

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Oxaliplatin onkavis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 50 mg Oxaliplatin.

20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 100 mg Oxaliplatin.

40 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 200 mg Oxaliplatin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose Flüssigkeit, ohne sichtbare Partikel.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

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 in der adjuvanten Behandlung beträgt 85 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) intravenös alle 2 Wochen über 12 Zyklen (6 Monate).

Die empfohlene Dosierung für Oxaliplatin zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms beträgt 85 mg/m<sup>2</sup> 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 Fluorpyrimidinen, z. B. 5-Fluorouracil (5-FU), 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 bis 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<sup>2</sup> 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 Abschnitt 4.3 und 5.2).

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung beträgt die Oxaliplatin-Dosis 85 mg/m<sup>2</sup> (siehe Abschnitt 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 Monotherapie 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 Monotherapie 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 peripheren 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 abbrechen.

Hinweise für die Anwendung

Oxaliplatin muss vor dem Gebrauch verdünnt werden. Für die Verdünnung des Konzentrats 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 Thrombozytenzahl  $< 100 \times 10^9/l$ , 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 Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

**Niereninsuffizienz**

Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion sollten engmaschig in Hinblick auf das Auftreten von Nebenwirkungen überwacht und die Dosierung 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 zweitägigen 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<sup>2</sup> KOF (Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms) bzw. auf 75 mg/m<sup>2</sup> KOF (adjuvante Behandlung) herabgesetzt werden.
- Wenn Parästhesien **ohne** Funktionseinschränkungen bis zum nachfolgenden Behandlungszyklus fortbestehen, muss die Oxaliplatin-Dosierung bei der nächsten

## Oxaliplatin onkovis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

onkovis

Anwendung von 85 auf 65 mg/m<sup>2</sup> KOF (Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms) bzw. auf 75 mg/m<sup>2</sup> (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 Leukoencephalopathie-Syndrom (RPLS)**

Fälle eines Reversiblen Posteriores Leukoencephalopathie-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 (Magnetresonanztomographie) 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.

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 die Risiken beim Auftreten von Durchfall/Erbrechen, Mukositis/Stomatitis und Neutropenie nach Gabe von Oxaliplatin/5-Fluorouracil 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, 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 Folsäure) müssen die für 5-Fluorouracil normalerweise empfohlenen Dosierungen, aufgrund dessen Toxizitäten, angepasst werden.

Bei Auftreten von Diarrhö vom Schweregrad 4 (WHO), einer Neutropenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Neutrophilenzahl  $< 1,0 \times 10^9/l$ ), 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/m<sup>2</sup> (Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms) bzw. 75 mg/m<sup>2</sup> 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 Lungenkrankung 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.

### **Leberstörungen**

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

### **Schwangerschaft**

Zur Anwendung in der Schwangerschaft siehe Abschnitt 4.6.

### **Fertilität**

Genotoxische Effekte wurden in präklinischen Studien mit Oxaliplatin beobachtet. Deshalb sollte männlichen Patienten, die mit Oxaliplatin behandelt werden, empfohlen werden, kein Kind während und bis zu 6 Monaten nach der Behandlung zu zeugen und Sperma vor der Behandlung konservieren zu lassen, da Oxaliplatin eine Infertilität hervorrufen kann, die irreversibel sein kann.

Frauen sollten während der Behandlung mit Oxaliplatin nicht schwanger werden und

eine wirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Bei Patienten, die unmittelbar vor der Verabreichung von 5-Fluorouracil eine Einzeldosis von 85 mg/m<sup>2</sup> KOF Oxaliplatin erhalten hatten, wurden keine Änderungen der 5-Fluorouracil-Plasmaspiegel beobachtet. *In vitro* wurde keine wesentliche Verdrängung von Oxaliplatin aus der Plasmaproteinbindung beobachtet, wenn gleichzeitig die im Folgenden aufgeführten Mittel verwendet wurden: Erythromycin, Salicylate, Granisetron, Paclitaxel und Natriumvalproat.

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

#### **Schwangerschaft**

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

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Daher wird die Anwendung von Oxaliplatin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.

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

Geeignete kontrazeptive Maßnahmen sollten während und bis zu 4 Monaten nach der Behandlung bei Frauen ergriffen werden.

#### **Stillzeit**

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

#### **Fertilität**

Oxaliplatin kann Infertilität verursachen (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund der potenziellen genotoxischen Effekte von Oxaliplatin sollten geeignete kontrazeptive Maßnahmen während und bis zu 4 Monaten nach der Behandlung bei Frauen und bis zu 6 Monaten nach der Behandlung bei Männern ergriffen 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. 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 Verkehrsfähigkeit 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 Folsäure (5-FU/FA) waren gastrointestinale (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Mukositis), hämatologische (Neutropenie, Thrombopenie) und neurologische (akute

und dosisabhängige kumulative peripher-sensorische Neuropathie). Insgesamt waren diese Nebenwirkungen häufiger und schwerer bei der Gabe der Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/FA als mit 5-FU/FA alleine.

##### 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 und 1.108 im

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen in der folgenden Tabelle werden folgende Kategorien 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Weitere Ausführungen siehe nach der Tabelle 1.

Tabelle 1

MedDRA-Organsystemklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen*</b>	– Infektionen	– Rhinitis – Infektionen der oberen Atemwege – neutropenische Sepsis		
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*</b>	– Anämie – Neutropenie – Thrombozytopenie – Leukopenie – Lymphopenie	– Febrile Neutropenie		– immunoallergische Thrombozytopenie – Hämolytische Anämie
<b>Erkrankungen des Immunsystems*</b>	– Allergie/allergische Reaktionen*			
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	– Anorexie – Hyperglykämie – Hypokaliämie – Hybernatriämie	– Dehydratation	– metabolische Azidose	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		– Depression – Insomnie	– Nervosität	
<b>Erkrankungen des Nervensystems*</b>	– periphere sensorische Neuropathie – sensorische Störungen – Dysgeusie – Kopfschmerzen	– Schwindel – Motorische Neuritis – Meningismus		– Dysarthrie – Reversibles Posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS bzw. PRES) (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Augenerkrankungen</b>		– Konjunktivitis – Sehstörung		– vorübergehende Verminderung der Sehkraft – Störungen des Sehfeldes – Optikusneuritis – vorübergehender Sehverlust, reversibel nach Therapieunterbrechung
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			– Ototoxizität	– Taubheit
<b>Gefäßerkrankungen</b>		– Hämorrhagien – Flush – tiefe Beinvenenthrombose – Hypertonie		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	– Dyspnoe – Husten – Nasenbluten	– Schluckauf – Lungenembolie		– interstitielle Lungen-erkrankung, manchmal tödlich – pulmonale Fibrose**
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*</b>	– Übelkeit – Diarrhö – Erbrechen – Stomatitis/Mukositis – Bauchschmerzen – Verstopfung	– Dyspepsie – gastroösophagealer Reflux – gastrointestinale Blutungen – rektale Blutungen	– Ileus – intestinale Obstruktion	– Colitis einschließlich Clostridium-difficile-Diarrhö – Pankreatitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	– Hauterkrankungen – Alopezie	– Exfoliation (z. B. an den Händen und Füßen) – Erythem – Hautausschlag – gesteigertes Schwitzen – Nagelerkrankungen		

# Oxaliplatin onkovis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

MedDRA-Organsystemklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
<b>Skelettmuskulatur- und Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	– Rückenschmerzen	– Arthralgie – Knochenschmerzen		
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		– Dysurie – anormale Miktionshäufigkeit		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	– Müdigkeit – Fieber** – Asthenie – Schmerzen – Reaktion an der Injektionsstelle***			
<b>Untersuchungen</b>	– erhöhte Leberenzyme – erhöhte alkalische Phosphatase – erhöhtes Bilirubin – erhöhte Laktatdehydrogenasespiegel (LDH) im Blut – Gewichtszunahme (adjuvante Behandlung)	– erhöhtes Kreatinin – Gewichtsabnahme (Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms)		

\* Siehe genaue Angaben im unteren Abschnitt

\*\* Siehe Abschnitt 4.4.

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

++ 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

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit:

Hämolytisches urämisches Syndrom

### Erkrankungen des Immunsystems

Siehe Tabelle 3

### Erkrankungen des Nervensystems

Oxaliplatin hat eine dosislimitierende Neurotoxizität. Dabei handelt es sich um eine periphere sensorische Neuropathie, welche durch Dysästhesie und/oder Parästhesie 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/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 Therapieabbruch. Sechs Monate nach Beendigung der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms hatten 87 % der Patienten keine oder leichte Symptome. In der Nachbeobachtung bis zu 3 Jahren hatten ungefähr 3 % der Patienten entweder anhaltende lokale Parästhesien von mäßiger Intensität (2,3 %) oder Parästhesien mit funktioneller Beeinträchtigung (0,5 %).

Akute neurosensorische Manifestationen (siehe Abschnitt 5.3) sind berichtet worden.

Sie beginnen innerhalb von Stunden nach der Anwendung und treten oft im Zusammenhang mit Kälteeinwirkung auf. Sie treten gewöhnlich als vorübergehende Parästhesie, Dysästhesie und Hypoästhesie auf. Ein akutes laryngopharyngeales Dysästhesie-Syndrom tritt bei 1–2 % 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.

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

Oxaliplatin und 5-FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> alle 2 Wochen	Metastasierende 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
Neutropenische Sepsis	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Tabelle 3  
Inzidenz von allergischen Reaktionen bezogen auf Patienten (%), nach Schweregrad

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



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 dieses Syndroms zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Gelegentlich sind andere Symptome berichtet worden, wie Zungenspasmen/Muskelspasmen/unwillkürliche Muskelkontraktionen/Muskelzucken/Myoklonie, 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, Trigeminalneuralgie/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

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

#### Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit nicht bekannter Häufigkeit:

Laryngospasmus

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Siehe Tabelle 4

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).

#### 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, noduläre regenerative Hyperplasie, perisinusoide Fibrose. Klinische Symptome können portale Hypertonie und/oder erhöhte Transaminasen sein.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten (< 1/10.000):

Akute tubuläre Nekrose, akute interstitielle Nephropathie und akute Niereninsuffizienz.

Tabelle 4

Inzidenz bezogen auf Patienten (%), nach Schweregrad

Oxaliplatin und 5-FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> alle 2 Wochen	Metastasierende Erkrankung			Adjuvante Therapie		
	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

#### 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](http://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

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

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, Platin-Verbindungen

ATC-Code: L01XA 03

##### Wirkmechanismus

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

Oxaliplatin ist ein reines Enantiomer, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexan-1,2-diamin-kV, kN'] [ethanedioato(2-)-kO<sup>1</sup>, kO<sup>2</sup>] platin. Oxaliplatin zeigt in verschiedenen Tumormodellsystemen, einschließlich humaner kolorektaler Krebsmodelle, ein breites Spektrum zytotoxischer Aktivitäten *in vitro* und antitumoraler Wirkungen *in vivo*. Oxaliplatin weist auch *in vitro* und *in vivo* Aktivität in verschiedenen Cisplatin-resistenten Modellen auf.

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

Aus Studien zum Wirkmechanismus von Oxaliplatin, obwohl dieser noch nicht restlos geklärt ist, geht hervor, dass Aquo-Derivate, die im Rahmen der Biotransformation von Oxaliplatin entstehen, mit der DNA interagieren und Intra- und Interstrang-Quervernet-

zungen bilden, die eine Störung der DNA-Synthese bewirken, was zu zytotoxischen und antitumoralen Wirkungen führt.

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom wurde die Wirksamkeit von Oxaliplatin (85 mg/m<sup>2</sup> alle zwei Wochen) kombiniert mit 5-Fluorouracil/Folinsäure, in drei klinischen Studien berichtet:

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

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

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

Siehe Tabellen 5 bis 7 auf Seite 6

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

Bei den nicht vorbehandelten Patienten (EFC2962) waren die Lebensqualitätsdimensionen zwischen den beiden Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant unter-

# Oxaliplatin onkovis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

onkovis

Tabelle 5

**Ansprechrate unter FOLFOX4 gegenüber LV5FU2**

Ansprechrate, % (95%-KI) ITT-Analyse mit unabhängiger radiologischer Untersuchung	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin Monotherapie
First-Line-Therapie EFC2962 Response-Bewertung alle 8 Wochen	22 (16–27)	49 (42–56)	NZ*
	P-Wert = 0,0001		
Vorbehandelte Patienten EFC4584 (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/FA) Response-Bewertung alle 6 Wochen	0,7 (0,0–2,7)	11,1 (7,6–15,5)	1,1 (0,2–3,2)
	P-Wert < 0,0001		
Vorbehandelte Patienten EFC2964 (refraktär gegen 5-FU/FA) Response-Bewertung alle 12 Wochen	NZ*	23 (13–36)	NZ*

\* NZ: Nicht zutreffend

Tabelle 6

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

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

\* NZ: Nicht zutreffend

Tabelle 7

**Medianes Gesamtüberleben (OS) unter FOLFOX4 gegenüber LV5FU2**

Medianes OS, Monate (95%-KI) ITT-Analyse	LV5FU2	FOLFOX 4	Oxaliplatin Monotherapie
First-Line-Therapie EFC2962	14,7 (13,0–18,2)	16,2 (14,7–18,2)	NZ*
	Log-Rank P-Wert = 0,12		
Vorbehandelte Patienten EFC4584 (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3–9,3)	9,9 (9,1–10,5)	8,1 (7,2–8,7)
	Log-Rank P-Wert = 0,09		
Vorbehandelte Patienten EFC2964 (refraktär gegen 5-FU/FA)	NZ*	10,8 (9,3–12,8)	NZ*

\* NZ: Nicht zutreffend

Tabelle 8

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

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

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

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

Siehe Tabelle 8

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

Siehe Tabelle 9 auf Seite 7

Gesamtüberleben (ITT-Analyse):

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

Kinder und Jugendliche

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

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption und Verteilung

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

Siehe Tabelle 10 auf Seite 7

Nach Ende einer zweistündigen Infusion werden 15 % des verabreichten Platins in der Zirkulation wieder gefunden, die rest-

Tabelle 9

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

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

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

Tabelle 10

**Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter im Ultrafiltrat nach Mehrfachgabe von Oxaliplatin von 85 mg/m<sup>2</sup> alle zwei Wochen oder von 130 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen**

Dosis	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)
<b>85 mg/m<sup>2</sup></b>								
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
<b>130 mg/m<sup>2</sup></b>								
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<sub>0–48</sub> und C<sub>max</sub> wurden für Zyklus 3 (85 mg/m<sup>2</sup>) oder Zyklus 5 (130 mg/m<sup>2</sup>) berechnet.

Mittelwerte von AUC, V<sub>ss</sub> und CL-Werte wurden für Zyklus 1 berechnet.

C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0–48</sub>, V<sub>ss</sub> und CL wurden mittels Non-Kompartiment-Analyse berechnet.

t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub> und t<sub>1/2γ</sub> wurden mittels Kompartiment-Analyse berechnet (Zyklus 1–3 kombiniert).

lichen 85 % werden rasch in das Gewebe verteilt oder mit dem Urin ausgeschieden. Irreversible Bindung an Erythrozyten und Plasma führt in diesen Verteilungsräumen zu Halbwertszeiten, die von der natürlichen Erythrozyten-Neubildungszeit und Serumalbumin bestimmt werden. Im Plasma-Ultrafiltrat wurde weder nach 85 mg/m<sup>2</sup> alle zwei Wochen noch nach 130 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen eine Kumulation von Platin beobachtet. Ein Steady-State war in diesem Verteilungsraum im 1. Zyklus erreicht. Die inter- und intra-individuelle Streuung ist in der Regel gering.

**Biotransformation**

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

**Elimination**

Platin wird überwiegend im Urin ausgeschieden und die Clearance erfolgt im Wesentlichen innerhalb von 48 Stunden nach Ver-

abreichung. Am fünften Tag konnten etwa 54 % der Gesamtdosis im Urin und < 3 % im Stuhl wiedergefunden werden.

**Besondere Patientengruppen****Patienten mit Nierenfunktionsstörungen**

Der Effekt von Nierenfunktionsstörung auf die Verteilung von Oxaliplatin wurde bei Patienten mit unterschiedlich beeinträchtigter Nierenfunktion untersucht. Oxaliplatin wurde mit einer Dosis von 85 mg/m<sup>2</sup> bei der Kontrollgruppe mit normaler Nierenfunktion (CLCr > 80 ml/min, n = 12) sowie bei Patienten mit leichter (CLCr = 50 bis 80 ml/min, n = 13) und mäßiger (CLCr = 30 bis 49 ml/min, n = 11) Nierenfunktionsstörung verabreicht und mit einer Dosis von 65 mg/m<sup>2</sup> bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLCr < 30 ml/min, n = 5). Die mediane Exposition betrug 9, 4, 6 bzw. 3 Zyklen und PK-Daten in Zyklus 1 wurden bei 11, 13, 10 bzw. 4 Patienten erfasst.

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

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

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

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

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In präklinischen tierexperimentellen Studien an Mäusen, Ratten, Hunden und Affen wurden als Zielorgane nach Einzel- und Mehrfachgaben von Oxaliplatin das Knochenmark, der Gastrointestinaltrakt sowie Nieren, Hoden, Nervensystem und Herz identifiziert. Im Tierexperiment entsprechen die toxischen Wirkungen auf diese Zielorgane denen durch andere Platin-enthaltende Substanzen und DNA-schädigende, zytotoxische Arzneimittel, wie sie zur Krebstherapie beim Menschen eingesetzt werden. Die Auswirkungen auf das Herz wurden ausschließlich bei Hunden beobachtet und schlossen elektrophysiologische Störungen mit letalem Kammerflimmern ein. Die Kardiotoxizität wird als spezifisch für den Hund erachtet, nicht nur, weil sie nur beim Hund beobachtet wurde, sondern auch weil vergleichbare Dosen, die beim Hund eine letale Kardiotoxizität hervorrufen (150 mg/m<sup>2</sup>) vom Menschen gut vertragen wurden. Präklinische Studien an sensorischen Rattenneuronen weisen darauf hin, dass die in Verbindung mit Oxaliplatin auftretenden akuten neurosensorischen Symptome auf einer Interaktion mit den spannungsabhängigen Na<sup>+</sup>-Kanälen beruhen.

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

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Wasser für Injektionszwecke



## Oxaliplatin onkovis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

onkovis

### 6.2 Inkompatibilitäten

Das verdünnte Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln im gleichen Infusionsbeutel oder in der gleichen Infusionsleitung gemischt werden. Oxaliplatin kann zusammen mit Folsäure über einen Y-Zugang verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Nach Verdünnung mit 5%iger Glucoselösung konnte die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung über 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und über 6 Stunden bei + 25 °C nachgewiesen werden.

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

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

#### Packungsgrößen:

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

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

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

#### Hinweise zur Handhabung

Bei der Handhabung dieser zytotoxischen Substanz durch medizinisches Fachper-

sonal sollten alle Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um den Schutz des Anwenders und seiner Umgebung zu gewährleisten.

Die Zubereitung von zytotoxischen Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösungen darf nur von dafür ausgebildetem Personal mit Fachkenntnissen über das verwendete Arzneimittel vorgenommen werden. Sie muss im Einklang mit den klinkspezifischen Bestimmungen und in einer Weise erfolgen, dass dabei die Intaktheit des Arzneimittels, der Schutz der Umwelt und insbesondere der Schutz der Personen gewährleistet ist, die mit dem Arzneimittel umgehen. Dazu gehört, dass die Zubereitung in einem Bereich erfolgt, der ausschließlich für diesen Zweck reserviert ist und in dem Rauchen, Essen und Trinken verboten sind. Das Personal muss mit geeigneten Arbeitsmaterialien ausgerüstet sein, insbesondere mit langärmeligen Kitteln, Schutzmasken, Kopfbedeckungen, Schutzbrillen, sterilen Einmalhandschuhen, Schutzabdeckungen für den Arbeitsplatz, Behältern und Sammelbehältnissen für Abfälle. Exkremente und Erbrochenes müssen mit Vorsicht behandelt werden.

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

Jeder zerbrochene Behälter muss mit derselben Vorsicht behandelt und als kontaminierter Abfall betrachtet werden. Kontaminierter Abfall muss in entsprechend gekennzeichneten festen Behältnissen verbrannt werden. Siehe unten, Abschnitt „Beseitigung“. Falls Oxaliplatin-Konzentrat oder Infusionslösung in Kontakt mit der Haut kommt, sofort gründlich mit Wasser abwaschen. Falls Oxaliplatin-Konzentrat oder Infusionslösung in Kontakt mit Schleimhäuten kommt, sofort gründlich mit Wasser abwaschen.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

#### Anweisungen zur Anwendung mit Folsäure (als Calciumfolinat oder Dinatriumfolinat)

Eine intravenöse Infusion von Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> in 250 ml bis 500 ml einer 5%igen Glucoselösung wird gleichzeitig mit Folsäure-Infusionslösung in 5%iger Glucose-

lösung über einen Y-Zugang, der unmittelbar am Infusionsort liegt, über 2 bis 6 Stunden infundiert. Die beiden Arzneimittel dürfen nicht im gleichen Infusionsbeutel gemischt werden. Folsäure darf kein Trometamol als sonstigen Bestandteil enthalten und darf nur mit isotonischer 5%iger Glucoselösung verdünnt werden, niemals mit alkalischen Lösungen oder Natriumchloridlösung oder chloridhaltigen Lösungen.

#### Anweisungen zur Anwendung mit 5-Fluorouracil

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

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

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

#### Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

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

#### Verdünnung vor der Infusion

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

Als intravenöse Infusion verabreichen.

Nach Verdünnung mit 5%iger Glucoselösung konnte die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung über 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und über 6 Stunden bei + 25 °C nachgewiesen werden.

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

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

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

**NIEMALS** Natriumchlorid- oder chloridhaltige Lösungen zur Verdünnung verwenden.

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



Infusion

Die Verabreichung von Oxaliplatin erfordert keine Prähydratation.

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

Beseitigung

Reste des Arzneimittels sowie sämtliches Material, das bei der Verdünnung und Verabreichung verwendet wurde, müssen entsprechend der krankenhaushüblichen Standards für zytotoxische Stoffe in Übereinstimmung mit den derzeit geltenden Gesetzen zur Beseitigung von Sondermüll vernichtet werden.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

onkovis GmbH  
Grube 45  
82377 Penzberg  
Tel.: 08856/9017480  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

88846.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

12. März 2013

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt