

Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml des Konzentrats enthält 5 mg Oxaliplatin.

Eine Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat enthält 50 mg Oxaliplatin.

Eine Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 100 mg Oxaliplatin.

Eine Durchstechflasche mit 40 ml Konzentrat enthält 200 mg Oxaliplatin.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung, partikelfrei mit pH zwischen 4,00 – 7,00 und einer Osmolalität zwischen 125-165 mOsmol.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Oxaliplatin wird in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folsäure (FA) angewendet zur:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Zubereitung von Injektionslösungen zytotoxischer Arzneimittel muss durch speziell ausgebildetes Personal mit Kenntnis der verwendeten Arzneimittel erfolgen, unter Bedingungen, die die Unversehrtheit des Arzneimittels, den Schutz der Umwelt und insbesondere den Schutz des mit den Arzneimitteln befassten Personals gewährleisten und in Übereinstimmung mit den Krankenhausbestimmungen.

Die Zubereitung muss an einem speziell hierfür vorgesehenen Arbeitsplatz erfolgen. Es ist verboten, in diesem Bereich zu rauchen, zu essen oder zu trinken.

Dosierung

NUR FÜR ERWACHSENE

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

Die empfohlene Dosierung für Oxaliplatin bei der Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms beträgt 85 mg/m² Körperoberfläche (KOF) intravenös alle 2 Wochen, bis zum Fortschreiten der Krankheit oder eine inakzeptable Toxizität.

Die Dosierung sollte entsprechend der individuellen 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 Glukoselösung, wodurch sich eine Konzentration zwischen 0,2 mg/ml und 0,70 mg/ml ergibt, verabreicht. 0,70 mg/ml ist die höchste Konzentration, die für Oxaliplatin in der klinischen Praxis bei Dosierungen von 85 mg/m² KOF eingesetzt wird.

Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen darf Oxaliplatin nicht verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen kann die Behandlung mit der üblichen empfohlenen Dosierung von Oxaliplatin 85 mg/m² KOF begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

In einer Phase-I-Studie mit Patienten mit verschiedenen Schweregraden einer Leberfunktionsstörung schienen Häufigkeit und Intensität hepatobiliärer Funktionsstörungen mit der Progression der Erkrankung und pathologischen Leberfunktionstests vor Behandlungsbeginn in Zusammenhang zu stehen. In der klinischen Entwicklung wurden bei Patienten mit abnormalen Leberfunktionstests keine besonderen Dosierungsanpassungen vorgenommen.

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Indikation für die Anwendung von Oxaliplatin bei Kindern. Die Wirksamkeit von Oxaliplatin in Monotherapie bei pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren ist nicht belegt (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Oxaliplatin wird durch intravenöse Infusion verabreicht.

Bei der Verabreichung ist keine Hyperhydratation erforderlich.

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

Hinweise zur Anwendung

Oxaliplatin muss vor dem Gebrauch verdünnt werden. Zur Verdünnung des Konzentrats darf nur eine 5 %-ige Glukoselösung verwendet werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung (siehe Abschnitt 6.6).

Im Fall einer Extravasation muss die Anwendung sofort abgebrochen werden.

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 des ersten Behandlungszyklus eine Myelosuppression aufweisen, belegt durch eine Neutrophilenzahl $< 2 \times 10^9/l$ und/oder eine Thrombozytenzahl $< 100/10^9/l$
- mit einer peripheren sensorischen Neuropathie mit Funktionseinschränkung vor Beginn des ersten Anwendungszyklus
- mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) (siehe Abschnitt 5.2)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Oxaliplatin sollte auf medizinische Einrichtungen beschränkt bleiben, die auf den Umgang mit onkologischen Produkten spezialisiert sind, und sollte nur unter Aufsicht eines erfahrenen Onkologen erfolgen.

Niereninsuffizienz

Da nicht ausreichend viele Informationen zur Sicherheit bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion vorliegen, muss vor der Anwendung bei diesen Patienten zuerst das Nutzen-Risiko-Verhältnis abgewogen werden. In diesem Fall muss die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden und die Dosierung entsprechend der Toxizität angepasst werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Patienten mit anamnestisch bekannten allergischen Reaktionen auf Platinverbindungen müssen zur rechtzeitigen Erkennung einer allergischen Reaktion genau überwacht werden. Bei Auftreten anaphylaktoider Reaktionen nach der Anwendung von Oxaliplatin ist die Infusion sofort abubrechen und geeignete symptomatische Maßnahmen sind einzuleiten. In diesem Fall ist eine erneute Anwendung von Oxaliplatin kontraindiziert. Allergische Kreuzreaktionen, manchmal tödlich, sind zu allen Platinverbindungen berichtet worden.

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

Neurologische Symptome

Die Neurotoxizität von Oxaliplatin ist im besonderen Maße zu überwachen, vor allem wenn Oxaliplatin in Kombination mit anderen Mitteln eingesetzt wird, die eine besondere neurologische Toxizität aufweisen. Eine neurologische Untersuchung der Patienten ist vor jeder Verabreichung und vor jedem nachfolgenden Zyklus durchzuführen und danach in regelmäßigen Abständen zu wiederholen.

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

Periphere Neuropathie

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

- wenn die Beschwerden länger als 7 Tage andauern und für den Patienten belastend sind, muss die nächste Dosierung von 85 auf 65 mg/m² KOF (Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms) bzw. 75 mg/m² KOF (adjuvante Behandlung) herabgesetzt werden
- wenn Parästhesien ohne Funktionseinschränkungen bis zum nachfolgenden Behandlungszyklus fortbestehen, muss die nächste Dosierung von 85 auf 65 mg/m² KOF (Behandlung des metastasierenden Karzinoms) oder 75 mg/m² KOF (adjuvante Behandlung) herabgesetzt werden
- wenn Parästhesien mit Funktionseinschränkungen bis zum nachfolgenden Behandlungszyklus andauern, ist die Behandlung zu unterbrechen
- bei Besserung der Beschwerden nach Unterbrechung der 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 Jahren nach Beendigung der adjuvanten Therapie fortbestehen.

Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Fälle von RPLS (Reversibles posteriores Leukoenzephalopathiesyndrom, auch als PRES, posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom, bezeichnet) wurden bei Patienten, die Oxaliplatin bei einer Kombinationschemotherapie erhalten haben, gemeldet. RPLS ist ein seltener, reversibler, sich schnell entwickelnder neurologischer Zustand, der u. a. Krämpfe, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Verwirrung, Blindheit und andere visuelle und neurologische Störungen umfassen kann (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnose von RPLS basiert auf der Bestätigung durch Hirnbildgebung, vorzugsweise per MRT (Magnetresonanztomographie).

Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Dehydratation und hämatologische Veränderungen

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

Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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.

Bei Auftreten einer hämatologischen Toxizität (Neutrophilenzahl $< 1,5 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$) muss der nächste Behandlungszyklus verschoben werden, bis die Blutwerte wieder im akzeptablen Bereich sind. Bei Aufnahme der Behandlung und danach vor jedem Behandlungszyklus muss eine große Blutbilduntersuchung mit Differentialblutbild der weißen Blutkörperchen durchgeführt werden.

Die Patienten müssen adäquat über die Risiken von Diarrhö/ Erbrechen, Mukositis/Stomatitis und Neutropenie nach Gabe von Oxaliplatin/5-Fluorouracil (5-FU) informiert werden, so dass sie sich bezüglich einer geeigneten Behandlung mit ihrem behandelnden Arzt in Verbindung setzen können. Wenn 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 (FA)), müssen die Dosierungen von 5-Fluorouracil entsprechend dessen Toxizität angepasst werden.

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

Lunge

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

Leber

In Fällen von abnormen Ergebnissen des Leberfunktionstests oder von portaler Hypertonie, die offensichtlich nicht von Lebermetastasen herrührt, sollten die sehr selten auftretenden Fälle arzneimittel-induzierter hepatisch-vasculärer Funktionsstörungen in Betracht gezogen werden.

Schwangerschaft

Für die Anwendung während der Schwangerschaft siehe Abschnitt 4.6.

Fertilität

In präklinischen Studien wurden genotoxische Effekte von Oxaliplatin beobachtet. Daher wird männlichen Patienten, die mit Oxaliplatin behandelt werden, angeraten, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung keine Kinder zu zeugen.

Es wird empfohlen, sich vor Beginn der Behandlung über die Möglichkeit einer Spermienkonservierung beraten zu lassen, da Oxaliplatin zu irreversibler Infertilität führen kann.

Frauen dürfen während der Behandlung nicht schwanger werden und müssen ein wirksames Verhütungsmittel verwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Immunsupprimierende Wirkungen/erhöhte Infektanfälligkeit:

Die Anwendung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunabwehr durch eine Chemotherapie z.B. mit Oxaliplatin geschwächt ist, kann zu schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Infektionen führen. Bei Patienten, die Oxaliplatin erhalten, sollte eine Impfung mit Lebendimpfstoffen vermieden werden. Tot- oder inaktivierte Impfstoffe können angewendet werden; unter Umständen ist das Ansprechen auf diese Impfstoffe aber vermindert.

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 KOF Oxaliplatin erhalten hatten, wurden keine Änderungen hinsichtlich der 5-Fluorouracil-Exposition beobachtet. *In vitro* wurde keine wesentliche Verdrängung von Oxaliplatin aus der Plasma-Proteinbindung beobachtet, wenn gleichzeitig eines der im Folgenden aufgeführten Mittel verwendet wurde: Erythromycin, Salicylate, Granisetron, Paclitaxel und Natriumvalproat.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Oxaliplatin-Verabreichung während der Schwangerschaft vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Oxaliplatin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Die Verabreichung von Oxaliplatin sollte nur nach sorgfältiger Aufklärung der Patientin über das Risiko für den Fötus und mit ihrer Zustimmung in Betracht gezogen werden.

Geeignete Verhütungsmaßnahmen müssen während und bis zu 4 Monate nach Ende der Behandlung bei Frauen und bis zu 6 Monate nach Ende der Behandlung bei Männern ergriffen werden.

Stillzeit

Der Übergang in die Muttermilch wurde nicht untersucht. Stillen ist während der Behandlung mit Oxaliplatin kontraindiziert.

Fertilität

Oxaliplatin kann zu Infertilität führen (siehe Abschnitt 4.4).

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 Oxaliplatin-Behandlung, die ein erhöhtes Risiko von Schwindel, Übelkeit und Erbrechen und sonstige neurologische Symptome, die den Gang und den Gleichgewichtssinn beeinträchtigen, umfasst, kann jedoch zu leichten bis mäßigen Beeinträchtigungen der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen.

Sehstörungen, besonders ein vorübergehender Sehverlust (nach Absetzen der Behandlung reversibel), können die Verkehrstüchtigkeit des Patienten sowie seine Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Daher sollten Patienten bezüglich der möglichen Einschränkung ihrer Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durch diese Nebenwirkungen gewarnt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FS) sind von gastrointestinaler (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Mukositis), hämatologischer (Neutropenie, Thrombozytopenie) und neurologischer Art (akute und dosisabhängige, kumulative periphere sensorische Neuropathie).

Insgesamt waren diese Nebenwirkungen häufiger und schwerer bei der Gabe der Kombination von Oxaliplatin und 5-Fluorouracil/Folinsäure als mit 5-Fluorouracil/Folinsäure allein.

Die Häufigkeiten der in der Tabelle dargelegten berichteten Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien zur Behandlung des metastasierenden Karzinoms und zur adjuvanten Behandlung (eingeschlossen 416 bzw. 1108 Patienten im Oxaliplatin + 5-Fluorouracil bzw. Folinsäure (5-FU/FS)-Arm) sowie aus Anwendungserfahrungen.

Die Häufigkeiten in dieser Tabelle werden nach folgender Methode bestimmt:
sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Detaillierte Daten sind in der Tabelle zusammengefasst.

Fachinformation

Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Systemorgan- klassen gemäß MedDRA Datenbank	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1000 bis <1/100)	Selten (≥1/10000 bis <1/1000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Infektion	Rhinitis, Infektion der oberen Atem- wege, neutropeni- sche Sepsis		
Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems*	Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie	febrile Neutropenie		immunoallergische Thrombozytopenie, hämolytische Anä- mie
Erkrankungen des Immunsystems*	Allergie/allergische Reaktionen+			
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	Anorexie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie	Dehydrierung	metabolische Azidose	
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Schlafstörungen	Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems*	periphere sensori- sche Neuropathie, sensorische Störun- gen, Geschmacks- störung, Kopfschmerzen	Schwindel, motorische Neuritis, Meningismus		Dysarthrie, Rever- sibles posteriores Leukoenzephalopa- thiesyndrom (RPLS oder PRES)** (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkran- kungen		Konjunktivitis, Sehstörungen		vorübergehende Verringerung der Sehschärfe, Ge- sichtsfeldstörung, Optikusneuritis, vorübergehender Sehverlust (reversi- bel nach Absetzen der Behandlung)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ototoxizität	Taubheit
Gefäßerkran- kungen		Hämorrhagien, Flush, tiefe Bein- venenthrombosen, Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Dyspnoe, Husten, Nasenbluten (Epi- staxis)	Schluckauf, Lungenembolie		interstitielle pulmo- nale Erkrankung, manchmal tödlich, Pulmonale Fib- rose**
Gastrointestinale Erkrankungen*	Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Stomati- tis /Mukositis, Bauchschmerzen, Verstopfung	Dyspepsie, gastro ösophagealer Reflux, gastrointestinale Hämorrhagie, rektale Hämorrhagie	Ileus, Intestinale Obstruktion	Kolitis einschließlich <i>Clostridium difficile</i> - Diarrhö, Pankreatitis
Erkrankungen der Haut und des Un- terhaut-zellgewe- bes	Hauterkrankungen, Alopezie	Hautexfoliation (z.B. Hand-Fuß-Syn- drom), Erythem, Hautausschlag,		



Systemorgan- klassen gemäß MedDRA Datenbank	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1000 bis <1/100)	Selten (≥1/10000 bis <1/1000)
		Hyperhidrose, Nagelerkrankungen		
Skelett-muskula- tur-, Bindege- webs- und Kno- chen-erkrankun- gen	Rückenschmerzen	Arthralgie, Knochen- schmerzen		
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege		Hämaturie, Dysurie, abnorme Miktionsfrequenz		
Allgemeine Er- krankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung, Fieber ⁺⁺ , Asthenie, Schmerzen, Reaktionen am In- jektionsort ⁺⁺⁺			
Untersuchungen	Erhöhte Lebe- renzym-Werte, An- stieg der alkali- schen Phosphata- sen im Blut, Anstieg des Bilirubinwertes im Blut, Anstieg der Laktat-Dehydro- genase (LDH), Gewichtszunahme (adjuvante Behand- lung)	Kreatinin im Blut er- höht, Gewichtsab- nahme (Behand- lung des metasta- sierenden Karzi- noms)		

* siehe den nachfolgenden detaillierten Absatz

** siehe Abschnitt 4.4

+ Sehr häufige Allergien/allergische Reaktionen, die im Wesentlichen während der Infusion auftreten, gelegentlich tödlich. Allgemeine allergische Reaktionen, wie u. a. Hautausschlag (besonders Urtikaria), Konjunktivitis und Rhinitis. Häufig anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Bronchospasmus, Angioödem, Hypotonie, Gefühl von Brustschmerz, und anaphylaktischer Schock.

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

+++ Reaktionen am Injektionsort, einschließlich lokaler Schmerz, Rötung, Anschwellen und Thrombose, wurden berichtet. Extravasation kann lokale Schmerzen und Entzündungen hervorrufen, die schwerwiegend sein können und zu Komplikationen führen können, einschließlich Nekrose, insbesondere wenn Oxaliplatin durch eine periphere Vene infundiert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems

Inzidenz, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad

Oxaliplatin und 5-FU/FA 85 mg/m ² alle 2 Wochen	Metastasierte Erkrankung			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

Anwendungserfahrungen nach Markteinführung mit nicht bekannter Häufigkeit

Hämolytisch-urämisches Syndrom

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen:

Inzidenz, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad

Oxaliplatin und 5-FU/FA 85 mg/m ² alle 2 Wochen	Metastasierte Erkrankung			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

Erkrankungen des Nervensystems

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

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

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

Bei der Mehrheit der Fälle besserten sich die neurologischen Symptome 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 Kälteeexposition auf. Sie treten gewöhnlich als vorübergehende Parästhesie, Dysästhesie und Hypoästhesie in Erscheinung. Ein akutes laryngopharyngeales Dysästhesie-Syndrom tritt bei 1 bis 2 % der Patienten auf und ist charakterisiert durch subjektives Empfinden von Dysphagie oder Dyspnoe/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, war die Symptomatik auch ohne Behandlung schnell reversibel. Eine Verlängerung der Infusionsdauer trägt dazu bei, die Inzidenz dieser Nebenwirkung zu verringern (siehe Abschnitt 4.4). Gelegentlich wurden auch andere Symptome, einschließlich Kieferspasmus,

Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

mus, Muskelspasmen, Muskelkontraktionen – unwillkürliche Muskelzuckungen, Myoklonus, Koordinationsstörungen, Gangstörungen, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, Engegefühl im Hals oder Brustraum, Druckgefühl mit Unbehagen und Schmerzen beobachtet.

Neben den oben aufgeführten Nebenwirkungen können Funktionsstörungen der Hirnnerven assoziiert sein oder auch als isoliertes Ereignis auftreten, wie z.B. Ptosis, Diplopie, Aphonie, Dysphonie, Heiserkeit, manchmal auch als Stimmbandparalyse beschrieben, Missempfindungen der Zunge oder Dysarthrie, manchmal auch als Aphasie beschrieben, Trigeminusneuralgie, Gesichtsschmerz, Augenschmerz, Verringerung der Sehschärfe, 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 Sehnerventzündung sind berichtet worden.

*Anwendungserfahrungen nach Markteinführung mit nicht bekannter Häufigkeit
Krampfanfälle*

Gastrointestinale Erkrankungen

Inzidenz, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad

Oxaliplatin und 5-FU/FA 85 mg/m ² alle 2 Wochen	Metastasierte Erkrankung			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

Die therapeutische oder vorbeugende Verabreichung von stark wirksamen Antiemetika wird empfohlen.

Durch schwere Diarrhöe/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 Galle-Erkrankungen

Sehr selten (<1/10000):

Lebersinusobstruktionssyndrom, auch bekannt als veno-okklusive Lebererkrankung, oder pathologische Erscheinungsformen mit Bezug zu solchen Leberfunktionsstörungen, einschließlich Peliosis hepatis, nodulär regenerative Hyperplasie und perisinusoidale Fibrose. Klinische Erscheinungsformen können portalen Hypertonus und/oder einen Anstieg der Transaminase umfassen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten (<1/10000):

Akute tubuläre Nekrose, akute-interstitielle Nephropathie und akutes Nierenversagen

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: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



4.9 Überdosierung

Ein Antidot gegen Oxaliplatin ist nicht bekannt. Im Fall einer Überdosierung ist mit einer Verstärkung der Nebenwirkungen zu rechnen. Eine Überwachung der hämatologischen Parameter sowie eine symptomatische Behandlung sind einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere antineoplastische Mittel, Platinverbindungen
ATC Code: L01XA 03

Oxaliplatin ist eine antineoplastische Substanz und gehört zu den Platinumderivaten, bei denen ein Platinatom komplex mit 1,2-Diaminocyclohexan („DACH“) und einer Oxalatgruppe gebunden ist. Oxaliplatin ist ein reines Enantiomer, das (*SP*-4-2)-[(1*R*,2*R*)-Cyclohexane-1,2-diamine-*kN*, *kM*] [ethanedioato(2-)-*kO*¹, *kO*²] platinum

Wirkmechanismus

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

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

Studien zum Wirkungsmechanismus von Oxaliplatin, obwohl dieser noch nicht restlos geklärt ist, stützen die Hypothese, dass der hydrierte Metabolit von Oxaliplatin mit DNA interagiert und somit Intra- und Interstrang-Quervernetzungen zwischen den DNA-Fäden bilden, was einen Abbruch der DNA-Synthese bewirkt. Das Ergebnis ist eine zytotoxische und antitumorale Wirkung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

- Bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom wurde die Wirksamkeit von Oxaliplatin (85 mg/m² alle zwei Wochen wiederholt) in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FS) in drei klinischen Studien untersucht#
- In der First-Line-Therapie wurden die Patienten in einer 2-armigen randomisierten Phase-III-Studie (EFC2962) wie folgt randomisiert: 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure (FS) allein (LV5-FU2, N=210) oder Kombination von Oxaliplatin + 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure (FS) (FOLFOX4, N=210).
- Bei vorbehandelten Patienten, in einer 3-armigen vergleichenden Phase-III-Studie EFC4584 wurden 821 Patienten randomisiert, die refraktär auf Irinotecan (CPT-11) und die Kombination 5-FU/FS waren, und entweder mit 5-FU/FS allein (LVSFU2, N = 275), mit einer Oxaliplatin-Monotherapie (N = 275) oder mit der Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/FS (FOLFOX4, N = 271) behandelt wurden.
- Letztendlich, eine nicht kontrollierte Phase-II-Studie EFC2964 umfasste Patienten, die refraktär auf 5-FU/FS allein waren. Die Patienten wurden mit Oxaliplatin und 5-FU/FS (FOLFOX4, N = 57) behandelt.

Die zwei randomisierten klinischen Studien, EFC2962 bei der First-Line-Behandlung und EFC4584 bei vorbehandelten Patienten, zeigten eine signifikant höhere Ansprechrate und ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS)/Dauer bis zur Progression (TTP), verglichen mit einer Behandlung mit 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure (FS) allein. In der Studie EFC4584, in die refraktäre vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden, war die statistische Differenz des medianen Gesamtüberlebens (OS) zwischen Oxaliplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure (FS) nicht signifikant.

Ansprechrate unter FOLFOX4 versus LV5FU2

Ansprechrate % (95 % CI) unabhängige radiologische Untersuchung mit Intent-to-treat-Analyse (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin- Monotherapie
First-Line-Behandlung 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/FS)	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	NA*	23	NA*
(refraktär gegen 5-FU/FS)		(13-36)	
Bewertung des Ansprechens alle 12 Wochen			

*NA: nicht zutreffend

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

Medianes PFS/TTP Monate (95 % CI) Unabhängige radiologische Untersuchung mit Intent-to-treat-Analyse (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin Monotherapie
First-Line-Behandlung EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
Bewertung des Ansprechens alle 8 Wochen	Log-rank P-Wert = 0,0003		
Vorbehandelte Patienten EFC4584 (TTP) (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/FS)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Log-rank P-Wert < 0,0001		
Vorbehandelte Patienten			
EFC2964	NA*	5,1	NA*
(refraktär gegen 5-FU/FS)		(3,1-5,7)	

*NA: nicht zutreffend

Medianes Gesamtüberleben (OS) unter FOLFOX4 versus LV5FU2

Medianes OS Monate (95 % CI) mit ITT Analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin Monotherapie
First-Line-Behandlung EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
Bewertung des Ansprechens alle 8 Wochen	Log-rank P-Wert = 0,12		
Vorbehandelte Patienten EFC4584 (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/FS)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Log-rank p-Wert = 0,09		
Vorbehandelte Patienten			
EFC2964	NA*	10,8	NA*
(refraktär gegen 5-FU/FS)		(9,3-12,8)	

*NA: nicht zutreffend



Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Bei vorbehandelten Patienten (EFC4584), die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns symptomatisch waren, verbesserten sich bei der Mehrheit der Patienten, die mit Oxaliplatin/5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure(FS) behandelt wurden, die Symptome signifikant, verglichen mit den Patienten, welche nur mit 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure (FS) (27,7 % vs. 14,6 %, p = 0,0033) behandelt wurden. Bei nicht vorbehandelten Patienten (EFC2962) zeigten sich bei den zwei behandelten Gruppen keine signifikanten Differenzen bezüglich jedweder Aspekte der Lebensqualität. Jedoch waren die Daten der Lebensqualität im Kontrollarm im Allgemeinen besser für Allgemeinbefinden und Schmerz und schlechter für den Behandlungsarm mit Oxaliplatin für Übelkeit und Erbrechen.

Bei der adjuvanten Therapie wurden in der vergleichenden randomisierten MOSAIC Phase-III-Studie (EFC3313) 2246 Patienten (899 Stadium II/ Dukes B2 und 1347 Stadium III/ Dukes C) nach vollständiger Entfernung des primären Tumors des Kolonkarzinoms eingeschlossen, die mit 5-FU/FS allein (LV5FU2, N=1123; B2/C = 448/675) oder in Kombination mit Oxaliplatin und 5-FU/FS (FOLFOX 4, N =1123; B2/C = 451/672) behandelt wurden.

Studie EFC 3313: krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (ITT-Analyse)* für Gesamtpopulation

Behandlungsarm	LV5FU2	FOLFOX4
Prozent krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (95 % CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Risikoverhältnis (95 % CI)	0,76 (0,64-0,89)	
Stratifizierter Log-Rank-Test	P=0,0008	

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

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/FS allein (LV5FU2) besteht.

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

Erkrankungsstadium	Stadium II (Dukes B2)		Stadium III (Dukes C)		
	Behandlungsarm	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Prozent krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (95 % CI)		84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Risikoverhältnis (95 % CI)		0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62 – 0,90)	
Log-Rank Test		P=0,151		P=0,002	

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

Gesamtüberleben (Intent-to-treat-Analyse):

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik der einzelnen aktiven Platinspezies wurde nicht bestimmt.

Die Pharmakokinetik des ultrafiltrierbaren Platins, bestehend aus einer Mischung aller aktiven und inaktiven Platinderivate, ist nach einer 2-Stunden-Infusion von Oxaliplatin 130 mg/m² alle drei Wochen über ein bis fünf

Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Zyklen und Oxaliplatin 85 mg/m² KOF alle zwei Wochen über ein bis drei Zyklen wie in folgender Tabelle dargestellt:

Die Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter von Platin, bewertet am Ultrafiltrat nach mehreren wiederholten Verabreichungen von Oxaliplatin 85 mg/m² alle zwei Wochen oder 130 mg/m² alle drei Wochen.

Dosis	C _{max} (µg/ml)	AUC ₀₋₄₈ (µg · h/ml)	AUC (µg · h/ml)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	t _{1/2γ} (h)	V _{ss} (l)	CL (l/h)
85 mg/m²								
Mittlerer Wert	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
SD	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m²								
Mittlerer Wert	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

Mittlerer Wert AUC₀₋₄₈ und C_{max}-Werte wurden im 3. Zyklus (85 mg/m²) oder im 5. Zyklus (130 mg/m²) bestimmt.

Mittlere Werte von AUC, V_{SS}, CL und CL_{R0-48} wurden im 1. Zyklus bestimmt.

C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{SS} und CL-Werte wurden durch eine Non-Compartment-Analyse bestimmt.

Werte für T_{1/2α}, t_{1/2β} und t_{1/2γ} wurden durch eine Compartment-Analyse bestimmt (kombiniert auf den Zyklen 1 bis 3).

Nach einer zweistündigen Infusion werden 15 % des verabreichten Platins in der systemischen 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 den roten Blutzellen und Serumalbumin bestimmt werden. Im ultrafiltrierten Plasma wurde weder nach 85 mg/m² KOF alle zwei Wochen noch nach 130 mg/m² KOF alle drei Wochen eine Kumulation von Oxaliplatin beobachtet. Der Steady State war in diesem Verteilungsraum im 1. Zyklus erreicht. Die inter- und intraindividuelle Streuung ist in der Regel gering.

Biotransformation

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

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

Elimination

Platin wird vorwiegend im Urin innerhalb der ersten 48 Stunden nach Verabreichung ausgeschieden.

Innerhalb von 5 Tagen werden ca. 54 % der insgesamt verabreichten Dosis im Urin und < 3 % in den Fäzes ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die Auswirkungen auf die eingeschränkte Nierenfunktion bei der Disposition von Oxaliplatin wurden an Patienten mit verschiedenen Graden der Nierenfunktionseinschränkung untersucht. Oxaliplatin wurde in der Kontrollgruppe mit normaler Nierenfunktion (CL_{Cr} > 80 ml/min, n=12), bei Patienten mit einer leichten renalen Funktionseinschränkung (CL_{Cr} = 50 bis 80 ml/min, n=13) sowie mit mittelschwerer renaler Funktionseinschränkung (CL_{Cr} = 30 bis 49 ml/min, n=11) in einer Dosis von 85 mg/m² verabreicht. Bei Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (CL_{Cr} < 30 ml/min, n=5) erfolgte die Verabreichung in einer Dosis von 65 mg/m². Die mittlere Exposition belief sich jeweils auf 9, 4, 6 und 3 Zyklen. Die pharmakokinetischen Daten in Zyklus 1 wurden bei jeweils 11, 13, 10 und 4 Patienten erhoben.

Es gab einen Anstieg beim Plasma-Ultrafiltrat (PUF)-Platin AUC, AUC/Dosis, sowie eine Verringerung der gesamten und renalen CL und des V_{ss} bei zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion, insbesondere bei der (kleinen) Patientengruppe mit stark eingeschränkter Nierenfunktion: Punktschätzung (90 % CI) des geschätzten mittleren Verhältnisses nach Nierenstatus im Vergleich zu normaler Nierenfunktion für AUC/Dosis betrug 1,36

Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

(1,08; 1,71); 2,34 (1,82; 3,01) und 4,81 (3,49; 6,64), jeweils bei Patienten mit leichter, mittelschwerer bzw. starker Einschränkung der Nierenfunktion.

Die Eliminierung von Oxaliplatin ist maßgeblich korreliert mit der Creatinin-Clearance. Die gesamte PUF-Platin CL betrug jeweils 0,74 (0,59; 0,92); 0,43 (0,33; 0,55) und 0,21 (0,15; 0,29) sowie das Vss jeweils 0,52 (0,41; 0,65); 0,73 (0,59; 0,91) und 0,27 (0,20; 0,36) bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Einschränkung der Nierenfunktion. Somit war die gesamte Körper-Clearance an PUF-Platin im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um jeweils 26 % bei leichter, 57 % bei mittelschwerer und 79 % bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion reduziert.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion lag die renale PUF-Platin-Clearance im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um 30 % bei einer leichten, um 65 % bei einer mittelschweren und um 84 % bei einer schweren eingeschränkten Nierenfunktion niedriger.

Besonders in der Patientengruppe mit starker renaler Dysfunktion kam es mit steigendem Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung zu einer verlängerten Beta-Halbwertszeit von PUF-Platin. Trotz der geringen Anzahl an Patienten mit starker renaler Dysfunktion sind diese Daten bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion von Belang und sollten bei der Verschreibung von Oxaliplatin für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion berücksichtigt werden (siehe die Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zielorgane, die bei präklinischen Arten (Mäuse, Ratten, Hunde und/oder Affen) bei Einmal- und Mehrfachgabe identifiziert wurden, umfassten das Knochenmark, das Verdauungssystem, die Niere, die Hoden, das Nervensystem und das Herz.

Die Toxizitäten in diesen Organen bei Tieren entsprachen den Toxizitäten anderer Platinverbindungen und DNA-schädigender zytotoxischer Arzneimittel, die bei der Behandlung von Krebserkrankungen verwendet werden, mit Ausnahme der Auswirkungen auf das Herz. Die Auswirkungen auf das Herz wurden nur bei Hunden beobachtet und umfassten elektrophysiologische Funktionsstörungen mit tödlichem Kammerflimmern. Die Kardiotoxizität wird als spezifisch für den Hund erachtet, nicht nur, weil sie nur beim Hund vorkam, sondern auch weil die für den Hund tödliche kardiotoxische Dosis (150 mg/m²) vom Menschen gut toleriert wurde. 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. Oxaliplatin wird als wahrscheinliches Karzinogen angesehen, obwohl bisher keine Karzinogenitätsstudien mit Oxaliplatin durchgeführt wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Nach Verdünnung in Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung ist die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung über einen Zeitraum von 24 Stunden bei Raumtemperatur (15-25 °C) oder für 48 Stunden im Kühlschrank (2-8 °C) belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort verwendet werden.

Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen beim Anwender und sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C sein sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt worden ist.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in farblosen Durchstechflaschen aus Typ I Glas geliefert. Der Verschluss besteht aus einem 20 mm grauen Bromobutyl-Gummistopfen mit einer 20 mm blutroten (50 mg/10 ml), dunkelblauen (100 mg/20ml) oder einer hellgelben (200 mg/40 ml) Aluminium-Versiegelung und einer fälschungssicheren Abziehkappe.

Packungsgrößen:

50 mg/10ml und 100 mg/20ml:	30 ml Durchstechflasche
200 mg/40 ml:	50 ml Durchstechflasche

Originalpackungen mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Handhabungshinweise

Die Handhabung dieses zytotoxischen Arzneimittels 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 geschultes Fachpersonal mit Kenntnis der verwendeten Arzneimittel unter Bedingungen, die den Schutz der Umgebung und insbesondere den Schutz des damit befassten Personals gewährleisten, in Übereinstimmung mit den entsprechenden Bestimmungen des jeweiligen Krankenhauses erfolgen. 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, Schutzabdeckungen für den Arbeitsplatz, Behälter und Sammelbehältnisse 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. Der Abfall muss in geeignet gekennzeichneten festen Behältnissen verbrannt werden (siehe nachfolgender Abschnitt „Entsorgung“).

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

Besondere Vorsichtshinweise für die Anwendung

- DARF NICHT mit aluminiumhaltigen Injektionsmaterialien verwendet werden.
- DARF NICHT unverdünnt verabreicht werden.
- DARF NUR mit 5 %iger Glucose-Injektionslösung (50 mg/ml) verdünnt werden.
- DARF NICHT mit Kochsalzlösung oder Chlorid-haltigen Lösungen verdünnt werden.
- DARF NICHT mit einem anderen Arzneimittel im gleichen Infusionsbeutel gemischt oder gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

- DARF NICHT mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen gemischt, insbesondere nicht mit 5-Fluorouracil-Präparaten oder Folsäurepräparaten (FS), die Trometamol als Arzneistoffträger enthalten oder Trometamolsalzen von sonstigen aktiven Substanzen. Alkalische Arzneimittel oder Lösungen beeinträchtigen die Stabilität von Oxaliplatin negativ.

Anweisungen zur Verwendung mit Folsäure (FS) (wie Calciumfolinat oder Natriumfolinat)

250 bis 500 ml 5 %ige Glukoselösung (50 mg/ml), die 85 mg/m² Oxaliplatin enthält, wird gleichzeitig mit einer Folsäure-Infusionslösung (Folsäure in 5 %iger Glukoselösung) über einen Y-Zugang, der unmittelbar am Infusionsort liegt, über 2 bis 6 Stunden intravenös verabreicht. Diese zwei Arzneimittel dürfen nicht im gleichen Infusionsbeutel kombiniert werden. Die Folsäure darf nicht Trometamol als Arzneistoffträger enthalten und darf nur mit isotonischer 5 %iger Glukoselösung (50 mg/ml), jedoch NIEMALS mit alkalischen Lösungen oder Natriumchlorid-Lösung oder chloridhaltigen Lösungen verdünnt werden.

Anweisungen zur Verwendung mit 5-Fluorouracil (5-FU)

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

Nach der Verabreichung von Oxaliplatin muss die Leitung immer durchgespült werden, erst nach dem Durchspülen darf 5-Fluorouracil verabreicht werden.

Für weitere Information zu Arzneimitteln in Kombination mit Oxaliplatin nutzen Sie bitte die entsprechenden Fachinformationen.

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Die Lösung ist vor Gebrauch visuell zu überprüfen – nur eine klare Lösung ohne Partikel darf verwendet werden. Dieses Arzneimittel ist nur zum Einmalgebrauch vorgesehen. Nicht benötigtes Konzentrat ist zu verwerfen.

Verdünnung der Lösung zur intravenösen Infusion

Entnehmen Sie die benötigte Menge des Konzentrats aus der(n) Durchstechflasche(n) und verdünnen Sie dann mit 250 bis 500 ml einer 5 %igen Glukoselösung um eine Oxaliplatin-Konzentration zwischen 0,2 mg/ml und 0,7 mg/ml zu erhalten. Der Konzentrationsbereich für den die physikochemische Stabilität von Oxaliplatin nachgewiesen wurde liegt zwischen 0,2 mg/ml und 0,7 mg/ml.

Intravenöse Anwendung.

Chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung wurden für 24 Stunden bei Raumtemperatur (15°C-25 °C) und für 48 Stunden im Kühlschrank (2 bis 8 °C) nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, sind Aufbewahrungsdauer und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2-8 °C nicht überschreiten sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

Vor der Anwendung visuell prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel sollten verwendet werden.

Das Arzneimittel ist zum Einmalgebrauch bestimmt. Nicht verwendete Infusionslösung ist zu entsorgen.

NIEMALS Natriumchloridlösung oder Chlorid-haltige Lösungen für Rekonstitution oder Verdünnung verwenden.

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

Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Infusion

Die Verabreichung von Oxaliplatin erfordert keine vorausgehende Hydratation. Oxaliplatin, verdünnt in 250 bis 500 ml einer 5 %igen Glukoselösung, um eine Konzentration von nicht weniger als 0,2 mg/ml zu erhalten, muss entweder über einen peripher- oder zentralvenösen Zugang über 2 bis 6 Stunden infundiert werden. Wird Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil gegeben, muss die Oxaliplatin-Infusion vor der 5-Fluorouracil-Infusion erfolgen.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend krankenhausbölicher Standardverfahren für zytotoxische Stoffe und entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Tel.: 0214-40399-0
Fax: 0214-40399-199
E-Mail: info.de@sunpharma.com
Internet: www.sunpharma.com/germany

Mitvertrieb:
Basics GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen

8. ZULASSUNGSNUMMER

82817.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

09. Februar 2012

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

V02-00