

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

**Riboxatin 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg bzw. 100 mg Oxaliplatin.

1 ml der rekonstituierten Konzentratlösung enthält 5 mg Oxaliplatin.

**50 mg Durchstechflasche:** Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Oxaliplatin zur Rekonstitution in 10 ml Lösungsmittel.

**100 mg Durchstechflasche:** Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Oxaliplatin zur Rekonstitution in 20 ml Lösungsmittel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis weißliches Pulver.

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

Oxaliplatin wird in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure angewendet

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

NUR FÜR ERWACHSENE

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

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

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

**Oxaliplatin ist immer vor Fluoropyrimidinen zu verabreichen.**

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

– Nierenfunktionsstörung  
Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde Oxaliplatin nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung kann die Behandlung mit der üblichen empfohlenen Dosierung begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit leichten Nierenfunktionsstörungen braucht die Dosierung nicht angepasst zu werden.

– Leberfunktionsstörung  
In einer Phase-I-Studie, die Patienten mit Leberfunktionsstörung 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 Dosierungsanpassungen vorgenommen.

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

**Art der Anwendung**

Oxaliplatin wird als intravenöse Infusion verabreicht.

Bei der Applikation von Oxaliplatin ist keine Hyperhydratation erforderlich.

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

Im Falle einer Extravasation ist die Infusion sofort abbrechen.

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

**Hinweise für die Anwendung:**

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitte 6.6.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegenüber Oxaliplatin oder einen der sonstigen Bestandteile
- Stillzeit
- Myelosuppression vor Beginn der ersten Anwendung, belegt durch Neutrophilenzahlen unter  $2 \times 10^9/l$  und/oder Thrombozytenzahlen unter  $100 \times 10^9/l$

- periphere sensorische Neuropathie mit Funktionseinschränkung vor Beginn der ersten Anwendung
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min)

**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 sollte nur unter Aufsicht eines onkologisch qualifizierten Arztes erfolgen.

**Niereninsuffizienz**

Da nicht ausreichend viele Informationen zur Sicherheit bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion vorliegen, darf die Anwendung bei dieser Patientengruppe nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden. In diesem Fall muss die Nierenfunktion engmaschig überwacht und die Dosierung entsprechend der Toxizität angepasst werden.

**Überempfindlichkeitsreaktionen**

Patienten mit anamnestisch bekannten allergischen Reaktionen auf Platinverbindungen müssen bezüglich allergischer Symptome überwacht werden. Bei Auftreten anaphylaktoider Reaktionen ist die Infusion sofort abbrechen, und geeignete symptomatische Maßnahmen sind einzuleiten. Eine erneute Exposition mit Oxaliplatin ist bei diesen Patienten kontraindiziert. Kreuzreaktionen, manchmal mit letalem Ausgang, wurden für alle Platinverbindungen berichtet.

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

**Neurologische Symptome**

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

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

**Periphere Neuropathie**

Treten neurologische Symptome auf (Parästhesie, Dysästhesie), ist eine Anpassung der Oxaliplatin-Dosierung in Abhängigkeit von Dauer und Intensität der Beschwerden durchzuführen:

- Wenn die Beschwerden länger als 7 Tage andauern und für den Patienten belastend sind, muss die nachfolgende Oxaliplatin-Dosis von 85 auf 65 mg/m<sup>2</sup> (Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms) bzw. auf 75 mg/m<sup>2</sup> (adjuvante Behandlung) herabgesetzt werden.
- Wenn Parästhesien ohne Funktionseinschränkungen bis zum nachfolgenden Behandlungszyklus fortbestehen, muss die nachfolgende Oxaliplatin-Dosis 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 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 Symptome einer peripheren sensorischen Neuropathie auch noch nach dem Ende der Behandlung persistieren können. Lokal begrenzte, mäßige Parästhesien oder Parästhesien mit funktionellen Beeinträchtigungen können bis zu 3 Jahren nach Beendigung der adjuvanten Therapie fortbestehen.

### Postiores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Es wurden Fälle von posteriorem reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES) bei Patienten berichtet, die Oxaliplatin im Rahmen einer Kombinationschemotherapie erhielten. PRES ist eine seltene, reversible, sich schnell entwickelnde neurologische Erkrankung, die mit Krampfanfällen, Hypertonie, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit und anderen visuellen und neurologischen Störungen einhergehen kann (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnose des PRES wird mittels bildgebender Untersuchungen des Gehirns gestellt, vorzugsweise durch MRT (Magnetresonanztomographie).

### Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Dehydratation

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

Durch schweren Durchfall/schweres Erbrechen können Dehydratation, paralytischer Ileus, intestinale Obstruktion, Hypokaliämie, metabolische Azidose und Nierenfunktionsstörungen hervorgerufen werden, insbesondere wenn Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil kombiniert wird. In Einzelfällen wurde über eine Pankreatitis berichtet.

Bei Auftreten hämatologischer Toxizität (Neutrophilenzahl  $< 1,5 \times 10^9/l$  oder Thrombozytenzahl  $< 50 \times 10^9/l$ ) muss die Aufnahme des nächsten Behandlungszyklus verschoben werden, bis die hämatologischen Werte wieder im akzeptablen Bereich sind. Vor Aufnahme der Oxaliplatin-Behandlung sowie vor jedem nachfolgenden 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 auf Grund dessen Toxizität angepasst werden.

Bei Auftreten von Diarrhö vom Schweregrad 4, einer Neutropenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Neutrophilenzahl  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) oder einer Thrombopenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Thrombozytenzahl  $< 50 \times 10^9/l$ ) muss neben einer erforderlichen 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> (adjuvante Behandlung) herabgesetzt werden.

### Leber

Bei pathologischen Leberwerten oder portaler Hypertonie, die nicht offensichtlich auf Lebermetastasen zurückzuführen ist, sollten sehr seltene Fälle von arzneimittelinduzierten Erkrankungen der Lebergefäße in Betracht gezogen werden.

In Fällen von nicht erklärbaren Atembeschwerden, wie trockenem Husten, Dyspnoe, Rasseln oder radiologisch nachgewiesenen Lungeninfiltraten, muss die Gabe von Oxaliplatin so lange unterbrochen werden, bis durch weitere Untersuchungen eine interstitielle Lungenerkrankung ausgeschlossen wurde (siehe Abschnitt 4.8).

### Schwangerschaft

Zur Anwendung in der Schwangerschaft siehe Abschnitt 4.6.

### Fertilität

Genotoxische Effekte wurden in präklinischen Studien mit Oxaliplatin beobachtet. Deshalb sollten männlichen Patienten, die mit Oxaliplatin behandelt werden, angewiesen werden, kein Kind während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung zu zeugen und sich über Spermakonservierung vor der Behandlung beraten 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).

Geeignete kontrazeptive Maßnahmen müssen während und bis zu 4 Monaten nach der Behandlung bei Frauen und bis zu 6 Monaten nach der Behandlung bei Männern ergriffen werden.

### 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> Oxaliplatin erhalten hatten, wurden keine Änderungen der 5-Fluorouracil-Plasmaspiegel beobachtet.

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

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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 müssen während und bis zu 4 Monaten nach der Behandlung bei Frauen und bis zu 6 Monaten nach der Behandlung bei Männern ergriffen werden.

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

Oxaliplatin kann zu Infertilität führen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum 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 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 Ereignisse von Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folsäure (5-FU/Folsäure) waren gastrointestinale (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Mukositis), hämatologische (Neutropenie, Thrombozytopenie) und neurologische (akute und dosisabhängige, kumulative peripher-sensorische Neuropathie). Insgesamt waren diese unerwünschten Ereignisse häufiger und schwerer bei der Gabe der Kombination von Oxaliplatin und 5-FU/Folsäure als mit 5-FU/Folsäure alleine.

Die nachfolgend in der Tabelle 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/Folsäure-Arm) sowie aus Anwendungserfahrungen.

Bei der Bewertung werden in dieser Tabelle folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:

|              |                           |
|--------------|---------------------------|
| sehr häufig  | $\geq 10\%$               |
| häufig       | $\geq 1\% - < 10\%$       |
| gelegentlich | $\geq 0,1\% - < 1\%$      |
| seltene      | $\geq 0,01\% - < 0,1\%$   |
| sehr selten  | $< 0,01\%$ oder unbekannt |

Weitere Einzelheiten werden nach der Tabelle angeführt.

Siehe Tabelle 1 auf den Seiten 3 und 4

**Tabelle 1: Nebenwirkungen nach Organsystemklassen**

| Organsystemklasse                                                     | Sehr häufig                                                                                                                        | Häufig                                                                                                                                            | Gelegentlich                   | Selten                                                                                    | Sehr selten                                | Nicht bekannt<br>(Häufigkeit auf<br>Grundlage der<br>verfügbaren<br>Daten nicht<br>abschätzbar) |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                        | Infektionen                                                                                                                        | Febrile Neutropenie/neutropenische Sepsis (z. B. Neutropenie Grad 3, 4 und nachgewiesene Infektionen)*, Rhinitis, Infektionen der oberen Atemwege |                                |                                                                                           |                                            |                                                                                                 |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                   | Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie*, Leukopenie, Lymphopenie*                                                                   |                                                                                                                                                   |                                | Immuno-allergische Thrombozytopenie, hämolytische Anämie                                  |                                            | Autoimmune Panzytopenie                                                                         |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                  | Allergie/allergische Reaktionen <sup>2</sup>                                                                                       |                                                                                                                                                   |                                |                                                                                           |                                            |                                                                                                 |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                          | Anorexie, Störungen des Blutzuckergehalts, Hypokaliämie, Veränderungen des Serumnatriumspiegels                                    | Dehydratation                                                                                                                                     | Metabolische Azidose           |                                                                                           |                                            |                                                                                                 |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                    |                                                                                                                                    | Depression, Insomnie                                                                                                                              | Nervosität                     |                                                                                           |                                            |                                                                                                 |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                 | Periphere sensorische Neuropathie, Kopfschmerzen, sensorische Störungen, Dysgeusie                                                 | Schwindel, motorische Neuritis, Meningismus                                                                                                       |                                | Dysarthrie, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (siehe Abschnitt 4.4). |                                            |                                                                                                 |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                              |                                                                                                                                    | Konjunktivitis, verschlechtertes Sehvermögen                                                                                                      |                                | Vorübergehende Verminderung der Sehkraft, Störungen des Sehfeldes, Optikusneuritis        |                                            |                                                                                                 |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>                       |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                   | Ototoxizität                   | Taubheit                                                                                  |                                            |                                                                                                 |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                              | Epistaxis                                                                                                                          | Hämorrhagien, tiefe Thrombophlebitis, Lungenembolie, rektale Blutungen, Flush                                                                     |                                |                                                                                           |                                            |                                                                                                 |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b> | Dyspnoe, Husten                                                                                                                    | Brustschmerzen, Schluckauf                                                                                                                        |                                | Interstitielle Lungenerkrankung, pulmonale Fibrose**                                      |                                            |                                                                                                 |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                        | Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis/ Mukositis, Bauchschmerzen, Verstopfung                                                   | Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux                                                                                                              | Ileus, intestinale Obstruktion | Colitis einschließlich Clostridium-difficile-Diarrhö                                      | Pankreatitis                               |                                                                                                 |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                  | Erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhtes Bilirubin, erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH), erhöhte Leberenzyme (SGPT/ ALAT, SGOT/ASAT) |                                                                                                                                                   |                                |                                                                                           | Sinusoidales Obstruktionssyndrom der Leber |                                                                                                 |

Fortsetzung Tabelle 1

| Organsystemklasse                                                                     | Sehr häufig                                                                                                                                                          | Häufig                                                                                                                         | Gelegentlich | Selten | Sehr selten                                        | Nicht bekannt<br>(Häufigkeit auf<br>Grundlage der<br>verfügbaren<br>Daten nicht<br>abschätzbar) |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen der<br/>Haut und des Unter-<br/>hautzellgewebes</b>                   | Hauterkrankungen,<br>Alopezie                                                                                                                                        | Exfoliation (z. B.<br>Hand-Fuss-Syn-<br>drom), Erythem,<br>Hautausschlag,<br>gesteigertes<br>Schwitzen, Nagel-<br>erkrankungen |              |        |                                                    | Hypersensitivitäts-<br>vaskulitis                                                               |
| <b>Skelettmuskulatur-,<br/>Bindegewebs- und<br/>Knochen-<br/>erkrankungen</b>         | Rückenschmerzen                                                                                                                                                      | Arthralgie,<br>Ostealgie                                                                                                       |              |        |                                                    |                                                                                                 |
| <b>Erkrankungen der<br/>Nieren<br/>und der Harnwege</b>                               |                                                                                                                                                                      | Dysurie, anormale<br>Miktionshäufigkeit,<br>erhöhtes Kreatinin,<br>Hämaturie                                                   |              |        | Akute tubulo-inter-<br>stitielle Nephropa-<br>thie |                                                                                                 |
| <b>Allgemeine Erkrän-<br/>kungen<br/>und Beschwerden<br/>am<br/>Verabreichungsort</b> | Fieber <sup>3</sup> , Müdigkeit,<br>Asthenie, Schmer-<br>zen, Gewichtszu-<br>nahme (adjuvante<br>Behandlung), Re-<br>aktionen am Ver-<br>abreichungsort <sup>1</sup> | Gewichtsabnahme<br>(Behandlung des<br>metastasierenden<br>kolorektalen Karzi-<br>noms)                                         |              |        |                                                    |                                                                                                 |

<sup>1</sup> Extravasation kann lokal Schmerzen und Entzündungen hervorrufen, die schwerwiegend sein können und zu Komplikationen führen können, insbesondere wenn Oxaliplatin durch eine periphere Vene infundiert wird (siehe Abschnitt 4.4).

<sup>2</sup> Sehr häufig Allergien/allergische Reaktionen, die meist während der Infusion auftreten, manchmal tödlich. Häufig allergische Reaktionen wie Hautausschlag, besonders Urtikaria, Konjunktivitis, Rhinitis. Häufig anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Bronchospasmus, Angioödem, Hypotonie, Empfindung von Brustschmerzen und anaphylaktischer Schock. Stunden oder sogar Tage nach der Infusion wurde unter Oxaliplatin zudem über eine verzögerte Hypersensitivität berichtet.

<sup>3</sup> Sehr häufig Fieber, entweder durch Infektionen (mit oder ohne febrile Neutropenie) oder isoliertes Fieber durch immunologische Mechanismen.

\* Siehe genaue Angaben im unteren Abschnitt.

\*\* Siehe Abschnitt 4.4.

### Hämatologische Toxizität

Siehe Tabelle 2 auf Seite 5

### Gastrointestinale Toxizität

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5

Die Prophylaxe und/oder Behandlung mit stark wirksamen 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-Fluorouracil kombiniert wird (siehe Abschnitt 4.4). In Einzelfällen wurde Pankreatitis beobachtet.

### Nervensystem

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

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

Die funktionellen Beschwerden beinhalten Schwierigkeiten bei der Ausübung feinmotorischer Bewegungen und sind eine mögliche Konsequenz einer sensorischen Beeinträchtigung. Das Risiko für das Auftreten 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 Therapieunterbrechung. 6 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 Kälteexposition auf. Sie treten für gewöhnlich als vorübergehende Paräs-

thesie, Dysästhesie und Hypoästhesie in Erscheinung. Ein akutes laryngopharyngeales Dysästhesie-Syndrom tritt bei 1 % bis 2 % der Patienten auf und ist charakterisiert durch subjektives Empfinden von Dysphagie und Dyspnoe/Erstickengefühl, 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 in den folgenden Zyklen trägt dazu bei, die Inzidenz dieses Syndroms zu verringern (siehe Abschnitt 4.4). Gelegentlich wurden auch andere Symptome beobachtet, die Kieferkrämpfe/Muskelspasmen/unwillkürliche Muskelkontraktionen/Muskelzuckungen/Myoklonus, Koordinationsstörungen/Gangstörungen/Ataxie/Gleichgewichtsstörungen, Engegefühl/Druckgefühl/Unwohlsein/Schmerzen im Halsbereich oder Brustraum umfassten. Zusätzlich können Störungen der Hirnnerven auftreten sowie in Einzelfällen Ptosis, Diplopie, Aphonie/Dysphonie/Heiserkeit, manchmal als Stimmbandlähmung beschrieben, Missempfindungen der Zunge oder Dysarthrie, manchmal als Aphasie beschrieben, Trigeminusneuralgie/Gesichtsschmerzen/Augenschmerzen, Ver-



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

| Oxaliplatin und 5-FU/Folinsäure 85 mg/m <sup>2</sup> alle 2 Wochen | Metastasierte Erkrankung |      |      | Adjuvante Behandlung |      |      |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------|------|------|----------------------|------|------|
|                                                                    | Alle Schweregrade        | Gr 3 | Gr 4 | Alle Schweregrade    | Gr 3 | Gr 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/Folinsäure 85 mg/m <sup>2</sup> alle 2 Wochen | Metastasierte Erkrankung |      |      | Adjuvante Behandlung |      |      |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------|------|------|----------------------|------|------|
|                                                                    | Alle Schweregrade        | Gr 3 | Gr 4 | Alle Schweregrade    | Gr 3 | Gr 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  |

minderung der Sehkraft, Störungen des Sehfeldes.

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

#### Allergische Reaktionen

Siehe Tabelle 4

#### Leber- und Gallenerkrankungen:

Sinusoidales Obstruktionssyndrom der Leber, auch bekannt als veno-okklusives Syndrom der Leber, oder pathologische Manifestationen, die mit einer solchen Leberstörung in Zusammenhang stehen, einschließlich Peliosis hepatis, nodulärer regenerativer Hyperplasie und perisinusoidaler Fibrose, wurden berichtet. Klinische Manifestationen können portale Hypertonie und/oder erhöhte Transaminasen sein.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

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

#### 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 BfArM anzuzeigen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de).

#### 4.9 Überdosierung

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

**Pharmakotherapeutische Gruppe:** Platinverbindung  
ATC-Code: L01XA03

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

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

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

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

Bei Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom wird über die Wirksamkeit von Oxaliplatin (85 mg/m<sup>2</sup> alle 2 Wochen wieder-

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

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

Tabelle 5: Ansprechrate unter FOLFOX4 versus LV5FU2

| Ansprechrate (%) (95 % CI) unabhängige radiologische Untersuchung mit ITT(Intent-to-treat)-Analyse                                                 | LV5FU2          | FOLFOX 4        | Oxaliplatin Monotherapie |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|
| Erstbehandlung (de Gramont, A et al., 2000)<br><i>Bewertung des Ansprechens alle 8 Wochen</i>                                                      | 22 (16–27)      | 49 (42–46)      | NA*                      |
|                                                                                                                                                    | P-Wert = 0,0001 |                 |                          |
| Vorbehandelte Patienten (Rothenberg, ML et al., 2003) (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/Folinsäure)<br><i>Bewertung des Ansprechens alle 6 Wochen</i> | 0,7 (0,0–2,7)   | 11,1 (7,6–15,5) | 1,1 (0,2–3,2)            |
|                                                                                                                                                    | P-Wert = 0,0001 |                 |                          |
| Vorbehandelte Patienten (André, T et al., 1999) (refraktär gegen 5-FU/Folinsäure)<br><i>Bewertung des Ansprechens alle 12 Wochen</i>               | NA*             | 23 (13–36)      | NA*                      |

\* NA = nicht zutreffend

**Tabelle 6: Medianes progressionsfreies Überleben (PFS)/mediane Dauer bis zur Progression (TTP) unter FOLFOX4 versus LV5FU2**

| Medianes PFS/ TTP, Monate<br>(95 % CI) unabhängige radiologische<br>Untersuchung mit ITT(Intent-to-treat)-<br>Analyse | LV5FU2                   | FOLFOX 4         | Oxaliplatin<br>Monotherapie |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------|-----------------------------|
| Erstbehandlung<br>(de Gramont, A et al., 2000) (PFS)                                                                  | 6,0<br>(5,5–6,5)         | 8,2<br>(7,2–8,8) | NA*                         |
|                                                                                                                       | Log-rank P-Wert = 0,0003 |                  |                             |
| Vorbehandelte Patienten<br>(Rothenberg, ML et al., 2003) (TTP)<br>(refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/Folin-<br>säure)     | 2,6<br>(1,8–2,9)         | 5,3<br>(4,7–6,1) | 2,1<br>(1,6–2,7)            |
|                                                                                                                       | Log-rank P-Wert = 0,0001 |                  |                             |
| Vorbehandelte Patienten<br>(André, T et al., 1999)<br>(refraktär gegen 5-FU/Folinsäure)                               | NA*                      | 5,1<br>(3,1–5,7) | NA*                         |

\* NA = nicht zutreffend

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

| Medianes OS, Monate (95 % CI) mit ITT(Intent-to-treat)-Analyse                                               | LV5FU2                 | FOLFOX 4            | Oxaliplatin Monotherapie |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------|--------------------------|
| Erstbehandlung<br>(de Gramont, A et al., 2000)                                                               | 14,7<br>(13,0–18,2)    | 16,2<br>(14,7–18,2) | NA*                      |
|                                                                                                              | Log-rank P-Wert = 0,12 |                     |                          |
| Vorbehandelte Patienten<br>(Rothenberg, ML et al., 2003) (TTP)<br>(refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/Folinsäure) | 8,8<br>(7,3–9,3)       | 9,9<br>(9,1–10,5)   | 8,1<br>(7,2–8,7)         |
|                                                                                                              | Log-rank P-Wert = 0,09 |                     |                          |
| Vorbehandelte Patienten<br>(André, T et al., 1999)<br>(refraktär gegen 5-FU/Folinsäure)                      | NA*                    | 10,8<br>(9,3–12,8)  | NA*                      |

\* NA = nicht zutreffend

holt), kombiniert mit 5-FU/Folinsäure, in drei klinischen Studien berichtet:

- First-Line-Therapie: Eine 2-armige vergleichende randomisierte Phase-III-Studie (de Gramont, A et al., 2000) mit 420 Patienten, die entweder 5-FU/Folinsäure allein (LV5FU2, N = 210) oder die Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/Folinsäure (FOLFOX4, N = 210) erhielten.
- Vorbehandelte Patienten: In einer 3-armigen vergleichenden randomisierten Phase-III-Studie (Rothenberg, ML et al., 2003) waren 821 Patienten eingeschlossen, die refraktär auf Irinotecan (CPT-11) und 5-FU/Folinsäure waren und entweder mit 5-FU/Folinsäure allein (LV5FU2, N = 275), mit Oxaliplatin als Monotherapie (N = 275) oder einer Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/Folinsäure (FOLFOX4, N = 271) behandelt wurden.
- Schließlich eine nicht kontrollierte Phase-II-Studie (André, T et al., 1999), die Patienten einschloss, die nicht auf eine Behandlung mit 5-FU/Folinsäure allein ansprachen und die eine Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/Folinsäure (FOLFOX4, N = 57) erhielten.

Die 2 randomisierten klinischen Studien bei der First-Line-Behandlung (de Gramont, A et al.) und bei vorbehandelten Patienten (Rothenberg, ML et al.) zeigten eine signifikant höhere Ansprechrate und ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS)/Dauer bis zur Progression (TTP), verglichen

mit einer Behandlung mit 5-FU/Folinsäure allein. In der Studie von Rothenberg et al., in die refraktäre vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden, war die Differenz des medianen Gesamtüberlebens (OS) zwischen der Kombination mit Oxaliplatin

und 5-FU/Folinsäure versus 5-FU/Folinsäure statistisch nicht signifikant.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 5 und Tabellen 6 und 7

Bei vorbehandelten Patienten (Rothenberg, ML et al., 2003), die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns symptomatisch waren, verbesserten sich bei einem höheren Anteil der Patienten, die mit Oxaliplatin und 5-FU/Folinsäure behandelt wurden, die krankheitsabhängigen Symptome signifikant verglichen mit den Patienten, welche nur mit 5-FU/Folinsäure allein behandelt wurden (27,7 % vs. 14,6 %; P = 0,0033).

Bei nicht vorbehandelten Patienten (de Gramont, A et al., 2000) zeigten sich bezüglich jeglicher Lebensqualitätsparameter keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Jedoch waren die Lebensqualitätsdaten im Kontrollarm im Allgemeinen besser für das Allgemeinbefinden und Schmerz und schlechter für den Behandlungsarm mit Oxaliplatin bei Übelkeit und Erbrechen.

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

Siehe Tabelle 8

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

Siehe Tabelle 9

**Tabelle 8: MOSAIC – krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (ITT-Analyse)\* für die gesamte Population**

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

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

**Tabelle 9: MOSAIC – krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (ITT-Analyse)\* bezogen auf die Erkrankungsstadien**

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

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

**Tabelle 10: Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter im Ultrafiltrat nach Mehrfachgabe von Oxaliplatin von 85 mg/m<sup>2</sup> alle 2 Wochen oder 130 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen**

| Dosis                       | C <sub>max</sub> | AUC <sub>0-48</sub> | AUC       | t <sub>1/2α</sub> | t <sub>1/2β</sub> | t <sub>1/2γ</sub> | V <sub>ss</sub> | Cl   |
|-----------------------------|------------------|---------------------|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|------|
|                             | μg/ml            | μg · h/ml           | μg · h/ml | h                 | h                 | h                 | l               | 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 für Zyklus 5 (130 mg/m<sup>2</sup>) berechnet.

Mittelwerte von AUC, V<sub>ss</sub>, Cl und Cl<sub>R0-48</sub> wurden für Zyklus 1 berechnet.

C<sub>end</sub>, C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0-48</sub>, V<sub>ss</sub> und CL wurden durch Nicht-Kompartimentalanalyse berechnet, t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub> und t<sub>1/2γ</sub> wurden durch Kompartimentalanalyse berechnet (Zyklen 1–3 kombiniert).

### Gesamtüberleben (ITT-Analyse):

Zum Zeitpunkt der Analyse des erkrankungsfreien 3-Jahres-Intervalls, welches der primäre Endpunkt der MOSAIC-Studie war, hatten 85,1 % der Patienten im FOLFOX4-Arm überlebt gegenüber 83,8 % im LV5FU2-Arm. Übertragen auf eine Gesamtreaktion des Mortalitätsrisikos von 10 %, wurde für FOLFOX4 keine statistische Signifikanz erreicht (Risikoverhältnis = 0,90). Die Daten waren 92,2 % versus 92,4 % in der Subpopulation des Stadiums II (Dukes B2; Risikoverhältnis = 1,01) und 80,4 % versus 78,1 % der Subpopulation des Stadiums III (Dukes C; Risikoverhältnis = 0,87) für FOLFOX4 bzw. LV5FU2.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik der einzelnen aktiven Komponenten 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 bis 3 Zyklen wie folgt:

Siehe Tabelle 10

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

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

Im Patienten wird Oxaliplatin weitestgehend biotransformiert, und nach Ende einer zweistündigen Infusion ist die Ausgangssub-

stanz in ultrafiltriertem Plasma nicht nachweisbar. Mehrere zytotoxische Biotransformationsprodukte, wie die Monochlor-, Dichlor- und Diaquo-DACH-Platinkomplexe, wurden im Blutkreislauf gefunden; zu späteren Zeitpunkten auch zusammen mit einigen inaktiven Verbindungen.

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

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

Bei 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 einer schweren Nierenfunktionsstörung auf die Clearance von Platin wurde nicht untersucht.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zielorgane, die in nicht klinischen Tiermodellen (Mäuse, Ratten, Hunde und/oder Affen) bei Einmal- und Mehrfachgabe identifiziert wurden, umfassten das Knochenmark, das Verdauungssystem, die Niere, die Hoden, das Nervensystem und das Herz. Die Toxizitäten in diesen Organen bei Tieren entsprachen denen anderer Platinverbindungen und DNA-schädigender zytotoxischer Arzneimittel, die bei der Behandlung humaner Krebserkrankungen verwendet werden, mit Ausnahme der Auswirkungen auf das Herz. Wirkungen auf das Herz wurden ausschließlich bei Hunden beobachtet und schlossen elektrophysiologische Störungen mit tödlichem Kammerflimmern ein. Die Kardiotoxizität wird als spezifisch für den Hund erachtet, nicht nur, weil sie nur beim Hund vorkam, sondern auch weil Dosen, vergleichbar denen, die beim Hund tödliche Kardiotoxizität hervorrufen (150 mg/m<sup>2</sup>), vom Menschen gut toleriert wurden. Nicht klinische Studien an sensorischen Neuronen von Ratten weisen darauf hin, dass die in Verbindung mit Oxaliplatin auftretenden akuten neurosensorischen Symptome auf einer Interaktion mit den spannungsabhängigen Na-Kanälen beruhen.

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Das verdünnte Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln im selben Infusionsbeutel oder in derselben Infusionsleitung gemischt werden. Gemäß den Anweisungen für die Handhabung wie im Abschnitt 6.6 beschrieben, kann Oxaliplatin zusammen mit Folsäure über einen Y-Anschluss verabreicht werden.

- NICHT mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen, insbesondere 5-Fluorouracil, Folsäure-Zubereitungen, die Trometamol als sonstigen Bestandteil enthalten, sowie Trometamolsalzen anderer Wirkstoffe mischen. Alkalische Arzneimittel oder Lösungen beeinflussen die Stabilität von Oxaliplatin nachteilig (siehe Abschnitt 6.6).
- NICHT mit Kochsalzlösung oder anderen Chlorid-Ionen haltigen Lösungen (einschließlich Calcium-, Kalium- oder Natriumchlorid) rekonstituieren oder verdünnen.
- NICHT mit anderen Arzneimitteln in demselben Infusionsbeutel oder in derselben Infusionsleitung mischen (siehe Abschnitt 6.6 für Hinweise zur gleichzeitigen Verabreichung mit Folsäure).
- KEIN aluminiumhaltiges Injektionsmaterial verwenden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Originalpackung:  
48 Monate

Rekonstituierte Konzentratlösung in der Original-Durchstechflasche:  
Die rekonstituierte Konzentratlösung sollte sofort weiter verdünnt werden.

Infusionslösung nach Verdünnen:  
Nach Verdünnen der rekonstituierten Lösung mit 5%iger Glucose-Lösung wurde die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden.

Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C dauern soll.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Originalpackung: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten und verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glas-Durchstechflaschen Typ I mit Chlorobutyl-Elastomer-Stopfen.

Packung mit 1, 5 und 10 Durchstechflasche(n) mit 50 mg Oxaliplatin ([N1] / [N1] / [N2])

Packung mit 1, 5 und 10 Durchstechflasche(n) mit 100 mg Oxaliplatin ([N1] / [N1] / [N2])

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

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

### Hinweise zur Handhabung

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

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

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

Exkrement und Erbrochenes müssen mit Vorsicht behandelt werden.

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

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

Sollte das Oxaliplatin-Pulver, die rekonstituierte Lösung oder die Infusionslösung mit der Haut in Kontakt kommen, ist sofort sorgfältig mit Wasser zu spülen.

Sollte das Oxaliplatin-Pulver, die rekonstituierte Lösung oder die Infusionslösung mit der Schleimhaut in Kontakt kommen, ist sofort sorgfältig mit Wasser zu spülen.

### Besondere Vorsichtshinweise für die Anwendung

– DARF NICHT mit aluminiumhaltigen Injektionsmaterialien verwendet werden.

- DARF NICHT unverdünnt verabreicht werden.
- Nur 5%ige (50 mg/ml) Glucose-Lösung für die Verdünnung verwenden.
- DARF NICHT mit Natriumchlorid oder anderen Chlorid-haltigen Lösungen rekonstituiert oder verdünnt werden.
- DARF NICHT extravasal verabreicht werden.
- DARF NICHT mit anderen Arzneimitteln in demselben Infusionsbeutel oder in derselben Infusionsleitung gemischt werden.
- DARF NICHT mit alkalischen Mitteln oder Lösungen, insbesondere 5-Fluorouracil, Folsäure-Zubereitungen, die Trometamol als Bestandteil enthalten, sowie Trometamolsalzen anderer Wirkstoffe gemischt werden. Alkalische Mittel oder Lösungen beeinflussen die Stabilität von Oxaliplatin nachteilig.

### Hinweise für die Anwendung mit Folsäure (wie Calciumfolinat oder Dinatriumfolinat)

Die intravenöse 85 mg/m<sup>2</sup>-Oxaliplatin-Infusion in 250 bis 500 ml 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Lösung wird gleichzeitig mit der intravenösen Folsäure-Infusion in 5%iger Glucose-Lösung über einen Y-Anschluss, der unmittelbar am Infusionsort liegt, über 2 bis 6 Stunden gegeben.

Diese beiden Arzneimittel **dürfen nicht** in demselben Infusionsbeutel gemischt werden. Folsäure darf kein Trometamol als Bestandteil enthalten und darf ausschließlich mit isotonischer 5%iger Glucose-Lösung verdünnt werden, aber niemals mit alkalischen Lösungen sowie Natriumchlorid oder anderen chloridhaltigen Lösungen.

### Hinweise für die Anwendung mit 5-Fluorouracil

**Oxaliplatin ist immer vor Fluoropyrimidinen, d.h. 5-Fluorouracil, zu verabreichen.**

Nach der Gabe von Oxaliplatin den Zugang durchspülen und danach 5-Fluorouracil geben.

Für weitere Informationen zu Kombinationen von Arzneimitteln mit Oxaliplatin siehe die entsprechenden Fachinformationen anderer Hersteller.

Rekonstituierte Lösungen, die Anzeichen von Ausfällungen zeigen, sollten nicht verwendet werden und sollten unter Beachtung der gesetzlichen Anforderungen für die Entsorgung gefährlicher Abfälle vernichtet werden (siehe unten).

### Rekonstitution des Pulvers

- Zur Rekonstitution der Lösung ist Wasser für Injektionszwecke oder 5%ige (50 mg/ml) Glucoselösung zu verwenden.
- Für eine Durchstechflasche mit 50 mg: mit 10 ml Lösungsmittel versetzen, um eine Oxaliplatin-Konzentration von 5 mg/ml zu erhalten.
- Für eine Durchstechflasche mit 100 mg: mit 20 ml Lösungsmittel versetzen, um eine Oxaliplatin-Konzentration von 5 mg/ml zu erhalten.

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

Das Arzneimittel ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt. Nicht verbrauchte

Lösung ist zu verwerfen (siehe unten: „Entsorgung“).

### Verdünnung vor der Infusion

Die erforderliche Menge der rekonstituierten Konzentratlösung wird aus der (den) Durchstechflasche(n) entnommen und mit 250–500 ml einer 5%igen Glucose-Lösung verdünnt, um eine Oxaliplatin-Konzentration zwischen nicht weniger als 0,2 mg/ml und 0,7 mg/ml zu erhalten. Dies entspricht dem Konzentrationsbereich, für den die physikochemische Stabilität von Oxaliplatin nachgewiesen wurde.

Die Infusionslösung wird als intravenöse Infusion verabreicht.

Nach Verdünnung mit 5%iger Glucose-Lösung wurde die chemische und physikalische Stabilität für 24 Stunden bei + 2 °C bis + 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionszubereitung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C dauern soll.

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

Das Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

NIEMALS mit Kochsalzlösung rekonstituieren oder verdünnen.

Die Kompatibilität von Oxaliplatin-Infusionslösung mit handelsüblichen aus PVC bestehenden Infusionssystemen wurde getestet.

### Infusion

Bei der Applikation von Oxaliplatin ist keine Hyperhydratation erforderlich.

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

### Entsorgung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da M6, n° 8, 8A e 8B – Fervença  
2705–906 Terrugem SNT  
Portugal

Mitvertrieb:  
Hikma Pharma GmbH  
Lochhamer Schlag 17  
82166 Gräfelfing



**8. ZULASSUNGSNUMMER**

66243.00.00

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

30. November 2006

**10. STAND DER INFORMATION**

April/2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt