Arzneimitteln im gleichen Infusionsbeutel gemischt oder gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.
- **Darf nicht** mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen, insbesondere 5-Fluorouracil, Folinäurezubereitungen, die Trometamol als sonstigen Bestandteil enthalten oder die Trometamolsalze anderer Wirkstoffe enthalten, gemischt werden. Alkalische Arzneimittel oder Lösungen verringern die Stabilität von Oxaliplatin.

Hinweise zur Anwendung zusammen mit Folinäure (FA) (als Calciumfolinat oder Dinatriumfolinat)

85 mg/m² Oxaliplatin als intravenöse Infusion in 250–500 ml Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung wird gleichzeitig mit der intravenösen Folinäure-Infusion in Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung über 2–6 Stunden unter Verwendung eines Y-Zugangs, der unmittelbar am Infusionsort liegt, gegeben.

Diese Arzneimittel dürfen **nicht** im gleichen Infusionsbeutel gemischt werden. Die Folinäure (FA) darf kein Trometamol als Bestandteil enthalten und darf ausschließlich mit isotonischer Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung verdünnt werden, aber niemals mit alkalischen Lösungen sowie Kochsalzlösung oder anderen chloridhaltigen Lösungen.

Hinweise zur Anwendung zusammen mit 5-Fluorouracil (5-FU)

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

Der Zugang ist nach der Verabreichung von Oxaliplatin durchzuspülen, danach wird 5-Fluorouracil (5-FU) verabreicht.

Für weitere Informationen zur Kombination von Arzneimitteln mit Oxaliplatin, siehe die entsprechenden Fachinformationen der jeweiligen Hersteller.

Verdünnung vor intravenöser Infusion

Die erforderliche Menge des Konzentrats wird aus der Durchstechflasche entnommen und mit 250–500 ml einer 5%igen Glucoselösung verdünnt, um eine Oxaliplatin-Konzentration zwischen nicht weniger als 0,2 mg/ml und 0,7 mg/ml zu erhalten. Die physiko-chemische Stabilität von Oxaliplatin wurde bei Konzentrationen zwischen 0,2 mg/ml und 0,7 mg/ml nachgewiesen.

Zur intravenösen Infusion.

Die chemische und physikalische Stabilität konnte bei 2–8 °C über einen Zeitraum von 24 und bei 25 °C über einen Zeitraum von 6 Stunden gezeigt werden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusion sofort verwendet werden. Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortlichkeit für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung beim Anwender.

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

Das Arzneimittel ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt. Nicht verbrauchte Lösungen sind zu verwerfen.

Niemals mit Kochsalzlösung oder chloridhaltigen Lösungen verdünnen.

Die Kompatibilität der Oxaliplatin Infusionslösung wurde mit repräsentativen Infusionsbestecken aus PVC untersucht.

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, wird über einen peripher- oder zentralvenösen Zugang über 2 bis 6 Stunden infundiert. Wird Oxaliplatin zusammen mit 5-Fluorouracil gegeben, muss die Oxaliplatin-Infusion vor der 5-Fluorouracil-Infusion erfolgen.

Entsorgung von Abfällen

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

7. Inhaber der Zulassung

Bendalis GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching

8. Zulassungsnummer(n)

81696.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

20.03.2012

10. Stand der Information

August 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt