

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

medoxa® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 5 mg Oxaliplatin.

10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 50 mg Oxaliplatin.
20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 100 mg Oxaliplatin.
40 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 200 mg Oxaliplatin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Klare, farblose Flüssigkeit, ohne sichtbare Partikel.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

medoxa in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folsäure (FA) angewendet

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
NUR FÜR ERWACHSENE

Die empfohlene Dosierung für Oxaliplatin in der adjuvanten Therapie beträgt 85 mg/m² Körperoberfläche (BA) intravenös alle 2 Wochen über 12 Zyklen (6 Monate).

Die empfohlene Dosierung für Oxaliplatin zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms beträgt 85 mg/m² Körperoberfläche (BA) intravenös alle 2 Wochen bis zum Fortschreiten der Krankheit oder unakzeptabler Toxizität.

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

Oxaliplatin muss immer vor Fluorpyrimidinen, d. h. 5-Fluorouracil (5-FU), gegeben werden.

Oxaliplatin wird als 2- bis 6-stündige intravenöse Infusion in 250 ml bis 500 ml einer 5%igen Glucoselösung verabreicht, um eine Konzentration zwischen 0,2 mg/ml bis 0,7 mg/ml zu geben; 0,7 mg/ml ist die höchste Konzentration, die in der klinischen Praxis für eine Oxaliplatin-Dosierung von 85 mg/m² eingesetzt wird.

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

Bolusgabe mit kontinuierlicher Infusion angewandt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

In einer Phase-I-Studie, an der Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Leberfunktionsstörung teilnahmen, schienen Häufigkeit und Schwere hepatobiliärer Störungen abhängig von der Progredienz der Erkrankung und vom Vorliegen auffälliger Leberfunktionstests zu Beginn der Therapie zu sein. In der weiteren klinischen Entwicklung wurde keine besondere Dosisanpassung für Patienten mit anomalen Leberfunktionstests vorgenommen

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Indikation für die Anwendung von medoxa bei Kindern und Jugendlichen. Die Wirksamkeit von Oxaliplatin als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit soliden Tumoren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Oxaliplatin wird als intravenöse Infusion verabreicht.

Die Verabreichung von Oxaliplatin erfordert keine Hyperhydratation.

Oxaliplatin, verdünnt in 250 ml bis 500 ml einer 5%igen Glucoselösung, um eine Konzentration von nicht weniger als 0,2 mg/ml zu erhalten, muss entweder 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 erfolgen.

Im Fall einer Extravasation muss die Infusion sofort abgebrochen werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Oxaliplatin muss vor dem Gebrauch verdünnt werden. Für die Verdünnung des Konzentrats zur Herstellung der Infusionslösung ist nur 5%ige Glucoselösung zu verwenden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Stillzeit.
- In Patienten, die vor Beginn der ersten Anwendung eine Myelosuppression aufweisen, belegt durch eine Neutrophilen-

zahl < 2 × 10⁹/l und/oder Thrombozytenzahl < 100 × 10⁹/l.

- In Patienten, die vor Beginn der ersten Anwendung eine periphere sensorische Neuropathie mit Funktionseinschränkung aufweisen.
- Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 5.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Oxaliplatin sollte nur in medizinischen Einrichtungen, die auf die Durchführung von zytotoxischer Chemotherapie spezialisiert sind, und unter der Aufsicht eines qualifizierten Onkologen eingesetzt 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 einzuleiten. Eine erneute Verabreichung von Oxaliplatin ist bei solchen Patienten kontraindiziert. Mit allen Platinverbindungen wurden manchmal tödliche Kreuzreaktionen berichtet.

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

Neurologische Symptome

Die neurologische Toxizität von Oxaliplatin ist sorgfältig zu überwachen, vor allem wenn es in Kombination mit anderen Arzneimitteln mit spezifischer neurologischer Toxizität verabreicht wird. Eine neurologische Untersuchung sollte vor jeder Verabreichung durchgeführt und in regelmäßigen Abständen wiederholt werden.

Bei Patienten, die während oder in den ersten Stunden nach der 2-stündigen Infusion akute laryngopharyngeale Dysästhesien entwickeln (siehe Abschnitt 4.8), muss die nächste Infusion über eine Dauer von 6 Stunden erfolgen.

Periphere Neuropathie

Treten neurologische Symptome auf (Parästhesie, Dysästhesie), ist die Oxaliplatin-Dosis in Abhängigkeit von Dauer und Intensität der Beschwerden wie folgt anzupassen:

- Wenn die Symptome länger als 7 Tage andauern und für den Patienten belastend sind, muss die Oxaliplatin-Dosierung bei der nächsten Anwendung von 85 mg/m² auf 65 mg/m² (metastasierende Erkrankung) oder 75 mg/m² (adjuvante Therapie) herabgesetzt werden.
- Wenn Parästhesien **ohne** Funktionseinschränkungen bis zum nachfolgenden Behandlungszyklus fortbestehen, muss die Oxaliplatin-Dosierung bei der nächsten Anwendung von 85 mg/m² auf 65 mg/m² (metastasierende Erkran-

kung) oder 75 mg/m² (adjuvante Therapie) herabgesetzt werden.

- Wenn Parästhesien mit Funktionseinschränkung bis zum nachfolgenden Behandlungszyklus andauern, ist die Behandlung mit Oxaliplatin zu unterbrechen.
- Bei Besserung der Beschwerden nach Unterbrechung der Oxaliplatin-Behandlung kann eine Wiederaufnahme der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass anhaltende Symptome einer peripher sensorischen Neuropathie nach dem Ende der Behandlung weiter bestehen können. Lokal begrenzte, mäßige Parästhesien oder Parästhesien, die die funktionellen Aktivitäten beeinträchtigen könnten, können bis zu 3 Jahre nach Ende der adjuvanten Therapie fortbestehen.

Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Bei Patienten, die Oxaliplatin in einer Kombinationschemotherapie erhielten, wurden Fälle von reversiblen posteriorem Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS, auch bekannt als PRES, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom) berichtet. RPLS ist eine seltene, reversible, schnell fortschreitende neurologische Erkrankung, die Krampfanfälle, Hypertonie, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit und andere visuelle und neurologische Störungen umfassen kann (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnose des RPLS basiert auf Bestätigung durch Bildgebung des Gehirns, vorzugsweise MRT (Magnetresonanztomographie).

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, 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).

Dehydratation, paralytischer Ileus, Darmobstruktion, Hypokaliämie, metabolische Azidose und Nierenfunktionsstörungen können durch schweren Durchfall und Erbrechen 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 von Hämatoxizität (Neutrophilenzahl < 1,5 × 10⁹/l oder Thrombozytenzahl < 50 × 10⁹/l) muss der nächste Behandlungszyklus aufgeschoben werden bis sich die Blutwerte ausreichend erholt haben. Eine große Blutbilduntersuchung mit Differenzialblutbild der weißen Blutkörperchen muss vor Beginn der Therapie und vor jedem nachfolgenden Zyklus durchgeführt 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, sollte Oxaliplatin abgesetzt werden.

Die Patienten müssen adäquat über die Risiken von Durchfall/Erbrechen, Mukositis/Stomatitis und Neutropenie nach Verabreichung von Oxaliplatin/5-Fluorouracil aufgeklärt werden, um sich unverzüglich mit ihrem behandelnden Arzt zur Einleitung geeigneter Maßnahmen in Verbindung setzen zu können.

Wenn eine Mukositis/Stomatitis mit oder ohne Neutropenie auftritt, ist die nächste Behandlung so lange aufzuschieben, bis die Mukositis/Stomatitis höchstens Grad 1 und/oder die Neutrophilenzahl ≥ 1,5 × 10⁹/l beträgt.

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

Bei Auftreten von Diarrhö Grad 4 (WHO), Neutropenie Grad 3–4 (Neutrophilenzahl < 1,0 × 10⁹/l), einer febrilen Neutropenie (Fieber unbekanntes Ursprungs ohne klinisch oder mikrobiologisch dokumentierte Infektion mit einer absoluten Neutrophilenzahl < 1,0 × 10⁹/l, einer einmaligen Temperatur von > 38,3 °C oder einer anhaltenden Temperatur von > 38 °C für mehr als eine Stunde) oder einer Thrombopenie Grad 3–4 (Thrombozytenzahl < 50 × 10⁹/l) muss die Oxaliplatin-Dosis von 85 mg/m² auf 65 mg/m² (metastasierende Erkrankung) oder 75 mg/m² (adjuvante Therapie) neben einer etwaigen Dosisreduktion von 5-Fluorouracil herabgesetzt werden.

Pulmonal

In Fällen von nicht erklärten Atembeschwerden wie trockenem Husten, Dyspnoe, Rasseln oder radiologisch nachgewiesenen Lungeninfiltraten, muss die Verabreichung von Oxaliplatin unterbrochen werden, bis durch weitere Lungenuntersuchungen eine interstitielle Lungenerkrankung ausgeschlossen ist (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).

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).

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).

Hepatisch

Bei abnormen Testergebnissen der Leberfunktion oder portaler Hypertonie, die offenkundig nicht durch Lebermetastasen verursacht ist, müssen die sehr selten auftretenden Fälle der arzneimittelinduzierten vaskulären hepatischen Störung in Betracht gezogen werden.

Schwangerschaft

Zur Anwendung während der Schwangerschaft siehe Abschnitt 4.6.

Fertilität

Während präklinischer Studien mit Oxaliplatin wurden genotoxische Effekte beobachtet. Daher wird Männern, die mit Oxaliplatin behandelt werden, empfohlen, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen und sich über eine der Therapie vorhergehende Spermienkonservierung beraten zu lassen, da Oxaliplatin zu irreversibler Infertilität führen kann.

Frauen sollten während der Behandlung mit Oxaliplatin eine Schwangerschaft vermeiden und müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

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

Immunsupprimierende Wirkung/Erhöhte Infektionsanfälligkeit

Die Verabreichung von Lebendvakzinen (auch abgeschwächten) kann bei Patienten, die durch Chemotherapeutika immun-

geschwächt sind, zu schweren oder tödlichen Infektionen führen. Eine Impfung mit einem Lebendimpfstoff ist bei Patienten, die mit Oxaliplatin behandelt werden, zu vermeiden. Totimpfstoffe und inaktivierte Impfstoffe dürfen angewendet werden, jedoch kann das Ansprechen auf diese Impfstoffe vermindert sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Patienten, die 85 mg/m² Oxaliplatin als Einzeldosis unmittelbar vor der Verabreichung von 5-Fluorouracil erhalten haben, wurden keine Änderungen der 5-Fluorouracil-Expositionsspiegel beobachtet. *In vitro* wurde keine wesentliche Verdrängung von Oxaliplatin aus der Plasmaproteinbindung beobachtet, wenn gleichzeitig eine der nachfolgend aufgeführten Substanzen 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).

Impfungen mit Lebendimpfstoffen (auch abgeschwächten) sind bei Patienten, die mit Oxaliplatin behandelt werden, zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Oxaliplatin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Folglich wird die Anwendung von medoxa während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Die Anwendung von Oxaliplatin sollte nur nach geeigneter Aufklärung der Patientin über das Risiko für den Fötus und mit ihrer Einwilligung in Betracht gezogen werden.

Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 4 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Männer müssen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Oxaliplatin/Metabolite in die Muttermilch übergehen. medoxa ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Oxaliplatin kann Infertilität verursachen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Es wurden keine Studien bezüglich der Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch resultiert die Behandlung mit Oxaliplatin in einem erhöhten Risiko von Schwindel, Übelkeit und Erbrechen sowie anderer neurologischer Symptome, die Einfluss auf den Gang und die Balance haben und die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen geringfügig bis mäßig beeinflussen können.

Sehstörungen, insbesondere ein vorübergehender Sehverlust (der nach Therapieunterbrechung reversibel ist), können die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Die Patienten sind daher vor diesem möglichen Risiko in Bezug auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen zu warnen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen von Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA) waren gastrointestinal (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Mukositis), hämatologisch (Neutropenie, Thrombopenie) und neurologisch (akute und dosisabhängige kumulative peripher-sensorische Neuropathie).

Insgesamt waren diese Nebenwirkungen häufiger und schwerer ausgeprägt bei der Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/FA als bei alleiniger Gabe von 5-FU/FA.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in der Tabelle 1 auf Seite 4 aufgeführten Daten zur Häufigkeit der Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms und zur adjuvanten

Therapie (unter Teilnahme von 416 bzw. 1.108 Patienten im Behandlungsarm Oxaliplatin + 5-FU/FA) sowie aus Erfahrungen nach Markteinführung.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$) häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Weitere Einzelheiten sind in Anschluss an die Tabelle angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
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

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit

Septischer Schock, einschließlich tödlicher Fälle.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Inzidenz bezogen auf Patienten (%), nach Schweregrad

Siehe Tabelle 2 auf Seite 5

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

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

Erfahrungen nach Markteinführung mit nicht bekannter Häufigkeit

Hämolytisch-urämisches Syndrom, autoimmunbedingte Panzytopenie, Panzytopenie, sekundäre Leukämie.

Erkrankungen des Immunsystems

Inzidenz von allergischen Reaktionen bezogen auf Patienten (%), nach Schweregrad

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5

Erkrankungen des Nervensystems

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

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

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

In der Mehrzahl der Fälle bessern sich die neurologischen Symptome oder verschwinden komplett nach Therapieabbruch. Sechs Monate nach Beendigung der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms hatten 87 % der Patienten keine oder leichte Symptome. In der Nachbeobachtungszeit bis zu 3 Jahren hatten ca. 3 % der Patienten entweder anhaltende lokale Parästhesien von mäßiger Intensität (2,3 %) oder Parästhesien mit funktioneller Beeinträchtigung (0,5 %).

Tabelle 1

MedDRA-Organsystemklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
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		– Immunallergische Thrombozytopenie – Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems*	– Allergie/allergische Reaktion ⁺⁺			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	– Anorexie – Hyperglykämie – Hypokaliämie – Hypernatriämie	– Dehydratation – Hypokalzämie	– Metabolische Azidose	
Psychiatrische Erkrankungen		– Depression – Schlaflosigkeit	– Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems*	– Periphere sensorische Neuropathie – Sensorische Störungen – Geschmacksstörung – Kopfschmerzen.	– Schwindel – Motorische Neuritis – Meningismus		– Dysarthrie – Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS oder PRES)**
Augenerkrankungen		– Konjunktivitis – Sehstörung		– Transiente Sehkraftverschlechterung – Gesichtsfeld-einschränkungen – Optikusneuritis – Transienter Sehverlust, nach Behandlungsabbruch reversibel
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			– Ototoxizität	– Taubheit
Gefäßerkrankungen		– Hämorrhagie – Flush – Tiefe Venenthrombose – Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	– Dyspnoe – Husten – Epistaxis	– Schluckauf – Lungenembolie		– Interstitielle Lungenerkrankung, manchmal tödlich – Pulmonale Fibrose**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*	– Übelkeit – Diarrhö – Erbrechen – Stomatitis/Mukositis – Bauchschmerzen – Obstipation	– Dyspepsie – Gastroösophagealer Reflux – Gastrointestinale Blutung – Rektale Blutung	– Ileus – Darmobstruktion	– Colitis einschließlich Clostridium difficile – Diarrhö – Pankreatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	– Hauterkrankungen – Alopezie	– Exfoliation (z. B. Hand- und Fuß-Syndrom) – Erythematöser Hautausschlag – Hautausschlag – Hyperhidrose – Nagelveränderungen		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	– Rückenschmerzen	– Arthralgie – Knochenschmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		– Hämaturie – Dysurie – Anormale Miktionshäufigkeit		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	– Müdigkeit – Fieber ⁺⁺⁺ – Asthenie – Schmerzen – Reaktion an der Injektionsstelle ⁺⁺⁺⁺			

Fortsetzung Tabelle 1

Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> - Leberenzymanstieg - Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut - Bilirubinanstieg im Blut - Anstieg der Laktatdehydrogenase im Blut - Gewichtszunahme (adjuvante Behandlung) 	<ul style="list-style-type: none"> - Kreatinin-Anstieg im Blut - Gewichtsabnahme (metastasierende Erkrankung) 		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		- Sturz		

* Siehe ausführlich im nachfolgenden Abschnitt

** Siehe Abschnitt 4.4.

+ Häufig neutropenische Sepsis, einschließlich tödlicher Fälle.

++ Sehr häufig Allergien/allergische Reaktionen, hauptsächlich während der Infusion, manchmal tödlich. Häufig allergische Reaktionen wie Hautausschlag (besonders Urtikaria), Konjunktivitis und Rhinitis. Häufig anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen einschließlich Bronchospasmus, Empfindung von Brustschmerzen, Angioödem, Hypotonie und anaphylaktischer Schock. Stunden oder sogar Tage nach der Infusion wurde unter Oxaliplatin zudem über eine verzögerte Hypersensitivität berichtet.

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

++++ Über Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich lokaler Schmerzen, Rötung, Schwellung und Thrombose wurde berichtet. Extravasation kann zu lokalen Schmerzen und schwerer Entzündung mit Komplikationen wie Nekrose führen, insbesondere wenn Oxaliplatin über eine periphere Vene infundiert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Über akute neurosensorische Erscheinungen wurde berichtet (siehe Abschnitt 5.3). Sie beginnen innerhalb von Stunden nach der Anwendung und treten oft im Zusammenhang mit Kälteexposition auf. Sie treten gewöhnlich als vorübergehende Parästhesie, Dysästhesie und Hypoästhesie in Erscheinung. Zu einem akuten laryngopharyngealen Dysästhesie-Syndrom kommt es in 1–2 % aller Fälle. Diese Erscheinung ist durch subjektives Empfinden von Dysphagie oder Dyspnoe/einem Erstickungsgefühl ohne jegliche Evidenz objektiver Atemnot (keine Zyanose oder Hypoxie) oder von Laryngospasmus oder Bronchospasmus (kein Stridor oder Keuchen) gekennzeichnet.

Obwohl Antihistaminika und Bronchodilatoren in diesen Fällen verabreicht wurden, ist die Symptomatik auch ohne Behandlung schnell reversibel. Eine Verlängerung der Infusionsdauer trägt zur Verringerung der Inzidenz dieser Nebenwirkung bei (siehe Abschnitt 4.4). Gelegentlich wurden auch andere Symptome wie Kieferspasmus, Muskelkrämpfe oder Muskelkontraktionen, unwillkürliche Muskelzuckungen oder Myoklonus, Koordinationsstörungen, Gangstörungen, Ataxie oder Gleichgewichtsstörungen, Engegefühl im Rachen oder in der Brust, Druckgefühl, Unbehagen oder Schmerzen beobachtet. Zusätzlich können Funktionsstörungen des N. cranialis entstehen, oder auch als selbstständiges Ereignis in Erscheinung treten wie Ptose, Diplopie, Aphonie/Dysphonie/Heiserkeit, manchmal als Stimmbandlähmung beschrieben, Missempfindungen der Zunge oder Dysarthrie, zuweilen beschrieben als Aphasie, Trigeminusneuralgie/Gesichtsschmerzen/Augenschmerzen, verminderte Sehschärfe und Gesichtsfelddefekte.

Andere neurologische Symptome wie Dysarthrie, Verlust der tiefen Sehnenreflexe und das Auftreten des Lhermitte-Zeichens sind unter der Oxaliplatin-Therapie berichtet worden. Einzelne Fälle von Sehnervenentzündung wurden berichtet.

Erfahrungen nach Markteinführung mit nicht bekannter Häufigkeit

Konvulsion, ischämische und hämorrhagische zerebrovaskuläre Erkrankungen.

Herzkrankungen

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 Koronararterienspasmus und Angina pectoris, bei Patienten, die mit Oxa-

liplatin in Kombination mit 5-FU und Bevacizumab behandelt werden.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit

Laryngospasmus, Pneumonie und Bronchopneumonie, einschließlich tödlicher Fälle.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Inzidenz bezogen auf Patienten (%), nach Schweregrad

Siehe Tabelle 4

Tabelle 2

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

Tabelle 3

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

Tabelle 4

Oxaliplatin und 5-FU/FA 85 mg/m ² alle 2 Wochen	Metastasierende Erkrankung			Adjuvante Therapie		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Übelkeit	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Diarrhö	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Erbrechen	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mukositis/Stomatitis	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

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

Dehydratation, paralytischer Ileus, Darmobstruktion, Hypokaliämie, metabolische Azidose und Nierenfunktionsstörungen können durch schweren Durchfall/Erbrechen hervorgerufen werden, insbesondere wenn Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil (5-FU) 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). Ösophagitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten (< 1/10.000)

Lebersinusobstruktionssyndrom, auch bekannt als Lebervenenverschlussyndrom, oder pathologische Erscheinungen mit Bezug zu solchen Leberfunktionsstörungen einschließlich Peliosis hepatis, noduläre regenerative Hyperplasie, perisinusoidale Fibrose. Diese können sich klinisch als portale Hypertonie und/oder erhöhte Transaminasen manifestieren.

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit

Fokale noduläre Hyperplasie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Erfahrungen nach Markteinführung mit nicht bekannter Häufigkeit
Hypersensitivitätsvaskulitis.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit

Rhabdomyolyse, einschließlich tödlicher Fälle (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten (< 1/10.000)

Akute Nierentubulusnekrose, akute interstielle Nephritis und akutes Nierenversagen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Ein Antidot gegen Oxaliplatin ist nicht bekannt. Im Falle einer Überdosierung muss mit der Verstärkung der Nebenwirkungen gerechnet werden. Die Überwachung der hämatologischen Parameter und eine symptomatische Therapie sind einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, Platin-Verbindungen, ATC-Code: L01XA 03

Wirkmechanismus

Oxaliplatin ist eine antineoplastische Substanz und gehört zu einer neuen Klasse von Platin-basierten Verbindungen, bei denen das Platinatom mit 1,2-Diaminocyclohexan („DACH“) und einer Oxalatgruppe einen Komplex bildet.

Oxaliplatin ist ein reines Enantiomer, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexan-1,2-diamin-kN, kN'] [ethanedioato(2-)-kO¹, kO²] platin.

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

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

Aus Studien zum Wirkmechanismus von Oxaliplatin, obwohl dieser noch nicht restlos geklärt ist, geht hervor, dass Aquo-Derivate, die im Rahmen der Biotransformation von Oxaliplatin entstehen, mit der DNA interagieren und Intra- und Interstrang-Quervernetzungen bilden, die eine Störung der DNA-Synthese bewirken, was zu zytotoxischen und antitumoralen Wirkungen führt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

- In einer 2-armigen Phase-III-Vergleichsstudie zur First-Line-Therapie (EFC2962) wurden 420 Patienten randomisiert der Behandlung mit 5-FU/FA-Monotherapie (LV5FU2, N = 210) oder der Kombinationstherapie mit Oxaliplatin und 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 210) zugeteilt.
- In einer 3-armigen Phase-III-Vergleichsstudie EFC4584 wurden 821 vorbehandelte Patienten, die refraktär gegen die Kombination von Irinotecan (CPT-11) + 5-FU/FA waren, randomisiert einer Behandlung mit 5-FU/FA-Monotherapie (LV5FU2, N = 275), mit Oxaliplatin-Monotherapie (N = 275) oder mit einer Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 271) zugewiesen.
- In der nicht kontrollierten Phase-II-Studie EFC2964 wurden Patienten aufgenommen, die refraktär gegen eine Monotherapie mit 5-FU/FA waren, und mit der Kombination von Oxaliplatin und 5-FU/FA behandelt (FOLFOX4, N = 57).

Die beiden randomisierten klinischen Studien, EFC2962 für die First-Line-Therapie und EFC4584 für vorbehandelte Patienten, zeigten signifikant höhere Ansprechraten und eine längere progressionsfreie Überlebensdauer (PFS) bzw. Zeitdauer bis zur Progression (TTP) als unter Monotherapie mit 5-FU/FA.

In der Studie EFC4584 mit refraktären vorbehandelten Patienten wurde keine statistische Signifikanz hinsichtlich des Unterschiedes im medianen Gesamtüberleben (OS) zwischen der Kombination mit Oxaliplatin und 5-FU/FA allein erreicht.

Siehe Tabelle 5, 6 und 7 auf Seite 7

Von den vorbehandelten Patienten (EFC4584), die zu Beginn der Studie Krankheitssymptome zeigten, erreichte ein höherer Prozentsatz eine signifikante Besserung der Symptome unter Kombinationstherapie mit Oxaliplatin und 5-FU/FA als unter FU/FA-Monotherapie (27,7 % gegenüber 14,6%; p = 0,0033).

Bei den nicht vorbehandelten Patienten (EFC2962) waren die Lebensqualitätsdimensionen zwischen den beiden Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Allerdings waren die Lebensqualitäts-Scores für den allgemeinen Gesundheitszustand und die Schmerzen allgemein besser im Kontrollarm. Die Scores für Übelkeit und Erbrechen waren dagegen schlechter im Oxaliplatin-Arm. In der Phase-III-Vergleichsstudie MOSAIC (EFC3313) wurde die adjuvante Therapie bei Patienten mit Kolonkarzinom nach vollständiger Resektion des Primärtumors untersucht. 2246 Patienten (899 mit Stadium-II-/Dukes-B2-Tumoren und 1347 mit Stadium-III-/Dukes-C-Tumoren) wurden randomisiert der Behandlung mit 5-FU/FA-Monotherapie (LV5FU2, N = 1123 (B2/C = 448/675) oder der Kombination aus Oxaliplatin und 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 1123 (B2/C) = 451/672) zugewiesen.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 7

Die Studie zeigte einen insgesamt signifikanten Vorteil bezüglich des krankheitsfreien 3-Jahres-Überlebens für die Kombinationstherapie mit Oxaliplatin und 5-FU/FA (FOLFOX4) gegenüber der Monotherapie mit 5-FU/FA (LV5FU2).

Siehe Tabelle 9 auf Seite 7

Gesamtüberleben (ITT-Analyse)

Zum Zeitpunkt der Analyse des krankheitsfreien 3-Jahres-Überlebens als primärer Endpunkt der MOSAIC-Studie lebten noch 85,1 % der Patienten im FOLFOX4-Arm gegenüber 83,8 % der Patienten im LV5FU2-Arm. Übertragen auf eine Gesamtreduktion des Mortalitätsrisikos von 10 % wurde für FOLFOX4 keine Signifikanz erreicht (Hazard-Ratio = 0,90). Die Daten waren 92,2 % gegenüber 92,4 % in der Subpopulation des Stadiums II (Dukes B2; Hazard-Ratio = 1,01) und 80,4 % gegenüber 78,1 % der Subpopulation des Stadiums III (Dukes C; Hazard-Ratio = 0,87) für FOLFOX4 bzw. LV5FU2.

Kinder und Jugendliche

Eine Monotherapie mit Oxaliplatin wurde bei Kindern und Jugendlichen in zwei Phase-I-Studien (69 Patienten) und zwei Phase-II-Studien (166 Patienten) untersucht. Insgesamt wurden 235 Kinder und Jugendliche (7 Monate bis 22 Jahre) mit soliden Tumoren behandelt. Die Wirksamkeit einer Oxaliplatin-Monotherapie in dieser pädiatrischen Patientengruppe konnte nicht bestätigt werden. Die Aufnahme weiterer Patien-

Tabelle 5 Ansprechrate unter FOLFOX4 gegenüber LV5FU2

Ansprechrate, % (95 %-KI) ITT-Analyse mit unabhängiger radiologischer Untersuchung	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin Monotherapie
First-Line-Therapie EFC2962 Response-Bewertung alle 8 Wochen	22 (16–27)	49 (42–56)	NZ*
	P-Wert = 0,0001		
Vorbehandelte Patienten EFC4584 (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/FA) Response-Bewertung 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/FA) Response-Bewertung alle 12 Wochen	NZ*	23 (13–36)	NZ*

* NZ: Nicht zutreffend

Tabelle 6 Mediane progressionsfreie Überlebensdauer (PFS)/mediane Zeitdauer bis zur Progression (TTP) FOLFOX4 gegenüber LV5FU2

Mediane PFS/TTP, Monate (95 %-KI) ITT-Analyse mit unabhängiger radiologischer Untersuchung	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin Monotherapie
First-Line-Therapie EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5–6,5)	8,2 (7,2–8,8)	NZ*
	Log-Rank P-Wert = 0,0003		
Vorbehandelte Patienten EFC4584 (TTP) (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8–2,9)	5,3 (4,7–6,1)	2,1 (1,6–2,7)
	Log-Rank P-Wert < 0,0001		
Vorbehandelte Patienten EFC2964 (refraktär gegen 5-FU/FA)	NZ*	5,1 (3,1–5,7)	NZ*

* NZ: Nicht zutreffend

Tabelle 7 Medianes Gesamtüberleben (OS) unter FOLFOX4 gegenüber LV5FU2

Medianes OS, Monate (95 %-KI) ITT-Analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin Monotherapie
First-Line-Therapie EFC2962	14,7 (13,0–18,2)	16,2 (14,7–18,2)	NZ*
	Log-Rank P-Wert = 0,12		
Vorbehandelte Patienten EFC4584 (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3–9,3)	9,9 (9,1–10,5)	8,1 (7,2–8,7)
	Log-Rank P-Wert = 0,09		
Vorbehandelte Patienten EFC2964 (refraktär gegen 5-FU/FA)	NZ*	10,8 (9,3–12,8)	NZ*

* NZ: Nicht zutreffend

Tabelle 8 Krankheitsfreies 3-Jahres-Überleben (ITT-Analyse)* des gesamten Kollektivs (EFC 3313)

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

* mediane Nachbeobachtung 44,2 Monate (alle Patienten wurden für mindestens 3 Jahre nachbeobachtet)

Tabelle 9 EFC 3313: Krankheitsfreies 3-Jahres-Überleben (ITT-Analyse)* bezogen auf das Krankheitsstadium

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

* mediane Nachbeobachtung 44,2 Monate (alle Patienten wurden für mindestens 3 Jahre nachbeobachtet)

ten in beiden Phase-II-Studien wurde wegen ausbleibender Tumor-Response beendet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Siehe Tabelle 10 auf Seite 8

Verteilung

Nach Ende einer zweistündigen Infusion werden 15 % des verabreichten Platins in der Zirkulation wieder gefunden, die restlichen 85 % werden rasch in das Gewebe verteilt oder mit dem Urin ausgeschieden. Irreversible Bindung an Erythrozyten und Plasma führt in diesen Verteilungsräumen zu Halbwertszeiten, die von der natürlichen Erythrozyten-Neubildungszeit und Serumalbumin bestimmt werden. Im Plasma-Ultrafiltrat wurde weder nach 85 mg/m² alle zwei Wochen noch nach 130 mg/m² alle drei Wochen eine Kumulation von Platin beobachtet. Ein Steady-State war in diesem Verteilungsraum im 1. Zyklus erreicht. Die inter- und intra-individuelle Streuung ist in der Regel gering.

Biotransformation

Die Biotransformation *in vitro* vermutlich durch nicht-enzymatische Abbauprozesse statt. Es gibt keine Hinweise auf eine Beteiligung des Zytochrom-P450-Systems am Stoffwechsel des Diaminocyclohexan (DACH)-Rings. Oxaliplatin wird im Patienten umfassend biotransformiert, so dass am Ende einer 2-stündigen Infusion keine Ausgangssubstanz mehr in unveränderter Form im Plasma der Patienten nachweisbar ist. Mehrere zytotoxische Biotransformationsprodukte, wie die Monochlor-, Dichlor- und Diaquo-DACH-Platinkomplexe, wurden im systemischen Kreislauf gefunden; zu späteren Zeitpunkten auch einige inaktive Konjugate.

Platin wird überwiegend im Urin ausgeschieden und die Clearance erfolgt im Wesentlichen innerhalb von 48 Stunden nach Verabreichung. Am fünften Tag konnten etwa 54 % der Gesamtdosis im Urin und < 3 % im Stuhl wiedergefunden werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Der Effekt von Nierenfunktionsstörung auf die Verteilung von Oxaliplatin wurde bei Patienten mit unterschiedlich beeinträchtigter Nierenfunktion untersucht. Oxaliplatin wurde mit einer Dosis von 85 mg/m² bei der Kontrollgruppe mit normaler Nierenfunktion (CLCr > 80 ml/min, n = 12) sowie bei Patienten mit leichter (CLCr = 50 bis 80 ml/min, n = 13) und mäßiger (CLCr = 30 bis 49 ml/min, n = 11) Nierenfunktionsstörung verabreicht und mit einer Dosis von 65 mg/m² bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLCr < 30 ml/min, n = 5). Die mediane Exposition betrug 9, 4, 6 bzw. 3 Zyklen und PK-Daten in Zyklus 1

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

Dosis	C _{max} (µg/ml)	AUC ₀₋₄₈ (µg · h/ml)	AUC (µg · h/ml)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	t _{1/2γ} (h)	V _{ss} (l)	CL (l/h)
85 mg/m²								
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 für Zyklus 3 (85 mg/m²) oder Zyklus 5 (130 mg/m²) berechnet.

Mittelwerte von AUC, V_{ss} und CL-Werte wurden für Zyklus 1 berechnet.

C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} und CL wurden mittels Non-Kompartiment-Analyse berechnet.

t_{1/2α}, t_{1/2β} und t_{1/2γ} wurden mittels Kompartiment-Analyse berechnet (Zyklus 1–3 kombiniert).

wurden bei 11, 13, 10 bzw. 4 Patienten erfasst.

Mit zunehmender Nierenfunktionsstörung wurde ein Anstieg der Plasma-Ultrafiltrat (PUF) Platin-AUC, AUC/Dosis und eine Abnahme der gesamten und renalen CL und V_{ss} beobachtet, insbesondere in der (kleinen) Gruppe von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung: die Punktschätzung (90 %-KI) der geschätzten mittleren Verhältnisse nach Nierenstatus gegenüber normaler Nierenfunktion für AUC/Dosis war 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) bzw. 4,81 (3,49, 6,64) für Patienten mit leichtem und mäßigem bzw. schwerem Nierenversagen.

Die Ausscheidung von Oxaliplatin ist nicht signifikant mit Kreatinin-Clearance korreliert. Die Gesamt-PUF-Platin-CL betrug 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) bzw. 0,21 (0,15, 0,29) und für V_{ss} 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) bzw. 0,27 (0,20, 0,36) für Patienten mit leichtem, mäßigem bzw. schwerem Nierenversagen. Die Gesamtkörper-Clearance von PUF-Platin war daher im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um 26 % bei leichter, 57 % bei mäßiger bzw. 79 % bei schwerer Nierenfunktionsstörung reduziert.

Die renale Clearance von PUF-Platin war im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um 30 % bei leichter, 65 % bei mäßiger bzw. 84 % bei schwerer Nierenfunktionsstörung reduziert.

Mit zunehmendem Anstieg der Nierenfunktionsstörung, hauptsächlich in der Gruppe mit schwerer Beeinträchtigung, wurde ein Anstieg der Beta-Halbwertszeit von PUF-Platin beobachtet. Trotz der geringen Anzahl von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind diese Daten für Patienten mit schwerem Nierenversagen relevant und sollten bei der Verordnung von Oxaliplatin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2, 4.3 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen tierexperimentellen Studien an Mäusen, Ratten, Hunden und Affen wurden als Zielorgane nach Einzel- und Mehrfachgaben von Oxaliplatin das Knochenmark, der Gastrointestinaltrakt sowie Nieren, Hoden, Nervensystem und Herz identifiziert. Im Tierexperiment entsprechen die toxischen Wirkungen auf diese Zielorgane

denen durch andere Platin-enthaltende Substanzen und DNA-schädigende, zytotoxische Arzneimittel, wie sie zur Krebstherapie beim Menschen eingesetzt werden. Die Auswirkungen auf das Herz wurden ausschließlich bei Hunden beobachtet und schlossen elektrophysiologische Störungen mit letalem Kammerflimmern ein. Die Kardiotoxizität wird als spezifisch für den Hund erachtet, nicht nur, weil sie nur beim Hund beobachtet wurde, sondern auch weil vergleichbare Dosen, die beim Hund eine letale Kardiotoxizität hervorrufen (150 mg/m²) vom Menschen gut vertragen wurden. Präklinische Studien an sensorischen Rattenneuronen weisen darauf hin, dass die in Verbindung mit Oxaliplatin auftretenden akuten neurosensorischen Symptome auf einer Interaktion mit den spannungsabhängigen Na⁺-Kanälen beruhen.

Oxaliplatin war mutagen und klastogen in Säugetier-Testsystemen und führte zu embryofetaler Toxizität bei Ratten. Oxaliplatin wird als wahrscheinliches Karzinogen angesehen, obwohl bisher 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 Arzneimitteln im gleichen Infusionsbeutel oder in der gleichen Infusionsleitung gemischt werden. Oxaliplatin kann zusammen mit Folsäure über einen Y-Zugang verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

- NICHT mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen, speziell mit 5-Fluorouracil, Folsäure-Zubereitungen mit Trometamol als sonstigem Bestandteil und mit Trometamolsalzen anderer Wirkstoffe mischen. Alkalische Arzneimittel oder Lösungen haben einen nachteiligen Einfluss auf die Stabilität von Oxaliplatin (siehe Abschnitt 6.6).
- Oxaliplatin NICHT mit Kochsalzlösung oder anderen Lösungen verdünnen, die Chloridionen enthalten (einschließlich Calcium-, Kalium- oder Natriumchlorid).
- NICHT mit anderen Arzneimitteln im gleichen Infusionsbeutel oder in der gleichen Infusionsleitung gemischt werden (siehe

Hinweise für die gleichzeitige Verabreichung mit Folsäure in Abschnitt 6.6).

- NICHT mit aluminiumhaltigen Injektionsmaterialien verwenden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Verdünnung mit 5%iger Glucoselösung konnte die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung über 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und über 6 Stunden bei + 25 °C nachgewiesen werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusion sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zwischen 15 °C und 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Klarglas (Typ I) von 10 ml, 20 ml und 40 ml mit Gummistopfen (Chlorobutyl-Isopren-Mischung) mit Polytetrafluorethylen-Beschichtung und Kunststoffkappe mit Aluminiumversiegelung.

Packungsgrößen

Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 10 ml, 20 ml oder 40 ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wie andere potenziell toxischen Substanzen sollte auch die Oxaliplatin-Lösung mit besonderer Vorsicht zubereitet und gehandhabt werden.

Hinweise zur Handhabung

Bei der Handhabung dieser zytotoxischen Substanz durch medizinisches Fachpersonal sollten alle Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um den Schutz des Anwenders und seiner Umgebung zu gewährleisten.

Die Zubereitung von zytotoxischen Glucose 50 mg/ml (5%) Injektionslösungen darf nur von dafür ausgebildetem Personal mit Fachkenntnissen über das verwendete Arzneimittel vorgenommen werden. Sie muss im Einklang mit den klinikspezifischen Bestimmungen und in einer Weise erfolgen, dass dabei die Intaktheit des Arzneimittels, der Schutz der Umwelt und insbesondere der Schutz der Personen gewährleistet ist, die mit dem Arzneimittel umgehen. Dazu gehört, dass die Zubereitung in einem Bereich erfolgt, der ausschließlich für diesen Zweck reserviert ist und in dem Rauchen,

Essen und Trinken verboten sind. Das Personal muss mit geeigneten Arbeitsmaterialien ausgerüstet sein, insbesondere mit langärmeligen Kitteln, Schutzmasken, Kopfbedeckungen, Schutzbrillen, sterilen Einmalhandschuhen, Schutzabdeckungen für den Arbeitsplatz, Behältern und Sammelbehältnissen für Abfälle. Exkrememente und Erbrochenes müssen mit Vorsicht behandelt werden.

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

Jeder zerbrochene Behälter muss mit derselben Vorsicht behandelt und als kontaminierter Abfall betrachtet werden. Kontaminierter Abfall muss in entsprechend gekennzeichneten festen Behältnissen verbrannt werden. Siehe unten, Abschnitt „Beseitigung“.

Falls Oxaliplatin-Konzentrat oder Infusionslösung in Kontakt mit der Haut kommt, sofort gründlich mit Wasser abwaschen. Falls Oxaliplatin-Konzentrat oder Infusionslösung in Kontakt mit Schleimhäuten kommt, sofort gründlich mit Wasser abwaschen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- NICHT mit aluminiumhaltigen Injektionsmaterialien verwenden.
- NICHT unverdünnt verabreichen.
- Nur 5%ige Glucoselösung zur Infusion als Verdünnungsmittel verwenden. NICHT mit Natriumchloridlösung oder chloridhaltigen Lösungen zur Infusion verdünnen.
- NICHT mit anderen Arzneimitteln im selben Infusionsbeutel mischen oder gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung verabreichen.
- NICHT mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen, speziell mit 5-Fluorouracil, Folsäure-Zubereitungen mit Trometamol als sonstigem Bestandteil und mit Trometamolsalzen anderer Wirkstoffe mischen. Alkalische Arzneimittel oder Lösungen haben einen nachteiligen Einfluss auf die Stabilität von Oxaliplatin.

Anweisungen zur Anwendung mit Folsäure (als Calciumfolinat oder Dinatriumfolinat)

Eine intravenöse Infusion von Oxaliplatin 85 mg/m² in 250 ml bis 500 ml einer 5%igen Glucoselösung wird gleichzeitig mit Folsäure-Infusionslösung in 5%iger Glucoselösung über einen Y-Zugang, der unmittelbar am Infusionsort liegt, über 2 bis 6 Stunden infundiert. Die beiden Arzneimittel dürfen nicht im gleichen Infusionsbeutel gemischt werden. Folsäure darf kein Trometamol als sonstigen Bestandteil enthalten und darf nur mit isotonischer 5%iger Glucoselösung verdünnt werden, niemals mit alkalischen Lösungen oder Natriumchloridlösung oder chloridhaltigen Lösungen.

Anweisungen zur Anwendung mit 5-Fluorouracil

Oxaliplatin muss immer vor Fluorpyrimidinen, d.h. 5-Fluorouracil, gegeben werden.

Nach der Verabreichung von Oxaliplatin den Infusionsschlauch durchspülen und dann 5-Fluorouracil verabreichen.

Für zusätzliche Informationen zu Arzneimitteln, die mit Oxaliplatin kombiniert werden, siehe entsprechende Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

Das Arzneimittel ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt. Jedes nicht verbrauchte Konzentrat ist zu verwerfen (siehe Abschnitt „Beseitigung“).

Verdünnung vor der Infusion

Die erforderliche Menge des Konzentrats aus der/den Durchstechflasche(n) entnehmen und dann mit 250 ml bis 500 ml einer 5%igen Glucoselösung verdünnen, um eine Oxaliplatin-Konzentration zwischen 0,2 mg/ml und 0,7 mg/ml zu erhalten. Die physikochemische Stabilität von Oxaliplatin konnte für einen Konzentrationsbereich von 0,2 mg/ml bis 2 mg/ml belegt werden.

Als intravenöse Infusion verabreichen.

Nach Verdünnung mit 5%iger Glucoselösung konnte die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung über 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und über 6 Stunden bei + 25 °C nachgewiesen werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte diese zubereitete Infusion sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

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

Das Arzneimittel ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt. Jede nicht verbrauchte Infusionslösung ist zu verwerfen.

NIEMALS Natriumchlorid- oder chloridhaltige Lösungen zur Verdünnung verwenden.

Die Kompatibilität der Oxaliplatin-Infusionslösung wurde mit repräsentativen, aus PVC bestehenden, Infusionssets getestet.

Infusion

Die Verabreichung von Oxaliplatin erfordert keine Prähydratation.

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

Beseitigung

Reste des Arzneimittels sowie sämtliches Material, das bei der Verdünnung und Verabreichung verwendet wurde, müssen entsprechend der krankenhausblichen Standards für zytotoxische Stoffe in Übereinstimmung mit den derzeit geltenden Geset-

zen zur Beseitigung von Sondermüll vernichtet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac Gesellschaft für
klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 88848.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. März 2013

Datum der Verlängerung der Zulassung:
01. August 2018

10. STAND DER INFORMATION

04.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt