

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxaliplatin-Actavis 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 Durchstechflasche:

Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Oxaliplatin

20 ml Durchstechflasche:

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Oxaliplatin

40 ml Durchstechflasche:

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Oxaliplatin

Enthält 45 mg/ml Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose bis hellgelbe Lösung, ohne sichtbare Partikel und mit einem pH-Wert zwischen 4,0 - 7,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Oxaliplatin wird in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folsäure 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, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Nur für Erwachsene.

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

Die empfohlene Dosierung für Oxaliplatin bei der Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms beträgt 85 mg/m² intravenös alle 2 Wochen.

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

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

Oxaliplatin wird als intravenöse Infusion über 2 bis 6 Stunden in 250 bis

500 ml einer 5%igen (50 mg/ml) Glukoselösung verabreicht, so dass Konzentrationen zwischen 0,2 mg/ml und 0,70 mg/ml erreicht werden; 0,70 mg/ml ist die höchste Konzentration bei klinischer Anwendung einer Oxaliplatin-Dosis von 85 mg/m².

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.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen wurde Oxaliplatin nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen kann die Behandlung mit der üblichen empfohlenen Dosierung begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit leichten Nierenfunktionsstörungen braucht die Dosierung nicht angepasst zu werden.

Leberfunktionsstörungen

In einer Phase I Studie mit Patienten mit Leberfunktionsstörungen unterschiedlichen Schweregrades erschienen Häufigkeit und Schwere hepatobiliärer Störungen mit dem Fortschreiten der Erkrankung und pathologischen Leberfunktionstests vor Behandlungsbeginn in Zusammenhang zu stehen. In der klinischen Entwicklung wurden bei Patienten mit pathologischen Leberwerten keine besonderen Dosierungsanpassungen vorgenommen.

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevanten Indikation für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. Die Wirksamkeit von Oxaliplatin als Monotherapie zur Behandlung von festen Tumoren wurde bisher nicht gezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Oxaliplatin wird durch intravenöse Infusion verabreicht.

Bei der Applikation von Oxaliplatin ist keine Hyperhydratation erforderlich.

Oxaliplatin, verdünnt in 250 bis 500 ml einer 5%igen (50 mg/ml) Glukoselösung, um keine geringere Konzen-

tration als 0,2 mg/ml zu geben, muss über einen zentral- oder peripheren Zugang über 2 bis 6 Stunden infundiert werden. Die Oxaliplatin-Infusion muss immer vor der 5-Fluorouracil-Infusion gegeben werden.

Im Falle einer Extravasation ist die Infusion sofort abbrechen.

Hinweise für die Anwendung

Oxaliplatin muss vor dem Gebrauch rekonstituiert und weiterverdünnt werden. Zur Verdünnung des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung darf nur 5%ige Glukoselösung verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Oxaliplatin ist kontraindiziert bei Patienten

- mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (auch in der Vergangenheit).
- in der Stillzeit.
- die vor Beginn der ersten Anwendung einer Myelosuppression, belegt durch Neutrophilenzahlen $< 2 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozytenzahlen $< 100 \times 10^9/l$ haben.
- die vor Beginn der ersten Anwendung eine periphere sensorische Neuropathie mit Funktionseinschränkung haben.
- mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Oxaliplatin sollte auf spezialisierte onkologische Einrichtungen beschränkt bleiben und nur unter Aufsicht eines erfahrenen Onkologen erfolgen.

Nierenfunktionsstörungen

Da nicht ausreichend viele Informationen zur Sicherheit bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion vorliegen, darf die Anwendung bei dieser Patientengruppe nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden.

In diesem Fall muss die Nierenfunktion engmaschig überwacht und die Dosierung entsprechend der Toxizität angepasst werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei Patienten mit anamnestic bekannten allergischen Erscheinungen auf andere Platin-haltige Verbindungen muss eine besondere Überwachung gewährleistet werden. Bei Auftreten anaphylaktischer Erscheinungen ist die Infusion sofort abbrechen und geeignete symptomatische Maßnahmen sind einzuleiten. Eine erneute Gabe von Oxaliplatin ist bei solchen Patienten kontraindiziert. *Allergische Kreuzreaktionen, manchmal fatal, wurden bei allen Platinverbindungen berichtet.*

Oxaliplatin-Actavis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



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

Neurologische Symptome

Die neurologische Verträglichkeit von Oxaliplatin ist sorgfältig zu überwachen, vor allem wenn Oxaliplatin in Kombination mit anderen Mitteln eingesetzt wird, die eine besondere Neurotoxizität aufweisen. Eine neurologische Untersuchung ist vor jeder Verabreichung durchzuführen und danach in regelmäßigen Abständen zu wiederholen.

Bei Patienten, die während oder in den ersten Stunden nach einer zweistündigen Infusion 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 eine Anpassung der Oxaliplatin-Dosierung in Abhängigkeit von Dauer und Intensität der Beschwerden durchzuführen:

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

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass Symptome einer peripheren sensorischen Neuropathie auch noch nach dem Ende der Behandlung persistieren können. Lokal begrenzte, mäßige Parästhesien oder Parästhesien mit funktionellen Beeinträchtigungen können bis zu 3 Jahren nach Beendigung der adjuvanten Therapie fortbestehen.

Reversibles Posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom (RPLS)

Fälle eines Reversiblen Posterioren Leukoencephalopathie-Syndroms (RPLS) sind bei Patienten, die Oxaliplatin in Kombinations-Chemotherapie erhalten, berichtet worden. RPLS ist

eine seltene, reversible, sich schnell entwickelnde neurologische Störung, die mit Krampfanfällen, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit und anderen Sehstörungen oder neurologischen Störungen einhergehen kann (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnose des RPLS kann durch Darstellung des Gehirns mittels bildgebender Verfahren, vorzugsweise MRT (Magnetresonanztomographie) bestätigt werden.

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Dehydratation

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

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

Bei Auftreten einer hämatologischen Toxizität (Neutrophilenzahl < 1,5 x 10⁹/l oder Thrombozytenzahl < 50 x 10⁹/l) muss die Aufnahme des nächsten Behandlungszyklus verschoben werden, bis die Blutwerte wieder im akzeptablen Bereich sind. Vor Aufnahme der Oxaliplatin-Behandlung sowie vor jedem neuen Behandlungszyklus muss eine große Blutbilduntersuchung mit Differenzialblutbild der weißen Blutkörperchen durchgeführt werden.

Die Patienten müssen adäquat über die Risiken von Durchfall/Erbrechen, Mukositis/Stomatitis und Neutropenie nach Gabe von Oxaliplatin/5-Fluorouracil informiert werden, so dass sie sich unverzüglich wegen einer geeigneten Behandlung mit ihrem behandelnden Arzt in Verbindung setzen können.

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

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

Bei Auftreten von Diarrhö vom Schweregrad 4 (WHO), einer Neutropenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Neutrophilenzahl < 1,0 x 10⁹/l) oder einer Thrombopenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Thrombozytenzahl < 50 x 10⁹/l) muss neben einer etwaigen Anpassung der 5-Fluorouracil-(5-FU) Dosierung die Oxaliplatin-Dosierung von 85 auf 65 mg/m² (Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms) bzw. 75 mg/m² (adjuvante Behandlung) herabgesetzt werden.

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

Leber

Im Falle ungewöhnlicher Ergebnisse bei Leberfunktionsuntersuchungen oder bei Pfortaderhochdruck, die nicht offensichtlich von Lebermetastasen verursacht werden, müssen sehr seltene Fälle von Arzneimittel-induzierten Lebergefäßstörungen in Betracht gezogen werden.

Schwangerschaft

Zur Anwendung in der Schwangerschaft siehe Abschnitt 4.6.

Fertilität

In präklinischen Studien wurden genotoxische Wirkungen von Oxaliplatin festgestellt. Männliche, mit Oxaliplatin behandelte Patienten sollten daher angewiesen werden, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen und sich vor Behandlungsbeginn über eine Spermienkonservierung beraten zu lassen, da Oxaliplatin zu irreversibler Infertilität führen kann.

Frauen dürfen während der Behandlung mit Oxaliplatin nicht schwanger werden und müssen eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Oxaliplatin-Actavis nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

In vitro wurde keine wesentliche Verdrängung von Oxaliplatin aus der Proteinbindung beobachtet, wenn gleichzeitig eines der im Folgenden aufgeführten Mittel verwendet wurde: Erythromycin, Salicylate, Granisetron, Paclitaxel und Natriumvalproat.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

In präklinischen Studien wurden genotoxische Wirkungen beobachtet. Daher wird Männern, die sich einer Behandlung mit Oxaliplatin unterziehen,



Oxaliplatin-Actavis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

von der Zeugung eines Kindes während und bis zu 6 Monate nach Ende der Oxaliplatin-Therapie abgeraten. Frauen sollten während und bis zu 4 Monate nach Ende der Oxaliplatin-Therapie eine Schwangerschaft vermeiden und daher Verhütungsmittel anwenden.

Schwangerschaft

Bislang liegen keine Daten über die sichere Anwendung von Oxaliplatin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Vor dem Hintergrund der Ergebnisse tierexperimenteller Studien sowie der pharmakologischen Wirkung der Substanz wird von der Anwendung von Oxaliplatin in der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimenon abgeraten. Eine Oxaliplatin-Therapie sollte nur nach angemessener Aufklärung der Patientin über das Risiko für den Fetus und mit Einverständnis der Patientin erwogen werden.

Stillzeit

Der Übergang von Oxaliplatin in die Muttermilch wurde nicht untersucht. Während der Oxaliplatin-Therapie darf nicht gestillt werden.

Fertilität

Auf der Grundlage der pharmakologischen Wirkung der Substanz kann Oxaliplatin zu Unfruchtbarkeit füh-

ren. Männliche Patienten müssen hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Es wurden keine Untersuchungen über die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch besteht bei Behandlung mit Oxaliplatin ein erhöhtes Risiko, dass Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und andere neurologische Symptome, die Gangsicherheit und Gleichgewicht betreffen, auftreten und einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen haben können.

Die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen kann durch Sehveränderungen insb. teilweisem Sehverlust (nach Beenden der Behandlung reversibel), beeinträchtigt sein. Aus diesem Grund sollten Patienten über die möglichen Auswirkungen dieser Nebenwirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit gewarnt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinäure waren gas-

trointestinale (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Mukositis), hämatologische (Neutropenie, Thrombozytopenie) und neurologische (akute und dosisabhängige, kumulative peripher-sensorische Neuropathie). Insgesamt waren diese Nebenwirkungen häufiger und schwerer bei der Gabe der Kombination von Oxaliplatin und 5-FU/Folinäure als mit 5-FU/Folinäure alleine.

Die nachfolgend aufgeführten Daten zu den Häufigkeiten der Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms und zur adjuvanten Behandlung (eingeschlossene Patienten 416 und 1108 im FOLFOX-Arm) sowie aus Anwendungserfahrungen nach Markteinführung.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Weitere Einzelheiten im Anschluss an die Tabelle.

Tabelle 1

MedDRA- Organsystemklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Infektionen	Rhinitis, Infektionen der oberen Atemwege, neutropenische Sepsis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie	febrile Neutropenie		Immunoallergische Thrombozytopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems*	Allergie/allergische Reaktion*			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypernatriämie	Dehydratation	Metabolische Azidose	
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Insomnie	Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems*	Periphere sensorische Neuropathie, sensorische Störungen, Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen	Schwindel, motorische Neuritis, Meningitis		Dysarthrie, Reversibles Posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom (RPLS) (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen		Konjunktivitis, Sehstörungen		Vorübergehende Verminderung der Sehkraft, Störungen des Sehfeldes, Optikusneuritis, vorübergehender Sehverlust, (reversibel nach Beenden der Behandlung)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ototoxizität	Taubheit

Oxaliplatin-Actavis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



MedDRA- Organsystemklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Gefäßerkrankungen		Hämorrhagie, Flush, tiefe Venenthrombosen, Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnö, Husten, Epistaxis	Schluckauf, Pulmonale Embolie,		Interstitielle Lungenerkrankungen (manchmal tödlich), pulmonale Fibrose**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*	Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Stomatitis/Mukositis, Bauchschmerzen, Obstipation	Dyspepsie, gastro-ösophagealer Reflux, gastro-intestinale Hämorrhagie, rektale Blutungen	Ileus, intestinale Obstruktion	Colitis einschließlich <i>Clostridium difficile</i> , Diarrhö, Pankreatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hauterkrankungen, Alopezie	Hautabschälung (z. B. an den Händen und Füßen), Erythem, Hautausschlag, gesteigertes Schwitzen, Nagelerkrankungen		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Arthralgie, Knochenschmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie, Dysurie, anormale Miktionshäufigkeit		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit, Fieber**, Asthenie, Schmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle***			
Untersuchungen	Erhöhte Leberenzyme, erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhtes Bilirubin, erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut, Gewichtszunahme (adjuvante Behandlung)	Erhöhte Kreatininspiegel im Blut, Gewichtsabnahme (metastasierte Erkrankung)		

* Siehe genaue Angaben im unteren Abschnitt.

** Siehe Abschnitt 4.4.

+ Sehr häufig Allergien/allergische Reaktionen, die meist währen der Infusion auftreten, manchmal fatal; häufig allergische Reaktionen wie Hautausschlag besonders Urtikaria, Konjunktivitis, Rhinitis.
Häufig anaphylaktische Reaktionen, einschließlich Bronchospasmus, Gefühl von Brustschmerzen, Angioödem, Hypotonie und anaphylaktischer Schock.

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

+++ Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich lokaler Schmerzen, Rötung, Schwellungen und Thrombosen wurden berichtet. Extravasation kann 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).

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten (<1/10.000):

Sinusoidales Obstruktions-Syndrom der Leber, auch als veno-okklusive Erkrankung der Leber bekannt, oder pathologische Erscheinungen mit Bezug zu derartigen Lebererkrankungen – einschließlich Peliosis hepatis, nodularer regenerativer Hyperplasie, perisinusoidale Fibrose. Klinische Anzeichen können portale Hypertonie und/oder erhöhte Transaminasen sein.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten (<1/10.000):

Akute Tubulusnekrose, akute interstitielle Nephritis und akutes Nierenversagen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Inzidenz, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad.

Siehe Tabelle 2.

Post-Marketing Erfahrung mit unbekannter Häufigkeit:

Hämolytisches-urämisches Syndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Inzidenz, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad.

Siehe Tabelle 3.

Die Prophylaxe und/oder Behandlung mit stark wirksamen Antiemetika ist

angezeigt.

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

Erkrankungen des Nervensystems

Oxaliplatin hat eine dosislimitierende Neurotoxizität. Dabei handelt es sich um eine periphere sensorische Neuropathie, welche durch Dysästhesien und/oder Parästhesien der Extremitäten mit oder ohne Krämpfe charakterisiert ist und oft durch Kalteinwirkung ausgelöst wird. Diese Symptome traten bei bis zu 95 % aller be-



Oxaliplatin-Actavis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

handelten Patienten auf. Die Dauer dieser Beschwerden, die sich normalerweise zwischen den Behandlungszyklen zurückbilden, nimmt mit zunehmender Anzahl von Behandlungszyklen zu.

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

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

Bei der Mehrheit der Fälle besserten sich die neurologischen Anzeichen und Symptome oder verschwanden nach Therapieunterbrechung. Im Rahmen einer adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms hatten 87 % der Patienten 6 Monate nach Beendigung der Behandlung keine oder leichte Symptome. In der Nachbeobachtung bis zu 3 Jahren hatten ungefähr 3 % der Patienten entweder anhaltende

lokale Parästhesien von mäßiger Intensität (2,3 %) oder Parästhesien mit funktioneller Beeinträchtigung (0,5 %).

Akute neurosensorische Manifestationen (siehe Abschnitt 5.3) sind berichtet worden. Sie beginnen innerhalb von Stunden nach der Anwendung und treten oft im Zusammenhang mit Kälteexposition auf. Sie treten gewöhnlich als vorübergehende Parästhesie, Dysästhesie und Hypoästhesie auf. Ein akutes laryngopharyngeales Dysästhesie-Syndrom tritt bei 1 % bis 2 % der Patienten auf und ist charakterisiert durch subjektives Empfinden von Dysphagie oder Dyspnoe/Gefühl des Erstickens, ohne dass objektiv eine Atemnot (keine Zyanose oder Hypoxie) oder ein Laryngospasmus oder Bronchospasmus (kein Stridor oder Keuchen) nachweisbar wäre. Obwohl Antihistaminika und Bronchodilatoren in diesen Fällen verabreicht wurden, sind die Symptome auch ohne Behandlung schnell reversibel. Eine Verlängerung der Infusionsdauer trägt dazu bei, die Inzidenz dieses Syndroms zu verringern (siehe Abschnitt 4.4). Gelegentlich wurden andere Symptome beobachtet, einschließlich Kieferspasmus, Muskelspasmen, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Muskelzucken, Myoklonus, Koordinationsstörungen, Gangstörungen, Ataxie, Gleichge-

wichtsstörungen, Engegefühl/Druckgefühl/Unwohlsein/Schmerzen im Halsbereich oder Brustraum. Zusätzlich können Funktionsstörungen der Hirnnerven assoziiert sein oder als isolierte Ereignisse auftreten, wie z. B. Ptosis, Diplopie, Aphonie/Dysphonie, Heiserkeit, manchmal beschrieben als Paralyse der Stimmbänder, Missempfindungen der Zunge oder Dysarthrie, manchmal beschrieben als Aphasie, Trigeminusneuralgie/Schmerzen im Gesicht/Schmerzen der Augen, Verminderung der Sehkraft, Gesichtsfeldstörungen.

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

Post-Marketing Erfahrungen mit unbekannter Häufigkeit

Krämpfe

Erkrankungen des Immunsystems

Inzidenz, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad.

Siehe Tabelle 4.

Tabelle 2: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem (Inzidenz, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad)

Oxaliplatin und 5-FU/FA 85 mg/m ²	Metastasierte Erkrankung			Adjuvante Behandlung		
	Alle Schweregrade	Grad 3	Grad 4	Alle Schweregrade	Grad 3	Grad 4
alle 2 Wochen						
Anämie	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1
Neutropenie	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Thrombozytopenie	71,6	4	< 1	77,4	1,5	0,2
Febrile Neutropenie	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Neutropenische Sepsis	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Tabelle 3: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Inzidenz, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad)

Oxaliplatin und 5-FU/FA 85 mg/m ²	Metastasierte Erkrankung			Adjuvante Behandlung		
	Alle Schweregrade	Grad 3	Grad 4	Alle Schweregrade	Grad 3	Grad 4
alle 2 Wochen						
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

Tabelle 4: Erkrankungen des Immunsystems (Inzidenz, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad)

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

Oxaliplatin-Actavis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



4.9 Überdosierung

Ein Antidot gegen Oxaliplatin ist nicht bekannt. Im Falle einer Überdosierung ist mit einer Verstärkung der Nebenwirkungen zu rechnen. Eine Überwachung der hämatologischen Parameter sowie eine symptomatische Behandlung sollten eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, Platin-haltige Verbindungen

ATC-Code: L01XA03

Oxaliplatin ist eine antineoplastische Substanz und gehört zu einer neuen Klasse von Platinderivaten, bei denen das Platinatom mit 1,2-Diaminocyclohexan („DACH“) und einer Oxalatgruppe komplexiert ist.

Oxaliplatin ist ein reines Enantiomer, das Cis-[oxalato(trans-l-1,2-DACH)platin].

Oxaliplatin zeigt in verschiedenen Tumormodellsystemen, einschließlich humaner kolorektaler Krebsmodelle, ein breites Spektrum zytotoxischer Aktivitäten (*in vitro*) und antitumora-

ler 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 vivo* und *in vitro* beobachtet.

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

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

- First-Line-Therapie: Eine 2-armige vergleichende randomisierte Phase-III-Studie (EFC2962) mit 420 Patienten, die entweder 5-FU/FA allein (LV5FU2, N = 210) oder eine Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 210) erhielten.

- Vorbehandelte Patienten: In der 3-armigen vergleichenden randomisierten Phase-III-Studie EFC4584 waren 821 Patienten eingeschlossen, die refraktär auf Irinotecan (CPT-11) und 5-FU/Folinsäure waren und entweder mit 5-FU/Folinsäure allein (LV5FU2, N = 275), mit Oxaliplatin als Monotherapie (N = 275) oder einer Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/Folinsäure (FOLFOX4, 271 Patienten) behandelt wurden.
- Schließlich eine nicht kontrollierte Phase-II-Studie (EFC2964), die Patienten einschloss, die nicht auf eine Behandlung mit 5-FU/FA allein ansprachen und die eine Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 57) erhielten.

Die 2 randomisierten klinischen Studien, EFC2962 bei der First-Line-Behandlung und EFC4584 bei vorbehandelten Patienten, zeigten eine signifikant höhere Ansprechrate und ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS)/Dauer bis zur Progression (TTP), verglichen mit einer Behandlung mit 5-FU/FA allein. In der Studie EFC4584, in die refraktäre vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden, war die Differenz des medianen Gesamtüberlebens (OS) zwischen der Kombination mit Oxaliplatin und 5-FU/Folinsäure statistisch nicht signifikant.

Ansprechrate unter FOLFOX4 versus LV5FU2

Tabelle 5

Ansprechrate (%) (95 % CI) unabhängige radiologische Untersuchung mit intent-to-treat-Analyse (ITT)	LV5FU2	FOLFOX 4	Oxaliplatin-Monotherapie
Erstbehandlung EFC2962	22 (16 – 27)	49 (42 – 46)	NA*
Bewertung des Ansprechens alle 8 Wochen	P-Wert = 0, 0001		
Vorbehandelte Patienten EFC4584 (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/FA)	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/FA)	NA*	23 (13 – 36)	NA*

NA* = nicht zutreffend.

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

Tabelle 6

Medianes PFS/ TTP, Monate (95 % CI) unabhängige radiologische Untersuchung mit Intent-to-treat-Analyse (ITT)	LV5FU2	FOLFOX 4	Oxaliplatin-Monotherapie
Erstbehandlung EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5 – 6,5)	8,2 (7,2 – 8,8)	NA*
	Log-rank P-Wert = 0,0003		
Vorbehandelte Patienten EFC4584 (TTP) (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/Folinsäure)	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/Folinsäure)	NA*	5,1 (3,1 – 5,7)	NA*

NA* = nicht zutreffend.



Oxaliplatin-Actavis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Medianes Gesamtüberleben (OS) unter FOLFOX4 versus LV5FU2

Tabelle 7

Medianes OS, Monate (95 % CI) mit ITT(Intent-to-treat)-Analyse	LV5FU2	FOLFOX 4	Oxaliplatin Monotherapie
Erstbehandlung EFC2962	14,7 (13,0–18,2)	16,2 (14,7–18,2)	NA*
	Log-rank P-Wert = 0,12		
Vorbehandelte Patienten EFC4584 (TTP) (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/Folinsäure)	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/Folinsäure)	NA*	10,8 (9,3–12,8)	NA*

NA* = nicht zutreffend.

Bei vorbehandelten Patienten (EFC 4584), die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns symptomatisch waren, verbesserten sich bei einem höheren Anteil der Patienten, die mit Oxaliplatin/5-FU/FA behandelt wurden, die krankheitsabhängigen Symptome signifikant verglichen mit den Patienten, welche nur mit 5-FU/FA allein behandelt wurden (27,7 % vs. 14,6 %; P = 0,0033).

Bei nicht vorbehandelten Patienten (EFC 2962) zeigten sich bezüglich jeglicher Lebensqualitätsparameter keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Jedoch waren die Lebensqualitätsdaten im Kontrollarm im Allgemeinen besser für das Allgemeinbefinden und Schmerz und schlechter für den Behandlungsarm mit Oxaliplatin bei Übelkeit und Erbrechen.

Bei der adjuvanten Therapie wurden in der vergleichenden randomisierten Phase-III-Studie MOSAIC (EFC3313) 2.246 Patienten (899 im Stadium II/Dukes B2 und 1.347 im Stadium III/Dukes C) nach vollständiger Entfernung des primären Tumors des Kolonkarzinoms eingeschlossen, die mit 5-FU/Folinsäure allein (LV5FU2, 1.123 Patienten; B2/C = 448/675) oder mit einer Kombination von Oxaliplatin und 5-FU/Folinsäure (FOLFOX4, 1.123 Patienten; B2/C = 451/672) behandelt wurden.

Studie EFC 3313 krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (Intent-to-treat-Analyse)*

Tabelle 8

Behandlungsgruppe	LV5FU2	FOLFOX4
Prozent krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (95 % CI)	73,3 (70,6 – 75,9)	78,7 (76,2 – 81,1)
Risikoverhältnis (95 % CI)	0,76 (0,64 – 0,89)	
P-Wert (log rank test)	P = 0,0008	

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

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

EFC3313 krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (Intent-to-treat-Analyse)* bezogen auf die Erkrankungsstadien

Tabelle 9

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

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

Gesamtüberleben (Intent-to-treat-Analyse):

Zum Zeitpunkt der Analyse des erkrankungsfreien 3-Jahres-Intervalls, welches der primäre Endpunkt der MOSAIC-Studie war, hatten 85,1 % der Patienten im FOLFOX4-Arm überlebt gegenüber 83,8 % im LV5FU2-Arm. Übertragen auf eine Gesamtreduktion des Mortalitätsrisikos von 10 %, wurde für FOLFOX4 keine statistische Signifikanz erreicht (Risikoverhältnis = 0,90).

Die Daten waren 92,2 % versus 92,4 % in der Subpopulation des Stadiums II (Dukes B2; Risikoverhältnis = 1,01) und 80,4 % versus 78,1 % der Subpopulation des Stadiums III (Dukes C; Risikoverhältnis = 0,87) für FOLFOX4 bzw. LV5FU2.

Oxaliplatin als Monotherapie wurde bei Kindern und Jugendlichen in 2 Phase I (69 Patienten) und 2 Phase II (90 Patienten) Studien untersucht. Insgesamt wurden 159 Kinder und Jugendliche (7 Monate – 22 Jahre) mit einem stabilen Tumor behandelt. Die Wirksamkeit von Oxaliplatin als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen konnte nicht gezeigt werden. Beide Phase II Studien wurden gestoppt, da der Tumor auf die Behandlung nicht ansprach.

Oxaliplatin-Actavis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik der einzelnen aktiven Platinspezies wurde nicht bestimmt. Die Pharmakokinetik des ultrafiltrierbaren Platins, bestehend aus einer Mischung aller ungebundenen aktiven und inaktiven Platinspezies, ist nach einer 2-Stunden-Infusion von Oxaliplatin 130 mg/m² alle 3 Wochen über 1 – 5 Zyklen und Oxaliplatin 85 mg/m² alle 2 Wochen über 1 – 3 Zyklen wie in Tabelle 10.

Nach einer zweistündigen Infusion werden 15 % des verabreichten Platins in der Zirkulation wieder gefunden, die restlichen 85 % werden rasch in die Gewebe verteilt oder im Urin ausgeschieden. Irreversible Bindung an Erythrozyten und im Plasma führt in diesen Verteilungsräumen zu Halbwertszeiten, die von der natürlichen Erneuerungszeit von Erythrozyten und Serumalbumin bestimmt werden. Im ultrafiltrierten Plasma wurde weder nach 85mg/m² alle 2 Wochen noch nach 130mg/m² alle 3 Wochen eine Kumulation von Platin beobachtet. Das Gleichgewicht war in diesem Verteilungsraum im 1. Zyklus erreicht. Die inter- und intraindividuelle Streuung ist in der Regel gering.

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

Im Patienten wird Oxaliplatin weitestgehend biotransformiert, und nach Ende einer zweistündigen Infusion ist die Ausgangssubstanz in ultrafiltriertem Plasma nicht nachweisbar. Mehrere zytotoxische Biotransformationsprodukte, wie die Monochlor-, Dichlor- und Diaquo-DACH-Platinkomplexe wurden im Blutkreislauf gefunden; zu späteren Zeitpunkten auch zusammen mit einigen inaktiven Verbindungen.

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

Am fünften Tag konnten etwa 54 % der Gesamtdosis im Urin und weni-

ger als 3 % in den Fäzes wieder gefunden werden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine signifikante Abnahme der Clearance von 17,6 ± 2,18 l/Std. auf 9,95 ± 1,91 l/Std. zusammen mit einer statistisch signifikanten Einschränkung des Verteilungsvolumens von 330 ± 40,9 auf 241 ± 36,1 l beobachtet. Der Einfluss einer schwerer Nierenfunktionsstörung auf die Clearance von Platin wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zielorgane, die in präklinischen Tiermodellen (Mäuse, Ratten, Hunde und/oder Affen) bei Einmal- und Mehrfachgabe identifiziert wurden, umfassten das Knochenmark, das Verdauungssystem, die Niere, die Hoden, das Nervensystem und das Herz. Die Toxizitäten in diesen Zielorganen bei Tieren entsprachen denen anderer Platinverbindungen und DNA-schädigender zytotoxischer Arzneimittel, die bei der Behandlung humaner Krebserkrankungen verwendet werden, mit Ausnahme der Auswirkungen auf das Herz. Wirkungen auf das Herz wurden ausschließlich bei Hunden beobachtet und schlossen elektrophysiologische Störungen mit tödlichem Kammerflimmern ein. Die Kardiotoxizität wird als spezifisch für den Hund erachtet, nicht nur, weil sie nur beim Hund vorkam, sondern auch weil Dosen, vergleichbar denen, die beim Hund tödliche Kardiotoxizität hervorrufen (150 mg/m²) vom Menschen gut toleriert wurden. Präklinische Studien an sensorischen Rattenneuronen weisen darauf hin, dass die in Verbindung mit Oxaliplatin auftretenden akuten neurosensorischen Symptome auf einer Interaktion mit den spannungsabhängigen Na⁺-Kanälen beruhen.

Oxaliplatin war in Säugetier-Testsystemen mutagen und klastogen und führte zu embryofetaler Toxizität bei Ratten. Obwohl bisher keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt wurden, wird Oxaliplatin als wahrscheinliches Karzinogen angesehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen als den in Abschnitt 6.6 aufgeführten Arzneimitteln gemischt werden. Oxaliplatin kann zusammen mit Folsäure (FA) über einen Y-Zugang verabreicht werden.

Nicht mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen (insbesondere 5-Fluorouracil, Folsäurezubereitungen, die Trometamol als sonstigen Bestandteil enthalten oder Trometamolsalze anderer Wirkstoffe) mischen. Alkalische Arzneimittel oder Lösungen verringern die Stabilität von Oxaliplatin (siehe Abschnitt 6.6).

Zur Infusion nicht mit Kochsalzlösung oder anderen Chloridionen-haltigen Lösungen (einschließlich Calcium-, Kalium- oder Natriumchlorid) verdünnen.

Nicht mit anderen Arzneimitteln im gleichen Infusionsbeutel oder in der gleichen Infusionsleitung mischen (siehe Abschnitt 6.6).

Kein aluminiumhaltiges Injektionsmaterial verwenden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Originalpackung:

2 Jahre

Zubereitete Infusionslösung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung nach Verdünnung in Glucose 50 mg/ml (5%) Injektionslösung konnte bei 2 – 8 °C über einen Zeitraum von 24 Stunden und bei 25°C über 6 Stunden gezeigt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort nach Herstellung verwendet werden. Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortlichkeit für die Aufbewahrung beim Anwender. Die Aufbewahrungsdauer sollte nicht länger als 24 Stunden bei 2 – 8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Originalpackung:

Nicht über 25°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerhinweis für die verdünnte Lösung siehe Abschnitt 6.3.

Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter im Ultrafiltrat nach Dosen von Oxaliplatin von 85 mg/m² alle 2 Wochen oder 130 mg/m² alle 3 Wochen

Tabelle 10

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 für Zyklus 5 (130 mg/m²) berechnet.

Mittelwerte von AUC, V_{ss} und Cl_{R0-48} wurden für Zyklus 1 berechnet.

C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} und CL wurden durch Nicht-Kompartimentalanalyse berechnet.

t_{1/2α}, t_{1/2β} und t_{1/2γ} wurden durch Kompartimentalanalyse berechnet (Zyklen 1 – 3 kombiniert).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit Bromobutyl-Kautschukverschluss und Metallkappe (Aluminium) mit Polypropylenscheibe.

Die Durchstechflaschen werden mit oder ohne Plastikschtzülle verpackt.

Packungsgrößen:

- 1 Durchstechflasche mit 10 ml
- 1 Durchstechflasche mit 20 ml
- 1 Durchstechflasche mit 40 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Handhabungshinweise

Die Handhabung dieses zytotoxischen Agens durch das ärztliche oder Pflegepersonal erfordert jede Vorsichtsmaßnahme, die den Schutz des Anwenders und seiner Umgebung gewährleistet.

Die Zubereitung von Injektionslösungen zytotoxischer Arzneimittel muss durch speziell ausgebildetes Personal mit Kenntnis der verwendeten Arzneimittel erfolgen, unter Bedingungen, die die Integrität des Produktes, den Schutz der Umgebung und insbesondere den Schutz des damit befassten Personals gewährleistet in Übereinstimmung mit den Klinikgrundsätzen. Dies erfordert das Vorhandensein eines für diese Zwecke vorgesehenen Arbeitsplatzes. Es ist verboten, in diesem Bereich zu rauchen, zu essen oder zu trinken.

Dem Personal muss geeignetes Arbeitsmaterial zur Verfügung gestellt werden, insbesondere langärmelige Kittel, Schutzmasken, Kopfbedeckungen, Schutzbrillen, sterile Einmal-Handschuhe, Schutzabdeckung für den Arbeitsplatz, Behälter und Sammelbehältnisse für Abfall.

Exkrememente und Erbrochenes müssen mit Vorsicht behandelt werden.

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

Jedes zerbrochene Behältnis muss mit derselben Sorgfalt behandelt werden und ist als kontaminierter Abfall zu betrachten. Kontaminierter Abfall sollte in geeignet gekennzeichneten festen Behältnissen verbrannt werden. Siehe unten: Abschnitt „Entsorgung“.

Sollte Oxaliplatin-Konzentrat oder Infusionslösung mit der Haut in Kontakt kommen, ist sofort sorgfältig mit Wasser zu spülen.

Sollte Oxaliplatin-Konzentrat oder Infusionslösung mit der Schleimhaut

in Kontakt kommen, ist sofort sorgfältig mit Wasser zu spülen.

Besondere Vorsichtshinweise für die Anwendung

- **Darf nicht** mit aluminiumhaltigen Injektionsmaterialien verwandt werden.
- **Darf nicht** unverdünnt verabreicht werden.
- **Darf nur** mit Glucose 50 mg/ml (5%) Injektionslösung verdünnt werden. **Darf** zur Infusion **nicht** mit Kochsalzlösung oder chloridhaltigen Lösungen rekonstituiert oder verdünnt werden.
- **Darf nicht** mit anderen Arzneimitteln im gleichen Infusionsbeutel gemischt oder gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden
- **Darf nicht** mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen, insbesondere 5-Fluorouracil, Folsäurezubereitungen, die Trometamol als sonstigen Bestandteil enthalten oder Trometamolsalze anderer Wirkstoffe enthalten, gemischt werden. Alkalische Arzneimittel oder Lösungen verringern die Stabilität von Oxaliplatin.

Hinweise zur Anwendung zusammen mit Folsäure (FA) (als Calciumfolinat oder Dinatriumfolinat)

85 mg/m² Oxaliplatin als intravenöse Infusion in 250 – 500 ml Glucose 50 mg/ml (5%) Injektionslösung wird gleichzeitig mit der intravenösen Folsäure-Infusion in Glucose 50 mg/ml (5%) Injektionslösung über 2 – 6 Stunden unter Verwendung eines Y-Zugangs, der unmittelbar am Infusionsort liegt, gegeben.

Diese Arzneimittel dürfen **nicht** im gleichen Infusionsbeutel gemischt werden. Die Folsäure (FA) darf kein Trometamol als Bestandteil enthalten und darf ausschließlich mit isotonischer Glucose 50 mg/ml (5%) Injektionslösung verdünnt werden, aber niemals mit alkalischen Lösungen sowie Kochsalzlösung oder anderen chloridhaltigen Lösungen.

Hinweise zur Anwendung zusammen mit 5-Fluorouracil (5-FU)

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

Der Zugang ist nach der Verabreichung von Oxaliplatin durchzuspülen, danach wird 5-Fluorouracil (5-FU) verabreicht.

Für weitere Informationen zur Kombination von Arzneimitteln mit Oxaliplatin, siehe die entsprechenden Fachinformationen der jeweiligen Hersteller.

Verdünnung vor intravenöser Infusion

Die erforderliche Menge der rekonstituierten Lösung wird aus der Durchstechflasche entnommen und mit 250 – 500 ml einer 5%igen Gluko-

selösung verdünnt, um eine Oxaliplatin-Konzentration zwischen nicht weniger als 0,2 mg/ml und 0,7 mg/ml zu erhalten. Die physiko-chemische Stabilität von Oxaliplatin wurde bei Konzentrationen zwischen 0,2 mg/ml und 0,7 mg/ml nachgewiesen.

Zur intravenösen Infusion.

Die chemische und physikalische Stabilität konnte bei 2 – 8 °C über einen Zeitraum von 24 und bei 25 °C über einen Zeitraum von 6 Stunden gezeigt werden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusion sofort verwendet werden. Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortlichkeit für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung beim Anwender.

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

Das Arzneimittel ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt. Nicht verbrauchte Lösungen sind zu verwerfen.

Niemals mit Kochsalzlösung oder chloridhaltigen Lösungen rekonstituieren oder verdünnen.

Die Kompatibilität der Oxaliplatin-Infusionslösung wurde mit repräsentativen Infusionsbesteckungen aus PVC untersucht.

Infusion

Bei der Applikation von Oxaliplatin ist keine Hyperhydratation erforderlich.

Oxaliplatin, verdünnt in 250 – 500 ml einer 5%igen Glukoselösung, um eine Konzentration von nicht weniger als 0,2 mg/ml zu erhalten, wird über einen peripher- oder zentralvenösen Zugang über 2 bis 6 Stunden infundiert. Wird Oxaliplatin zusammen mit 5-Fluorouracil gegeben, muss die Oxaliplatin-Infusion vor der 5-Fluorouracil-Infusion erfolgen.

Entsorgung von Abfällen

Reste des Arzneimittels sowie sämtliche Materialien, die bei der Rekonstitution, Verdünnung und Applikation verwendet wurden, müssen entsprechend krankenhausüblicher Standardverfahren für zytotoxische Stoffe unter Beachtung der gesetzlichen Vorschriften für die Entsorgung überwachungsbedürftiger Abfälle vernichtet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

Mitvertrieb

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909-0
Telefax: 089/558909-240

Oxaliplatin-Actavis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



- | | | |
|---|--|--|
| <p>8. ZULASSUNGSNUMMER
82014.00.00</p> <p>9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG
10. November 2011</p> <p>10. STAND DER INFORMATION
Juli 2013</p> <p>11. VERKAUFSABGRENZUNG
Verschreibungspflichtig</p> | | |
|---|--|--|