

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.

Sonstiger Bestandteil 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 bis 7,00 und einer Osmolalität zwischen 125 bis 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

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 zur Progression der Krankheit oder einer inakzeptablen Toxizität.

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

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

Oxaliplatin wird als intravenöse Infusion über 2 bis 6 Stunden in 250 bis 500 ml einer 5 %igen Glucoselösung, wodurch sich eine Konzentration zwischen 0,20 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 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 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 beträgt die Oxaliplatin-Dosis 85 mg/m² KOF (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 eingesetzt wurde, wurde keine Zunahme schwerer Toxizitäten beobachtet. Daher ist bei älteren Patienten keine besondere Dosisanpassung erforderlich.

Pädiatrische Patienten

Für die Behandlung von Kindern mit Oxaliplatin besteht keine relevante Indikation. Die Wirksamkeit von Oxaliplatin als Monotherapie in pädiatrischen Populationen 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 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 muss immer vor der Verabreichung von 5-Fluorouracil gegeben werden.

Hinweise zur Anwendung

Oxaliplatin muss vor dem Gebrauch verdünnt werden. Zur Verdünnung des Konzentrats darf nur eine 5 %ige Glucoselösung 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 x 10⁹/l und/oder eine Thrombozytenzahl < 100/10⁹/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

Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion sollten engmaschig im Hinblick auf das Auftreten von Nebenwirkungen überwacht und die Dosierung entsprechend der Toxizität angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2)

Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Überempfindlichkeitsreaktionen

Patienten mit anamnestisch bekannten allergischen Reaktionen auf Platinverbindungen müssen bezüglich allergischer Symptome besonders überwacht werden. Bei Auftreten anaphylaktischer Reaktionen auf Oxaliplatin ist die Infusion sofort abzubrechen, und es sind geeignete symptomatische Maßnahmen 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 von Oxaliplatin ist die Infusion sofort abzubrechen 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 medizinischen Produkten 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 entwickeln (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 kolorektalen 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 Kombinationstherapie erhalten haben, gemeldet. RPLS ist ein seltener, reversibler, sich schnell entwickelnder neurologischer Zustand, der u.a. Krämpfe, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit und andere visuelle und neurologische Störungen umfassen kann (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnose von RPLS basiert auf der Bestätigung durch bildgebende Untersuchungen des Gehirns, 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).

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

Fälle von intestinaler Ischämie, einschließlich tödlicher Fälle, wurden unter Behandlung mit Oxaliplatin berichtet. Bei Auftreten von intestinaler Ischämie müssen die Behandlung mit Oxaliplatin abgebrochen und geeignete Maßnahmen eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Auftreten 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 vor jedem neuen Behandlungszyklus muss eine große Blutbilduntersuchung mit Differentialblutbild der weißen Blutkörperchen durchgeführt werden. Die myelo-suppressive Wirkung kann additiv zu der der begleitenden Chemotherapie sein. Patienten mit schwerer und anhaltender Myelosuppression haben ein hohes Risiko für infektiöse Komplikationen. Sepsis, neutropenische Sepsis und septischer Schock, einschließlich tödlicher Fälle, traten bei Patienten auf, die mit Oxaliplatin behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Tritt eine dieser Erkrankungen auf, sollte Oxaliplatin abgesetzt werden.

Die Patienten müssen adäquat über die Risiken von Diarrhö/Erbrechen, Mukositis/Stomatitis und Neutropenie nach Gabe von Oxaliplatin/5-Fluorouracil 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 Folinsäure), 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 $< 1,0 \times 10^9/l$), einer febrilen Neutropenie (Fieber unbekanntes Ursprungs ohne klinisch oder mikrobiologisch dokumentierte Infektion mit einer absoluten Neutrophilenzahl $< 1,0 \times 10^9/l$, einer einmaligen Temperatur von $> 38,3^\circ\text{C}$ oder einer anhaltenden Temperatur von $> 38^\circ\text{C}$ für mehr als eine Stunde) oder einer Thrombozytopenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$) muss neben einer erforderlichen Senkung der Dosierung von 5-Fluorouracil die Oxaliplatin-Dosierung von 85 auf 65 mg/m^2 KOF (Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms) oder 75 mg/m^2 KOF (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).

Erkrankungen des Blutes

Das hämolytische urämische Syndrom (HUS) ist eine lebensbedrohliche Nebenwirkung (Häufigkeit nicht bekannt). Oxaliplatin sollte bei den ersten Anzeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie, wie z.B. rasch abfallender Hämoglobinspiegel mit gleichzeitiger Thrombozytopenie, Erhöhung des Serum-Bilirubins, Serum-Kreatinins, Blut-Harnstoff-Stickstoffs oder Laktatdehydrogenasespiegels (LDH), abgesetzt werden. Ein Nierenversagen kann nach Absetzen der Therapie irreversibel sein und eine Dialyse erforderlich machen.

Über disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC), einschließlich tödlicher Fälle, wurde im Zusammenhang mit der Oxaliplatin-Behandlung berichtet. Tritt eine solche auf, muss die Behandlung mit Oxaliplatin abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Beschwerden, die mit DIC in Verbindung gebracht werden, wie z.B. Infektionen, Sepsis, usw.

QT-Verlängerung

QT-Verlängerung kann zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien führen, einschließlich Torsade de pointes, die tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.8). Das QT-Intervall muss in regelmäßigen Abständen vor und nach Verabreichung von Oxaliplatin engmaschig überwacht werden. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder einer Prädisposition für QT-Verlängerung, bei Patienten, die Arzneimittel anwenden, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, und bei Patienten mit Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie, Hypokalzämie oder Hypomagnesiämie. Im Falle einer QT-Verlängerung muss die Behandlung mit Oxaliplatin abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Rhabdomyolyse

Über Rhabdomyolyse, einschließlich tödlicher Fälle, wurde bei Patienten unter der Behandlung mit Oxaliplatin berichtet. Bei Muskelschmerzen und Schwellungen, in Kombination mit Schwäche, Fieber oder dunklem Urin, muss die Behandlung mit Oxaliplatin abgebrochen werden. Wird das Auftreten einer Rhabdomyolyse bestätigt, müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Vorsicht ist geboten, wenn Arzneimittel, die bekanntermaßen mit einer Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht werden, gleichzeitig mit Oxaliplatin verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Gastrointestinalulcus/Gastrointestinale Blutung und Perforation

Die Behandlung mit Oxaliplatin kann zu einem Gastrointestinalulcus und möglichen Komplikationen führen, wie z.B. gastrointestinale Blutungen und Perforation, die tödlich sein können. Im Falle eines Gastrointestinalulcus müssen die Behandlung mit Oxaliplatin abgebrochen und geeignete Maßnahmen eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Leber

In Fällen von abnormen Ergebnissen des Leberfunktionstests oder von portaler Hypertonie, die offensichtlich nicht von Lebermetastasen herrührt, sollten die sehr selten auftretenden Fälle arzneimittelinduzierter Lebergefäßstörungen 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. Deshalb 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 eine wirksame Verhütungsmethode anwenden (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.

Peritoneale Blutungen können auftreten, wenn Oxaliplatin intraperitoneal verabreicht wird (Off-Label-Verabreichung).

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.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Behandlung von Oxaliplatin mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern. Im Falle einer Kombination mit diesen Arzneimitteln muss das QT-Intervall engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Oxaliplatin mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen mit einer Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht werden, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erkenntnisse hinsichtlich der Sicherheit einer 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 keine Verhütungsmethode anwenden, 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 nach Beendigung der Therapie für bis zu 4 Monaten für Frauen und 6 Monaten für Männer getroffen werden.



Stillzeit

Der Übergang in die Muttermilch wurde nicht untersucht. Stillen ist während der Behandlung mit Oxaliplatin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Oxaliplatin kann zu Infertilität führen (siehe Abschnitt 4.4).

Kontrazeptive Maßnahmen bei Frauen und Männern

Aufgrund der potenziellen genotoxischen Effekte von Oxaliplatin müssen geeignete Verhütungsmaßnahmen 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.

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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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. 1.108 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Detaillierte Daten sind in der Tabelle zusammengefasst.

System- organklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Infektion	Rhinitis, Infektion der oberen Atemwege, neutropenische Sepsis ⁺	Sepsis ⁺		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie	febrile Neutropenie		Immunoallergische Thrombozytopenie, hämolytische Anämie	

System- organklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immun- systems*	Allergie/allergi- sche Reaktio- nen ⁺⁺				
Stoffwechsel- und Ernäh- rungsstörun- gen	Anorexie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie	Dehydrierung, Hypokalzämie	metabolische Azidose		
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Schlafstörun- gen	Nervosität		
Erkrankungen des Nerven- systems*	periphere sen- sorische Neuro- pathie, sensori- sche Störun- gen, Dysgeu- sie, Kopf- schmerzen	Schwindel, motorische Neuritis, Meningismus		Dysarthrie, Reversibles posteriores Leukoenzephal- opathiesyndrom (RPLS oder PRES)** (siehe Abschnitt 4.4)	
Augen- erkrankungen		Konjunktivitis, Sehstörungen		Vorüberge- hende Verrin- gerung der Sehschärfe, Gesichtsfeld- störung, Opti- kusneuritis, vor- übergehender Sehverlust (reversibel nach Absetzen der Behandlung)	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ototoxizität	Taubheit	
Herz- erkrankungen					Akutes Koro- narsyndrom, einschließlich Myokardinfarkt und Koronarar- terienspasmus und Angina pectoris, bei Patienten, die mit Oxali-platin in Kom-bination mit 5-FU und Beva-cizumab behandelt wer- den
Gefäßerkran- kungen		Hämorrhagien, Flush, tiefe Beinvenen- thrombosen, Hypertonie			

System- organklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Dyspnoe, Husten, Nasenbluten	Schluckauf, Lungenembolie		interstitielle pulmonale Erkrankung, manchmal tödlich, Pulmonale Fibrose**	
Gastrointestinale Erkrankungen*	Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Stomatitis/Mukositis, Bauchschmerzen, Verstopfung	Dyspepsie, gastro ösophagealer Reflux, gastrointestinale Hämorrhagien, rektale Hämorrhagien	Ileus, Intestinale Obstruktion	Kolitis einschließlich <i>Clostridium difficile</i> -Diarrhö, Pankreatitis	Ösophagitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hauterkrankungen, Alopezie	Hautexfoliation (z.B. Hand-Fuß-Syndrom), Erythem, Hautausschlag, Hyperhidrose, Nagelerkrankungen			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Arthralgie, Knochen-schmerzen			
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege		Hämaturie, Dysurie, abnorme Mikti-onsfrequenz			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung, Fieber ⁺⁺⁺ , Asthenie, Schmerzen, Reaktionen am Injektionsort ⁺⁺⁺⁺				
Untersuchungen	Erhöhte Leberenzymwerte, Anstieg der alkalischen Phosphatasen im Blut, Anstieg des Bilirubinwertes im Blut, Anstieg der Laktatdehydrogenase (LDH), Gewichtszunahme (adjuvante Behandlung)	Kreatinin im Blut erhöht, Gewichtsabnahme (Behandlung des metastasierenden Karzinoms)			



System- organklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Kom- plikationen		Sturz			

- * siehe den nachfolgenden detaillierten Absatz
- ** siehe Abschnitt 4.4
- + einschließlich tödlicher Fälle
- ** 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. *Stunden oder sogar Tage nach der Infusion wurde unter Oxaliplatin zudem über eine verzögerte Hypersensitivität berichtet.*
- +++ 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).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes 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

Selten (> 1/10.000, < 1/1.000)

Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC), einschließlich tödlicher Fälle (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit

Hämolytisches urämisches Syndrom, autoimmunbedingte Panzytopenie, Panzytopenie, sekundäre Leukämie

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Inzidenz, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad

Oxaliplatin und 5-FU/FA 85 mg/m ² alle 2 Wochen	Metastasierte Erkrankung	Adjuvante Behandlung
	Gesamt	Gesamt
Sepsis (einschließlich Sepsis und neutropenischer Sepsis)	1,5	1,7

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit

Septischer Schock, einschließlich tödlicher Fälle



Erkrankungen des Immunsystems

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

Oxaliplatin hat eine dosislimitierende Neurotoxizität. 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 (10 Zyklen) beträgt ungefähr 10 %, und 20 % bei einer kumulativen Dosis von 1.020 mg/m² (12 Zyklen).

Bei der Mehrheit der Fälle besserten sich die neurologischen Symptome oder verschwanden nach Therapieunterbrechung. Im Rahmen einer adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms hatten 87 % der Patienten 6 Monate nach Beendigung der Behandlung keine oder leichte Symptome. In der Nachbeobachtung bis zu 3 Jahren hatten ungefähr 3 % der Patienten entweder anhaltende lokale Parästhesien von mäßiger Intensität (2,3 %) oder Parästhesien mit funktioneller Beeinträchtigung (0,5 %).

Akute neurosensorische Manifestationen (siehe Abschnitt 5.3) sind berichtet worden. Sie beginnen innerhalb von Stunden nach der Anwendung und treten oft im Zusammenhang mit Kälteeexposition 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/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 / Muskelspasmen / Muskelkontraktionen – unwillkürliche Muskelzuckungen / Myoklonus, Koordinationsstörungen / Gangstörungen / Ataxie / Gleichgewichtsstörungen und Engegefühl in der Kehle und der Brust / Druckgefühl / Unbehagen / 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 / Gesichtsschmerzen / Augenschmerzen, 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 Sehnervenentzündung sind berichtet worden.

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit
Konvulsion, ischämische oder hämorrhagische zerebrovaskuläre Störung



Herzerkrankungen

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit

QT-Verlängerung, die zu ventrikulären Arrhythmien führen kann, einschließlich Torsade de pointes, die tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.4).

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit

Laryngospasmus, Lungenentzündung und Bronchopneumonie, einschließlich tödlicher Folgen

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	24,1	2,8	0,1

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

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

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit

Intestinale Ischämie, einschließlich tödlicher Fälle (siehe Abschnitt 4.4)

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten (< 1/10.000)

Lebersinusoides Obstruktionssyndrom, auch bekannt als Venenverschlusskrankheit der Leber, oder pathologische Symptome mit Bezug zu solchen Leberfunktionsstörungen, einschließlich Peliosis hepatis, nodulär regenerative Hyperplasie und perisinusoidale Fibrose. Klinische Symptome können portalen Hypertonus und/oder einen Anstieg der Transaminase umfassen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit

Rhabdomyolyse, einschließlich tödlicher Fälle (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit

Hypersensitivitätsvaskulitis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten (< 1/10.000)

Akute tubuläre Nekrose, akute-interstitielle Nephropathie und akute Niereninsuffizienz

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. 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

Wirkmechanismus

Oxaliplatin ist eine antineoplastische Substanz und gehört zu einer neuen Gruppe von 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)-[(1R, 2R)-Cyclohexan-1,2-diamin-kN, kN']₂[ethanedioato(2-)-kO1, kO2] platin.

Oxaliplatin zeigt in verschiedenen Tumormodellsystemen, einschließlich humaner kolorektaler Krebsmodelle, ein breites Spektrum zytotoxischer Aktivitäten (*in vitro*) und antitumoraler 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 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 erhielten 420 Patienten in einer 2-armigen, vergleichenden, randomisierten Phase-III-Studie (EFC2962) entweder 5-FU/FS allein (LV5-FU2, n = 210) oder eine Kombination von Oxaliplatin und 5-FU/FS (FOLFOX4, n = 210).
- Bei vorbehandelten Patienten, wurden in einer 3-armigen, vergleichenden Phase-III-Studie (EFC4584) 821 Patienten randomisiert, die refraktär auf Irinotecan (CPT-11) und die Kombination 5-FU/FS waren, und entweder mit 5-FU/FS allein (LV5FU2, n = 275), mit einer Oxaliplatin-Monotherapie (n = 275) oder mit der Kombination von Oxaliplatin und 5-FU/FS (FOLFOX4, n = 271) behandelt wurden.
- Letztendlich, umfasste eine nicht kontrollierte Phase-II-Studie EFC2964 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-FU/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-FU/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 Bewertung des Ansprechens alle 8 Wochen	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
p-Wert = 0,0001			
Vorbehandelte Patienten EFC4584 (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/FS) 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 EFC2964 (refraktär gegen 5-FU/FS) Bewertung des Ansprechens alle 12 Wochen	NA*	23 (13-36)	NA*

* NA: nicht zutretend

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*
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 (refraktär gegen 5-FU/FS)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

* NA: nicht zutretend



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*
	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 (refraktär gegen 5-FU/FS)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

* NA: nicht zutreffend

Bei vorbehandelten Patienten (EFC4584), die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns symptomatisch waren, verbesserten sich bei der Mehrheit der Patienten, die mit Oxaliplatin/5-FU/FS behandelt wurden, die krankheitsbedingten Symptome signifikant, verglichen mit den Patienten, welche nur mit 5-FU/FS (27,7 % versus 14,6 %, p = 0,0033) behandelt wurden. Bei nicht vorbehandelten Patienten (EFC2962) zeigten sich bei den zwei behandelten Gruppen keine signifikanten Differenzen bezüglich jeglicher Aspekte der Lebensqualitätsparameter. 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)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Behandlungsarm				
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.

Pädiatrische Patienten

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

Mittelwerte von AUC₀₋₄₈ und C_{max} wurden im 3. Zyklus (85 mg/m²) oder im 5. Zyklus (130 mg/m²) bestimmt. Mittelwerte von AUC, V_{ss}, CI und CLR₀₋₄₈ wurden im 1. Zyklus bestimmt. C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} und CI-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).

Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



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 Platin 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)-Ringes.

Im Patienten 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 weniger als 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 (CLcr > 80 ml/min, n = 12), bei Patienten mit einer leichten renalen Funktionseinschränkung (CLcr = 50 bis 80 ml/min, n = 13) sowie mit mittelschwerer renaler Funktionseinschränkung (CLcr = 30 bis 49 ml/min, n = 11) in einer Dosis von 85 mg/m² verabreicht. Bei Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (CLcr < 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.

Mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion, insbesondere in der (kleinen) Gruppe der Patienten mit starker Einschränkung, fand sich für Platin im Plasma-Ultrafiltrat (PUF) ein Anstieg der AUC und der AUC/Dosis und ein Abfall der totalen und renalen Clearance und des Verteilungsvolumens (Vss): Die Punktschätzung (90 % CI) für das geschätzte mittlere Verhältnis von AUC/Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion zu AUC/Dosis bei normaler Nierenfunktion betrug 1,36 (1,08; 1,71); 2,34 (1,82; 3,01) und 4,81 (3,49; 6,64), für Patienten mit leicht, mäßig bzw. stark eingeschränkter der Nierenfunktion.

Die Eliminierung von Oxaliplatin korreliert signifikant 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 relevant 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 Nieren, die Hoden, das Nervensystem und das Herz.

Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Die Toxizitäten in diesen Organen bei Tieren entsprachen den Toxizitäten anderer Platinverbindungen und DNA-schädigender zytotoxischer Arzneimittel, die bei der Behandlung humaner Krebserkrankungen verwendet werden, mit Ausnahme der Auswirkungen auf das Herz. Die Auswirkungen auf das Herz wurden nur bei Hunden beobachtet und umfassten elektrophysiologische Störungen 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

Dieses 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 5 %iger Glucoselösung (50 mg/ml) ist die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung über einen Zeitraum von 24 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) oder für 48 Stunden im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort verwendet werden.

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 °C 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 Rekonstitution 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/20 ml) oder einer hellgelben (200 mg/40 ml) Aluminium-Versiegelung und einer fälschungssicheren Abziehkappe.

Packungsgrößen:
50 mg/10 ml und 100 mg/20 ml: 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.

Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



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 die Unversehrtheit des Arzneimittels, 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 Einmalhandschuhe, Schutzabdeckungen für den Arbeitsplatz, Behälter und Sammelbehältnisse für Abfall.

Exkrememente und Erbrochenes müssen mit Vorsicht behandelt werden.

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

Jedes zerbrochene Behältnis muss mit derselben Sorgfalt behandelt werden und ist als kontaminierter Abfall zu betrachten. 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.
- DARF NICHT mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen gemischt, insbesondere nicht mit 5-Fluorouracil- oder Folsäurepräparaten, die Trometamol als Bestandteil enthalten oder Trometamolsalzen von anderen 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 Glucoselösung (50 mg/ml), die 85 mg/m² Oxaliplatin enthält, wird gleichzeitig Glucose mit einer Folsäure-Infusionslösung (Folsäure in 5 %iger Glucoselösung) 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 Bestandteil enthalten und darf nur mit isotonischer 5 %iger Glucoselösung (50 mg/ml), jedoch NIEMALS mit alkalischen Lösungen oder Natriumchlorid-Lösung oder chloridhaltigen Lösungen verdünnt werden.

Anweisungen zur Verwendung mit 5-Fluorouracil

Oxaliplatin muss immer vor Fluoropyrimidinen, z.B. 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 Informationen 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 Glucoselösung 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.

Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung wurden für 24 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) oder für 48 Stunden im Kühlschrank (2 °C 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 °C bis 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.

Infusion

Die Verabreichung von Oxaliplatin erfordert keine Hyperhydratation.

Oxaliplatin, verdünnt in 250 bis 500 ml einer 5 %igen Glucoselösung, 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.sun-pharmaceuticals.de

Mitvertrieb:

Basics GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen

8. ZULASSUNGSNUMMER

82817.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09. Februar 2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

V05-00