

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxaliplatin-GRY® 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 des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 50 mg Oxaliplatin.
20 ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 100 mg Oxaliplatin.

40 ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 200 mg Oxaliplatin.

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat
1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 45 mg Lactose-Monohydrat.

10 ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 450 mg Lactose-Monohydrat.

20 ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 900 mg Lactose-Monohydrat.

40 ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 1800 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose bis nahezu farblose Lösung.
pH-Wert: 4,0–6,0

Osmolarität: 0,200 osmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Oxaliplatin wird in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FA) 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 und Art der Anwendung

Die Zubereitung von Injektionslösungen zytotoxischer Substanzen muss durch speziell geschultes Fachpersonal mit Kenntnissen zu dem verwendeten Arzneimittel und unter Bedingungen erfolgen, die die Unversehrtheit des Arzneimittels, den Schutz der Umwelt und insbesondere den Schutz des mit den Arzneimitteln umgehenden Personals sicherstellen. Dabei sind die Verfahrensweisen des Krankenhauses zu befolgen. Die Zubereitung muss in einem speziell für diesen Zweck vorgesehenen Vorbereitungsbereich erfolgen. Es ist verboten, in diesem Bereich zu rauchen, zu essen oder etwas zu trinken.

Dosierung

Oxaliplatin wird ausschließlich bei Erwachsenen angewendet.

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

Die empfohlene Dosierung 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 zu verabreichen.

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

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Oxaliplatin wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung kann die Behandlung mit der normalerweise empfohlenen Dosierung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörungen

In einer Phase-I-Studie, in der Patienten mit verschiedenen Schweregraden von Leberfunktionsstörungen eingeschlossen wurden, schien die Häufigkeit und Schwere der hepatobiliären Störungen 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.

Art der Anwendung

Oxaliplatin wird durch intravenöse Infusion gegeben.

Bei der Applikation ist keine Hyperhydratation erforderlich.

Oxaliplatin, verdünnt in 250 bis 500 ml einer 5%igen Glucoselösung, um keine geringere Konzentration als 0,2 mg/ml zu erreichen, muss über einen zentral- oder

peripher-venösen Zugang über 2 bis 6 Stunden infundiert werden. Die Oxaliplatin-Infusion sollte immer vor der 5-Fluorouracil-Infusion (5-FU) gegeben werden.

Im Falle einer Extravasation ist die Verabreichung sofort abzubrechen.

Hinweise zur Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Oxaliplatin ist kontraindiziert bei Patienten:

- mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- in der Stillzeit,
- die vor Beginn der ersten Anwendung eine periphere sensorische Neuropathie mit Funktionseinschränkung haben,
- 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,
- mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Oxaliplatin sollte nur in spezialisierten Onkologieabteilungen und unter Aufsicht eines erfahrenen Onkologen angewendet werden.

Niereninsuffizienz

Auf Grund der begrenzten Daten zur Sicherheit bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion sollte eine Anwendung nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung für den Patienten in Betracht gezogen werden. In diesem Fall sollte 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 besonders überwacht werden. Bei Auftreten anaphylaktischer Reaktionen ist die Infusion sofort abzubrechen und es ist eine geeignete symptomatische Maßnahme einzuleiten. Eine erneute Gabe von Oxaliplatin ist bei diesen Patienten kontraindiziert. Allergische Kreuzreaktionen, manchmal tödlich, sind zu allen Platinverbindungen berichtet worden.

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

Neurologische Symptome

Die neurologische Verträglichkeit ist in besonderem Maße zu überwachen, vor allem, wenn es in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt wird, die eine besondere Neurotoxizität aufweisen. Eine neurologische Untersuchung ist vor jeder Verabreichung durchzuführen und danach

Oxaliplatin-GRY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



in regelmäßigen Abständen zu wiederholen.

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

Periphere Neuropathie

Treten neurologische Symptome auf (Parästhesie, Dysästhesie), wird eine Anpassung der Oxaliplatin-Dosierung in Abhängigkeit von Dauer und Intensität der Beschwerden wie folgt empfohlen:

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

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

Reversibles Posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom (RPLS)

Fälle eines Reversiblen Posterioren Leukoencephalopathie-Syndroms (RPLS) sind bei Patienten unter einer Chemotherapie in Kombination mit Oxaliplatin berichtet worden. RPLS ist eine seltene, reversible, sich schnell entwickelnde neurologische Störung, die mit Krampfanfällen, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit und anderen Sehstörungen oder neurologischen Störungen einhergehen kann (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnose des RPLS kann durch Darstellung des Gehirns mittels bildgebender Verfahren, vorzugsweise MRT (Magnetresonanztomographie) bestätigt werden.

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Dehydratation

Die gastrointestinale Toxizität, 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, meta-

bolische Azidose und Nierenfunktionsstörungen hervorgerufen werden, insbesondere wenn Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil (5-FU) kombiniert wird.

Im Falle einer hämatologischen Toxizität (Neutrophile < 1,5 × 10⁹/l oder Thrombozyten < 50 × 10⁹/l) muss die Aufnahme des nächsten Therapiezyklus verschoben werden, bis die Blutwerte wieder im akzeptablen Bereich sind. Vor Aufnahme der Therapie sowie vor jedem nachfolgenden Zyklus muss eine große Blutbilduntersuchung mit Differenzialblutbild der weißen Blutkörperchen durchgeführt werden.

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

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

Bei Verabreichung von Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (mit oder ohne Folsäure [FA]) müssen die für 5-Fluorouracil (5-FU) normalerweise empfohlenen Dosierungen aufgrund dessen Toxizität angepasst werden.

Bei Auftreten von Diarrhö vom Schweregrad 4 (WHO), einer Neutropenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Neutrophile < 1,0 × 10⁹/l) oder einer Thrombozytopenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Thrombozyten < 50 × 10⁹/l) muss neben etwaiger Anpassungen der 5-Fluorouracil (5-FU)-Dosierung die Oxaliplatin-Dosierung von 85 mg/m² auf 65 mg/m² (metastasiertes Krankheitsbild) bzw. 75 mg/m² (adjuvante Behandlung) herabgesetzt werden.

Im Falle ungeklärter respiratorischer Symptome, wie nichtproduktivem Husten, Dyspnoe, Rasseln oder radiologisch nachgewiesenen Lungeninfiltraten, ist Oxaliplatin abzusetzen, bis durch weitere Lungenuntersuchungen eine interstitielle Lungenerkrankung oder Lungenfibrose ausgeschlossen werden können (siehe Abschnitt 4.8).

Leberstörungen

Im Falle von abnormalen Leberwerten oder von portaler Hypertonie, welche nicht offensichtlich von Lebermetastasen stammen, sollten sehr seltene Fälle einer arzneimittelinduzierten Lebergefäßstörung in Betracht gezogen werden.

Empfängnisverhütung

Frauen sollten während und bis 4 Monate nach Ende der Oxaliplatin-Therapie eine Schwangerschaft vermeiden und daher während und nach Beendigung der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

In präklinischen Studien zeigten sich genotoxische Effekte. Daher wird Männern, die sich einer Behandlung mit Oxaliplatin unterziehen, empfohlen, geeignete Verhütungsmethoden anzuwenden und während und

bis 6 Monate nach Ende der Oxaliplatin-Therapie kein Kind zu zeugen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

In vitro wurde bei folgenden Wirkstoffen keine signifikante Verschiebung der Oxaliplatin-Bindung an Plasmaproteine festgestellt: Salicylate, Paclitaxel, Erythromycin, Granisetron und Natriumvalproat.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bislang liegen keine Daten über die sichere Anwendung von Oxaliplatin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse tierexperimenteller Studien sowie der pharmakologischen Wirkung der Substanz wird von der Anwendung von Oxaliplatin in der Schwangerschaft abgeraten, und zwar insbesondere im ersten Trimenon. Eine Oxaliplatin-Therapie sollte nur nach geeigneter Aufklärung der Patientin über das Risiko für den Fötus und mit ihrer Einwilligung in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Der Übergang in die Muttermilch wurde nicht untersucht. Oxaliplatin ist bei stillenden Frauen kontraindiziert.

Fertilität

Bei Hunden wurden in Dosen, die gemessen an der Körperoberfläche unterhalb der therapeutischen Dosen beim Menschen liegen, Hodenschädigungen beobachtet. Auf der Grundlage der pharmakologischen Wirkung der Substanz kann Oxaliplatin zu Unfruchtbarkeit führen. In präklinischen Studien mit Oxaliplatin zeigten sich genotoxische Effekte. Männliche Patienten sind hinsichtlich einer Spermienaufbewahrung aufzuklären, da Oxaliplatin unter Umständen zu dauerhafter Unfruchtbarkeit führen kann.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Behandlung mit Oxaliplatin kann jedoch Schwindel, Übelkeit und Erbrechen sowie andere neurologische Symptome hervorrufen, die die Bewegung und das Gleichgewicht beeinträchtigen können. Dies hat unter Umständen einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Sehstörungen, insbesondere ein vorübergehender Sehverlust (reversibel nach Therapieunterbrechung), können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Deshalb

sollten die Patienten vor der möglichen Auswirkung dieser Ereignisse auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen gewarnt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA) waren gastro-intestinaler (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Mukositis), hämatologischer (Neutropenie, Thrombozytopenie) und neurologischer Art (akute und dosisabhängige, kumulative periphere sensorische Neuropathie). Insgesamt waren diese unerwünschten Ereignisse häufiger und schwerer bei der Gabe der Kombination von Oxaliplatin und 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA) als mit 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA) alleine.

Die nachfolgend aufgeführten Daten zu den Häufigkeiten stammen aus klinischen Stu-

dien bei metastasiertem Krankheitsbild und bei adjuvanter Behandlung (eingeschlossene Patienten 416 und 1108 in den Oxaliplatin + 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA)-Behandlungsarmen) sowie aus Anwendungserfahrungen.

Weitere Angaben werden im unteren Abschnitt aufgeführt.

Liste der Nebenwirkungen

Bei der Auflistung der Häufigkeitsangaben der unerwünschten Ereignisse werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt:

sehr häufig ($\geq 1/10$)
häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
selten ($\geq 1/10.000$, $1/1.000$)
sehr selten ($< 1/10.000$)
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

Erkrankungen des Immunsystems

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Erkrankungen des Nervensystems

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

Tabelle 1

MedDRA Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten¹/ Nicht bekannt²
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	hämolytisch-urämisches Syndrom²**
Erkrankungen des Immunsystems*	Allergie/allergische Reaktion*				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Blutzuckeranomalien, Hypokaliämie, Störungen der Natriämie	Dehydratation	metabolische Azidose		
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Insomnie	Nervosität		
Erkrankungen des Nervensystems*	periphere sensorische Neuropathie, sensorische Störungen, Dysgeusie, Kopfschmerzen	Schwindel, motorische Neuritis, Meningismus		Dysarthrie, Reversibles Posteriores Leuko-enzephalopathie-Syndrom (RPLS)***	Konvulsion²**
Augenerkrankungen		Konjunktivitis, Sehstörungen		vorübergehende Verminderung der Sehkraft, Störungen des Sehfeldes, Optikusneuritis, vorübergehender Sehverlust, reversibel nach Therapieunterbrechung	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ototoxizität	Taubheit	
Gefäßerkrankungen		Hämorrhagien NOS (nicht anderweitig spezifiziert), Flush, tiefe Beinvenenthrombose, Hypertonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Husten, Nasenbluten	Schluckauf, Brustschmerzen, Lungenembolie		interstitielle Lungenkrankheit, manchmal tödlich, pulmonale Fibrose***	

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 4

Oxaliplatin-GRY® 5 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Fortsetzung Tabelle 1

MedDRA Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten¹/ Nicht bekannt²
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis/Mukositis, Bauchschmerzen, Verstopfung	Dyspepsie, gastro-ösophagealer Reflux, gastrointestinale Blutungen, rektale Blutungen	Ileus, intestinale Obstruktion	Colitis einschließlich <i>Clostridium-difficile</i> -Diarrhö, Pankreatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hauterkrankungen, Alopezie	Exfoliation der Haut (d. h. Hand-Fuß-Syndrom), erythematöses Exanthem, Exanthem, gesteigertes Schwitzen, Nagelerkrankungen			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Arthralgie, Knochenschmerzen			
Leber- und Gallenerkrankungen					Lebersinusoides Obstruktionssyndrom¹*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie, Dysurie, anormale Miktionshäufigkeit			akute Nierentubulusnekrose, akute interstitielle Nephritis und akutes Nierenversagen¹
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber**, Müdigkeit, Asthenie, Schmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle***				
Untersuchungen	erhöhte Leberenzyme, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte Laktatdehydrogenasespiegel (LDH) im Blut, Gewichtszunahme (adjuvante Behandlung)	erhöhtes Kreatinin im Blut, Gewichtsabnahme (metastasiertes Krankheitsbild)			

* Siehe genaue Angaben im unteren Abschnitt.

** Anwendungserfahrungen

*** Siehe Abschnitt 4.4.

+ Sehr häufig: Häufig Allergien/allergische Reaktionen, die meist während der Infusion auftreten, manchmal fatal (häufig allergische Reaktionen wie Hautausschlag, besonders Urtikaria, Konjunktivitis, Rhinitis; häufig anaphylaktische Reaktionen, einschließlich Bronchospasmus, Angio-ödem, Hypotonie und anaphylaktischer Schock).

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

*** Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich lokaler Schmerzen, Rötung, Schwellung und Thrombose sind berichtet worden. Extravasation kann auch lokal Schmerzen und Entzündungen hervorrufen, die schwer sein können und zu Komplikationen einschließlich Nekrose führen können, insbesondere wenn Oxaliplatin durch eine periphere Vene infundiert wird (siehe Abschnitt 4.4).

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

Diese funktionelle Beschwerde beinhaltet Schwierigkeiten bei der Ausübung feinmotorischer Bewegungen und ist 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).

Bei der Mehrheit der Fälle bessern sich die neurologischen Anzeichen und Symptome oder verschwinden nach Therapieunterbrechung. 6 Monate nach Beendigung der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms hatten 87 % der Patienten keine oder leicht-

Tabelle 2: Inzidenz nach Patienten (%), nach Schweregrad

Oxaliplatin 85 mg/m² und 5-FU/FA alle 2 Wochen	metastasiertes Krankheitsbild			adjuvante Behandlung		
	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
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 nach Patienten (%), nach Schweregrad

Oxaliplatin 85 mg/m² und 5-FU/FA alle 2 Wochen	metastasiertes Krankheitsbild			adjuvante Behandlung		
	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

te 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 Kälteexposition auf. Sie treten gewöhnlich als vorübergehende Parästhesie, Dysästhesie und Hypoästhesie auf. Ein akutes laryngopharyngeales Dysästhesie-Syndrom tritt bei 1 % bis 2 % der Patienten auf und ist charakterisiert durch subjektives Empfinden von Dysphagie oder Dyspnoe/ Gefühl des Erstickens, ohne dass objektiv eine Atemnot (keine Zyanose oder Hypoxie) oder ein Laryngospasmus oder Bronchospasmus (kein Stridor oder Keuchen) nachweisbar wäre. Obwohl Antihistaminika und Bronchodilatoren in diesen Fällen verabreicht wurden, war die Symptomatik auch ohne Behandlung schnell reversibel. Eine Verlängerung der Infusionsdauer trägt dazu bei, die Inzidenz dieses Syndroms zu verringern (siehe Abschnitt 4.4). Gelegentlich sind andere Symptome berichtet worden, wie Kieferspasmus/Muskelspasmen/unwillkürliche Muskelkontraktionen/Muskelzucken/Myoklonie, anormale Koordination/Gangstörungen/Ataxie/Gleichgewichtsstörungen/Engegefühl in der Kehle und der Brust/Druckgefühl/Unbehagen/Schmerzen. Zusätzlich können Dysfunktionen der kranialen Nerven mit den oben genannten Ereignissen verbunden sein oder als unabhängiges Ereignis auftreten wie Ptosie, Diplopie, Aphonie/Dysphonie/Heiserkeit, in einigen Fällen beschrieben als Stimmbandlähmung, Missempfindungen der Zunge oder Dysarthrie, in einigen Fällen beschrieben als Aphasie, Trigeminalneuralgie/Gesichtsschmerzen/Augenschmerzen, verringerte Sehschärfe, Störungen des Sehfeldes.

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

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit
Konvulsion

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Siehe oben stehende Tabelle 4

Die Prophylaxe und Behandlung mit stark wirksamen Antiemetika ist angezeigt.

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Lebersinusoides Obstruktionssyndrom, auch bekannt als Venenverschlusskrankheit

Tabelle 4: Inzidenz nach Patienten (%), nach Schweregrad

Oxaliplatin 85 mg/m ² und 5-FU/FA alle 2 Wochen	metastasiertes Krankheitsbild			adjuvante Behandlung		
	alle Grade	Grad 3	Grad 4	alle Grade	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

der Leber oder pathologische Symptome, die mit solch einer Leberfunktionsstörung in Zusammenhang stehen, einschließlich Peliosis hepatis, noduläre regenerative Hyperplasie, perisinusoide Fibrose. Klinische Symptome können portale Hypertonie und/oder erhöhte Transaminasen sein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein Antidot gegen Oxaliplatin ist nicht bekannt. In Fällen 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, Platin-haltige 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, Cis-[Oxalat (trans-1,1,2-DACH)-Platin].

Oxaliplatin zeigt in verschiedenen Tumormodellsystemen, einschließlich humaner kolorektaler Krebsmodelle, ein breites Spektrum zytotoxischer Aktivitäten (*in vitro*) und antitumoraler Wirkungen (*in vivo*). Oxaliplatin wies auch *in vitro* und *in vivo* Aktivität in verschiedenen Cisplatin-resistenten Modellen auf.

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

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

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

- **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 einer 3-armigen vergleichenden randomisierten Phase-III-Studie waren 821 Patienten eingeschlossen, die refraktär gegen eine Irinotecan und 5-FU/FA-Kombination waren und entweder mit 5-FU/FA allein (LV5FU2, n = 275), mit Oxaliplatin als Monotherapie (n = 275) oder einer Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 271) behandelt wurden.
- **Schließlich wurde eine nicht kontrollierte Phase-II-Studie, die Patienten einschloss, die nicht auf eine Behandlung mit 5-FU/FA allein (LV5FU2) ansprachen und die eine Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 57) erhielten, durchgeführt.**

Die 2 randomisierten klinischen Prüfungen, bei der *First-line*-Behandlung und 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 (LV5FU2). In der Studie, in die refraktäre vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden, war die Differenz des medianen Gesamtüberlebens (OS) zwischen der Kombination mit Oxaliplatin und 5-FU/FA (FOLFOX4) statistisch nicht signifikant.

Siehe Tabelle 5, 6 und 7 auf Seite 6

Bei vorbehandelten Patienten, die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns symptomatisch waren, verbesserten sich bei einem höheren Anteil der Patienten, die mit Oxaliplatin und 5-FU/FA (FOLFOX4) behandelt wurden, ihre krankheitsabhängigen Symptome

Oxaliplatin-GRY® 5 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Tabelle 5: Ansprechrate Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4) versus 5-FU/FA (LV5FU2) allein

Ansprechquotient, % (95 % KI) unabhängige radiologische ITT-Analyse	5-FU/FA (LV5FU2)	Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Oxaliplatin- Monotherapie
Erstbehandlung Bewertung des Ansprechens alle 8 Wochen	22 (16–27)	49 (42–46)	NA*
	P-Wert = 0,0001		
Vorbehandelte Patienten (refraktär gegen Irinotecan + 5-FU/FA) Bewertung des Ansprechens 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 (refraktär gegen 5-FU/FA) Bewertung des Ansprechens alle 12 Wochen	NA*	23 (13–36)	NA*

KI Konfidenzintervall
5FU 5-Fluorouracil
FA Folinsäure
ITT Intention-to-treat
NA* Nicht zutreffend

Tabelle 6: Medianes progressionsfreies Überleben (PFS)/mediane Dauer bis zur Progression (TTP) Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4) versus 5-FU/FA allein (LV5FU2)

Medianes PFS/TTP, Monate (95 % KI) unabhängige radio- logische ITT-Analyse	5-FU/FA (LV5FU2)	Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Oxaliplatin- Monotherapie
Erstbehandlung (PFS)	6,0 (5,5–6,5)	8,2 (7,2–8,8)	NA*
	Log-rank P-Wert = 0,0003		
Vorbehandelte Patienten (TTP) (refraktär gegen Irinotecan + 5-FU/FA)	2,6 (1,8–2,9)	5,3 (4,7–6,1)	2,1 (1,6–2,7)
	Log-rank P-Wert < 0,0001		
Vorbehandelte Patienten (refraktär gegen 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1–5,7)	NA*

KI Konfidenzintervall
5FU 5-Fluorouracil
FA Folinsäure
ITT Intention-to-treat
NA* Nicht zutreffend

Tabelle 7: Medianes Gesamtüberleben (OS) unter Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4) versus 5-FU/FA (LV5FU2) allein

Medianes OS, Monate (95 % KI), ITT-Analyse	5-FU/FA (LV5FU2)	Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Oxaliplatin-Monotherapie
Erstbehandlung	14,7 (13,0–18,2)	16,2 (14,7–18,2)	NA*
	Log-rank P-Wert = 0,12		
Vorbehandelte Patienten (refraktär gegen Irinotecan + 5-FU/FA)	8,8 (7,3–9,3)	9,9 (9,1–10,5)	8,1 (7,2–8,7)
	Log-rank P-Wert = 0,09		
Vorbehandelte Patienten (refraktär gegen 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3–12,8)	NA*

KI Konfidenzintervall
5FU 5-Fluorouracil
FA Folinsäure
ITT Intention-to-treat
NA* Nicht zutreffend

signifikant verglichen mit den Patienten, welche nur mit 5-FU/FA allein behandelt wurden (LV5FU2; 27,7 % vs. 14,6 %, P = 0,0033).

Bei nicht vorbehandelten Patienten zeigte sich bezüglich jeglicher Lebensqualitätsparameter kein statistisch signifikanter Unter-

schied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Jedoch waren die Lebensqualitätsdaten im Kontrollarm im Allgemeinen besser für das Allgemeinbefinden und Schmerz und schlechter für den Behandlungsarm mit Oxaliplatin bei Übelkeit und Erbrechen.

Bei der adjuvanten Therapie wurden in der vergleichenden randomisierten Phase-III-Studie MOSAIC 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/FA allein (LV5FU2, n = 1.123; B2/C = 448/675) oder mit einer Kombination von Oxaliplatin und 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 1.123; B2/C = 451/672) behandelt wurden.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 7

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

Siehe Tabelle 9 auf Seite 7

Gesamtüberleben (ITT-Analyse)

Zum Zeitpunkt der Analyse des krankheitsfreien 3-Jahres-Überlebensintervalls, welcher der primäre Endpunkt der MOSAIC-Studie war, hatten 85,1 % der Patienten in der Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4)-Gruppe überlebt gegenüber 83,8 % in der 5-FU/FA (LV5FU2)-Gruppe. Übertragen auf eine Gesamtreduktion des Mortalitätsrisikos von 10 % wurde für Oxaliplatin + 5-FU/FA (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 % in der Subpopulation des Stadiums III (Dukes C; Risikoverhältnis = 0,87) für Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4) bzw. 5-FU/FA (LV5FU2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik der einzelnen Wirkstoffe 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 wiedergefunden, die restlichen 85 % werden rasch in die Gewebe verteilt oder im Urin ausgeschieden. Irreversible Bindung an Erythrozyten und im Plasma führt in diesen Verteilungsräumen zu Halbwertszeiten, die von der natürlichen Erneuerungszeit von Erythrozyten und Serumalbumin bestimmt werden. Im ultrafiltrierten Plasma wurde weder nach 85 mg/m² alle 2 Wochen noch nach 130 mg/m² alle 3 Wochen eine Kumulation von Platin beobachtet. Steady State wurde 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 8: EFC 3313 – krankheitsfreies 3 Jahres-Überlebensintervall (ITT-Analyse)* für die Gesamtpopulation

Behandlungsgruppe	5-FU/FA (LV5FU2)	Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4)
Prozent krankheitsfreies 3 Jahres-Überlebensintervall (95 % KI)	73,3 (70,6–75,9)	78,7 (76,2–81,1)
Risikoverhältnis (95 % KI)	0,76 (0,64–0,89)	
Stratifizierter Log-Rank-Test	P = 0,0008	

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

Tabelle 9: EFC 3313 krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (ITT-Analyse)*, bezogen auf die Erkrankungsstadien

Erkrankungsstadium	Stadium II (Dukes B2)		Stadium III (Dukes C)	
Behandlungsgruppe	5-FU/FA (LV5FU2)	Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4)	5-FU/FA (LV5FU2)	Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4)
Prozent krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (95 % KI)	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 % KI)	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 wenigstens 3 Jahre)

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

Dosis	C _{max} µg/ml	AUC _{0–48} µg·h/ml	AUC µg·h/ml	t _{1/2α} h	t _{1/2β} h	t _{1/2γ} h	V _{ss} l	CL l/h
85 mg/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 im 3. Zyklus (85 mg/m²) oder im 5. Zyklus (130 mg/m²) berechnet. Mittelwerte von AUC, V_{ss}, CL und CL_{RO–48} wurden im 1. Zyklus berechnet. C_{end}, C_{max}, AUC, AUC_{0–48}, V_{ss} und CL wurden durch Nicht-Kompartimentalanalyse berechnet. t_{1/2α}, t_{1/2β} und t_{1/2γ} wurden durch Kompartimentalanalyse berechnet (Zyklen 1–3 kombiniert).

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

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

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

Bei eingeschränkter Nierenfunktion wurde ein signifikanter Rückgang der Clearance von 17,6 ± 2,18 l/h auf 9,95 ± 1,91 l/h zusammen mit einem statistisch signifikanten Rückgang des Verteilungsvolumens von 330 ± 40,9 auf 241 ± 36,1 l beobachtet. Die Auswirkung einer schweren Nierenfunktionsstörung auf die Platin-Clearance 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 Niere, die Hoden, das Nervensystem und das Herz. Die Toxizitäten in diesen Zielorganen bei Tieren entsprachen denen anderer platinhaltiger Arzneimittel und DNA-schädigender zytotoxischer Arzneimittel, die bei der Behandlung humaner Krebserkrankungen verwendet werden, mit Ausnahme der Auswirkungen auf das Herz. Wirkungen auf das Herz wurden ausschließlich bei Hunden beobachtet und schlossen elektrophysiologische Störungen mit tödlichem Kammerflimmern ein. Die Kardiotoxizität wird als spezifisch für den Hund erachtet, nicht nur, weil sie nur beim Hund vorkam, sondern auch, weil Dosen, vergleichbar denen, die beim Hund tödliche Kardiotoxizität hervorrufen (150 mg/m²), vom Menschen gut toleriert wurden. Präklinische Studien an sensorischen Rattenneuronen weisen darauf hin, dass die in Verbindung mit Oxaliplatin auftretenden

akuten neurosensorischen Symptome auf einer Interaktion mit den spannungsabhängigen Na-Kanälen beruhen könnten.

Oxaliplatin war in Säugetier-Testsystemen mutagen und klastogen und führte zu embryofetaler Toxizität bei Ratten. Bei Ratten und Kaninchen wurde keine Teratogenität beobachtet, wobei in diesen Untersuchungen allerdings lediglich 1/20 der maximalen empfohlenen klinischen Dosis (auf der Basis der Körperoberfläche) verwendet wurde. Obwohl bisher keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt wurden, wird Oxaliplatin als wahrscheinliches Karzinogen angesehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat (45 mg/ml)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das verdünnte Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln im selben Infusionsbeutel oder in derselben Infusionsleitung gemischt werden. Gemäß den Anweisungen wie im Abschnitt 6.6 beschrieben kann Oxaliplatin zusammen mit Folsäure über einen Y-Zugang verabreicht werden.

- NICHT mischen mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen, insbesondere 5-Fluorouracil (5-FU), Folsäure(FA)-Zubereitungen, die Trometamol als sonstigen Bestandteil enthalten sowie Trometamolsalzen anderer Wirkstoffe. Alkalische Arzneimittel oder Lösungen beeinflussen die Stabilität von Oxaliplatin nachteilig.
- NICHT verdünnen mit Salzlösung oder anderen Lösungen, die Chlorid-Ionen (einschließlich Calcium-, Kalium- oder Natriumchlorid) enthalten.
- NICHT mit anderen Arzneimitteln in demselben Infusionsbeutel oder in derselben Infusionsleitung mischen (siehe Abschnitt 6.6 für Hinweise zur gleichzeitigen Verabreichung mit Folsäure [FA]).
- KEIN aluminiumhaltiges Injektionsmaterial verwenden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
2 Jahre

Stabilität nach Verdünnen

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort nach Herstellung verwendet werden.

Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingung beim Anwender und sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2–8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und

Oxaliplatin-GRY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 farblose Glas-Durchstechflasche Typ 1 mit 10 ml Konzentrat mit Bromobutyl-Gummi-stopfen, Aluminiumring und Polypropylen-Schnappdeckel.

1 farblose Glas-Durchstechflasche Typ 1 mit 20 ml Konzentrat mit Bromobutyl-Gummi-stopfen, Aluminiumring und Polypropylen-Schnappdeckel.

1 farblose Glas-Durchstechflasche Typ 1 mit 40 ml Konzentrat mit Bromobutyl-Gummi-stopfen, Aluminiumring und Polypropylen-Schnappdeckel.

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

Dem Personal muss geeignetes Arbeitsmaterial zur Verfügung gestellt werden, insbesondere langärmelige Kittel, Schutzmasken, Kopfbedeckungen, Schutzbrillen, sterile Einmalhandschuhe, 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.

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 zur Herstellung einer Infusionslösung oder die Infusionslösung mit der Haut in Kontakt kommen, ist sofort sorgfältig mit Wasser zu spülen.

Sollte Oxaliplatin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder die Infusionslösung mit der Schleimhaut in Kontakt kommen, ist sofort sorgfältig mit Wasser zu spülen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- DARF NICHT mit aluminiumhaltigen Injektionsmaterialien verwendet werden.
- DARF NICHT unverdünnt verabreicht werden.
- NUR 5%ige Glucoselösung für die Verdünnung verwenden. DARF NICHT für die Infusion mit Lösungen verdünnt werden, die Natriumchlorid oder andere Chloride enthalten.
- DARF NICHT mit anderen Arzneimitteln im selben Infusionsbeutel gemischt oder gleichzeitig mit derselben Infusionsleitung verabreicht werden.
- DARF NICHT gemischt werden mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen, insbesondere 5-Fluorouracil (5-FU), Folsäure(FA)-Zubereitungen, die Trometamol als sonstigen Bestandteil enthalten, sowie Trometamolsalzen anderer Wirkstoffe. Alkalische Arzneimittel oder Lösungen beeinflussen die Stabilität von Oxaliplatin nachteilig.

Hinweise für die Anwendung mit Folsäure (FA) (Calciumfolinat oder Natriumfolinat)

250 ml bis 500 ml 5%ige Glucoselösung, die 85 mg/m² Oxaliplatin, enthält, kann als intravenöse Infusion zusammen mit Folsäure(FA)-Infusionslösung (in 5%iger Glucoselösung) über einen Y-Zugang, der unmittelbar am Injektionsort liegt, über 2 bis 6 Stunden verabreicht werden. Diese zwei Arzneimittel sollten nicht im selben Infusionsbeutel gemischt werden. Folsäure (FA) darf kein Trometamol als sonstigen Bestandteil enthalten und darf ausschließlich mit isotonischen Lösungen wie 5%iger Glucoselösung verdünnt werden, NICHT aber mit Natriumchloridlösungen, chloridhaltigen Lösungen oder alkalischen Lösungen.

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

Oxaliplatin ist immer vor Fluoropyrimidinen (z. B. 5-Fluorouracil [5-FU]) zu verabreichen. Nach der Gabe von Oxaliplatin immer zuerst den Zugang durchspülen und erst danach 5-Fluorouracil (5-FU) geben.

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. Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

Verdünnung vor der intravenösen Infusion

Die erforderliche Menge an Lösung wird aus der (den) Durchstechflasche(n) entnommen und mit 250 ml–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 2 mg/ml konnte die physikalisch-chemische Stabilität von Oxaliplatin belegt werden.

Anwendung durch intravenöse Infusion.

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte diese zubereitete Infusion sofort verwendet werden.

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

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

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

NIEMALS mit Kochsalzlösung oder chloridhaltigen Lösungen verdünnen.

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

Infusion

Bei der Applikation von Oxaliplatin ist keine Hyperhydratation erforderlich.

Oxaliplatin, verdünnt in 250 bis 500 ml einer 5%igen 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 (5-FU) gegeben, sollte die Oxaliplatin-Infusion vor der 5-Fluorouracil-Infusion (5-FU) erfolgen.

Entsorgung

Reste der Arzneimittel 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

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

66264.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. September 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. November 2012

10. STAND DER INFORMATION

März 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt