

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

axiplatin® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
Wirkstoff: Oxaliplatin

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Oxaliplatin 50 mg in einer 30 ml-Durchstechflasche.

Oxaliplatin 100 mg in einer 50 ml-Durchstechflasche.

1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 5 mg Oxaliplatin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Weißes bis cremefarbenes konsolidiertes oder loses Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

axiplatin® wird in Kombination mit 5-Fluoruracil und Folsäure angewendet.

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

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer der Anwendung

Die Zubereitung von Injektionslösungen zytotoxischer Arzneimittel muss durch speziell ausgebildetes Personal mit Kenntnis des verwendeten Arzneimittels erfolgen, unter Bedingungen, die die Integrität des Arzneimittels, den Schutz der Umgebung und insbesondere den Schutz des damit befassten Personals gewährleisten, und in Übereinstimmung mit den Verfahrensregeln der Klinik. Dies erfordert, dass ein für diese Zwecke vorgesehener Arbeitsplatz vorhanden ist. Rauchen, essen oder trinken ist in diesem Bereich verboten (nähere Angaben siehe Abschnitt 6.6).

#### Dosierung

##### NUR FÜR ERWACHSENE

Die empfohlene Dosierung von Oxaliplatin bei der adjuvanten Behandlung beträgt 85 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) intravenös alle 2 Wochen über 12 Zyklen (6 Monate).

Die empfohlene Dosierung von Oxaliplatin bei der Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms beträgt 85 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) intravenös alle 2 Wochen.

Die Dosierung ist entsprechend der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

**Oxaliplatin muss immer vor Fluorpyrimidinen – z.B. 5-Fluoruracil (5-FU) – verabreicht werden.**

Oxaliplatin wird als intravenöse Infusion über 2–6 Stunden in 250 bis 500 ml einer 5%igen (50 mg/ml) Glucoselösung verab-

reicht, um eine Konzentration zwischen 0,2 mg/ml und 0,7 mg/ml herzustellen; 0,7 mg/ml ist die höchste Konzentration, die in der klinischen Praxis für eine Oxaliplatin-Dosis von 85 mg/m<sup>2</sup> eingesetzt wird.

Oxaliplatin wurde hauptsächlich in Kombination mit auf kontinuierlicher Infusion von 5-Fluoruracil (5-FU) basierenden Behandlungsschemata verwendet. Für die Behandlungen, die in zweiwöchigem Abstand gegeben wurden, wurde 5-Fluoruracil (5-FU) als Kombination von Bolusgabe und kontinuierlicher Infusion angewandt.

#### Spezielle Patientengruppen

- Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: Bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion wurde Oxaliplatin nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“). Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion kann die Behandlung mit der üblichen empfohlenen Dosis begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.
- Patienten mit Leberfunktionsstörungen: In einer Phase-I-Studie, die Patienten mit Leberfunktionsstörungen unterschiedlichen Grades einschloss, schienen Häufigkeit und Schweregrad von Leber- und Gallenerkrankungen mit dem Fortschreiten der Erkrankung und pathologischen Leberwerten vor der Behandlung in Zusammenhang zu stehen. In der klinischen Entwicklung wurden bei Patienten mit pathologischen Leberwerten keine besonderen Dosisanpassungen vorgenommen.
- Ältere Patienten: Bei Patienten im Alter von mehr als 65 Jahren, die Oxaliplatin als Monotherapie oder in Kombination mit 5-Fluoruracil (5-FU) erhielten, wurde keine Zunahme schwerer Toxizitäten beobachtet. Daher ist für ältere Patienten keine besondere Dosisanpassung erforderlich.

#### Art der Anwendung

Oxaliplatin wird als intravenöse Infusion verabreicht.

Bei Verabreichung von Oxaliplatin ist keine vorherige Hyperhydratation erforderlich.

Oxaliplatin, verdünnt in 250–500 ml einer 5%igen Glucoselösung auf eine Konzentration von nicht weniger als 0,2 mg/ml in Form einer klaren, farblosen bis schwach gelblichen Lösung, muss über einen zentral- oder periphervenösen Zugang in einem Zeitraum von 2–6 Stunden infundiert werden.

0,7 mg/ml ist die höchste Konzentration, die in der klinischen Praxis für eine Oxaliplatin-Dosis von 85 mg/m<sup>2</sup> eingesetzt wird.

Die Oxaliplatin-Infusion muss immer vor 5-Fluoruracil gegeben werden.

Falls es zu einer Extravasation kommt, muss die Infusion sofort abgebrochen werden.

#### Hinweise für die Handhabung

Das lyophilisierte Oxaliplatin-Pulver muss vor der Anwendung rekonstituiert und weiter

verdünnt werden. Für diese Arbeitsschritte dürfen nur die empfohlenen Lösungsmittel verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“).

## 4.3 Gegenanzeigen

Oxaliplatin ist kontraindiziert:

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Oxaliplatin oder einem der sonstigen Bestandteile,
- während der Stillzeit,
- bei vor Beginn der ersten Anwendung bestehender Myelosuppression, belegt durch Neutrophilenzahlen unter 2000/μl und/oder Thrombozytenzahlen unter 100 000/μl,
- bei vor Beginn der ersten Anwendung bestehender peripherer sensorischer Neuropathie mit Funktionseinschränkung,
- bei hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance < 30 ml/min).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Oxaliplatin muss auf medizinische Einrichtungen beschränkt bleiben, die auf onkologische Chemotherapie spezialisiert sind und darf nur unter Aufsicht eines erfahrenen Onkologen erfolgen.

Zur Anwendung während der Schwangerschaft siehe Abschnitt 4.6.

Wegen der unzureichenden Informationen zur Anwendungssicherheit bei Patienten mit mäßiggradig eingeschränkter Nierenfunktion kommt die Anwendung in dieser Patientengruppe nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht. In diesen Fällen muss die Nierenfunktion engmaschig kontrolliert und die Oxaliplatin-Dosierung entsprechend der Toxizität angepasst werden.

Patienten mit anamnestisch bekannten allergischen Reaktionen auf Platinverbindungen müssen auf allergische Symptome überwacht werden. Bei Auftreten anaphylaktoider Reaktionen ist die Infusion sofort abzubrechen und eine geeignete symptomatische Therapie einzuleiten. Eine erneute Exposition gegenüber Oxaliplatin ist bei diesen Patienten kontraindiziert.

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

Besonders zu achten ist auf die neurologische Verträglichkeit von Oxaliplatin, vor allem dann, wenn Oxaliplatin in Kombination mit anderen Mitteln mit besonderer Neurotoxizität eingesetzt wird. Vor der ersten Verabreichung muss der neurologische Befund erhoben und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Bei Patienten, die während oder in den ersten Stunden nach einer zweistündigen Oxaliplatin-Infusion laryngopharyngeale Dysästhesien verspüren (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“), muss die nächste Infusion über eine Dauer von 6 Stunden erfolgen. Falls neurologische Symptome (Parästhesien, Dysästhesien)

# axiplatin® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

auftreten, ist, in Abhängigkeit von Dauer und Intensität der Beschwerden, die Oxaliplatin-Dosierung anzupassen:

- Wenn die Beschwerden länger als 7 Tage andauern und für den Patienten belastend sind, muss die Oxaliplatin-Dosis bei der nächsten Anwendung von 85 auf 65 mg/m<sup>2</sup> (Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms) bzw. auf 75 mg/m<sup>2</sup> (adjuvante Behandlung) verringert werden.
- Wenn Parästhesien **ohne** Funktionseinschränkungen bis zum nachfolgenden Behandlungszyklus fortbestehen, muss die Oxaliplatin-Dosierung von 85 auf 65 mg/m<sup>2</sup> (Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms) bzw. auf 75 mg/m<sup>2</sup> (adjuvante Behandlung) verringert werden.
- Wenn Parästhesien **mit** Funktionseinschränkungen bis zum nachfolgenden Behandlungszyklus persistieren, ist die Behandlung mit Oxaliplatin zu unterbrechen.
- Bei Besserung der Beschwerden nach Unterbrechung der Oxaliplatin-Behandlung kann eine Wiederaufnahme der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Die Patienten sind darüber aufzuklären, dass Symptome einer peripheren sensorischen Neuropathie auch noch nach Behandlungsende persistieren können.

Lokal begrenzte, mäßiggradige Parästhesien oder Parästhesien mit funktionellen Beeinträchtigungen können bis zu 3 Jahre nach Abschluss der adjuvanten Therapie fortbestehen.

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 „Nebenwirkungen“).

Durch schweren Durchfall/schweres Erbrechen kann es zu Dehydratation, paralytischen Ileus, intestinale Obstruktion, Hypokaliämie, metabolische Azidose und Nierenfunktionsstörungen kommen, insbesondere wenn Oxaliplatin mit 5-Fluoruracil kombiniert wird.

Bei Auftreten von Veränderungen des Blutbilds (Neutrophilenzahl < 1500/μl oder Thrombozytenzahl < 50 000/μl) muss der nächste Behandlungszyklus verschoben werden, bis die Werte wieder im akzeptablen Bereich sind. Vor Einleiten der Oxaliplatin-Behandlung sowie vor jedem neuen Behandlungszyklus muss ein großes Blutbild mit Differenzialblutbild der weißen Blutkörperchen erstellt werden.

Die Patienten müssen adäquat über die Risiken des Auftretens von Durchfall/Erbrechen, Mukositis/Stomatitis und Neutropenie nach Gabe von Oxaliplatin und 5-Fluoruracil informiert werden, damit sie sich gegebenenfalls unverzüglich wegen geeigneter Maßnahmen 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 auf ≥ 1500/μl ansteigt.

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

Bei Auftreten von Diarrhö vom WHO-Schweregrad 4, Neutropenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Neutrophilenzahl < 1000/μl) oder Thrombozytopenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Thrombozytenzahl < 50 000/μl) muss neben einer gegebenenfalls notwendigen Reduktion der 5-Fluoruracil-Dosis die Oxaliplatin-Dosis von 85 auf 65 mg/m<sup>2</sup> (Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms) bzw. 75 mg/m<sup>2</sup> (adjuvante Behandlung) verringert werden.

Bei Auftreten unklarer Atembeschwerden, wie z.B. trockener Husten, Atemnot oder Rasseln oder radiologisch nachgewiesenen Lungeninfiltraten, muss die Gabe von Oxaliplatin so lange unterbrochen werden, bis durch weitergehende Untersuchungen eine interstitielle Lungenerkrankung ausgeschlossen wurde (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

**Bei pathologischen Leberwerten oder portaler Hypertonie, die nicht offensichtlich auf Lebermetastasen zurückzuführen ist, sind sehr selten vorkommende arzneimittelinduzierte Lebergefäßerkrankungen in Betracht zu ziehen.**

In den präklinischen Studien mit Oxaliplatin wurden genotoxische Effekte beobachtet. Deshalb sollte männlichen Patienten unter Behandlung mit Oxaliplatin empfohlen werden, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich über eine Konservierung von Sperma vor Beginn der Behandlung beraten zu lassen, da Oxaliplatin eine möglicherweise irreversible Infertilität hervorrufen kann.

Frauen sollten während der Behandlung mit Oxaliplatin nicht schwanger werden, und sie müssen eine wirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Während und nach der Behandlung müssen Frauen für 4 Monate und Männer für 6 Monate wirksame Verhütungsmaßnahmen betreiben.

Immunsuppressive Wirkungen/erhöhte Infektanfälligkeit: Bei Patienten, deren Immunfunktion durch Zytostatika wie z.B. Oxaliplatin beeinträchtigt ist, kann es bei Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen zu schweren oder sogar lebensbedrohenden Infektionen kommen. Patienten, die Oxaliplatin erhalten, sollten nicht mit einem Lebendvakzin geimpft werden. Abgetötete oder inaktivierte Vakzine können geimpft werden, jedoch kann die Reaktion auf solche Impfstoffe abgeschwächt sein.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Patienten, die unmittelbar vor der Verabreichung von 5-Fluoruracil eine Einmalgabe von 85 mg/m<sup>2</sup> Oxaliplatin erhalten hat-

ten, wurden keine Änderungen der 5-Fluoruracil-Plasmaspiegel beobachtet.

In vitro wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Erythromycin, Salicylaten, Granisetron, Paclitaxel oder Natriumvalproat keine wesentliche Verdrängung von Oxaliplatin aus der Plasmaproteinbindung beobachtet.

## 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Erkenntnisse hinsichtlich der Sicherheit einer Oxaliplatin-Verabreichung während der Schwangerschaft vor.

Präklinische Befunde sprechen dafür, dass Oxaliplatin in der empfohlenen humantherapeutischen Dosierung letal oder teratogen auf den menschlichen Feten wirken könnte. Daher wird von der Anwendung von Oxaliplatin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, abgeraten. Die Anwendung von Oxaliplatin sollte nur nach geeigneter Aufklärung der Patientin über das Risiko für den Feten und mit ihrer Einwilligung in Betracht gezogen werden.

Geeignete empfängnisverhütende Maßnahmen müssen sowohl während der Behandlung als auch bis zu 4 Monate nach der Behandlung bei Frauen und bis zu 6 Monate nach der Behandlung bei Männern ergriffen werden.

Oxaliplatin kann zu Infertilität führen (siehe Abschnitt 4.4).

Ob Oxaliplatin in die Muttermilch übertritt, wurde nicht untersucht. Während der Oxaliplatin-Therapie darf nicht gestillt werden.

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

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

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

Die in der Tabelle 1 auf Seite 3 genannten Häufigkeiten stammen aus klinischen Studien zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms bzw. zur adjuvanten Behandlung (eingeschlossene Patienten: 416 bzw. 1108 im Oxaliplatin + 5-FU/FA-

Tabelle 1

MedDRA-Organsystemklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen*</b>	Infektion	Rhinitis, Infekt der oberen Atemwege, Febrile Neutropenie/Neutropenische Sepsis		
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*</b>	Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphozytopenie			Immuno-allergische Thrombozytopenie, Hämolytische Anämie
<b>Erkrankungen des Immunsystems*</b>	Allergie/allergische Reaktion <sup>+</sup>			
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Appetitlosigkeit, Blutzuckeranomalien, Hypokaliämie, Natriämie-Anomalien	Dehydratation	Metabolische Azidose	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Depression, Schlaflosigkeit	Nervosität	
<b>Erkrankungen des Nervensystems*</b>	Periphere sensorische Neuropathie, Sensorische Störungen, Parageusie, Kopfschmerzen	Schwindel, Motorische Neuritis, Meningismus		Dysarthrie
<b>Augenerkrankungen</b>		Konjunktivitis, Sehstörung		Vorübergehende Sehschärfenverminderung, Sehfeldstörungen, Optikusneuritis
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			Ototoxizität	Taubheit
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Nasenbluten	Blutung, Flushing, Tiefe Venenthrombose, Lungenembolie		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Atemnot, Husten	Schluckauf		Interstitielle Lungenerkrankung, Lungenfibrose**
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*</b>	Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Stomatitis/Mukositis, Bauchschmerzen, Obstipation	Dyspepsie, Gastro-ösophagealer Reflux, Rektumblutung	Ileus, Intestinale Obstruktion	Colitis einschließlich Clostridium difficile, Diarrhö
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Hauterkrankungen, Alopezie	Exfoliation der Haut (an Händen und Füßen), Erythem, Hautausschlag, vermehrtes Schwitzen, Nagelveränderungen		
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</b>	Rückenschmerzen	Gelenkschmerzen, Knochenschmerzen		
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Hämaturie, Dysurie, Abnorme Miktionsfrequenz		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Müdigkeit, Fieber <sup>++</sup> , Abgeschlagenheit, Schmerzen, Reaktion an der Injektionsstelle <sup>+++</sup>			
<b>Untersuchungen</b>	Leberenzyme erhöht, Alkalische Phosphatase erhöht, Bilirubin erhöht, Laktatdehydrogenase erhöht	Kreatinin erhöht, Gewichtsabnahme		

\* Siehe nähere Angaben im folgenden Abschnitt

\*\* Siehe Abschnitt 4.4.

+ Häufig allergische Reaktionen wie Hautausschlag (besonders Urtikaria), Konjunktivitis, Rhinitis. Häufig anaphylaktische Reaktionen einschließlich Bronchospasmus, Brustschmerzen, Angioödem, Blutdruckabfall und anaphylaktischer Schock.

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

+++ Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich lokale Schmerzen, Rötung, Schwellung und Thrombose wurden berichtet. Extravasation kann ebenfalls lokal Schmerzen und Entzündungen hervorrufen, die schwerwiegend sein können und zu Komplikationen einschließlich Nekrose führen können, insbesondere wenn Oxaliplatin über eine periphere Vene infundiert wird (siehe Abschnitt 4.4).

**axiplatin® 5 mg/ml**  
**Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung**
**Tabelle 2: Inzidenz bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad**

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

**Tabelle 3: Inzidenz bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad**

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

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

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

Arm) sowie aus Berichten nach der Markteinführung.

In der Tabelle 1 sind die Häufigkeiten wie folgt definiert:

Sehr häufig (≥ 1/10)  
 Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)  
 Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)  
 Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1000)  
 Sehr selten (< 1/10 000)  
 Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Weitere Einzelheiten werden nach der Tabelle aufgeführt.

**Leber- und Gallenerkrankungen**

**Sehr selten (≤ 1/10 000):**

Sinusoidales Obstruktionsyndrom, auch als venookklusives Syndrom der Leber bezeichnet, oder pathologische Manifestationen in Zusammenhang mit einer solchen Leberstörung, z.B. Peliosis hepatis, noduläre regenerative Hyperplasie und perisinusoidale Fibrose. Die klinischen Manifestationen können portale Hypertonie und/oder erhöhte Transaminasen sein.

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**  
**Sehr selten (≤ 1/10 000):**

Akute tubulo-interstitielle Nephropathie, die zu akutem Nierenversagen führt.

**Hämatologische Toxizität**

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

**Gastrointestinale Toxizität**

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Eine Prophylaxe und/oder Behandlung mit hochwirksamen Antiemetika ist angezeigt.

Durch schweren Durchfall/starkes Erbrechen können Dehydratation, paralytischer

Ileus, intestinale Obstruktion, Hypokaliämie, metabolische Azidose und Nierenfunktionsstörungen hervorgerufen werden, insbesondere wenn Oxaliplatin mit 5-Fluoruracil (5-FU) kombiniert wird (siehe Abschnitt 4.4).

**Nervensystem**

Oxaliplatin hat eine dosislimitierende Neurotoxizität. Dabei handelt es sich um eine periphere sensorische Neuropathie, charakterisiert durch Dysästhesien und/oder Parästhesien der Extremitäten mit oder ohne Krämpfe, welche oft durch Kälteeinwirkung ausgelöst wird. Diese Symptome treten bei bis zu 95 % aller behandelten Patienten auf. Die Dauer dieser Beschwerden, die sich meist zwischen den Behandlungszyklen zurückbilden, nimmt mit steigender Anzahl von Behandlungszyklen zu.

Das Auftreten von Schmerzen und/oder funktionellen Beschwerden zeigt in Abhängigkeit von der Dauer der Symptome an, dass eine Dosisanpassung oder sogar eine Behandlungsunterbrechung indiziert ist (siehe Abschnitt 4.4).

Solche funktionellen Beschwerden, beispielsweise Schwierigkeiten bei der Ausübung feinmotorischer Bewegungen, sind eine mögliche Konsequenz einer sensorischen Beeinträchtigung. Das Risiko für das Auftreten persistierender Symptome beträgt bei einer kumulativen Dosis von 850 mg/m<sup>2</sup> (10 Zyklen) ungefähr 10 % bzw. 20 % bei einer kumulativen Dosis von 1020 mg/m<sup>2</sup> (12 Zyklen).

In der Mehrheit der Fälle besserten sich die neurologischen Symptome oder verschwanden nach einer Therapieunterbrechung. Sechs Monate nach Beendigung der adjuvanten Therapie des Kolonkarzi-

noms hatten 87 % der Patienten keine oder nur leichte Symptome. In der Nachbeobachtung über bis zu 3 Jahre 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 manifestieren sich meist als vorübergehende Parästhesie, Dysästhesie und Hypoästhesie. Ein akutes laryngopharyngeales Dysästhesie-Syndrom tritt bei 1–2 % der Patienten auf und ist charakterisiert durch subjektives Empfinden von Dysphagie oder Dysphnoe/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 auch andere Symptome beobachtet wie z.B. Kieferspasmus/Muskelspasmen/unwillkürliche Muskelkontraktionen/Muskelszuckungen/Myoklonus, Koordinationstörungen/Gangstörungen/Ataxie/Gleichgewichtsstörungen, Engegefühl/Druckgefühl/Unwohlsein/Schmerzen im Halsbereich oder Brustraum.

Zusätzlich oder als isoliertes Ereignis können Störungen der Hirnnerven auftreten wie Ptosis, Diplopie, Aphonie/Dysphonie/Heiserkeit, manchmal als Stimmbandlähmung beschrieben, Missempfindungen der Zunge oder Dysarthrie, manchmal als Aphasie beschrieben, Trigeminusneuralgie/Gesichtsschmerzen/Augenschmerzen, Verminderung der Sehschärfe, Störungen des Sehfeldes.

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

**Allergische Reaktionen**

Siehe Tabelle 4

**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: Antineoplastische und Immunmodulierende Mittel, andere antineoplastische Mittel, Platin-haltige Verbindungen.  
 ATC Code: L01XA03.

**Tabelle 5: Ansprechrate unter FOLFOX4 versus LV5FU2**

Ansprechrate (%) (95%oiger VB) Unabhängige radiologische Befundung mit Intent-to-Treat-Auswertung (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin- Monotherapie
Erstbehandlung EFC2962 Beurteilung des Ansprechens in achtwöchigen Abständen	22 (16–27)	49 (42–46)	nz*
	p = 0,0001		
<u>Vorbehandelte Patienten</u> EFC 4584 (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/Folinsäure). Beurteilung des Ansprechens in sechs- wöchigen Abständen	0,7 (0,0–2,7)	11,1 (7,6–15,5)	1,1 (0,2–3,2)
	p = 0,0001		
<u>Vorbehandelte Patienten</u> EFC2964 (refraktär gegen 5-FU/Folinsäure). Beurteilung des Ansprechens in 12-wöchigen Abständen	nz*	23 (13–36)	nz*

\*nz = nicht zutreffend

**Tabelle 6: Medianes progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS)/  
mediane Dauer bis zur Progression (time to progression, TTP) unter FOLFOX4 versus  
LV5FU2**

PFS/TTP im Median, Monate (95%oiger VB) Unabhängige radiologische Befundung mit Intent-to-Treat-Auswertung (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin- Monotherapie
Erstbehandlung EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5–6,5)	8,2 (7,2–8,8)	nz*
	log rank p = 0,0003		
<u>Vorbehandelte Patienten</u> EFC4584 (TTP) (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/[LV])	2,6 (1,8–2,9)	5,3 (4,7–6,1)	2,1 (1,6–2,7)
	log rank p = 0,0001		
<u>Vorbehandelte Patienten</u> EFC2964 (refraktär gegen 5-FU/Folinsäure)	NA*	5,1 (3,1–5,7)	nz*

\*nz = nicht zutreffend

**Tabelle 7: Medianes Gesamtüberleben (overall survival, OS) unter FOLFOX4 versus  
LV5FU2**

Medianes OS, Monate (95%oiger VB) mit Intent-to-Treat-Auswertung (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin-Monotherapie
Erstbehandlung EFC2962	14,7 (13,0 – 18,2)	16,2 (14,7 – 18,2)	nz*
log rank p = 0,12			
<u>Vorbehandelte Patienten</u> EFC4584 (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 = 0,09			
<u>Vorbehandelte Patienten</u> EFC2964 (refraktär gegen 5-FU/Folinsäure)	nz*	10,8 (9,3 – 12,8)	nz*

\*nz = nicht zutreffend

**Tabelle 8: Studie EFC3313, krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (Intent-to-Treat-Analyse)\*:**

Behandlungsgruppe	LV5FU2	FOLFOX4
Prozentsatz krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (95%oiger VB)	73,3 (70,6–75,9)	78,7 (76,2–81,1)
Hazard-Ratio (95%oiger VB)	0,76 (0,64–0,89)	
p (log rank-Test)	p = 0,0008	

\*Mediane Nachbeobachtungszeit: 44,2 Monate (alle Patienten für mindestens drei Jahre).

Der antineoplastische Wirkstoff Oxaliplatin 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, cis-[oxalato(trans-/1,2-DACH)platinum].

Oxaliplatin zeigt in verschiedenen Tumormodellsystemen, einschließlich dem Modell des humanen kolorektalen Karzinoms, 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-Fluoruracil (5-FU) wurde sowohl in vivo als auch in vitro beobachtet.

Untersuchungen des noch nicht restlos geklärten Wirkmechanismus ergaben, dass die während der Biotransformation von Oxaliplatin entstehenden Aquo-Derivate mit DNA interagieren und Intra- und Interstrang-Quervernetzungen bilden, die Folge dieses Abbruchs der DNA-Synthese sind Zytotoxizität und antitumorale Wirkung.

- Bei Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom wurde die Wirksamkeit von Oxaliplatin (85 mg/m<sup>2</sup> alle 2 Wochen), kombiniert mit 5-Fluoruracil/Folinsäure, in drei klinischen Studien untersucht:
- First-Line-Therapie: In einer zweiarmligen vergleichenden randomisierten Phase-III-Studie (EFC2962) erhielten insgesamt 420 Patienten entweder 5-FU/FA allein (LV5FU2, 210 Patienten) oder eine Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/FA (FOLFOX4, 210 Patienten).
- Vorbehandelte Patienten: In einer dreiarmligen vergleichenden randomisierten Phase-III-Studie (EFC4584) waren 821 Patienten eingeschlossen, die refraktär auf Irinotecan (CPT-11) und 5-FU/FA waren und entweder mit 5-FU/FA allein (LV5FU2, 275 Patienten), mit Oxaliplatin als Monotherapie (275 Patienten) oder einer Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/FA (FOLFOX4, 271 Patienten) behandelt wurden.
- In einer nicht kontrollierten Phase-II-Studie (EFC2964) erhielten 57 Patienten, die nicht auf eine Behandlung mit 5-FU/FA allein angesprochen hatten, eine Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/FA (FOLFOX4).

In den beiden randomisierten klinischen Studien der First-Line-Behandlung (EFC2962) und bei vorbehandelten Patienten (EFC4584) zeigte sich eine signifikant höhere Ansprechrate und ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS)/Dauer bis zur Progression (TTP) als bei 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 Oxaliplatin mit 5-FU/FA und 5-FU/FA alleine nicht signifikant.

Siehe Tabellen 5, 6 und 7

**axiplatin® 5 mg/ml**  
**Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung**
**Tabelle 9: Studie EFC3313, krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (Intent-to-Treat-Analyse) bezogen auf das Krankheitsstadium**

Krankheitsstadium	Stadium II (Dukes B2)		Stadium III (Dukes C)	
Behandlungsgruppe	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Prozentsatz krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (95%oiger VB)	84,3 (80,9–87,7)	87,4 (84,3–90,5)	65,8 (62,2–69,5)	72,8 (69,4–76,2)
Hazard-Ratio (95%oiger VB)	0,79 (0,57–1,09)		0,75 (0,62–0,90)	
log rank-Test	p = 0,151		p = 0,002	

\* Mediane Nachbeobachtung: 44,2 Monate (alle Patienten für mindestens drei Jahre).

**Tabelle 10: Übersicht über die pharmakokinetischen Parameter im Ultrafiltrat nach Gabe von Oxaliplatin in den Dosierungen 85 mg/m<sup>2</sup> alle 2 Wochen bzw. 130 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen**

Dosierung	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0–48</sub> (µg · h/ml)	AUC (µg · h/ml)	t <sub>1/2α</sub> (h)	t <sub>1/2β</sub> (h)	t <sub>1/2γ</sub> (h)	V <sub>ss</sub> (l)	CL (l/h)
85 mg/m <sup>2</sup>								
Mittelwert	0,814	4,19	4,67	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/m <sup>2</sup>								
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

Die Mittelwerte von AUC<sub>0–48</sub> und C<sub>max</sub> wurden aus drei Zyklen (85 mg/m<sup>2</sup>) bzw. fünf Zyklen (130 mg/m<sup>2</sup>) errechnet.

Die Mittelwerte von AUC, V<sub>ss</sub> und CL<sub>0–48</sub> wurden aus einem Zyklus errechnet.

C<sub>end</sub>, C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0–48</sub>, V<sub>ss</sub> und CL wurden durch Non-compartment-Analyse errechnet. t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub> und t<sub>1/2γ</sub> wurden durch Compartment-Analyse errechnet (Zyklus 1–3 kombiniert).

Bei vorbehandelten Patienten (EFC4584), die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns symptomatisch waren, verbesserten sich bei einem höheren Anteil der Patienten, die mit Oxaliplatin/5-FU/Folinsäure 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 (EFC2962) zeigten sich bezüglich jeglicher Lebensqualitätsparameter keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Jedoch waren die Lebensqualitätsdaten im Kontrollarm im Allgemeinen besser hinsichtlich 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) 2246 Patienten (899 in Stadium II/Dukes B2 und 1347 in Stadium III/Dukes C) nach vollständiger Resektion des Primärtumors des Kolonkarzinoms eingeschlossen, die mit 5-FU/Folinsäure allein (LV5FU2, 1123 Patienten; B2/C = 448/675) oder mit einer Kombination von Oxaliplatin und 5-FU/Folinsäure (FOLFOX4, 1123 Patienten; B2/C = 451/672) behandelt wurden.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 5

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

genüber 5-FU/Folinsäure alleine (LV5FU2) besteht.

Siehe Tabelle 9 oben

Gesamtüberlebensrate (Intent-to-Treat-Analyse):

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

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

## 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 zweistündigen Infusion von Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen über 1–5 Zyklen und Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> alle 2 Wochen über 1–3 Zyklen wie folgt:

Siehe Tabelle 10 oben

Nach einer zweistündigen Infusion werden 15 % des verabreichten Platins im systemischen Kreislauf wiedergefunden, die restlichen 85 % werden rasch in die Gewebe verteilt oder im Urin ausgeschieden. Die

irreversible Bindung an Erythrozyten und im Plasma führt in diesen Verteilungsräumen zu Halbwertszeiten, die von der natürlichen Regenerationszeit der Erythrozyten und von Serumalbumin bestimmt werden. Im Plasmaultrafiltrat wurde weder nach 85 mg/m<sup>2</sup> alle 2 Wochen noch nach 130 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen eine Platinakkumulation beobachtet. Das Gleichgewicht stellte sich in diesem Verteilungsraum im ersten Zyklus ein. 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, nach Ende einer zweistündigen Infusion ist die Muttersubstanz in Plasma-Ultrafiltrat nicht mehr nachweisbar. Mehrere zytotoxische Biotransformationsprodukte, wie die Monochlor-, Dichlor- und Diaquo-DACH-Platinkomplexe wurden im Blut gefunden, zu späteren Zeitpunkten auch zusammen mit einigen inaktiven Verbindungen.

Platin wird vorwiegend renal ausgeschieden. Die Clearance erfolgt hauptsächlich innerhalb von 48 Stunden nach der Verabreichung.

Am 5. Tag wurden circa 54 % der Gesamtdosis im Urin und weniger als 3 % in den Fäzes wiedergefunden.

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Zielorgane, die in nicht-klinischen Tiermodellen (Mäuse, Ratten, Hunde und/oder Affen) nach Einmal- und Mehrfachgabe identifiziert wurden, waren das Knochenmark, das Verdauungssystem, die Nieren, die Hoden, das Nervensystem und das Herz. Mit Ausnahme der Auswirkungen auf das Herz entsprachen die Toxizitäten in diesen Organen bei Tieren denen anderer Platinverbindungen und DNA-schädigender zytotoxischer Substanzen, die zur Behandlung humaner Krebserkrankungen eingesetzt werden. Kardiale Wirkungen wurden ausschließlich bei Hunden beobachtet, es handelte sich um elektrophysiologische Störungen mit letalem Kammerflimmern. Die Kardiotoxizität wird deshalb als spezifisch für den Hund erachtet, zum einen, weil sie nur beim Hund vorkam, und zum anderen, weil vergleichbare Dosen, die beim Hund eine letale Kardiotoxizität bewirkten (150 mg/m<sup>2</sup>), vom Menschen gut toleriert werden. Präklinische Studien an sensorischen Rattenneuronen ergaben Hinweise dafür, dass die in Zusammenhang mit Oxaliplatin auftretenden akuten neurosensorischen Symptome durch eine Interaktion mit den spannungsabhängigen Na-Kanälen bedingt sind.

In Säugetier-Testsystemen wirkte Oxaliplatin mutagen und klastogen, bei der Ratte bewirkte Oxaliplatin eine embryofetale Toxizität. Bisher wurden zwar keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt, jedoch gilt Oxaliplatin als wahrscheinliches Karzinogen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat.

### 6.2 Inkompatibilitäten

- **Nicht** in Kombination mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen (insbesondere 5-Fluoruracil, alkalische Lösungen, Trometamol sowie Folsäureprodukte, die Trometamol als Bestandteil enthalten) anwenden.
- Oxaliplatin **nicht** mit Kochsalzlösung oder anderen Lösungen, die Chloridionen (Calcium-, Kalium- oder Natriumchlorid) enthalten, rekonstituieren oder für die Infusion verdünnen.
- **Nicht** mit anderen Arzneimitteln im selben Infusionsbeutel oder in derselben Infusionsleitung mischen (siehe Abschnitt 6.6 „Hinweise für die gleichzeitige Verabreichung von Folsäure“).
- **Nicht** mit Aluminium enthaltendem Injektionsmaterial verabreichen.

Für die Verabreichung von Oxaliplatin darf keinesfalls Aluminium enthaltendes Injektionsmaterial verwendet werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Originalpackung: 2 Jahre.

Rekonstituierte Lösung in der Original-Durchstechflasche:

Aus mikrobiologischer und chemischer Sicht sollte die rekonstituierte Lösung sofort weiterverdünnt werden.

Zubereitete Infusionslösung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen zubereiteten Lösung ist für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2–8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortlichkeit für die Aufbewahrung beim Anwender. Die Aufbewahrungsdauer sollte normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2–8 °C betragen, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgte.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Originalpackung: Nicht über 25 °C lagern.

Rekonstituierte Lösung: Sofort weiterverdünnen.

Zubereitete Infusionslösung: Nicht länger als 24 Stunden bei 2–8 °C lagern.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten und verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

Vor der Verwendung muss die Lösung visuell geprüft werden. Nur verwenden, wenn

die Lösung klar ist und keine Partikel aufweist.

Dieses Arzneimittel ist für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung verwerfen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 ml-Durchstechflasche (Glastyp I, klar) mit Brombutyl-Kautschuk-Stopfen, enthaltend 50 mg Oxaliplatin.

50 ml-Durchstechflasche (Glastyp I, klar) mit Brombutyl-Kautschuk-Stopfen, enthaltend 100 mg Oxaliplatin.

Packungsgrößen:

1 × 1 Durchstechflasche mit 50 mg Oxaliplatin-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

1 × 1 Durchstechflasche mit 100 mg Oxaliplatin-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wie bei anderen potenziell toxischen Substanzen ist bei der Handhabung und Zubeitigung von Oxaliplatin-Lösungen Vorsicht geboten.

Hinweise zur Handhabung

Bei der Handhabung dieser zytotoxischen Substanz durch das medizinische Fachpersonal sind alle Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, die den Schutz des Anwenders und seiner Umgebung gewährleisten.

Die Zubereitung von Injektionslösungen zytotoxischer Arzneimittel muss durch speziell ausgebildetes Personal mit Kenntnis der verwendeten Arzneimittel erfolgen, sowie unter Bedingungen, die 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 Einmal-Handschuhe, 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 behandeln. Kontaminierter Abfall muss in geeignet gekennzeichneten festen Behältnissen verbrannt werden. Siehe Abschnitt „Entsorgung“.

Bei jedem Kontakt mit dem Oxaliplatin-Pulver, der rekonstituierten Oxaliplatin-Lösung oder der Infusionslösung mit der Haut ist sofort gründlich mit Wasser zu spülen. Bei Kontakt des Oxaliplatin-Pulvers, der rekonstituierten Oxaliplatin-Lösung oder der Infusionslösung mit der Schleimhaut muss sofort gründlich mit Wasser gespült werden.

### Besondere Vorsichtshinweise für die Anwendung

- **Kein** aluminiumhaltiges Injektionsmaterial verwenden.
- **Nicht** unverdünnt verabreichen.
- **Nicht** für die Infusion mit Lösungen rekonstituieren oder verdünnen, die Natriumchlorid oder andere Chloride enthalten.
- **Nicht** mit anderen Arzneimitteln in demselben Infusionsbeutel oder über denselben venösen Zugang verabreichen (insbesondere nicht zusammen mit 5-Fluoruracil, alkalischen Lösungen, Trometamol sowie Folsäureprodukten, die Trometamol als Bestandteil enthalten). Oxaliplatin kann gleichzeitig mit Folsäure verabreicht werden, wenn unmittelbar am Injektionsort ein Y-Stück verwendet wird. Die beiden Arzneimittel dürfen nicht im selben Infusionsbeutel gemischt werden. Die Folsäure-Lösung muss mit einer isotonischen Infusionslösung (z.B. 5%ige Glucoselösung) verdünnt werden. Natriumchloridlösungen oder alkalische Lösungen dürfen dazu nicht verwendet werden.
- Nach der Verabreichung von Oxaliplatin muss der Zugang durchgespült werden.
- Es dürfen **nur** die empfohlenen Lösungsmittel verwendet werden (siehe unten).
- Rekonstituierte Lösungen, die Anzeichen von Ausfällungen aufweisen, dürfen nicht verwendet werden und müssen unter Beachtung der gesetzlichen Anforderungen für die Entsorgung gefährlicher Abfälle vernichtet werden.

### Rekonstituieren der Lösung

- Lösungsmittel für das Rekonstituieren der Lösung: Wasser für Injektionszwecke oder 5%ige Glucoselösung.
- Durchstechflasche mit 50 mg: mit 10 ml Lösungsmittel auf eine Oxaliplatinkonzentration von 5 mg/ml auffüllen.
- Durchstechflasche mit 100 mg: mit 20 ml Lösungsmittel auf eine Oxaliplatinkonzentration von 5 mg/ml auffüllen.

Aus mikrobiologischer und chemischer Sicht muss die rekonstituierte Lösung sofort mit 5%iger Glucoselösung weiter verdünnt werden.

Vor der Verwendung muss die Lösung visuell geprüft werden. Nur verwenden, wenn die Lösung klar ist und keine Partikel aufweist.

Dieses Arzneimittel ist für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung verwerfen.

### Verdünnen vor der Infusion

Die erforderliche Menge der rekonstituierten Lösung wird aus der Durchstechflasche entnommen und mit 250–500 ml einer 5%igen Glucoselösung auf eine Oxaliplatin-Konzentration von nicht weniger als 0,2 mg/ml verdünnt. Die Infusionslösung muss intravenös verabreicht werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen zubereiteten Lösung ist für einen Zeitraum von 48 Stunden bei 2–8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort ver-

**axiplatin® 5 mg/ml**  
**Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung**

wendet werden. Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortlichkeit für die Aufbewahrung beim Anwender. Die Aufbewahrungsdauer sollte normalerweise nicht mehr als 48 Stunden bei 2–8 °C betragen, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgte.

Vor der Verwendung muss die Lösung visuell geprüft werden. Nur verwenden, wenn die Lösung klar ist und keine Partikel aufweist.

Dieses Arzneimittel ist für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung verwerfen.

**Niemals** eine Natriumchloridlösung für die Rekonstitution oder Verdünnung verwenden.

#### Infusion

Bei Verabreichung von Oxaliplatin ist keine vorherige Hyperhydratation erforderlich. Oxaliplatin, das in 250–500 ml einer 5%igen Glucoselösung auf eine Konzentration von nicht weniger als 0,2 mg/ml verdünnt, muss über eine periphere Vene oder einen zentralvenösen Zugang über 2–6 Stunden infundiert werden. Wird Oxaliplatin zusammen mit 5-Fluoruracil gegeben, muss die Oxaliplatin-Infusion vor der Verabreichung der 5-Fluoruracil-Infusion erfolgen.

#### Entsorgung

Reste des Arzneimittels sowie sämtliche Materialien, die bei der Rekonstitution, Verdünnung und Verabreichung verwendet wurden, müssen entsprechend den krankenhausüblichen Standardverfahren für zytotoxische Stoffe unter Beachtung der nationalen Vorschriften für die Entsorgung gefährlicher Abfälle vernichtet werden.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Apocare Pharma GmbH  
 Hauptstrasse 198  
 33647 Bielefeld  
 Germany  
 Tel.: +49-(0)-521-9717-479  
 Fax: +49-(0)-521-9891-1898  
 E-Mail: info@apocarepharma.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

75516.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08/01/2010/–

## 10. STAND DER INFORMATION

01/2010

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin