sanofi

ELOXATIN® 5 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ELOXATIN 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 des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 50 mg Oxaliplatin.
20 ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 100 mg Oxaliplatin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Oxaliplatin wird in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (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 bei der adjuvanten Behandlung beträgt 85 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) intravenös alle 2 Wochen über 12 Zyklen (6 Monate).

Die empfohlene Dosierung für Oxaliplatin bei der Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms beträgt 85 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) intravenös alle 2 Wochen bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Erreichen der Verträglichkeitsgrenze.

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

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

Oxaliplatin wird als intravenöse Infusion über 2 bis 6 Stunden in 250 bis 500 ml einer 5%igen Glucoselösung verabreicht, um eine Konzentration zwischen 0,2 mg/ml und 0,70 mg/ml zu geben; 0,70 mg/ml ist die höchste Konzentration, die in der klinischen Praxis für eine Oxaliplatin-Dosierung von 85 mg/m^2 Körperoberfläche 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.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen darf Oxaliplatin nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung beträgt die Oxaliplatin-Dosis 85 mg/m^2 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen
In einer Phase-I-Studie, in der Patienten mit verschiedenen Schweregraden von Leberfunktionsstörungen eingeschlossen wurden, schien die Häufigkeit und Schwere der hepatobiliären Störungen in Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung und mit pathologischen Leberwerten vor Behandlungsbeginn 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 Monotherapeutikum oder in Kombination mit 5-Fluorouracil eingesetzt wurde, wurde keine Zunahme schwerer Toxizitäten beobachtet. Daher ist für ältere Patienten keine besondere Dosisanpassung erforderlich.

Pädiatrische Patienten
Für Oxaliplatin gibt es keine Indikation für die Anwendung bei Kindern. Zur Wirksamkeit von Oxaliplatin als Monotherapeutikum bei pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren liegen keine ausreichenden Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Oxaliplatin wird durch intravenöse Infusion gegeben.

Bei der Applikation von Oxaliplatin ist keine Hyperhydratation erforderlich.

Oxaliplatin, verdünnt in 250 bis 500 ml einer 5%igen Glucoselösung, um keine geringere Konzentration als 0,2 mg/ml zu erreichen, muss über einen zentral- oder peripher-venösen Zugang über 2 bis 6 Stunden infundiert werden. Die Oxaliplatin-Infusion muss immer vor der 5-Fluorouracil-Infusion gegeben werden.

Im Falle einer Extravasation ist die Infusion sofort abzubrechen.

Hinweise für die Anwendung
Oxaliplatin muss vor dem Gebrauch verdünnt werden. Für die Verdünnung des Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur 5%ige Glucoselösung zu verwenden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Oxaliplatin ist kontraindiziert bei Patienten
- mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff,
- in der Stillzeit,
- die vor Beginn der ersten Anwendung eine 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 kleiner als 30 ml/min) (siehe Abschnitt 5.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Oxaliplatin sollte auf medizinische Einrichtungen beschränkt bleiben, die auf den Umgang mit zytotoxischer Chemotherapie spezialisiert sind, und sollte nur unter Aufsicht eines onkologisch qualifizierten Arztes erfolgen.

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

Überempfindlichkeitsreaktionen
Patienten mit anamnestisch bekannten allergischen Reaktionen auf Platinverbindungen müssen bezüglich allergischer Symptome besonders überwacht werden. Bei Auftreten anaphylaktischer Reaktionen auf Oxaliplatin ist die Infusion sofort abzubrechen, und es sind geeignete symptomatische Maßnahmen einzuleiten. Eine erneute Gabe von Oxaliplatin ist bei diesen Patienten kontraindiziert. Allergische Kreuzreaktionen, manchmal tödlich, sind zu allen Platinverbindungen berichtet worden.

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

Neurologische Symptome
Die neurologische Verträglichkeit von Oxaliplatin ist in besonderem Maße zu überwachen, vor allem wenn Oxaliplatin in Kombination mit anderen Arzneimitteln 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 Oxaliplatin-Infusion akute laryngopharyngeale Dysästhesien verspüren (siehe Abschnitt 4.8), muss die nächste Infusion über eine Dauer von 6 Stunden erfolgen.

Periphere Neuropathie
Treten neurologische Symptome auf (Parästhesie, Dysästhesie), wird eine Anpassung der Oxaliplatin-Dosierung in Abhängigkeit von Dauer und Intensität der Beschwerden wie folgt empfohlen:
- 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/m^2 KOF (Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms) bzw. auf 75 mg/m^2 KOF (adjuvante Behandlung) herabgesetzt werden.
- Wenn Parästhesien **ohne** Funktionseinschränkungen bis zum nachfolgenden

Behandlungszyklus fortbestehen, muss die Oxaliplatin-Dosierung bei der nächsten Anwendung von 85 auf 65 mg/m² KOF (Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms) bzw. auf 75 mg/m² KOF (adjuvante Behandlung) verringert werden.
- Wenn Parästhesien **mit** funktionellen Beeinträchtigungen bis zum nachfolgenden Behandlungszyklus andauern, ist die Oxaliplatin-Behandlung 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 peripheren sensorischen Neuropathie nach dem Ende der Behandlung auftreten können. Lokal begrenzte, mäßige Parästhesien oder Parästhesien mit funktionellen Beeinträchtigungen können bis zu 3 Jahre nach Beendigung der adjuvanten Therapie fortbestehen.

Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)
Fälle eines reversiblen posterioren Leukoenzephalopathie-Syndroms (RPLS, auch bekannt als PRES, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom) sind bei Patienten unter einer Chemotherapie in Kombination mit Oxaliplatin 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 (Magnetresonanztomografie), bestätigt werden.

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).

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

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

Bei Auftreten von Blutbildveränderungen (Neutrophilenzahl $< 1{,}5 \times 10^9$/l oder Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9$/l) muss die Aufnahme des nächsten Behandlungszyklus verschoben werden, bis die Werte 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 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 über die Risiken beim Auftreten von Durchfall/Erbrechen, Mukositis/Stomatitis und Neutropenie nach Gabe von Oxaliplatin und 5-Fluorouracil entsprechend informiert werden, sodass 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 $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l beträgt.

Bei Verabreichung von Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (mit oder ohne Folinsäure) müssen die für 5-Fluorouracil normalerweise empfohlenen Dosierungen aufgrund dessen Toxizität angepasst werden.

Bei Auftreten von Diarrhö vom Schweregrad 4 (WHO), einer Neutropenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Neutrophilenzahl $< 1{,}0 \times 10^9$/l), einer febrilen Neutropenie (Fieber unbekannten Ursprungs ohne klinisch oder mikrobiologisch dokumentierte Infektion mit einer absoluten Neutrophilenzahl $< 1{,}0 \times 10^9$/l, einer einmaligen Temperatur von > 38,3 °C oder einer anhaltenden Temperatur von > 38 °C für mehr als eine Stunde) oder einer Thrombozytopenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9$/l) muss neben einer etwaigen Anpassung der 5-Fluorouracil-Dosierung die Oxaliplatin-Dosierung von 85 auf 65 mg/m² (Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms) bzw. 75 mg/m² KOF (adjuvante Behandlung) herabgesetzt werden.

Lungenbeschwerden
In Fällen von nicht erklärbaren Atembeschwerden, wie trockenem Husten, Dyspnoe, Rasseln 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).

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

Über disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC), einschließlich tödlicher Fälle, wurde im Zusammenhang mit der Oxaliplatin-Behandlung berichtet. Tritt eine solche auf, muss die Behandlung mit Oxaliplatin abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Beschwerden, die mit DIC in Verbindung gebracht werden, wie z. B. Infektionen, Sepsis usw.

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

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

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

Immunsuppressive Wirkungen/erhöhte Anfälligkeit für Infektionen
Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunsystem durch Chemotherapeutika geschwächt ist, kann zu schweren oder tödlichen Infektionen führen. Eine Impfung mit einem Lebendimpfstoff sollte bei Patienten, die Oxaliplatin erhalten, vermieden werden. Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden; das Ansprechen auf solche Impfstoffe kann jedoch verringert sein.

Leberstörungen
Im Falle von abnormalen Leberwerten, Splenomegalie oder von portaler Hypertonie, welche nicht offensichtlich von Lebermetastasen stammt, sollte der sehr seltene Fall einer arzneimittelinduzierten Lebergefäßstörung in Betracht gezogen werden.

Empfängnisverhütung bei Männern und gebärfähigen Frauen

Aufgrund der möglichen genotoxischen Wirkungen von Oxaliplatin müssen während und nach Beendigung der Therapie geeignete kontrazeptive Maßnahmen ergriffen werden.

In Anbetracht der langen Elimination des Wirkstoffs (siehe Abschnitt 5.2) wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, die Empfängnisverhütung bei gebärfähigen Frauen für 15 Monate nach Beendigung der Behandlung und bei Männern für 12 Monate nach Beendigung der Behandlung fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.6).

Fertilität bei Männern und Frauen

Männliche Patienten sollten vor der Behandlung über die Konservierung von Spermien informiert werden, da Oxaliplatin eine Infertilität hervorrufen kann, die irreversibel sein kann (siehe Abschnitt 4.6).

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

In vitro wurde keine wesentliche Verdrängung von Oxaliplatin aus der Proteinbindung beobachtet, wenn gleichzeitig die im Folgenden aufgeführten Mittel verwendet wurden: 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).

Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen sollte bei Patienten, die Oxaliplatin erhalten, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung bei Männern und gebärfähigen Frauen

Aufgrund der möglichen genotoxischen Wirkungen von Oxaliplatin müssen während und nach Beendigung der Therapie geeignete kontrazeptive Maßnahmen ergriffen werden.

In Anbetracht der langen Elimination des Wirkstoffs (siehe Abschnitt 5.2) wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, die Empfängnisverhütung bei gebärfähigen Frauen für 15 Monate nach Beendigung der Behandlung und bei Männern für 12 Monate nach Beendigung der Behandlung fortzusetzen.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erkenntnisse hinsichtlich der Sicherheit einer Oxaliplatin-Verabreichung während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Daher sollte die Anwendung von Oxaliplatin nur nach geeigneter Aufklärung der Patientin über das Risiko für den Fötus und mit ihrer Einwilligung in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

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

Fertilität bei Männern und Frauen

Oxaliplatin kann zu Infertilität führen. Männer sollten vor der Behandlung über die Konservierung von Spermien informiert werden, da Oxaliplatin eine Infertilität hervorrufen kann, die irreversibel sein kann (siehe Abschnitt 4.4).

Nach der Behandlung mit Oxaliplatin wird Patienten, die eine Schwangerschaft planen, empfohlen, eine genetische Beratung in Anspruch zu nehmen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch erhöht sich während der Behandlung mit Oxaliplatin das Risiko für das Auftreten von Schwindel, Übelkeit und Erbrechen sowie anderer neurologischer Symptome, die die Bewegung und das Gleichgewicht beeinträchtigen und einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben können.

Sehstörungen, insbesondere ein vorübergehender Sehverlust (reversibel nach Therapieunterbrechung), können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Deshalb sollten die Patienten vor den möglichen Auswirkungen auf die Verkehrsfähigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Auftreten dieser Nebenwirkung gewarnt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen von Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure (5-FU/FA) waren gastrointestinale (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Mukositis), hämatologische (Neutropenie, Thrombozytopenie) und neurologische (akute und dosisabhängige, kumulative periphere sensorische Neuropathie). Insgesamt waren diese Nebenwirkungen häufiger und schwerer bei der Gabe der Kombination von Oxaliplatin und 5-FU/FA als mit 5-FU/FA allein.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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 bzw. 1.108 im Oxaliplatin + 5-FU/FA-Arm) sowie aus Anwendungserfahrungen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen in der folgenden Tabelle 1 werden folgende Kategorien zugrunde 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 der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Weitere Ausführungen siehe nach der Tabelle 1.

Tabelle 1 Nebenwirkungen nach Organsystemklassen

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Infektionen	Rhinitis, Infektionen der oberen Atemwege, neutropenische Sepsis⁺	Sepsis⁺	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie	febrile Neutropenie		immunoallergische Thrombozytopenie, hämolytische Anämie***
Erkrankungen des Immunsystems*	Allergie/allergische Reaktionen⁺⁺			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Hypernatriämie	Dehydratation, Hypokalzämie	metabolische Azidose	
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Insomnie	Nervosität	

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Nervensystems*	periphere sensorische Neuropathie, sensorische Störungen, Dysgeusie, Kopfschmerzen	Schwindel, motorische Neuritis, Meningismus		Dysarthrie, reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS bzw. PRES) (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen		Konjunktivitis, Sehstörungen		vorübergehende Verminderung der Sehkraft, Störungen des Sehfeldes, Optikusneuritis, vorübergehender Sehverlust (reversibel nach Therapieunterbrechung)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ototoxizität	Taubheit
Gefäßerkrankungen		Hämorrhagien, Flush, tiefe Beinvenenthrombose, Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Husten, Nasenbluten	Schluckauf, Lungenembolie		interstitielle Lungenerkrankung, manchmal tödlich; pulmonale Fibrose**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*	Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Stomatitis/Mukositis, Bauchschmerzen, Verstopfung	Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux, gastrointestinale Blutungen, rektale Blutungen	Ileus, intestinale Obstruktion	Colitis einschließlich Clostridium-difficile-Diarrhö, Pankreatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hauterkrankungen, Alopezie	Exfoliation (z. B. Hand-Fuß-Syndrom), Erythem, Hautausschlag, gesteigertes Schwitzen, Nagelerkrankungen		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Arthralgie, Knochenschmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie, Dysurie, anormale Miktionshäufigkeit		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung, Fieber+++, Asthenie, Schmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle++++			
Untersuchungen	Leberenzym erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Laktatdehydrogenase (LDH) im Blut erhöht, Gewichtszunahme (adjuvante Behandlung)	Kreatinin im Blut erhöht, Gewichtsabnahme (Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms)		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz		

* Siehe genaue Angaben im unteren Abschnitt.
** Siehe Abschnitt 4.4.
*** Mikroangiopathische hämolytische Anämie im Zusammenhang mit hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) oder Coombs-positiver hämolytischer Anämie, (siehe Abschnitt 4.4)
+ Häufig neutropenische Sepsis, einschließlich tödlicher Fälle.
++ Sehr häufig Allergien/allergische Reaktionen, die meist während der Infusion auftreten, manchmal tödlich. Häufig allergische Reaktionen wie Hautausschlag, besonders Urtikaria, Konjunktivitis, Rhinitis. Häufig anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Bronchospasmus, Angioödem, Hypotonie, Empfindung von Brustschmerzen und anaphylaktischer Schock. Stunden oder sogar Tage nach der Infusion wurde unter Oxaliplatin zudem über eine verzögerte Überempfindlichkeit berichtet.
+++ Sehr häufig Fieber, Rigor (Tremor), entweder durch Infektionen (mit oder ohne febrile Neutropenie) oder möglicherweise durch immunologische Mechanismen.
++++ Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen, Rötung, Schwellung und Thrombose, sind berichtet worden. Extravasation kann auch lokal Schmerzen und Entzündungen hervorrufen, die schwerwiegend sein können und zu Komplikationen, einschließlich Nekrose, führen können, insbesondere wenn Oxaliplatin durch eine periphere Vene infundiert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Siehe Tabelle 2.

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC), einschließlich tödlicher Fälle (siehe Abschnitt 4.4).

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

Oxaliplatin und 5-FU/FA 85 mg/m² alle 2 Wochen	Metastasierte Erkrankung			Adjuvante Behandlung		
	Gesamt	Grad 3	Grad 4	Gesamt	Grad 3	Grad 4
Anämie	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1
Neutropenie	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Thrombozytopenie	71,6	4	< 1	77,4	1,5	0,2
Febrile Neutropenie	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit
Hämolytisches urämisches Syndrom.
Autoimmunbedingte Panzytopenie.
Panzytopenie.
Sekundäre Leukämie.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Siehe Tabelle 3.

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit
Septischer Schock, einschließlich tödlicher Fälle.

Erkrankungen des Immunsystems

Siehe Tabelle 4.

Erkrankungen des Nervensystems

Oxaliplatin hat eine dosislimitierende Neurotoxizität. Diese umfasst u. a. eine periphere sensorische Neuropathie, welche durch Dysästhesien und/oder Parästhesien der Extremitäten mit oder ohne Krämpfe charakterisiert ist und oft durch Kälteeinwirkung ausgelöst wird. Diese Symptome traten bei bis zu 95 % aller behandelten Patienten auf. Die Dauer dieser Beschwerden, die sich normalerweise zwischen den Behandlungszyklen zurückbilden, nimmt mit zunehmender Anzahl von Behandlungszyklen zu.

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

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 KOF (10 Zyklen) beträgt ungefähr 10 % und 20 % bei einer kumulativen Dosis von 1.020 mg/m² KOF (12 Zyklen).

In den meisten Fällen besserten sich die neurologischen Symptome oder verschwanden nach Therapieunterbrechung. 6 Monate nach Beendigung der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms hatten 87 % der Patienten keine oder leichte Symptome. In der bis zu 3-jährigen Nachbeobachtung 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 Bronchodilatatoren in diesen Fällen verabreicht wurden, war die Symptomatik auch ohne Behandlung schnell reversibel. Eine Verlängerung der Infusionsdauer trägt dazu bei, die Inzidenz dieses Syndroms zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Gelegentlich sind andere Symptome beobachtet worden, wie Kieferspasmen/Muskelspasmen/unwillkürliche Muskelkontraktionen/Muskelzucken/Myoklonus, anormale Koordination/Gangstörungen/Ataxie/Gleichgewichtsstörungen/ Engegefühl in der Kehle und der Brust/Druckgefühl/Unbehagen/Schmerzen. Zusätzlich können Dysfunktionen der kranialen Nerven mit den oben genannten Ereignissen verbunden sein oder als unabhängiges Ereignis auftreten wie Ptosis, Diplopie, Aphonie/Dysphonie/Heiserkeit, in einigen Fällen beschrieben als Stimmbandlähmung, Missempfindungen der Zunge oder Dysarthrie, in einigen Fällen beschrieben als Aphasie, Trigeminusneuralgie/Gesichtsschmerzen/Augenschmerzen, verringerte Sehschärfe, Störungen des Sehfeldes.

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

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit
Konvulsion.
Ischämische oder hämorrhagische zerebrovaskuläre Erkrankungen.

Herzerkrankungen

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit
QT-Verlängerung, die zu ventrikulären Arrhythmien führen kann, einschließlich Torsade de pointes, die tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.4).

Akutes Koronarsyndrom, einschließlich Myokardinfarkt und Koronararterienspasmus und Angina pectoris, bei Patienten, die mit Oxaliplatin 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

Siehe Tabelle 5.

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).

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit
Intestinale Ischämie, einschließlich tödlicher Fälle (siehe Abschnitt 4.4).
Gastrointestinalulkus und Perforation, die tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.4).
Ösophagitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten (< 1/10.000)
Lebersinusoides Obstruktionssyndrom, auch bekannt als Venenverschlusskrankheit der Leber, oder pathologische Symptome, die mit solch einer Leberfunktionsstörung in Zusammenhang stehen, einschließlich Peliosis hepatis, nodulärer regenerativer Hyperplasie, perisinusoider Fibrose. Klinische Symptome können portale Hypertonie und/oder erhöhte Transaminasen sein.

Tabelle 3 Inzidenz, bezogen auf Patienten (%)

Oxaliplatin und 5-FU/FA 85 mg/m² alle 2 Wochen	Metastasierte Erkrankung	Adjuvante Behandlung
	Gesamt	Gesamt
Sepsis (einschließlich Sepsis und neutropenischer Sepsis)	1,5	1,7

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

Oxaliplatin und 5-FU/FA 85 mg/m² alle 2 Wochen	Metastasierte Erkrankung			Adjuvante Behandlung		
	Gesamt	Grad 3	Grad 4	Gesamt	Grad 3	Grad 4
Allergische Reaktionen/ Allergie	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

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

Oxaliplatin und 5-FU/FA 85 mg/m² alle 2 Wochen	Metastasierte Erkrankung			Adjuvante Behandlung		
	Gesamt	Grad 3	Grad 4	Gesamt	Grad 3	Grad 4
Übelkeit	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Diarrhö	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Erbrechen	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mukositis/Stomatitis	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Sehr häufig (≥ 1/10)
Leberenzym erhöht, Bilirubin im Blut erhöht.

Häufigkeit nicht bekannt
Fokale noduläre Hyperplasie.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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 tubuläre Nekrose, akute interstitielle Nephritis und akutes Nierenversagen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit
Hypersensitivitätsvaskulitis.

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

Symptome
Ein Antidot gegen Oxaliplatin ist nicht bekannt. Im Falle einer Überdosierung ist mit einer Verstärkung der Nebenwirkungen zu rechnen.

Therapiemaßnahmen
Eine Überwachung der hämatologischen Parameter sowie eine symptomatische Behandlung sollten eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus
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, (*SP*-4-2)-[(1*R*,2*R*)-Cyclohexan-1,2-diamin-k*N*,k*N*’][ethandioato(2-)-kO^1,kO^2]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 Aquoderivate, die im Rahmen der Biotransformation von Oxaliplatin entstehen, mit DNA interagieren und Inter- und Intrastrang-Quervernetzungen bilden, die einen Abbruch der DNA-Synthese bewirken, was zu Zytotoxizität und antitumoraler Wirkung führt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
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 untersucht:

- First-Line-Therapie: Eine 2-armige, vergleichende, randomisierte Phase-III-Studie (EFC2962) mit 420 Patienten, die entweder 5-Fluorouracil/Folinsäure allein (LV5FU2, 210 Patienten) oder eine Kombination von Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFOX4, 210 Patienten) erhielten.
- Vorbehandelte Patienten: In der 3-armigen, vergleichenden, randomisierten Phase-III-Studie EFC4584 waren 821 Patienten eingeschlossen, die refraktär gegen Irinotecan (CPT-11) und 5-Fluorouracil/Folinsäure waren und entweder mit 5-Fluorouracil/Folinsäure allein (LV5FU2, 275 Patienten), mit Oxaliplatin als Monotherapie (275 Patienten) oder einer Kombination von Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFOX4, 271 Patienten) behandelt wurden.
- Eine nicht kontrollierte Phase-II-Studie (EFC2964), die 57 Patienten einschloss, die nicht auf eine Behandlung mit 5-Fluorouracil/Folinsäure allein ansprachen und die eine Kombination von Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFOX4) erhielten.

Die zwei randomisierten klinischen Studien, EFC2962 bei der First-Line-Behandlung und EFC4584 bei vorbehandelten Patienten, zeigten eine signifikant höhere Ansprechrate und ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS)/Dauer bis zur Progression (TTP), verglichen mit einer Behandlung mit 5-Fluorouracil/Folinsäure 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-Fluorouracil/Folinsäure statistisch nicht signifikant.

Siehe Tabellen 6, 7 und Tabelle 8 auf Seite 7.

Bei vorbehandelten Patienten (EFC4584), die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns symptomatisch waren, verbesserten sich bei einem höheren Anteil der Patienten, die mit

Tabelle 6 Ansprechrate unter FOLFOX4 versus LV5FU2

Ansprechrate (%) (95 % CI) unabhängige radiologische Untersuchung mit Intent-to-treat-Analyse (ITT)	**LV5FU2**	**FOLFOX4**	**Oxaliplatin-Monotherapie**
Erstbehandlung EFC2962 Bewertung des Ansprechens alle 8 Wochen	22 (16 – 27)	49 (42 – 56)	NA*
	p-Wert = 0,0001		
Vorbehandelte Patienten EFC4584 (refraktär gegen CPT-11 + 5-Fluorouracil/Folinsäure) Bewertung des Ansprechens alle 6 Wochen	0,7 (0,0 – 2,7)	11,1 (7,6 – 15,5)	1,1 (0,2 – 3,2)
	p-Wert < 0,0001		
Vorbehandelte Patienten EFC2964 (refraktär gegen 5-Fluorouracil/Folinsäure) Bewertung des Ansprechens alle 12 Wochen	NA*	23 (13 – 36)	NA*

NA* = nicht zutreffend.

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

Medianes PFS/TTP, Monate (95 % CI) unabhängige radiologische Untersuchung mit Intent-to-treat-Analyse (ITT)	**LV5FU2**	**FOLFOX4**	**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-Fluorouracil/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-Fluorouracil/Folinsäure)	NA*	5,1 (3,1 – 5,7)	NA*

NA* = nicht zutreffend.

Oxaliplatin und 5-Fluorouracil/Folinsäure behandelt wurden, die krankheitsabhängigen Symptome signifikant, verglichen mit den Patienten, welche nur mit 5-Fluorouracil/Folinsäure allein behandelt wurden (27,7 % vs. 14,6 %; p = 0,0033).
Bei nicht vorbehandelten Patienten (EFC2962) zeigten sich bezüglich jeglicher Lebensqualitätsparameter keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden 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-Fluorouracil/Folinsäure allein (LV5FU2, 1.123 Patienten; B2/C = 448/675) oder mit einer Kombination von Oxaliplatin und 5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFOX4, 1.123 Patienten; B2/C = 451/672) behandelt wurden.

Siehe Tabelle 9.

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

Siehe Tabelle 10.

Gesamtüberleben (Intent-to-treat-Analyse)
Zum Zeitpunkt der Analyse des krankheitsfreien 3-Jahres-Überlebensintervalls, 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 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.

Kinder und Jugendliche
Oxaliplatin in der Monotherapie wurde in einer pädiatrischen Population in zwei Phase-I- (69 Patienten) und zwei Phase-II-Studien (166 Patienten) untersucht. Insgesamt wurden 235 pädiatrische Patienten (7 Monate bis 22 Jahre) mit soliden Tumoren behandelt.

Die Wirksamkeit von Oxaliplatin als Monotherapeutikum in den behandelten pädiatrischen Patienten konnte nicht nachgewiesen werden.
Die Ausweitung der beiden Phase-II-Studien wurde aufgrund fehlenden Ansprechens der Tumoren gestoppt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung
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 KOF alle 3 Wochen über 1 – 5 Zyklen und Oxaliplatin 85 mg/m² KOF alle 2 Wochen über 1 – 3 Zyklen wie folgt:

Siehe Tabelle 11.

Nach einer zweistündigen Infusion werden 15 % des verabreichten Platins in der Zirkulation wiedergefunden, 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. Die mittleren

Tabelle 8 Medianes Gesamtüberleben (OS) unter FOLFOX4 versus LV5FU2

Medianes OS, Monate (95 % CI) mit Intent-to-treat-Analyse (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	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 (refraktär gegen CPT-11 + 5-Fluorouracil/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-Fluorouracil/Folinsäure)	NA*	10,8 (9,3 – 12,8)	NA*

*NA = nicht zutreffend.

Tabelle 9 Studie EFC3313: Krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (Intent-to-treat-Analyse [ITT])*

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 (stratified Log-rank-Test)	p = 0,0008	

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

Tabelle 10 Studie EFC3313: Krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (Intent-to-treat-Analyse)*, bezogen auf die Erkrankungsstadien

Erkrankungsstadium	Stadium II (Dukes B2)		Stadium III (Dukes C)	
Behandlungsgruppe	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Prozent krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebens-intervall (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).

Tabelle 11 Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter im Ultrafiltrat nach Mehrfachgabe von Oxaliplatin 85 mg/m² alle 2 Wochen oder 130 mg/m² alle 3 Wochen

Dosis	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-48} (µg × h/ml)	AUC (µg × h/ml)	$t_{1/2}\alpha$ (h)	$t_{1/2}\beta$ (h)	$t_{1/2}\gamma$ (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 AUC_{0-48} und C_{max} wurden im 3. Zyklus (85 mg/m²) oder im 5. Zyklus (130 mg/m²) berechnet.
Mittelwerte von AUC, V_{ss} und Cl wurden im 1. Zyklus berechnet.
C_{max}, AUC, AUC_{0-48}, V_{ss} und Cl wurden durch Nicht-Kompartimentanalyse berechnet.
$t_{1/2}\alpha$, $t_{1/2}\beta$ und $t_{1/2}\gamma$ wurden durch Kompartimentanalyse berechnet (Zyklen 1 – 3 kombiniert).

terminalen Eliminationshalbwertszeiten in Blut und Blutzellen wurden ebenfalls in diesen beiden Studien (85 mg/m² alle zwei Wochen oder 130 mg/m² alle drei Wochen) beurteilt und betrugen 771 Stunden bzw. 589 bis 1296 Stunden. Im ultrafiltrierten Plasma wurde weder nach 85 mg/m² alle 2 Wochen noch nach 130 mg/m² alle 3 Wochen eine Kumulation von Platin beobachtet. Steady State war in diesem Verteilungsraum im 1. Zyklus erreicht. Die inter- und intraindividuelle Streuung ist in der Regel gering.

Biotransformation
Die Biotransformation *in vitro* scheint das Ergebnis eines nicht enzymatischen Abbaus zu sein, und es gibt keine Anzeichen eines Cytochrom-P450-vermittelten Abbaus des Diaminocyclohexan-(DACH-)Ringes.
Im Patienten wird Oxaliplatin weitestgehend biotransformiert, und nach Ende einer zweistündigen Infusion ist die Ausgangssubstanz in ultrafiltriertem Plasma nicht nachweisbar. Mehrere zytotoxische Biotransformationsprodukte, wie die Monochlor-, Dichlor- und Diaquo-DACH-Platinkomplexe, wurden im Blutkreislauf gefunden, zu späteren Zeitpunkten auch einige inaktive Verbindungen.

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

Am fünften Tag konnten etwa 54 % der Gesamtdosis im Urin und weniger als 3 % in den Fäzes wiedergefunden werden.

Besondere Patientengruppen
Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Der Einfluss einer Nierenfunktionsstörung auf die Verteilung von Oxaliplatin wurde bei Patienten mit unterschiedlichem Einschränkungsgrad der Nierenfunktion untersucht. Die verabreichte Oxaliplatin-Dosis betrug 85 mg/m² in der Kontrollgruppe mit normaler Nierenfunktion (CL_{CR} > 80 ml/min, n = 12) und in den Patientengruppen mit leicht (CL_{CR} = 50 bis 80 ml/min, n = 13) oder mäßig (CL_{CR} = 30 bis 49 ml/min, n = 11) eingeschränkter Nierenfunktion; sie betrug 65 mg/m² bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (CL_{CR} < 30 ml/min, n = 5). Die mediane Exposition betrug 9 bzw. 4 bzw. 6 bzw. 3 Zyklen. Die pharmakokinetischen Daten im Zyklus 1 wurden an 11 bzw. 13 bzw. 10 bzw. 4 Patienten erhoben.
Mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion, insbesondere in der (kleinen) Gruppe der Patienten mit starker Einschränkung, fand sich für Platin im Plasma-Ultrafiltrat (PUF) ein Anstieg der AUC und der AUC/Dosis und ein Abfall der totalen und renalen Clearance und des Verteilungsvolumens (V_{ss}): Die Punktschätzung (90 % CI) für das geschätzte mittlere Verhältnis von AUC/Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion zu AUC/Dosis bei normaler Nierenfunktion betrug 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) und 4,81 (3,49, 6,64) für Patienten mit leicht bzw. mäßig bzw. stark eingeschränkter Nierenfunktion.
Die Elimination von Oxaliplatin korreliert signifikant mit der Kreatinin-Clearance. Die totale PUF-Platin-Clearance betrug 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) bzw. 0,21 (0,15, 0,29) und das V_{ss} 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) bzw. 0,27 (0,20, 0,36), jeweils für Patienten mit leichter, mäßiger oder starker Nierenfunktionseinschränkung. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion war die totale Platin-Clearance im PUF bei leichter Einschränkung um 26 % reduziert, bei mäßiger Einschränkung um 57 % und bei starker Einschränkung um 79 %.
Die renale Clearance von PUF-Platin war bei leichter Funktionseinschränkung um 30 % reduziert, bei mäßiger Funktionseinschränkung um 65 % und bei starker Funktionseinschränkung um 84 %.
Es gab eine verlängerte Beta-Halbwertszeit von Platin im PUF mit steigendem Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung, besonders in der Gruppe mit starker Einschränkung. Trotz der kleinen Zahl an Patienten mit starker Nierenfunktionseinschränkung sind die Daten für diese Patienten relevant und sollten bei der Verabreichung von Oxaliplatin an niereninsuffiziente Patienten berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 Organen 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 KOF), 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

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das verdünnte Arzneimittel darf nicht mit anderen Medikamenten im selben Infusionsbeutel oder in derselben Infusionsleitung gemischt werden. Wie im Abschnitt 6.6 beschrieben, kann Oxaliplatin zusammen mit Folinsäure über einen Y-Zugang verabreicht werden.

Nicht mischen mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen, insbesondere 5-Fluoruracil, Folinsäure-Zubereitungen, die Trometamol als Bestandteil enthalten, sowie Trometamolsalzen anderer Arzneimittel. Alkalische Arzneimittel oder Lösungen beeinflussen die Stabilität von Oxaliplatin nachteilig (siehe Abschnitt 6.6).
Nicht verdünnen mit Salzlösung oder anderen Lösungen, die Chlorid-Ionen (einschließlich Calcium-, Kalium- oder Natriumchlorid) enthalten.
Nicht mischen mit anderen Arzneimitteln im selben Infusionsbeutel oder in derselben Infusionsleitung (siehe Abschnitt 6.6).
Kein aluminiumhaltiges Injektionsmaterial verwenden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Verdünnung mit 5%iger Glucoselösung konnte die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung über einen Zeitraum von 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und über einen Zeitraum von 24 Stunden bei 25 °C gezeigt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort nach Herstellung verwendet werden.

Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingung beim Anwender und sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.
Zu Aufbewahrungsbedingungen der gebrauchsfertigen Infusionslösung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Typ-I-Klarglas mit Bromobutyl-Elastomer-Stopfen.
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Packung mit 1 Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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 Unversehrtheit des Arzneimittels, den Schutz der Umgebung und insbesondere den Schutz des damit befassten Personals gewährleisten. Dies erfordert das Vorhandensein eines für diese Zwecke vorgesehenen Arbeitsplatzes. Es ist verboten, in diesem Bereich zu rauchen, zu essen oder zu trinken. Dem Personal muss geeignetes Arbeitsmaterial zur Verfügung gestellt werden, insbesondere langärmelige Kittel, Schutzmasken, Kopfbedeckungen, Schutzbrillen, sterile Einmalhandschuhe, Schutzabdeckung für den Arbeitsplatz, Behälter und Sammelbehältnisse für Abfall. Exkremente 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 von Abfällen".
Sollte Oxaliplatin als Konzentrat oder Infusionslösung mit der Haut in Kontakt kommen, ist sofort sorgfältig mit Wasser zu spülen.
Sollte Oxaliplatin als 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.
- Nur 5%ige Glucoselösung für die Verdünnung verwenden.
  Darf nicht für die Infusion mit Lösungen verdünnt werden, die Natriumchlorid oder andere Chloride enthalten.
- **Darf nicht** mit anderen Arzneimitteln im selben Infusionsbeutel oder in derselben Infusionsleitung gemischt werden.
- **Darf nicht** gemischt werden mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen, insbesondere 5-Fluorouracil, Folinsäure-Zubereitungen, die Trometamol als Bestandteil enthalten, sowie Trometamolsalzen anderer Arzneimittel. Alkalische Arzneimittel oder Lösungen beeinflussen die Stabilität von Oxaliplatin nachteilig.

Hinweise für die Kombination mit Folinsäure (wie Calciumfolinat oder Dinatriumfolinat)

250 bis 500 ml 5%ige Glucose-Infusionslösung, die 85 mg/m² Oxaliplatin enthält, wird gleichzeitig mit Folinsäure-Infusionslösung (Folinsäure in 5%iger Glucoselösung) über einen Y-Zugang, der unmittelbar am Infusionsort liegt, über 2 bis 6 Stunden intravenös infundiert.

Diese zwei Arzneimittel dürfen nicht im selben Infusionsbeutel gemischt werden. Für die Verdünnung der Folinsäure (sie darf kein Trometamol enthalten) muss isotonische 5%ige Glucoselösung verwendet werden. Nicht alkalische Lösungen, Natriumchloridlösung oder andere chloridhaltige Lösungen verwenden.

Hinweise für die Kombination mit 5-Fluorouracil

Oxaliplatin ist immer vor Fluoropyrimidinen, z. B. 5-Fluorouracil, zu verabreichen. Nach der Gabe von Oxaliplatin den Zugang durchspülen und danach 5-Fluorouracil geben.

Für weitere Informationen zu Arzneimittelkombinationen mit Oxaliplatin siehe die entsprechenden Fachinformationen.

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

Das Arzneimittel ist zur einmaligen Verwendung bestimmt. Nicht verbrauchtes Konzentrat ist zu verwerfen (siehe unter Abschnitt „Entsorgung von Abfällen").

Verdünnung vor der Infusion

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

Anwendung durch intravenöse Infusion.

Nach Verdünnung mit 5%iger Glucoselösung konnte die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung über einen Zeitraum von 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und über einen Zeitraum von 24 Stunden bei 25 °C gezeigt werden.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die bereitete Infusion sofort verwendet werden.
Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingung beim Anwender und sollte nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

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

Das Arzneimittel ist zur einmaligen Verwendung bestimmt. Nicht verbrauchte Infusionslösung ist zu verwerfen (siehe unter Abschnitt „Entsorgung von Abfällen").

Niemals mit Kochsalzlösung oder chloridhaltigen Lösungen verdünnen.

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

Infusion

Bei der Applikation von Oxaliplatin ist keine Hyperhydratation erforderlich. Oxaliplatin, verdünnt in 250 bis 500 ml einer 5%igen Glucoselösung, 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 Verdünnung und Applikation verwendet wurden, müssen entsprechend krankenhausüblichen Standardverfahren für zytotoxische Stoffe unter Beachtung der gesetzlichen Vorschriften für die Entsorgung überwachungsbedürftiger Abfälle vernichtet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 04 36 996
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

63264.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
03. Februar 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. Dezember 2009

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt