

**Datum:** 09.11.2012  
**Kontakt:** Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger  
**Abteilung:** Institut Pharmakovigilanz  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207  
**E-Mail:** ulrike.rehberger@ages.at  
**Unser Zeichen:** 16c-121108-25882-A-PHV  
**Ihr Zeichen:**

## **Betreff: Oxaliplatin– hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes**

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: FR/H/PSUR/0022/001), kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Oxaliplatin - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

### **Fachinformation**

#### **4.3. Gegenanzeigen**

Oxaliplatin ist kontraindiziert bei Patienten

- mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Oxaliplatin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- in der Stillzeit,
- die vor Beginn der ersten Anwendung eine Myelosuppression, belegt durch einen Ausgangswert der 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  $< 30$  ml/min).

#### **4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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



#### Nierenfunktionsstörungen

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

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung muss die Nierenfunktion engmaschig überwacht und die Dosis entsprechend der Toxizität angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Besonders überwacht werden sollten Patienten mit anamnestisch bekannten allergischen Reaktionen auf andere platinhaltige Produkte. Im Falle anaphylaktischer Reaktionen ist die Infusion sofort abubrechen, und geeignete symptomatische Maßnahmen sind einzuleiten. Eine neuerliche Gabe von Oxaliplatin ist bei diesen Patienten kontraindiziert. Bei allen Platinverbindungen wurden Kreuzreaktionen mitunter auch mit tödlichem Ausgang berichtet.

Im Falle einer Extravasation ist die Infusion sofort abubrechen, 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 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 Oxaliplatin-Infusion laryngopharyngeale Dysästhesien verspüren (siehe Abschnitt 4.8), muss die nächste Oxaliplatin-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/m<sup>2</sup> (Behandlung von Metastasen) oder 75 mg/m<sup>2</sup> (adjuvante Therapie) herabgesetzt werden.
- Wenn Parästhesien ohne Funktionseinschränkungen bis zum nachfolgenden Behandlungszyklus fortbestehen, muss die Oxaliplatin-Dosierung von 85 auf 65 mg/m<sup>2</sup> (Behandlung von Metastasen) oder 75 mg/m<sup>2</sup> (adjuvante Therapie) 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 müssen darüber aufgeklärt werden, dass die Symptome der peripher-sensorischen Neuropathie auch nach Beendigung der Therapie fortbestehen können. Lokale mittelgradige Parästhesien oder Parästhesien mit möglicherweise funktionellen Beeinträchtigungen können bis zu 3 Jahre nach Beendigung einer adjuvanten Therapie andauern.

#### Reversibles Posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Es wurden Fälle von reversiblen posterioren Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS, auch als PRES, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, bekannt) bei Patienten, die Oxaliplatin im Rahmen einer Kombinationschemotherapie erhielten, berichtet. RPLS ist eine seltene, reversible, rasch voranschreitende neurologische Erkrankung, die von Anfällen, Hypertonie, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit sowie anderen Sehstörungen und neurologischen Störungen begleitet sein kann (siehe Abschnitt 4.8). Die





Diagnose der RPLS erfolgt mittels Bestätigung durch Gehirntomografie, vorzugsweise Kernspintomografie (MRT).

#### Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dehydratation sowie 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 (5 FU) kombiniert wird.

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 Patienten müssen über das Risiko eines Auftretens von Durchfall/Erbrechen, Mukositis/Stomatitis und Neutropenie nach Gabe von Oxaliplatin/5-Fluorouracil (5 FU) entsprechend 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, muss die nächste Behandlung so lange verschoben werden, bis sich die Mukositis/Stomatitis bis zum Grad 1 oder niedriger bessert und/oder die Neutrophilenzahl  $\geq 1.5 \times 10^9/l$  beträgt.

Bei Verabreichung von Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5 FU) (mit oder ohne Folsäure(FS)) müssen die für 5-Fluorouracil (5 FU) normalerweise empfohlenen Dosierungen auf Basis seiner Toxizität angepasst werden.

Bei Auftreten von Diarrhö vom Schweregrad 4, einer Neutropenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Neutrophilenzahl  $< 1.0 \times 10^9/l$ ) oder einer Thrombopenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Thrombozytenzahl  $< 50 \times 10^9/l$ ) muss neben einer etwaigen Anpassung der 5-Fluorouracil (5 FU)-Dosierung die Oxaliplatin-Dosierung von 85 auf 65 mg/m<sup>2</sup> (Behandlung von Metastasen) oder 75 mg/m<sup>2</sup> (adjuvante Therapie) herabgesetzt werden.

#### *Lunge*

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 oder pulmonale Fibrose ausgeschlossen wurde (siehe Abschnitt 4.8).

#### *Leber*

Bei pathologischen Leberwerten oder portaler Hypertonie, die offensichtlich nicht durch Lebermetastasen verursacht wird, sollte an arzneimittelinduzierte vaskuläre Lebererkrankungen gedacht werden, die in sehr seltenen Fällen auftreten können.

#### *Schwangerschaft*

Bezüglich Anwendung bei Schwangeren siehe Abschnitt 4.6.

#### *Fertilität*

In präklinischen Studien wurden genotoxische Effekte beobachtet. Deshalb sollten Männer, die mit Oxaliplatin behandelt werden, während der Behandlung sowie bis 6 Monate danach keine Kinder zeugen.



Außerdem sollten sie sich vor der Therapie mit Oxaliplatin über die Möglichkeit einer Sperma-Konservierung informieren, da Oxaliplatin die Fertilität beeinträchtigen kann und dieser Effekt irreversibel sein kann. Frauen dürfen während einer Behandlung mit Oxaliplatin nicht schwanger werden und müssen eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6.)

#### **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/m<sup>2</sup> Oxaliplatin erhalten hatten, wurden keine Änderungen der 5-Fluorouracil (5 FU)-Plasmaspiegel beobachtet.

*In vitro* wurde keine signifikante Verdrängung von Oxaliplatin aus der Plasmaproteinbindung beobachtet, wenn gleichzeitig die im Folgenden aufgeführten Mittel verwendet wurden: Erythromycin, Salicylate, Granisetron, Paclitaxel und Natriumvalproat.

Weitere Informationen zur Kombination von Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil (5 FU) und Folsäure (FS) siehe Abschnitt 4.8.

#### **4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Es liegen bisher keine Erkenntnisse hinsichtlich der Sicherheit einer Oxaliplatin-Verabreichung während der Schwangerschaft vor. In tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität beobachtet. Daher wird eine Anwendung von Oxaliplatin während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Ebenso wird die Anwendung von Oxaliplatin bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden, nicht empfohlen.

Eine Therapie mit Oxaliplatin in der Schwangerschaft darf nur nach geeigneter Aufklärung der Patientin über das Risiko für den Fötus und mit ihrer Einwilligung in Betracht gezogen werden.

Wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung müssen während der Therapie mit Oxaliplatin sowie bei Frauen noch 4 Monate danach und bei Männern noch 6 Monate danach angewandt werden.

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

Oxaliplatin kann die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien über die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen unter Oxaliplatin-Behandlung durchgeführt.

Allerdings erhöht eine Oxaliplatin-Behandlung das Risiko von Schwindel, Übelkeit und Erbrechen sowie anderer neurologischer Symptome, die den Gang und das Gleichgewicht beeinträchtigen können, was zu einem geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen führen kann.

Sehstörungen, insbesondere Verlust der Sehkraft (reversibel nach Beenden der Therapie), können Einfluss auf die Fähigkeit der Patienten zur Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen haben. Deshalb müssen Patienten über mögliche Beeinträchtigungen Ihrer Verkehrstüchtigkeit und beim Bedienen von Maschinen aufgeklärt werden.

#### **4.8. Nebenwirkungen**

Die häufigsten Nebenwirkungen von Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5 FU) und Folsäure (FS) waren gastrointestinale (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Mukositis), hämatologische (Neutropenie, Thrombozytopenie) und neurologische (akute und kumulative peripher-sensorische Neuropathie).



Insgesamt waren diese Nebenwirkungen häufiger und schwerer bei der Gabe der Kombination von Oxaliplatin und 5-Fluorouracil (5 FU)/Folinsäure (FS) als mit 5-Fluorouracil (5 FU)/Folinsäure (FS) alleine.

Die nachfolgend aufgeführten Daten zu den Häufigkeiten der Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms und der adjuvanten Behandlung des Koloncarzinoms (eingeschlossene Patienten 416 bzw. 1108 im Oxaliplatin + 5-Fluorouracil (5 FU)/Folinsäure (FS)-Arm) sowie aus Anwendungserfahrungen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen in der folgenden Tabelle werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (auf Grund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Weitere Details finden sich im Anschluss an die Tabelle.

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen*</b>	Infektion	Rhinitis, Infektionen der oberen Atemwege, febrile Neutropenie/ neutropenische Sepsis		
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems *</b>	Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie	Febrile Neutropenie		Autoimmune Thrombozytopenie, Hämolytische Anämie
<b>Erkrankungen des Immunsystems*</b>	Allergie, allergische Reaktionen <sup>+</sup>			
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Anorexie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Erhöhung des Serumnatriumspiegels	Dehydratation	Metabolische Azidose	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Depression, Schlaflosigkeit	Nervosität	
<b>Erkrankungen des Nervensystems*</b>	Periphere sensorische Neuropathie, Sensorische Störungen, Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen	Schwindel, motorische Neuritis, Meningismus		Dysarthrie, Reversibles Posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS oder PRES) (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Augenerkrankungen</b>		Konjunktivitis, Sehstörungen		Vorübergehende Verminderung der Sehkraft, Einschränkung des Gesichtsfeldes, Optikusneuritis, vorübergehender Verlust der Sehkraft, reversibel nach Beenden der Therapie
<b>Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths</b>			Ototoxizität	Taubheit





Systemorganklassen gemäß MedDRA- Datenbank	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
<b>Gefässerkrankungen</b>		Hämorrhagie, Flush, tiefe Venenthrombose, Hypertension		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Dyspnoe, Husten, Epistaxis	Schluckauf, Lungenembolie		Interstitielle Lungenerkrankung, in manchen Fällen tödlich, Pulmonale Fibrose**
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*</b>	Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Stomatitis/ Mukositis, Bauchschmerzen, Verstopfung	Dyspepsie, gastro-ösophagealer Reflux, gastrointestinale Blutung, rektale Hämorrhagie	Ileus, intestinale Obstruktion	Colitis einschließlich Clostridium difficile Diarrhö, Pankreatitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Hauterkrankungen, Alopezie	Hautabschälung (z. B. Hand/Fuß-Syndrom), Erythem, Rash, gesteigertes Schwitzen, Nagelerkrankungen		
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Rückenschmerzen	Arthralgie, Knochenschmerzen		
<b>Erkrankungen der Niere und Harnwege</b>		Hämaturie, Dysurie, abnormale Miktionshäufigkeit		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Müdigkeit, Fieber <sup>++</sup> , Asthenie, Schmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>+++</sup>			
<b>Untersuchungen</b>	erhöhte Leberenzyme, erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhtes Bilirubin, erhöhte Laktatdehydrogenase, Gewichtszunahme (bei adjuvanter Therapie)	erhöhtes Kreatinin, Gewichtsabnahme (bei Behandlung von Metastasen)		

\* Siehe genaue Angaben im unteren Abschnitt.

\*\* Siehe Abschnitt 4.4.

+ Sehr häufig: Allergien/allergische Reaktionen, die hauptsächlich während der Infusion auftreten und mitunter tödlich sind. Häufige allergische Reaktionen sind u.a. Hautausschläge, insbesondere Urtikaria, Konjunktivitis und Rhinitis. Häufige anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen sind u.a. Bronchospasmus, Angioödem, Hypotonie, Schmerzen im Brustkorb und anaphylaktischer Schock.

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

+++ Reaktionen an der Injektionsstelle wie lokale Schmerzen, Rötung, Schwellung und Thrombose wurden berichtet.

Extravasation kann auch lokal Schmerzen und Entzündungen hervorrufen, die schwerwiegend sein können und zu Komplikationen wie Nekrosen führen können, insbesondere wenn Oxaliplatin durch eine periphere Vene infundiert wird (siehe Abschnitt 4.4).







### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Inzidenz, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad

Oxaliplatin/5 FU/FS, 85 mg/m <sup>2</sup> alle 2 Wochen	Behandlung von Metastasen			Adjuvante Therapie		
	Alle Schweregrade	Grad 3	Grad 4	Alle Schweregrade	Grad 3	Grad 4
Anämie	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropenie	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Thrombozytopenie	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Febrile Neutropenie	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Neutropenische Sepsis	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Erfahrungen nach Markteinführung mit unbekannter Häufigkeit  
Hämolytisches urämisches Syndrom

### Erkrankungen des Immunsystems

Inzidenz allergischer Reaktionen, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad

Oxaliplatin/5 FU/FS, 85 mg/m <sup>2</sup> alle 2 Wochen	Behandlung von Metastasen			Adjuvante Therapie		
	Alle Schweregrade	Grad 3	Grad 4	Alle Schweregrade	Grad 3	Grad 4
Allergische Reaktionen/Allergie	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

### Erkrankungen des Nervensystems:

Oxaliplatin hat eine dosislimitierende Neurotoxizität. Dabei handelt es sich um eine periphere sensorische Neuropathie, welche durch Dysästhesien und/oder Parästhesien der Extremitäten 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 bleibender Symptome bei einer kumulativen Dosis von 850 mg/m<sup>2</sup> (10 Zyklen) beträgt ungefähr 10 % und 20 % bei einer kumulativen Dosis von 1.020 mg/m<sup>2</sup> (12 Zyklen).

Bei der Mehrheit der Fälle besserten sich die neurologischen Symptome oder verschwanden nach Therapieunterbrechung. Bei der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms hatten 87% der Patienten 6 Monate nach Beendigung der Behandlung keine oder nur milde Symptome. Nach einem bis zu 3-jährigen Follow-up hatten 3% der Patienten entweder persistierende lokale Parästhesien mittlerer Intensität (2,3%) oder Parästhesien mit potentiell 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 Kälteeinwirkung auf. Sie treten gewöhnlich als transiente Parästhesie, Dysästhesie und Hypoästhesie in Erscheinung. Ein akutes laryngopharyngeales Dysästhesie-Syndrom tritt bei 1-2 % der Patienten auf und ist charakterisiert durch





subjektives Empfinden von Dysphagie oder Dyspnoe/Erstickungsgefühl, 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, war die Symptomatik auch ohne Behandlung schnell reversibel. Eine Verlängerung der Infusionsdauer trägt dazu bei, die Inzidenz dieser Nebenwirkung zu verringern (siehe Abschnitt 4.4). Gelegentlich wurden darüber hinaus folgende Symptome beobachtet: Kieferspasmus, Muskelspasmen, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Muskelzuckungen, Myoclonus, Koordinationsstörungen, Gangstörungen, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, Engegefühl im Hals und der Brust, Druckgefühl, Unwohlsein, Schmerzen. Auch Funktionsstörungen der Gehirnnerven können gemeinsam mit den oben genannten Symptomen oder auch als isolierte Ereignisse wie Ptosis, Diplopie, Aphonie, Dysphonie, Heiserkeit, manchmal als Paralyse der Stimmbänder beschrieben, Missempfindungen der Zunge oder Dysarthrie, manchmal als Aphasie beschrieben, Trigemini neuralgie, Schmerzen im Gesicht, Augenschmerzen, Abnahme der Sehschärfe, Gesichtsfeldstörungen auftreten.

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.

Erfahrungen nach Markteinführung mit unbekannter Häufigkeit  
Konvulsion

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Oxaliplatin/5 FU/FS, 85 mg/m <sup>2</sup> alle 2 Wochen	Behandlung von Metastasen			Adjuvante Therapie		
	Alle Schweregrade	Grad 3	Grad 4	Alle Schweregrade	Grad 3	Grad 4
Nausea	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

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 (5 FU) kombiniert wird (siehe Abschnitt 4.4).

### Leber- und Gallenerkrankungen

*sehr selten (< 1/10.000):*

Sinusförmiges Obstruktions-Syndrom der Leber, auch bekannt als venöse Verschlusskrankheit der Leber, oder pathologische Manifestationen im Bezug auf derartige Lebererkrankung, einschließlich Peliosis hepatitis, noduläre regenerative Hyperplasie, perisinusoidale Fibrose. Die klinische Manifestation kann sich zeigen in portaler Hypertonie und/oder Anstieg der Transaminasen.

### Erkrankungen der Nieren- und Harnwege

*sehr selten (< 1/10.000):*

Akute tubuläre Nekrose, akute interstitielle Nephritis und akutes Nierenversagen.







#### **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 müssen eingeleitet werden.

Oben angeführte Textabschnitte stellen eine Mindestanforderung dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

