

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxaliplatin Accord 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

10 ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Oxaliplatin.

20 ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 100 mg Oxaliplatin.

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Durchsichtige, farblose Lösung ohne sichtbare Partikel mit einem pH-Wert im Bereich von 3,5 und 6,5 und mit einer Osmolarität zwischen 125 mosm/l bis 175 mosm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

- adjuvanten Behandlung des Kolonkarzinoms im Stadium III (Duke C) nach vollständiger Resektion des Primärtumors;
- Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Zubereitung von injizierbaren Lösungen zytotoxischer Wirkstoffe muss von geschultem Fachpersonal mit Kenntnissen über die verwendeten Arzneimittel unter Bedingungen durchgeführt werden, die die Unversehrtheit des Arzneimittels, den Schutz der Umwelt und insbesondere den Schutz des mit den Arzneimitteln umgehenden Personals gemäß der Krankenhauspolitik gewährleisten. Es ist ein für diesen Zweck reservierter Zubereitungsbereich erforderlich. In diesem Bereich ist es verboten zu rauchen, zu essen oder zu trinken (siehe Abschnitt 6.6).

Dosierung**NUR FÜR ERWACHSENE**

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

Die empfohlene Dosis für Oxaliplatin bei der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms beträgt

85 mg/m², intravenös, alle 2 Wochen bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.

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

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

Nach Verdünnung in 250 bis 500 ml einer 5%igen Glucoselösung wird Oxaliplatin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung als 2- bis 6-stündige intravenöse Infusion verabreicht, um eine Konzentration zwischen 0,2 mg/ml und 0,70 mg/ml zu erhalten. In der klinischen Praxis handelt es sich bei 0,70 mg/ml um die höchste Konzentration für eine Oxaliplatin-Dosis von 85 mg/m².

Oxaliplatin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wurde hauptsächlich in Kombination mit auf kontinuierlicher 5-Fluorouracil-Infusion basierenden Behandlungsschemata eingesetzt. Bei den zweiwöchigen Behandlungsprogrammen wurde 5-Fluorouracil als Kombination aus Bolusgabe und kontinuierlicher Infusion angewendet.

Besondere Patientengruppen**– Eingeschränkte Nierenfunktion:**

Oxaliplatin darf bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung beträgt die empfohlene Oxaliplatin-Dosis 85 mg/m² (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

– Leberfunktionsstörungen:

In einer Phase-I-Studie an Patienten mit Leberfunktionsstörung unterschiedlichen Grades schienen Häufigkeit und Schweregrad der hepatobiliären Erkrankungen mit dem Fortschreiten der Erkrankung und pathologischen Leberwerten bei Baseline in Zusammenhang zu stehen. Während der klinischen Entwicklung wurde bei Patienten mit abnormalen Leberfunktions-tests keine spezifische Dosisanpassung durchgeführt.

– Ältere Patienten:

Bei der Verabreichung von Oxaliplatin als Monotherapie oder in Kombination mit 5-Fluorouracil an Patienten über 65 Jahre wurde keine Zunahme schwerer Toxizitäten festgestellt. Deshalb besteht bei älteren Patienten keine Notwendigkeit einer spezifischen Dosisanpassung.

– Pädiatrische Patienten:

Für die Anwendung von Oxaliplatin bei Kindern besteht keine relevante Indikation. Die Wirksamkeit einer Oxaliplatin-Monotherapie bei pädiatrischen Patientengruppen mit soliden Tumoren wurde nicht ermittelt. (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Oxaliplatin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird als intravenöse Infusion verabreicht.

Die Verabreichung von Oxaliplatin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erfordert keine Hydratation.

Oxaliplatin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in 250 bis 500 ml einer 5%igen Glucoselösung verdünnt, um eine Konzentration von nicht weniger als 0,2 mg/ml zu ergeben, und muss entweder über einen zentral- oder peripher-venösen Zugang über 2 bis 6 Stunden infundiert werden. Die Oxaliplatin-Infusion muss immer der Verabreichung von 5-Fluorouracil vorausgehen.

Im Fall einer Extravasation muss die Verabreichung unverzüglich abgebrochen werden.

Hinweise für den Gebrauch:

Oxaliplatin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor Anwendung verdünnt werden. Es darf nur 5%ige Glucoselösung zur Verdünnung des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Oxaliplatin ist kontraindiziert bei Patienten:

- mit einer anamnestic bekannten Überempfindlichkeit gegen Oxaliplatin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- die stillen;
- mit vor Beginn der ersten Anwendung bestehender Myelosuppression, nachgewiesen durch eine Neutrophilenzahl von $<2 \times 10^9/l$ und/oder eine Thrombozytenzahl von $<100 \times 10^9/l$;
- mit vor Beginn der ersten Anwendung bestehender, peripherer sensibler Neuropathie mit Funktionsausfällen;
- mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min) (siehe Abschnitt 5.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Oxaliplatin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte nur in onkologischen Fachabteilungen angewendet und unter Aufsicht eines erfahrenen Onkologen verabreicht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung müssen engmaschig auf unerwünschte Reaktionen überwacht werden und die Dosierung muss entsprechend der Toxizität angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Patienten mit anamnestisch bekannten allergischen Reaktionen auf Platinverbindungen müssen bezüglich allergischer Symptome überwacht werden. Bei Auftreten anaphylaktoider Reaktionen ist die Infusion sofort abzubrechen und geeignete symptomatische Maßnahmen sind einzuweisen. Eine erneute Verabreichung von Oxaliplatin ist bei solchen Patienten kontraindiziert. Mit allen Platinverbindungen wurden manchmal tödliche Kreuzreaktionen berichtet.

Im Fall einer Extravasation von Oxaliplatin muss die Infusion sofort abgebrochen und die übliche symptomatische lokale Behandlung eingeleitet werden.

Neurologische Symptome

Die neurologische Toxizität von Oxaliplatin muss sorgfältig überwacht werden, besonders bei Verabreichung in Kombination mit anderen Arzneimitteln mit spezifischer neurologischer Toxizität. Eine neurologische Untersuchung ist vor jeder Applikation und anschließend in regelmäßigen Abständen durchzuführen.

Bei Patienten, bei denen sich während oder innerhalb der ersten Stunden nach der 2-stündigen Infusion eine akute laryngopharyngeale Dysästhesie ausbildet (siehe Abschnitt 4.8), sollte die nächste Oxaliplatin-Infusion über 6 Stunden verabreicht werden.

Periphere Neuropathie

Bei Auftreten neurologischer Erscheinungen (Parästhesie, Dysästhesie) wird die folgende Anpassung der Oxaliplatin-Dosis in Abhängigkeit von Dauer und Schweregrad dieser Symptome empfohlen:

- Bei Fortbestehen der Symptome über mehr als sieben Tage und falls diese belastend sind, sollte die nachfolgende Oxaliplatin-Dosis von 85 auf 65 mg/m² (Behandlung eines metastasierten Karzinoms) oder 75 mg/m² (adjuvante Behandlung) reduziert werden.
- Bei Fortbestehen einer Parästhesie ohne Funktionsstörung bis zum nächsten Zyklus sollte die nachfolgende Oxaliplatin-Dosis von 85 auf 65 mg/m² (Behandlung eines metastasierten Karzinoms) oder 75 mg/m² (adjuvante Behandlung) reduziert werden.
- Bleibt eine Parästhesie mit Funktionsstörung bis zum nächsten Zyklus fortbestehen, sollte Oxaliplatin abgesetzt werden.
- Bei Besserung dieser Symptome nach Absetzen der Oxaliplatin-Therapie kann eine Wiederaufnahme der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Patienten sollten darüber informiert werden, dass Symptome einer peripheren sensorischen Neuropathie auch nach Ende der Behandlung persistieren können. Lokal begrenzte, mäßige Parästhesien oder Parästhesien, die funktionelle Aktivitäten be-

einträchtigen, können bis zu 3 Jahre nach Beendigung der adjuvanten Behandlung fortbestehen.

Reversibles posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom (RPLS)

Es wurden bei mit Oxaliplatin im Rahmen einer Kombinationstherapie behandelten Patienten Fälle eines reversiblen posterioren Leukoencephalopathiesyndroms (RPLS) (auch als PRES, reversibles Posteriores Enzephalopathiesyndrom bezeichnet) mitgeteilt. Hierbei handelt es sich um eine seltene, sich schnell ausbildende neurologische Störung, die sich unter anderem mit der folgenden Symptomatik manifestiert: epileptische Krampfanfälle, Hypertonie, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit sowie weitere Sehstörungen und neurologische Störungen (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnose eines RPLS muss durch bildgebende Verfahren zur Gehirnuntersuchung, vorzugsweise der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), bestätigt werden.

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dehydratation und hämatologische Veränderungen

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

Dehydratation, paralytischer Ileus, intestinale Obstruktion, Hypokaliämie, metabolische Azidose und Niereninsuffizienz können durch schwere Diarrhö/Emesis hervorgerufen werden, besonders wenn Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil kombiniert wird.

Während der Therapie mit Oxaliplatin wurden Fälle intestinaler Ischämie berichtet, auch mit tödlichem Ausgang. Im Falle einer intestinalen Ischämie sollte die Behandlung mit Oxaliplatin abgebrochen werden und mit der Einleitung entsprechender Maßnahmen begonnen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Auftreten hämatologischer Toxizität (Neutrophile < 1,5x10⁹/l oder Thrombozyten < 50x10⁹/l), sollte die Verabreichung der nächsten Therapie verschoben werden, bis die Blutwerte wieder in einen akzeptablen Bereich zurückgekehrt sind. Vor Beginn der Therapie und vor jeder nachfolgenden Anwendung muss ein vollständiges Blutbild angefertigt werden. Die myelosuppressive 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, muss die Behandlung mit Oxaliplatin abgesetzt werden.

Patienten müssen ausreichend über das Risiko von Diarrhö/Emesis, Mu-

kositis/Stomatitis und Neutropenie im Anschluss an die Gabe von Oxaliplatin und 5-Fluorouracil aufgeklärt werden, damit sie sich unverzüglich wegen einer entsprechenden Therapie an ihren behandelnden Arzt wenden.

Kommt es zu Mukositis/Stomatitis mit oder ohne Neutropenie, sollte die nächste Behandlung so lange verzögert werden, bis sich die Mukositis / Stomatitis auf Grad 1 oder weniger gebessert hat 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) sind die üblichen Dosisanpassungen für die mit 5-Fluorouracil assoziierten Toxizitäten anzuwenden.

Beim Auftreten einer Diarrhö vom Grad 4, einer Neutropenie vom Grad 3-4 (Neutrophile < 1,0x10⁹/l), einer febrilen Neutropenie (Fieber unbekannter Ursprungs ohne klinisch oder mikrobiologisch dokumentierte Infektion mit einer absoluten Neutrophilenzahl < 1,0 x 10⁹/l, einer einmaligen Temperatur von > 38,3 °C oder einer anhaltenden Temperatur von > 38 °C für mehr als eine Stunde) oder einer Thrombozytopenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Thrombozytenzahl < 50x10⁹/l) sollte die Oxaliplatin-Dosis von 85 auf 65 mg/m² (Behandlung eines metastasierten Karzinoms) oder 75 mg/m² (adjuvante Behandlung) reduziert werden, zusätzlich zu der erforderlichen Reduzierung der 5-Fluorouracil-Dosis.

Lungenbeschwerden

Im Fall von nicht erklärbaren respiratorischen Symptomen, wie trockenem Husten, Dyspnoe, rasselnde Atmung oder radiologisch nachgewiesenen Lungeninfiltraten, sollte Oxaliplatin abgesetzt werden, bis durch weitere Lungenuntersuchungen eine interstitielle Lungenerkrankung ausgeschlossen werden konnte (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- oder Laktatdehydrogenase-Spiegels (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). Patienten mit einer Prädisposition für eine DIC, wie z. B.

eine Infektion, Sepsis usw., müssen besonders überwacht werden.

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.

Rhabdomyolyse

Über Rhabdomyolyse, einschließlich tödlicher Fälle, wurde bei Patienten unter der Behandlung mit Oxaliplatin berichtet. Bei Muskelschmerzen oder Schwellungen, in Kombination mit Schwäche, Fieber oder dunklem Urin, muss die Behandlung mit Oxaliplatin abgebrochen werden. Wenn die Diagnose einer Rhabdomyolyse bestätigt wird, müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Besondere 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).

Gastrointestinalulcus/gastrointestinalulcus mit 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).

Leberstörungen

Bei abnormalen Leberfunktionswerten oder einer portalen Hypertension, die keine offensichtliche Folge von Lebermetastasen sind/ist, sollten seltene Fälle einer medikamenteninduzierten Lebergefäßkrankung in Erwägung gezogen werden.

Immunsupprimierende Wirkungen/Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen an Patienten, deren Immunsystem durch Chemotherapeutika supprimiert ist, kann zu schwerwiegenden oder tödlichen Infektionen führen. Die Impfung mit Lebendimpfstoffen ist daher bei Patienten, die Oxaliplatin erhalten, zu vermeiden. Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe können angewendet werden, bei solchen Impfstoffen ist die Impfantwort jedoch möglicherweise vermindert.

Schwangerschaft

Bezüglich der Anwendung bei schwangeren Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Fertilität

Genotoxische Effekte wurden in präklinischen Studien mit Oxaliplatin beobachtet. Männlichen Patienten unter Oxaliplatin wird angeraten, während und bis zu 6 Monate nach Abschluss der Behandlung kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung beraten zu lassen, da angesichts der Oxaliplatin-Therapie eine irreversible Unfruchtbarkeit auftreten kann.

Frauen sollten während der Behandlung mit Oxaliplatin nicht schwanger werden und müssen eine wirksame Kontrazeptionsmethode nutzen (siehe Abschnitt 4.6).

Andere Warnhinweise:

Bei intraperitonealer Verabreichung von Oxaliplatin (Off-Label-Verabreichungsweg) können Peritonealblutungen auftreten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Patienten, die eine Einmaldosis von 85 mg/m² Oxaliplatin unmittelbar vor der Verabreichung von 5-Fluorouracil erhielten, wurde keine Änderung des Ausprägungsgrads der Exposition zu 5-Fluorouracil beobachtet.

In vitro wurde keine wesentliche Veränderung der Oxaliplatin-Bindung an Plasmaproteine mit den folgenden Wirkstoffen beobachtet: 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).

Bei Patienten, die Oxaliplatin erhalten, ist eine Impfung mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen bisher keine Erkenntnisse hinsichtlich der Sicherheit der Verabreichung von Oxaliplatin während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien haben 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 Anwendung von Oxaliplatin sollte nur nach angemessener Aufklärung der Patientin über das Risiko für das Ungeborene und mit ihrer Einwilligung in Erwägung gezogen werden.

Geeignete kontrazeptive Maßnahmen sollten während und bis zu 4 Monaten nach der Behandlung bei Frauen ergriffen werden.

Stillzeit

Die Ausscheidung in die Muttermilch wurde nicht untersucht. Stillen ist während der Behandlung mit Oxaliplatin kontraindiziert.

Fertilität

Oxaliplatin kann zu Infertilität führen (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund der potenziellen genotoxischen Effekte von Oxaliplatin sollten geeignete kontrazeptive Maßnahmen während und bis zu 4 Monaten nach der Behandlung bei Frauen und bis zu 6 Monaten nach 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. Nachdem die Behandlung mit Oxaliplatin jedoch zu einem höheren Risiko von Schwindelanfällen, Übelkeit und Erbrechen sowie anderen, das Gehvermögen und Gleichgewicht beeinträchtigenden neurologischen Symptomen führt, kann dies einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Anomalien des Sehvermögens, insbesondere ein vorübergehender Verlust desselben (nach Absetzen der Behandlung reversibel), können einen nachteiligen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit des Patienten und seine Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ausüben. Patienten sollten folglich vor diesen potentiellen Effekten dieser Ereignisse auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen gewarnt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folsäure (5-FU/FS) waren gastrointestinales (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Mukositis), hämatologischer (Neutropenie, Thrombozytopenie) und neurologischer Natur (akute und dosisabhängige, kumulative peripher-sensorische Neuropathie). Insgesamt waren diese unerwünschten Ereignisse häufiger und schwerwiegender bei der Verabreichung von Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU/FS als unter der ausschließlichen Gabe von 5-FU/FS.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführten Häufigkeiten stammen aus klinischen Prüfungen zur Behandlung des metastasierten Karzinoms und zur adjuvanten Behandlung (einbezügliche Patienten: 416 bzw. 1108

in den Oxaliplatin und 5-FU/FS Behandlungsarmen) sowie aus der Erfahrung seit Markteinführung.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich

(≥1/1000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1000), sehr selten (< 1/10.000) sowie nicht bekannt (Häufigkeit anhand der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Weitere Einzelheiten siehe nach der Tabelle 1 auf Seite 6.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Untersuchungen	erhöhte Leberenzyme, erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhtes Bilirubin, erhöhte Laktatdehydrogenasespiegel (LDH) im Blut, Gewichtszunahme (adjuvante Behandlung)	erhöhtes Kreatinin, Gewichtsabnahme (Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms)				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie	febrile Neutropenie ⁺		immunoallergische Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC), einschließlich tödlicher Fälle (siehe Abschnitt 4.4)		hämolytisches urämisches Syndrom, autoimmunbedingte Panzytopenie, Panzytopenie, sekundäre Leukämie
Erkrankungen des Nervensystems*	periphere sensorische Neuropathie, sensorische Störungen, Dysgeusie, Kopfschmerzen	Schwindel, motorische Neuritis, Meningismus		Dysarthrie, Reversibles posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom (RPLS bzw. PRES)** (siehe Abschnitt 4.4)		Krampfanfälle, Ischämische oder hämorrhagische zerebrovaskuläre Störung
Augenerkrankungen		Konjunktivitis, Sehstörungen		vorübergehende Verminderung der Sehkraft, Störungen des Sehfeldes, Optikusneuritis, vorübergehender Sehverlust, reversibel nach Therapieunterbrechung		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ototoxizität	Taubheit		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Husten, Nasenbluten	Schluckauf, Lungenembolie		interstitielle Lungenerkrankung, manchmal tödlich, pulmonale Fibrose**		Laryngospasmus, Pneumonie und Bronchopneumonie, einschließlich tödlicher Fälle
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*	Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Stomatitis/Mukositis, Bauchschmerzen, Verstopfung	Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux, gastrointestinale Blutungen, rektale Blutungen	Ileus, intestinale Obstruktion	Colitis einschließlich Clostridium-difficile-Diarrhö, Pankreatitis		Intestinale Ischämie, einschließlich tödlicher Fälle (siehe Abschnitt 4.4). Gastrointestinalulkus und Perforation, die tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.4), Ösophagitis

accord**Oxaliplatin Accord 5 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

MedDRA System- organklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen					Sinusoidales Obstruktionsyndrom der Leber, auch als venookklusive Lebererkrankung bekannt, oder pathologische Manifestationen, die mit solchen Leberstörungen in Zusammenhang stehen, einschließlich Peliosis hepatis, nodulärer regenerativer Hyperplasie und perisinusoidaler Fibrose. Portale Hypertension und/oder Erhöhung der Transaminasen	Fokale noduläre Hyperplasie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie, Dysurie, anormale Miktionshäufigkeit			Akute tubuläre Nekrose, akute interstitielle Nephritis und akutes Nierenversagen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hauterkrankungen, Alopezie	Exfoliation (z. B. an den Händen und Füßen), Erythem, Hautausschlag, gesteigertes Schwitzen, Nagelerkrankungen				Hypersensitivitätsvaskulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Arthralgie, Knochenschmerzen				Rhabdomyolyse, einschließlich tödlicher Fälle (siehe Abschnitt 4.4).
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Hypernatriämie	Dehydratation, Hypokalzämie	metabolische Azidose			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Infektionen	Rhinitis, Infektionen der oberen Atemwege/neutropenische Sepsis*	Sepsis*			Septischer Schock, einschließlich tödlicher Fälle
Herz- erkrankungen						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 Koronararterienspasmus und Angina pectoris, bei Patienten, die mit Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU und Bevacizumab behandelt werden
Gefäß- erkrankungen		Hämorrhagien, Flush, tiefe Beinvenenthrombose, Hypertonie				

MedDRA System- organklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit, Fieber ⁺⁺⁺ , Asthenie, Schmerzen Reaktionen an der Injektionsstelle ⁺⁺⁺⁺					
Erkrankungen des Immunsystems*	Allergie/allergische Reaktionen ⁺⁺					
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Insomnie	Nervosität			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz				

- * Siehe genaue Angaben im unteren Abschnitt.
- ** Siehe Abschnitt 4.4.
- + Häufig neutropenische Sepsis, einschließlich tödlicher Fälle.
- ++ Sehr häufig Allergien/allergische Reaktionen, die meist während der Infusion auftreten, manchmal fatal. Häufig allergische Reaktionen einschließlich Hautausschlag, besonders Urtikaria, Konjunktivitis und Rhinitis.
- +++ Sehr häufig Fieber, Rigor (Tremor) entweder durch Infektionen (mit oder ohne febrile Neutropenie) oder möglicherweise durch immunologische Mechanismen.
- ++++ Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich lokalisierte Schmerzen, Rötung, Schwellung und Thrombose sind berichtet worden. Extravasation kann auch lokal Schmerzen und Entzündungen hervorrufen, die schwerwiegend sein können und zu Komplikationen einschließlich Nekrose führen können, insbesondere wenn Oxaliplatin durch eine periphere Vene infundiert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Inzidenz bezogen auf Patienten (%), nach Schweregrad
Siehe Tabelle 2 auf der folgenden Seite.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Inzidenz, bezogen auf Patienten (%)
Siehe Tabelle 3 auf der folgenden Seite.

Erkrankungen des Immunsystems

Inzidenz, bezogen auf Patienten (%), nach Schweregrad
Siehe Tabelle 4 auf der folgenden Seite.

Erkrankungen des Nervensystems

Die dosislimitierende Toxizität von Oxaliplatin ist neurologischer Natur. Dies umfasst eine sensorisch-periphere Neuropathie, die durch Dysästhesie und/oder Parästhesie der Extremitäten mit oder ohne Krämpfe charakterisiert ist und oft durch Kälteeinwirkung ausgelöst wird. Diese Symptome treten bei bis zu 95 % aller behandelten Patienten auf. Die Dauer dieser Beschwerden, die sich normalerweise zwischen den Behandlungsanwendungen zurückbilden, nimmt mit der Zahl der Behandlungszyklen zu.

Das Einsetzen von Schmerzen und/oder eine funktionelle Störung repräsentieren, in Abhängigkeit von der Dauer der Symptome, eine Indika-

tion für eine Dosisanpassung oder sogar ein Absetzen der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

Diese funktionelle Störung umfasst Schwierigkeiten bei der Ausübung feinmotorischer Bewegungen und ist eine mögliche Konsequenz einer sensorischen Beeinträchtigung. Das Risiko für ein Auftreten persistierender Symptome bei einer kumulativen Dosis von 850 mg/m² (10 Zyklen) beträgt ungefähr 10 % und 20 % unter einer kumulativen Dosis von 1020 mg/m² (12 Zyklen).

In der Mehrzahl der Fälle bessern sich neurologische Zeichen und Symptome oder klingen nach Behandlungsunterbrechung vollständig ab. Sechs Monate nach Abschluss der adjuvanten Behandlung des Kolonkarzinoms bestanden bei 87 % der Patienten keine oder nur leichte Symptome. Nach bis zu 3 Jahren Nachbeobachtung bestanden bei ungefähr 3 % der Patienten entweder anhaltende lokalisierte Parästhesien von mäßiger Intensität (2,3 %) oder Parästhesien, die funktionelle Aktivitäten beeinträchtigen können (0,5 %).

Akute neurosensorische Manifestationen (siehe Abschnitt 5.3) wurden mitgeteilt. Sie beginnen innerhalb von Stunden nach Anwendung und treten oft im Zusammenhang mit Kälteeexposition auf. Sie treten normalerweise als vorübergehende Parästhesie, Dysästhesie und Hypoästhesie in Erscheinung. Ein akutes Syndrom pharyngolaryngealer Dysästhesie besteht bei 1 % - 2 % der Patienten, charakterisiert durch ein subjektives Empfinden von Dysphagie oder Dyspnoe/Erstickungsgefühl, ohne jeglichen objektiven Anhaltspunkt für Atemnot (keine Zyanose oder Hypoxie) oder Laryngospasmus oder Bronchospas-

mus (kein Stridor oder Keuchen). Obwohl Antihistaminika und Bronchodilatoren in diesen Fällen verabreicht wurden, sind die Symptome auch ohne Behandlung schnell reversibel. Verlängerung der Infusionsdauer trägt dazu bei, das Auftreten dieses Syndroms zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4). Gelegentlich wurden andere Symptome beobachtet, die Kieferspasmus / Muskelspasmus / Muskelkontraktionen – unwillkürliche Muskelzuckungen / Myoklonus, Koordinationsstörungen / Gangstörungen / Ataxie / Gleichgewichtsstörungen, Engegefühl / Druckgefühl / Unwohlsein / Schmerzen im Hals oder Brustkorb umfassten. Zusätzlich können Störungen der Hirnnerven mit den oben genannten Ereignissen verbunden sein, oder auch in Einzelfällen Ptose, Diplopie, Aphonie/Dysphonie / Heiserkeit, manchmal als Stimmbandlähmung beschrieben, Missempfindungen in der Zunge oder Dysarthrie, manchmal als Aphasie beschrieben, Trigeminalneuralgie / Gesichtsschmerzen / Augenschmerzen, Verminderung der Sehschärfe, Störungen des Sehfeldes.

Über weitere neurologische Symptome wie Dysarthrie, der Verlust des tiefen Sehnenreflexes und das Auftreten des Lhermitte-Zeichens wurde während der Behandlung mit Oxaliplatin berichtet. Es wurden vereinzelte Fälle einer Neuritis optica mitgeteilt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Inzidenz bezogen auf Patienten (%), nach Schweregrad
Siehe Tabelle 5 auf der folgenden Seite.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Oxaliplatin und 5-FU/FS 85 mg/m ² alle 2 Wochen	Metastasierte Erkrankung			Adjuvante Behandlung		
	Gesamt	Grad 3	Grad 4	Gesamt	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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Tabelle 3: Inzidenz, bezogen auf Patienten (%)

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	

Erkrankungen des Immunsystems

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

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Tabelle 5: Inzidenz bezogen auf Patienten (%), nach Schweregrad

Oxaliplatin und 5-FU/FS 85 mg/m ² alle 2 Wochen	Metastasierte Behandlung			Adjuvante Behandlung		
	Gesamt	Grad 3	Grad 4	Gesamt	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
Stomatitis/ Mukositis	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Prophylaxe und/oder Therapie mit wirkungsintensiven Antiemetika ist indiziert.

Dehydratation, paralytischer Ileus, intestinale Obstruktion, Hypokaliämie, metabolische Azidose und Niereninsuffizienz können durch schwere Diarrhö/Emesis hervorgerufen werden, besonders wenn Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil kombiniert wird (siehe Abschnitt 4.4).

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 aufge-

fordert, 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

Symptome

Es gibt kein spezifisches Antidot zu Oxaliplatin. Im Fall einer Überdosierung ist mit der Verstärkung der Nebenwirkungen zu rechnen.

Management

Die Überwachung der hämatologischen Parameter sollte eingeleitet und eine symptomatische Behandlung vorgenommen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel – Platinverbindungen, ATC-Code: L01XA03

Wirkmechanismus

Oxaliplatin ist ein antineoplastisches Arzneimittel und gehört zu einer neuen Klasse platinbasierter Substanzen, bei denen das Platinatom mit 1,2-Diaminocyclohexan („DACH“) an eine Oxalatgruppe komplexiert ist.

Oxaliplatin ist ein reines Enantiomer, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamine-kN, kN'] [ethanedioate(2-)-kO1, kO2] platinum.

Oxaliplatin zeigt in einer Vielfalt von Tumormodellsystemen, einschließlich humaner kolorektaler Krebsmodelle, ein breites Spektrum von *in vitro* Zytotoxizität und *in vivo* antitumoraler Wirkung. Oxaliplatin demonstriert auch *in vitro*- und *in vivo*-Aktivität in verschiedenen Cisplatin-resistenten Modellen.

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

Obwohl eine vollständige Abklärung noch aussteht, zeigen Studien zum Wirkungsmechanismus von Oxaliplatin, dass die Aquo-Derivate, die im Rahmen der Biotransformation von Oxaliplatin entstehen, mit DNA interagieren, um Inter- und Intrastrand-Cross Links zu bilden. Dies bewirkt eine Störung der DNA-Synthese, was zu zytotoxischen und antitumoralen Wirkungen führt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom wird in drei klinischen Studien über die Wirksamkeit von Oxaliplatin (85 mg/m², alle zwei Wochen) in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folinsäure berichtet:

- Bei der First-Line-Therapie wurden in der 2-armigen vergleichenden Phase III-Studie (EFC2962) 420 Patienten entweder auf die ausschließliche Behandlung mit 5-Fluorouracil/Folinsäure (LV5FU2, n=210) oder mit der Kombination aus Oxaliplatin und 5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFOX4, n=210) randomisiert.
- Bei vorbehandelten Patienten wurden in der 3-armigen vergleichenden Phase III-Studie (EFC4584) 821 Patienten, die refraktär gegen eine Kombination aus Irinotecan (CPT-11) + 5-Fluorouracil/Folinsäure waren, entweder auf die ausschließliche Behandlung mit 5-Fluorouracil/Folinsäure (LV5FU2, n=275), auf Oxaliplatin als Monotherapie (n=275) oder auf eine Kombination aus Oxaliplatin und 5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFOX4, n=271) randomisiert.

– Abschließend umfasste eine nicht-kontrollierte Phase II-Studie (EFC2964) gegen eine 5-FU/FS-Monotherapie refraktäre Patienten, die mit einer Kombination aus Oxaliplatin und 5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFOX4, n=57) behandelt wurden.

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

Ansprechrate unter FOLFOX4 versus LV5FU2

Siehe Tabelle 6.

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

Siehe Tabelle 7.

Medianes Gesamtüberleben (OS) unter FOLFOX4 versus LV5FU2

Siehe Tabelle 8.

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

Bei nicht vorbehandelten Patienten (EFC2962) wurde zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich irgendeiner der Dimensionen der Lebensqualität festgestellt. Jedoch schnitt bei den Scores zur Lebensqualität der Kontrollarm generell besser ab in Bezug auf Allgemeinbefinden und Schmerzen, der Oxaliplatin-Arm hingegen schlechter in Bezug auf Übelkeit und Erbrechen. Bei der adjuvanten Behandlung wurden in der vergleichenden MOSAIC-Studie der Phase III (EFC3313) 2246 Patienten (899 Stadium II/ Duke B2 und 1347 Stadium III/ Duke C) nach vollständiger Entfernung des Primärtumors des Kolonkarzinoms entweder auf 5-FU/FS allein (LV5FU2 N=1123, B2/C = 448/675) oder auf eine Kombination aus Oxaliplatin und 5-FU/FS (FOLFOX 4, n=1123, B2/C = 451/672) randomisiert.

EFC 3313 krankheitsfreies 3-Jahres-Überleben (ITT-Analyse)* für die gesamte Patientenspopulation

Siehe Tabelle 9.

Tabelle 6: Ansprechrate unter FOLFOX4 versus LV5FU2

Ansprechenrate % (95% CI) Unabhängige radiologische Überprüfung ITT-Analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin Monotherapie
First-Line-Therapie EFC2962	22 (16-27)	49 (42-56)	N.z.*
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 (refraktär gegen 5-FU/FS) Bewertung des Ansprechens alle 12 Wochen	N.z.*	23 (13-36)	N.z.*

* N.z.: Nicht zutreffend

Tabelle 7: Medianes progressionsfreies Überleben (PFS) / mediane Dauer bis zur Progression (TTP) FOLFOX4 versus LV5FU2

Medianes PFS/TTP, Monate (95% CI) Unabhängige radiologische Überprüfung ITT-Analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin Monotherapie
First-Line-Therapie EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	N.z.*
	Log-rank-Test, p-Wert = 0,0003		
Vorbehandelte Patienten EFC4584 (TTP) (refraktär gegen CPT-11 + 5FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Log-rank-Test, p-Wert < 0,0001		
Vorbehandelte Patienten EFC2964 (refraktär gegen 5-FU/FS)	N.z.*	5,1 (3,1-5,7)	N.z.*

* N.z.: Nicht zutreffend

Tabelle 8: Medianes Gesamtüberleben (OS) unter FOLFOX4 versus LV5FU2

Medianes OS, Monate (95 % CI) ITT-Analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin Monotherapie
First-Line-Therapie EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	N.z.*
	Log-rank-Test, 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-Test, p-Wert = 0,09		
Vorbehandelte Patienten EFC2964 (refraktär gegen 5-FU/FS)	N.z.*	10,8 (9,3-12,8)	N.z.*

* N.z.: Nicht zutreffend

Tabelle 9: EFC 3313 krankheitsfreies 3-Jahres-Überleben (ITT-Analyse)* für die gesamte Patientenspopulation

Behandlungsarm	LV5FU2	FOLFOX4
Prozent krankheitsfreies 3-Jahres-Überleben (95 % CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,76 (0,64-0,89)	
Stratifizierter Log-rank-Test	p=0,0008	

* Mediane Nachbeobachtung über 44,2 Monate (alle Patienten für mindestens 3 Jahre)

Die Studie zeigte einen insgesamt signifikanten Vorteil beim krankheitsfreien 3-Jahres-Überleben für die Kombination aus Oxaliplatin und 5-FU/FS (FOLFOX4) gegenüber der ausschließlichen Gabe von 5-FU/FS (LV5FU2).

EFC 3313 krankheitsfreies 3-Jahres-Überleben (ITT-Analyse)* nach Erkrankungsstadium

Siehe Tabelle 10.

Gesamtüberleben (ITT-Analyse)

Zum Zeitpunkt der Analyse des erkrankungsfreien 3-Jahres-Überlebens, was den primären Endpunkt der MOSAIC-Studie darstellte, hatten 85,1 % der Patienten im FOLFOX4-Arm überlebt, gegenüber 83,8 % im LV5FU2-Arm. Dies schlug sich als eine Gesamtreaktion des Mortalitätsrisikos von 10 % zu Gunsten von FOLFOX4 nieder, was keine statistische Signifikanz erreichte (Hazard Ratio = 0,90). Die Werte betragen 92,2 % versus 92,4 % in der Subpopulation im Stadium II (Duke B2; Hazard Ratio = 1,01) und 80,4 % versus 78,1 % in der Subpopulation im Stadium III (Duke C; Hazard Ratio= 0,87), für FOLFOX4 bzw. LV5FU2.

Kinder und Jugendliche

Die Oxaliplatin-Monotherapie wurde in der pädiatrischen Population in 2 Studien der Phase I (69 Patienten) und 2 Prüfungen der Phase II (166 Patienten) untersucht. Insgesamt wurden 235 pädiatrische Patienten (7 Monate bis 22 Jahre alt) mit soliden Tumoren behandelt. Die Wirksamkeit der Oxaliplatin-Monotherapie in den behandelten pädiatrischen Patientengruppen wurde nicht etabliert. Die Rekrutierung von Patienten in beiden Phase II Studien wurde aufgrund des fehlenden Tumoransprechens abgebrochen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Die Pharmakokinetik der einzelnen aktiven Substanzen wurde nicht bestimmt. Die Pharmakokinetik von ultrafiltrierbarem Platin, was eine Mischung aller ungebundenen, aktiven und inaktiven Platin-Spezies repräsentiert, ist nach einer 2-stündigen Infusion von Oxaliplatin 130 mg/m² alle drei Wochen für 1 bis 5 Zyklen und Oxaliplatin 85 mg/m² alle zwei Wochen für 1 bis 3 Zyklen wie folgt: Siehe Tabelle 11.

Am Ende der zweistündigen Infusion befinden sich 15 % des verabreichten Platins im Körperkreislauf, während die restlichen 85 % rasch in das Gewebe verteilt oder mit dem Urin ausgeschieden werden. Irreversible Bindung an Erythrozyten und Plasma führt in diesen Matrizen zu Halbwertszeiten, die dem natürlichen Turnover von Erythrozyten und Serumalbumin ähnlich sind. Im Plasma-Ultrafiltrat wurde weder nach 85 mg/m² alle zwei Wochen oder 130 mg/m² alle drei

Wochen keine Akkumulation von Platin beobachtet. Ein Steady-State wurde in dieser Matrix in Zyklus 1 erreicht. Die inter- und intrasubjektive Variabilität ist im Allgemeinen gering.

Biotransformation

Die Biotransformation *in vitro* wird als Ergebnis des nicht-enzymatischen Abbaus angesehen und es gibt keine Anzeichen einer Cytochrom-P450-vermittelten Verstoffwechslung des Diaminocyclohexan-(DACH)-Rings.

Oxaliplatin durchläuft bei Patienten eine extensive Biotransformation und am Ende einer zweistündigen Infusion ist im Plasma-Ultrafiltrat keine intakte Ausgangssubstanz nachweisbar. Mehrere zytotoxische Biotransformationsprodukte, einschließlich der Monochlor-, Dichlor- und DiaquodACH-Platin-Spezies, wurden im Körperkreislauf identifiziert, zusammen mit einer Anzahl von inaktiven konjugierten Verbindungen zu späteren Zeitpunkten.

Elimination

Platin wird überwiegend im Urin ausgeschieden, mit Clearance meist innerhalb von 48 Stunden nach Verabreichung.

Am Tag 5 konnten etwa 54 % der Gesamtdosis im Urin und <3 % in den Fäzes wiedergefunden werden.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Der Einfluss einer Nierenfunktionsstörung auf die Verteilung von Oxaliplatin wurde bei Patienten mit unterschiedlichem Einschränkungsgangrad der Nierenfunktion untersucht. Die verabreichte Oxaliplatin-Dosis betrug 85 mg/m² in der Kontrollgruppe mit normaler Nierenfunktion (CLCR >80 ml/min, n=12) und in den Patientengruppen mit leicht (CLCR=50 bis 80 ml/min, n=13) oder mäßig (CLCR = 30 bis 49 ml/min, n=11) eingeschränkter Nierenfunktion. Sie betrug 65 mg/m² bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (CLCR <30 ml/min, n=5). Die mediane Exposition betrug 9 bzw. 4 bzw. 6 bzw. 3 Zyklen. Die pharmakokinetischen Daten im Zyklus 1 wurden an 11 bzw. 13 bzw. 10 bzw. 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 bzw. mäßig bzw. stark eingeschränkter Nierenfunktion.

Tabelle 10: EFC 3313 krankheitsfreies 3-Jahres-Überleben (ITT-Analyse)* nach Erkrankungsstadium

Erkrankungsstadium	Stadium II (Duke B2)		Stadium III (Duke C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Behandlungsarm	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Prozent krankheitsfreies 3-Jahres-Überleben (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)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Log-rank-Test	p=0,151		p=0,002	

* Mediane Nachbeobachtung über 44,2 Monate (alle Patienten für mindestens 3 Jahre)

Tabelle 11: Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameterschätzungen von Platin im Ultrafiltrat im Anschluss an Mehrfachdosen 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 _{1/2} α h	t _{1/2} β h	t _{1/2} γ h	V _{ss} l	CL l/h
85 mg/m²								
Mittel	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								
Mittel	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

Die Mittelwerte von AUC₀₋₄₈ und C_{max} wurden für Zyklus 3 (85 mg/m²) oder Zyklus 5 (130 mg/m²) ermittelt. Die Mittelwerte von AUC, V_{ss} und CL wurden für Zyklus 1 berechnet. C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} und CL mittels Nicht-Kompartiment-Analyse ermittelt. t_{1/2} α, t_{1/2} β und t_{1/2} γ, wurden mittels Kompartiment-Analyse (Zyklus 1-3 kombiniert) berechnet.

Die Elimination von Oxaliplatin korreliert signifikant mit der Kreatinin-Clearance. Die totale PUF-Platin-Clearance betrug 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) bzw. 0,21 (0,15, 0,29) und das Vss 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) bzw. 0,27 (0,20, 0,36), jeweils für Patienten mit leichter, mäßiger oder starker Nierenfunktionseinschränkung. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion war die totale Platin-Clearance im PUF bei leichter Einschränkung um 26% reduziert, bei mäßiger Einschränkung um 57% und bei starker Einschränkung um 79%.

Die renale Clearance von PUF-Platin war bei leichter Funktionseinschränkung um 30 % reduziert, bei mäßiger Funktionseinschränkung um 65% und bei starker Funktionseinschränkung um 84%.

Es gab eine verlängerte Beta-Halbzeit von Platin im PUF mit steigendem Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung, besonders in der Gruppe mit starker Einschränkung. Trotz der kleinen Zahl an Patienten mit starker Nierenfunktionseinschränkung sind die Daten für diese Patienten relevant und sollten bei der Verabreichung von Oxaliplatin an niereninsuffiziente Patienten berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in präklinischen Tierversuchen (an Mäusen, Ratten, Hunden und/oder Affen) nach Einmal- und Mehrfachgaben identifizierten Zielorgane umfassten Knochenmark, Verdauungssystem, Nieren, Hoden, Nervensystem und Herz. Mit Ausnahme der am Herzen hervorgerufenen Effekte entsprechen die festgestellten Toxizitäten der Zielorgane bei Tieren denjenigen anderer Platinverbindungen und DNA-schädigender, zytotoxischer Arzneimittel, die zur Behandlung von Karzinomen des Menschen eingesetzt werden. Die Auswirkungen auf das Herz wurden nur bei Hunden beobachtet und sie umfassten elektrophysiologische Störungen mit letalem Kammerflimmern. Die Kardiotoxizität wird als für den Hund spezifisch erachtet, nicht nur, weil sie ausschließlich bei dieser Spezies festgestellt wurde, sondern auch weil vergleichbare Dosen, die beim Hund eine letale Kardiotoxizität verursachen (150 mg/m²), von Menschen gut toleriert wurden. Präklinische Studien an sensorischen Neuronen der Ratte weisen darauf hin, dass die in Verbindung mit Oxaliplatin auftretenden, akuten neurosensorischen Symptome möglicherweise eine Wechselwirkung mit spannungsabhängigen Na⁺-Kanälen einschließen.

Oxaliplatin war bei Säugetier-Testsystemen mutagen und klastogen und bewirkte embryofetale Toxizität bei der Ratte. Oxaliplatin wird als wahrscheinliches Karzinogen angesehen, obwohl bislang noch keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das verdünnte Arzneimittel darf nicht mit anderen Medikamenten im selben Infusionsbeutel oder in derselben Infusionsleitung gemischt werden. Gemäß den unter Abschnitt 6.6 beschriebenen Hinweisen für die Handhabung kann Oxaliplatin zusammen mit Folsäure über einen Y-Schlauch verabreicht werden.

- NICHT mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen, insbesondere 5-Fluorouracil, Folsäure-Zubereitungen, die Trometamol als sonstigen Bestandteil enthalten, sowie Trometamolsalzen anderer Wirkstoffe mischen. Alkalische Arzneimittel oder Lösungen beeinflussen die Stabilität von Oxaliplatin nachteilig (siehe Abschnitt 6.6).
- Oxaliplatin NICHT mit Kochsalzlösung oder anderen Chlorid-Ionenhaltigen Lösungen (einschließlich Calcium-, Kalium- oder Natriumchlorid) verdünnen.
- NICHT mit anderen Arzneimitteln im selben Infusionsbeutel oder in derselben Infusionsleitung mischen (siehe Abschnitt 6.6 für Anweisungen bezüglich der gleichzeitigen Verabreichung mit Folsäure).
- KEIN aluminiumhaltiges Injektionsmaterial verwenden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Verdünnen mit 5%iger Glukoselösung wurde die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung für bis zu 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort angewendet werden. Falls eine sofortige Anwendung nicht vorgesehen ist, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Normalerweise dürfen 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschritten werden, es sei denn, die Verdünnung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Für 10 ml:

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist in einer röhren-

förmigen 15 ml Durchstechflasche aus Klarglas Typ 1 (beschichtet) abgefüllt, die mit einem 20 mm V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF Stopfen und einer lavendelfarbenen Flip-off-Kappe aus Aluminium verschlossen ist.

Für 20 ml:

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist in einer röhrenförmigen 20 ml Durchstechflasche aus geformtem Klarglas Typ 1 (beschichtet) abgefüllt, die mit einem 20 mm V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF Stopfen und einer lavendelfarbenen Flip-off-Kappe aus Aluminium verschlossen ist.

Für 40 ml:

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist in einer röhrenförmigen 50 ml Durchstechflasche aus geformtem Klarglas Typ 1 (beschichtet) abgefüllt, die mit einem 20 mm V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF Stopfen und einer lavendelfarbenen Flip-off-Kappe aus Aluminium verschlossen ist.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche pro Karton

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wie bei anderen potenziell toxischen Präparaten, müssen Handhabung und Zubereitung von Oxaliplatin-Lösungen mit Vorsicht erfolgen.

Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Die Handhabung dieser zytotoxischen Substanz durch medizinisches Fachpersonal erfordert jegliche Vorsichtsmaßnahmen, um den Schutz der handhabenden Person und ihrer Umgebung zu gewährleisten.

Die Zubereitung von Injektionslösungen zytotoxischer Substanzen muss von speziell ausgebildetem Personal mit Kenntnis des verwendeten Arzneimittels ausgeführt werden und unter Bedingungen erfolgen, die die Integrität des Arzneimittels, den Schutz der Umwelt und vor allem den Schutz des damit umgehenden Personals gewährleisten, und sie hat in Übereinstimmung mit den Verfahrensvorschriften der Einrichtung zu erfolgen. Dies erfordert einen ausschließlich für diesen Zweck vorgesehenen Zubereitungsbereich. Es ist verboten, in diesem Bereich zu rauchen, zu essen oder zu trinken.

Das Personal muss mit geeigneten Arbeitsmaterialien ausgerüstet sein, insbesondere langärmelige Kittel, Schutzmasken, Kopfbedeckungen, Schutzbrillen, sterilen Einmalhandschuhen, Schutzabdeckungen für den Arbeitsplatz sowie Behältern und Sammelsäcken für Abfallmaterialien.

Exkremate und Erbrochenes müssen mit Vorsicht behandelt werden.

Schwangere müssen vor dem Umgang mit zytotoxischen Substanzen gewarnt werden.

Alle zerbrochenen Behältnisse müssen mit denselben Vorsichtsmaßnahmen behandelt und als kontaminierter Abfall betrachtet werden. Kontaminierter Abfall sollte in entsprechend gekennzeichneten festen Behältnissen verbrannt werden. Siehe unter Abschnitt „Beseitigung“.

Falls Oxaliplatin Accord Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in Kontakt mit der Haut gelangt, muss es sofort gründlich mit Wasser abgewaschen werden.

Falls Oxaliplatin Accord Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in Kontakt mit den Schleimhäuten gelangt, muss es sofort gründlich mit Wasser abgewaschen werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- KEIN aluminiumhaltiges Injektionsmaterial verwenden.
- NICHT unverdünnt verabreichen.
- Nur 5%ige Glucose-Infusionslösung (50 mg/ml) als Verdünnungsmittel verwenden.
- NICHT mit Natriumchlorid oder chloridhaltigen Lösungen verdünnen.
- NICHT mit anderen Arzneimitteln im selben Infusionsbeutel mischen oder gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung verabreichen.
- NICHT mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen, insbesondere 5-Fluorouracil, Folinisäure-Zubereitungen, die Trometamol als sonstigen Bestandteil enthalten, sowie Trometamolsalzen anderer Wirkstoffe mischen. Alkalische Arzneimittel oder Lösungen beeinträchtigen die Stabilität von Oxaliplatin.

Anweisung für die Anwendung mit Folinisäure (als Calciumfolinat oder Dinatriumfolinat)

Oxaliplatin 85 mg/m² als intravenöse Infusion in 250 bis 500 ml 5%iger Glucoselösung wird gleichzeitig mit Folinisäure als intravenöse Infusion in einer 5%igen Glucoselösung über 2 bis 6 Stunden, unter Verwendung eines Y-Schlauchs unmittelbar vor der Infusionsstelle eingesetzt, verabreicht. Diese beiden Arzneimittel dürfen nicht im gleichen Infusionsbeutel kombiniert werden. Die Folinisäure darf kein Trometamol als sonstigen Bestandteil enthalten und darf nur unter Verwendung von isotoni-scher 5%iger Glucoselösung und nie mit alkalischen Lösungen oder Natriumchlorid oder chloridhaltigen Lösungen verdünnt werden.

Anweisung für die Anwendung mit 5-Fluorouracil

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

Nach der Applikation von Oxaliplatin wird der Infusionsschlauch durchgespült und danach 5-Fluorouracil verabreicht.

Zusätzliche Information bezüglich Arzneimittel in Kombination mit Oxaliplatin ist der entsprechenden Fachinformation des Herstellers zu entnehmen.

Verdünnung zur intravenösen Infusion

Die benötigte Menge Konzentrat aus der(n) Durchstechflasche(n) entnehmen und mit 250 bis 500 ml einer 5%igen Glucoselösung verdünnen, um eine Oxaliplatin-Konzentration zwischen 0,2 mg/ml und 2 mg/ml zu ergeben. Hierbei handelt es sich um den Konzentrationsbereich, der für die physikalisch-chemische Stabilität von Oxaliplatin nachgewiesen wurde.

Verabreichung ist als intravenöse Infusion.

Nach Verdünnung in einer 5%igen Glucoselösung (50 mg/ml), wurde die chemische und physikalische Anbruchstabilität für 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte diese Infusionslösung sofort verwendet werden. Bei nicht sofortiger Verwendung sind Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung vor Gebrauch die Verantwortung des Anwenders. Normalerweise dürfen 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschritten werden, es sei denn, die Verdünnung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Die Lösung ist vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare und praktisch partikelfreie Lösungen verwenden.

Das Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verbrauchte Infusionslösung ist zu verworfen (siehe unter Abschnitt „Beseitigung“).

NIEMALS mit Natriumchlorid-Lösung oder chloridhaltigen Lösungen verdünnen.

Die Kompatibilität von Oxaliplatin-Infusionslösung wurde mit allgemein üblichen Infusionssets aus PVC getestet.

Infusion

Zur Verabreichung von Oxaliplatin ist keine vorherige Hydratation erforderlich.

Oxaliplatin, in 250 bis 500 ml einer 5%igen Glucoselösung verdünnt, um eine Konzentration von mindestens 0,2 mg/ml zu erhalten, muss entweder über eine periphere Vene oder einen zentralvenösen Zugang über 2 bis 6 Stunden infundiert werden. Wenn Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil verabreicht wird, muss die Oxaliplatin-Infusion vor der Applikation von 5-Fluorouracil erfolgen.

Beseitigung

Reste des Arzneimittels sowie sämtliche Materialien, die bei der Verdünnung und Verabreichung verwendet wurden, müssen entsprechend den von der Einrichtung aufgestellten Standardverfahren für zytotoxische Substanzen unter Beachtung der gesetzlichen Vorschriften für die Entsorgung von Sondermüll vernichtet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

76427.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28. März 2011

10. STAND DER INFORMATION

01/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.