

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Riboxatin 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.

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat. 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält: 45 mg Lactose-Monohydrat.

10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 450 mg Lactose-Monohydrat.

20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 900 mg Lactose-Monohydrat.

40 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 1800 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose bis nahezu farblose Lösung. pH-Wert: 4,0–6,0 Osmolarität: 0,200 osmol/kg

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil (5-FU) und Folsäure (FA) ist angezeigt zur:

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Zubereitung von Injektionslösungen zytotoxischer Substanzen muss durch speziell geschultes Fachpersonal mit Kenntnissen zu dem verwendeten Arzneimittel und unter Bedingungen erfolgen, die die Unversehrtheit des Arzneimittels, den Schutz der Umwelt und insbesondere den Schutz des mit den Arzneimitteln umgehenden Personals sicherstellen. Dabei sind die Verfahrensweisen des Krankenhauses zu befolgen. Die Zubereitung muss in einem speziell für diesen Zweck vorgesehenen Vorbereitungsbereich erfolgen. Es ist verboten, in diesem Bereich zu rauchen, zu essen oder etwas zu trinken.

#### Dosierung

**Oxaliplatin wird ausschließlich bei Erwachsenen angewendet.**

Im Rahmen einer adjuvanten Behandlung beträgt die empfohlene Dosis 85 mg/m<sup>2</sup>

und wird alle 2 Wochen über einen Zeitraum von 12 Zyklen (6 Monaten) intravenös verabreicht.

Die empfohlene Dosis zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms beträgt 85 mg/m<sup>2</sup> intravenös alle 2 Wochen.

Die Dosierung ist entsprechend der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitt 4.4).

### Oxaliplatin ist stets vor Fluoropyrimidinen zu verabreichen.

Oxaliplatin wird als intravenöse Infusion über 2 bis 6 Stunden in 250 bis 500 ml 5%iger Glucoselösung verabreicht, was eine Konzentration von 0,2 mg/ml bis 0,70 mg/ml ergibt. Die Konzentration 0,70 mg/ml ist die höchste in der klinischen Praxis verwendete Konzentration für eine Oxaliplatin-Dosierung von 85 mg/m<sup>2</sup>.

Oxaliplatin wird hauptsächlich in Kombination mit einer kontinuierlichen 5-Fluoruracil (5-FU)-Infusionstherapie angewendet. Im Rahmen des zweiwöchigen Behandlungsplans erfolgt die Verabreichung von 5-Fluoruracil (5-FU) sowohl in Form von Bolus- als auch Dauerinfusionen.

#### Besondere Patientengruppen

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Oxaliplatin wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung kann die Behandlung mit der normalerweise empfohlenen Dosierung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

##### Eingeschränkte Leberfunktion

In einer Phase-I-Studie an Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Einschränkung der Leberfunktion schienen Häufigkeit und Schweregrad der Leber- und Gallenerkrankungen einen Zusammenhang mit einem Progress der Erkrankung und den bei Studienbeginn vorliegenden Abweichungen der Leberwerte zu zeigen. Im Verlaufe der klinischen Entwicklung wurden bei Patienten mit gestörter Leberfunktion keine besonderen Dosisanpassungen durchgeführt.

##### Ältere Patienten

Bei der Verabreichung von Oxaliplatin als Monotherapie oder in Kombination mit 5-Fluoruracil (5-FU) bei Patienten über 65 Jahren wurde kein Anstieg schwerer toxischer Wirkungen beobachtet. Daher ist bei älteren Patienten keine besondere Anpassung der Dosis erforderlich.

#### Art der Anwendung

Oxaliplatin wird als intravenöse Infusion verabreicht.

Für eine Verabreichung ist keine Hyperhydratation erforderlich.

Oxaliplatin ist, um eine Konzentration von mindestens 0,2 mg/ml zu erreichen, nach Verdünnung in 250–500 ml einer 5%igen Glucoselösung über einen zentral- oder peripher-venösen Zugang über 2–6 Stunden zu infundieren. Die Oxaliplatin-Infusion sollte stets vor der 5-Fluoruracil-Gabe (5-FU) erfolgen.

Im Falle einer Extravasation ist die Verabreichung unverzüglich abzubrechen.

#### Hinweise zur Art der Anwendung

Oxaliplatin ist vor der Verabreichung zu verdünnen. Es darf lediglich eine 5%ige Glucoselösung verwendet werden, um das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zu verdünnen (siehe Abschnitt 6.6).

### 4.3 Gegenanzeigen

Oxaliplatin ist kontraindiziert bei:

- Patienten mit einer vorbekannten Überempfindlichkeit gegen Oxaliplatin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- stillenden Patientinnen,
- Patienten mit peripherer sensibler Neuropathie mit funktionellen Störungen vor dem ersten Behandlungszyklus,
- Patienten mit einer Myelosuppression vor Beginn des ersten Zyklus, nachgewiesen durch eine Neutrophilenzahl  $< 2 \times 10^9/l$  und/oder eine Thrombozytenzahl von  $< 100 \times 10^9/l$ ,
- Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Oxaliplatin sollte nur in spezialisierten Onkologieabteilungen und unter Aufsicht eines erfahrenen Onkologen angewendet werden.

#### Niereninsuffizienz

Aufgrund der begrenzten Daten zur Sicherheit bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion sollte eine Anwendung nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden. In diesem Fall ist die Nierenfunktion engmaschig zu überwachen und die Dosis entsprechend der Toxizität anzupassen.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Patienten mit allergischen Reaktionen gegen andere platinhaltige Arzneimittel in der Vorgeschichte sind besonders zu überwachen. Im Falle einer anaphylaktischen Reaktion auf Oxaliplatin ist die Infusion unverzüglich abzubrechen und eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten. In dieser Situation ist eine erneute Gabe von Oxaliplatin kontraindiziert. Kreuzreaktionen, manchmal mit letalem Ausgang, wurden für alle Platinverbindungen berichtet. Im Falle einer Extravasation ist die Infusion unverzüglich zu unterbrechen und eine übliche lokale symptomatische Behandlung einzuleiten.

#### Neurologische Symptome

Die neurologische Verträglichkeit von Oxaliplatin ist in besonderem Maße zu überwachen, insbesondere wenn Oxaliplatin in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt wird, die eine besondere Neurotoxizität aufweist. Vor jeder Verabreichung und in regelmäßigen Abständen nach einer Verabreichung ist eine neurologische Untersuchung durchzuführen.

Bei Patienten, die während oder in den ersten Stunden nach einer zweistündigen Oxaliplatin-Infusion laryngopharyngeale Dysästhesien verspüren (siehe Abschnitt 4.8),

muss die nächste Oxaliplatin-Infusion über eine Dauer von 6 Stunden erfolgen.

#### **Periphere Neuropathie**

Falls neurologische Symptome (Parästhesie, Dysästhesie) auftreten, richtet sich die im Folgenden empfohlene Oxaliplatin-Dosis nach der Dauer und dem Schweregrad der folgenden Symptome:

- Bestehen die Symptome länger als 7 Tage und verursachen Beschwerden, ist die nachfolgende Oxaliplatin-Dosis von 85 auf 65 mg/m<sup>2</sup> (metastasiertes Krankheitsbild) oder auf 75 mg/m<sup>2</sup> (adjuvante Behandlung) zu senken.
- Besteht eine Parästhesie ohne funktionelle Einschränkungen bis zum nächsten Behandlungszyklus fort, ist die nachfolgende Dosis von 85 auf 65 mg/m<sup>2</sup> (metastasiertes Krankheitsbild) bzw. auf 75 mg/m<sup>2</sup> (adjuvante Behandlung) zu senken.
- Besteht eine Parästhesie mit funktionellen Einschränkungen bis zum nächsten Zyklus fort, ist Oxaliplatin abzusetzen.
- Kommt es nach einem Absetzen der Oxaliplatin-Therapie zu einer Besserung der Symptome, 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. Lokalisierte mäßige Parästhesien oder Parästhesien, die unter Umständen die funktionelle Tätigkeit beeinträchtigen, können bis zu 3 Jahre nach Absetzen der Behandlung im Rahmen einer adjuvanten Therapie fortbestehen.

#### **Posteriores 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**

Bei gastrointestinaler Toxizität, die sich in Form von Übelkeit und Erbrechen äußert, ist eine prophylaktische und/oder therapeutische Gabe von Antiemetika angezeigt (siehe Abschnitt 4.8).

Insbesondere bei der Kombination von Oxaliplatin mit 5-Fluoruracil (5-FU) können Dehydratation, paralytischer Ileus, Darmobstruktion, Hypokaliämie, metabolische Azidose und Nierenfunktionsstörungen durch schwere Diarrhoe/Erbrechen verursacht werden.

Im Falle einer hämatologischen Toxizität (Neutrophile  $< 1,5 \times 10^9/l$  oder Thrombozyten  $< 50 \times 10^9/l$ ) ist der nächste Therapie-

zyklus aufzuschieben, bis die Blutwerte wieder akzeptable Werte erreicht haben. Vor Beginn der Therapie und vor jedem nachfolgenden Zyklus ist ein großes Blutbild mit Leukozyten-Differenzialblutbild anzufertigen.

Die Patienten sind über das Risiko von Diarrhoe/Erbrechen, Mukositis/Stomatitis und Neutropenie nach einer Verabreichung von Oxaliplatin und 5-Fluoruracil (5-FU) angemessen aufzuklären, so dass sie in dringenden Fällen ihren behandelnden Arzt zwecks einer geeigneten Behandlung verständigen können.

Kommt es zu Mukositis/Stomatitis mit oder ohne Neutropenie, ist die nächste Behandlung bis zu einem Abklingen der Mukositis/Stomatitis auf Grad 1 oder weniger und/oder bis zum Erreichen einer Neutrophilenzahl von  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  aufzuschieben.

Bei einer Kombination von Oxaliplatin mit 5-Fluoruracil (mit oder ohne Folsäure (FA)) gilt für 5-Fluoruracil-(5-FU)-bedingte toxische Wirkungen die übliche Dosisanpassung.

Bei Diarrhoe 4. Grades (WHO), Neutropenie 3.–4. Grades (Neutrophile  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) oder Thrombozytopenie 3.–4. Grades (Thrombozyten  $< 50 \times 10^9/l$ ) ist neben einer erforderlichen Verringerung der 5-Fluoruracil-(5-FU)-Dosis die Oxaliplatin-Dosis von 85 mg/m<sup>2</sup> auf 65 mg/m<sup>2</sup> (metastasiertes Krankheitsbild) bzw. auf 75 mg/m<sup>2</sup> (adjuvante Therapie) zu reduzieren.

Im Falle ungeklärter respiratorischer Symptome wie nichtproduktivem Husten, Dyspnoe, Rasselgeräuschen oder röntgenologisch nachweisbaren Lungeninfiltraten ist Oxaliplatin abzusetzen, bis durch weitere Lungenuntersuchungen eine interstitielle Lungenerkrankung oder Lungenfibrose ausgeschlossen werden können (siehe Abschnitt 4.8).

#### **Leber**

Im Falle von Abweichungen der Leberwerte oder einer portalen Hypertension, die offensichtlich nicht auf Lebermetastasen zurückzuführen sind, sollte an sehr selten auftretende medikamenteninduzierte Gefäßerkrankungen der Lebergefäße gedacht werden.

#### **Schwangerschaft**

Zur Anwendung bei schwangeren Frauen siehe Abschnitt 4.6.

#### **Fertilität**

In präklinischen Studien zeigten sich genotoxische Wirkungen. Daher wird Männern, die sich einer Behandlung mit Oxaliplatin unterziehen, von der Zeugung eines Kindes während und bis 6 Monate nach Ende der Oxaliplatin-Therapie abgeraten. Der Patient ist im Hinblick auf eine Spermienaufbewahrung aufzuklären, da Oxaliplatin unter Umständen zu dauerhafter Unfruchtbarkeit führen kann.

Frauen sollten während und bis 4 Monate nach Ende der Oxaliplatin-Therapie eine Schwangerschaft vermeiden und daher Verhütungsmittel anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

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

Bei Patienten, die unmittelbar vor Verabreichung von 5-Fluoruracil (5-FU) eine Einzeldosis Oxaliplatin in Höhe von 85 mg/m<sup>2</sup> erhielten, wurden keine Veränderungen hinsichtlich der 5-Fluoruracil-(5-FU)-Exposition beobachtet.

*In vitro* wurden bei folgenden Wirkstoffen keine signifikanten Verschiebungen der Oxaliplatin-Bindung an Plasmaproteine festgestellt: Salicylate, Paclitaxel, Erythromycin, Granisetron und Natriumvalproat.

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption  
In präklinischen Studien wurden genotoxische Wirkungen beobachtet. Daher wird Männern, die sich einer Behandlung mit Oxaliplatin unterziehen, von der Zeugung eines Kindes während und bis 6 Monate nach Ende der Oxaliplatin-Therapie abgeraten.

Frauen sollten während und bis 4 Monate nach Ende der Oxaliplatin-Therapie und bis zu 4 Monate nach Ende der Therapie eine Schwangerschaft vermeiden und daher Verhütungsmittel anwenden.

#### Schwangerschaft

Bislang liegen keine Daten über die sichere Anwendung von Oxaliplatin bei Schwangeren vor (siehe Abschnitt 5.3). Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Vor dem Hintergrund der Ergebnisse tierexperimenteller Studien sowie der pharmakologischen Wirkung der Substanz wird von der Anwendung von Oxaliplatin in der Schwangerschaft abgeraten, und zwar insbesondere im ersten Trimenon. Eine Oxaliplatin-Therapie sollte nur nach angemessener Aufklärung der Patientin über das Risiko für den Fetus und mit Einverständnis der Patientin erwogen werden.

#### Stillzeit:

Es wurden keine Untersuchungen zu der Frage durchgeführt, ob Oxaliplatin in die Muttermilch übergeht. Oxaliplatin ist bei stillenden Frauen kontraindiziert.

#### Fruchtbarkeit

Bei Hunden wurde in Dosen, die gemessen an der Körperoberfläche unterhalb der therapeutischen Dosen beim Menschen liegen, Hodenschädigungen beobachtet.

Auf der Grundlage der pharmakologischen Wirkung der Substanz kann Oxaliplatin zu Unfruchtbarkeit führen. Männliche Patienten müssen hinsichtlich einer Spermienaufbewahrung beraten 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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Behandlung mit Oxaliplatin kann jedoch Schwindel, Übelkeit und Erbrechen sowie sonstige neurologische Symptome hervorrufen, die den Gang und das Gleichgewicht beeinträchtigen können.

Dies hat unter Umständen einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Sehstörungen, besonders ein vorübergehender Sehverlust (nach Absetzen der Behandlung reversibel), können die Verkehrstüchtigkeit des Patienten sowie seine Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Daher sollten Patienten bezüglich der möglichen Einschränkung ihrer Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum

Bedienen von Maschinen durch diese Nebenwirkungen gewarnt werden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil/Folinsäure (5-FU/FA) waren gastro-intestinaler (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Mukositis), hämatologischer (Neutropenie, Thrombozytopenie) und neurologischer Art (akute und dosiskumulative periphere sensorische Neuropathie). Im Allge-

meinen traten diese unter Oxaliplatin mit 5-Fluoruracil/Folinsäure (5-FU/FA) häufiger und schwerer als unter 5-FU/FA alleine auf.

Die folgenden berichteten Häufigkeitsangaben stammen aus klinischen Studien bei metastasiertem Krankheitsbild und bei adjuvanter Behandlung (416 bzw. 1108 Patienten im Behandlungsarm Oxaliplatin + 5-Fluoruracil/Folinsäure (5-FU/FA) sowie aus Post-Marketing-Untersuchungen.

Weitere Einzelheiten werden nach der Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1

MedDRA Organklassifikation	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (> 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (> 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (> 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Infektion	Rhinitis, Infektion der oberen Atemwege, febrile Neutropenie/neutropenische Sepsis			
Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems*	Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie	Febrile Neutropenie		Immunoallergische Thrombozytopenie, hämolytische Anämie	Autoimmune Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems*	Allergie/allergische Reaktionen*				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Hypernatriämie	Dehydration	metabolische Azidose		
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Schlafstörungen	Nervosität		
Erkrankungen des Nervensystems*	periphere sensorische Neuropathie, sensorische Störungen, Geschmacksstörung, Kopfschmerzen	Schwindel, motorische Neuritis, Meningismus	Dysarthrie posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (siehe Abschnitt 4.4).		
Augenerkrankungen		Konjunktivitis, Sehstörungen	Vorübergehende Verringerung der Sehschärfe, Gesichtsfeldstörung, optische Neuritis, vorübergehender Sehverlust (reversibel nach Absetzen der Behandlung)		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ototoxizität	Taubheit	
Gefäßerkrankungen		Blutungen, Flush, tiefe Venenthrombosen, Lungenembolie, Bluthochdruck			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Dyspnoe, Husten, Epistaxis	Schluckauf, pulmonale Embolie		Interstitielle pulmonale Erkrankung, pulmonale Fibrose	
Gastrointestinale Erkrankungen*	Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Stomatitis/Mukositis, Bauchschmerzen, Verstopfung	Dyspepsie, Gastroösophagealer Reflux, Intestinale Hämorrhagie, Rektale Hämorrhagie	Ileus, Intestinale Obstruktion	Kolitis einschließlich Diarrhö, verursacht durch Clostridium difficile, Pankreatitis	

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1

MedDRA Organklassifikation	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (> 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (> 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (> 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der ver- fügbaren Daten nicht abschätzbar.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hauterkrankungen, Alopezie	Abschälung der Haut (z. B. an den Händen und Fü- ßen), Erythem, Haut- ausschlag, Hyperhi- drose, Nagelverän- derungen			Hypersensitivitäts- vaskulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Arthralgie, Knochen- schmerzen			
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege		Hämaturie, Dysurie, abnorme Miktions- frequenz			
Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung, Fie- ber <sup>++</sup> , Asthenie, Schmer- zen, Reaktionen am Injek- tionsort <sup>+++</sup>				
Untersuchungen	erhöhte Leberenzym- Werte, Anstieg der alkalischen Phos- phatasen im Blut, Anstieg des Bi- lirubinwertes im Blut, Anstieg der Laktat- Dehydrogenase (LDH), Gewichtszu- nahme (adjuvante Behandlung)	Anstieg des Kreati- nin-Wertes im Blut, Gewichtsabnahme (Behandlung des metastasierenden Karzinoms)			

\* siehe den nachfolgenden detaillierten Absatz

\*\* siehe Abschnitt 4.4

+ 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.

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

+++ Reaktionen am Injektionsort, einschließlich lokaler Schmerz, Rötung, Anschwellen und Thrombose, wurden berichtet. Extravasation kann lokale Schmerzen und Entzündungen hervorrufen, die schwerwiegend sein können und zu Komplikationen führen können, einschließlich Nekrose, insbesondere wenn Oxaliplatin durch eine periphere Vene infundiert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 2: Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems

Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> und 5-FU/FA alle 2 Wochen	Inzidenz nach Patienten (%), nach Schweregrad					
	Metastasiertes Krankheitsbild			Adjuvante Behandlung		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Anämie	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1
Neutropenie	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Thrombozytopenie	71,6	4	< 1	77,4	1,5	0,2
Febrile Neutropenie	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Neutropenische Sepsis	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Tabelle 3: Erkrankungen des Immunsystems

Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> und 5-FU/FA alle 2 Wochen	Inzidenz nach Patienten (%), nach Schweregrad					
	Metastasiertes Krankheitsbild			Adjuvante Behandlung		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Allergische Reaktion/ Allergie	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

**Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:****Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems**

Siehe Tabelle 2

Anwendungserfahrungen nach Markteinführung mit nicht bekannter Häufigkeit  
Hämolytisch-urämisches Syndrom

**Erkrankungen des Immunsystems**

Siehe Tabelle 3

**Erkrankungen des Nervensystems**

Die dosislimitierende Toxizität ist neurologischer Art, z. B. periphere sensorische Neuropathie, die durch Dysästhesie und/oder Parästhesie der Extremitäten mit oder ohne Krämpfe gekennzeichnet ist und häufig durch Kälte ausgelöst wird. Diese Symptome treten bei bis zu 95 % der behandelten Patienten auf. Die Dauer der Symptome, die in der Regel zwischen den Behandlungszyklen abklingen, erhöht sich mit der Zahl der Behandlungszyklen.



**Tabelle 4: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> und 5-FU/FA alle 2 Wochen	Inzidenz nach Patienten (%), nach Schweregrad					
	Metastasiertes Krankheitsbild			Adjuvante Behandlung		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Übelkeit	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Diarrhoe	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

Bei Auftreten von Schmerzen und/oder funktionellen Störungen ist – in Abhängigkeit von der Dauer der Symptome – eine Dosisanpassung oder Behandlungsunterbrechung indiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Die funktionellen Störungen umfassen feinmotorische Schwierigkeiten und stellen eine mögliche Auswirkung der sensorischen Beeinträchtigung dar. Das Risiko persistierender Symptome liegt für eine kumulative Dosis von 850 mg/m<sup>2</sup> (10 Zyklen) bei etwa 10 %, für eine kumulative Dosis von 1.020 mg/m<sup>2</sup> (12 Zyklen) bei 20 %.

In der Mehrzahl der Fälle bessert sich die neurologische Symptomatik bei einem Absetzen der Behandlung oder klingt vollständig ab. Im Rahmen einer adjuvanten Behandlung bei Kolonkarzinom zeigten 87 % der Patienten 6 Monate nach Ende der Behandlung keine oder nur leichte Symptome. Nach einem Follow-up-Zeitraum von bis zu 3 Jahren wiesen ca. 3 % der Patienten persistierende, mittelschwere lokalisierte Parästhesien (2,3 %) oder Parästhesien auf, die sich auf funktionelle Aktivitäten auswirken können (0,5 %).

Es liegen Berichte über akute neurosensorische Manifestationen vor (siehe Abschnitt 5.3). Diese treten innerhalb weniger Stunden nach Verabreichung, häufig bei Kälteexposition, auf. Sie manifestieren sich gewöhnlich als transiente Parästhesie, Dysästhesie und Hypoästhesie. Bei 1 %–2 % der Patienten kommt es zu einem akuten pharyngolaryngealen Dysästhesie-Syndrom, das sich durch subjektive Empfindungen von Dysphagie oder Dyspnoe/Erstickungsgefühle ohne objektiv nachweisbare respiratorische Beschwerden (keine Zyanose oder Hypoxie) oder Laryngo- oder Bronchospasmus (weder Stridor, noch Keuchatmung) auszeichnet. Auch wenn in solchen Fällen Antihistaminika und Bronchodilatoren verabreicht wurden, sind die Symptome selbst ohne Behandlung rasch reversibel. Eine Verlängerung der Infusionsdauer trägt dazu bei, die Inzidenz dieses Symptoms zu senken (siehe Abschnitt 4.4). Gelegentlich wurden weitere Symptome beobachtet, wie Kieferspasmus/Muskelspasmen/Muskelkontraktionen – unwillkürliche Muskelzuckungen/Myokloni, Koordinationsstörungen/Gangstörungen/Ataxie/Gleichgewichtsstörungen, Engegefühl/Druck/Beschwerden/Schmerz in Rachen oder Brustkorb. Zusätzlich können hiermit Funktionsstörungen der Hirnnerven verbunden sein oder als isolierte Ereignisse auftreten, wie Ptose, Diplopie, Aphonie/Dysphonie/Heiserkeit, die manchmal als Stimmbandparalyse beschrieben werden, abnorme

Empfindungen auf der Zunge oder Dysarthrie, die manchmal als Aphasie beschrieben wird, Trigemineuralgie/Gesichtsschmerz/Augenschmerzen, Abnahme der Sehschärfe und Störungen des Gesichtsfeldes.

Während der Behandlung mit Oxaliplatin wurden ferner neurologische Symptome wie Dysarthrie, Verlust des tiefen Sehnenreflexes und Lhermitte-Zeichen berichtet. Es liegen vereinzelte Berichte über Optikusneuritis vor.

Anwendungserfahrungen nach Markteinführung mit nicht bekannter Häufigkeit Krampfanfälle

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Siehe Tabelle 4

Eine Prophylaxe und Therapie mit stark wirksamen Antiemetika wird eingehend empfohlen.

Dehydratation, paralytischer Ileus, Darmverschluss, Hypokaliämie, metabolische Azidose und Nierenfunktionsstörungen können durch schwere Diarrhoe/Erbrechen verursacht werden, insbesondere unter der Kombination von Oxaliplatin mit 5-Fluoruracil (5-FU) (siehe Abschnitt 4.4).

#### Leber- und Gallenerkrankungen

##### Sehr selten

Stauungsleber-Verschluss-Syndrom, das auch als venöse okklusive Leberkrankheit bezeichnet wird, oder pathologische Manifestationen, die in Zusammenhang mit einer derartigen Lebererkrankung wie Peliose der Leber, noduläre regenerative Hyperplasie, perisinusoidale Fibrose steht. Als klinische Manifestationen kann es zu portaler Hypertonie und/oder einem Transaminasen-Anstieg kommen.

#### Erkrankungen der Niere und Harnwege

##### Sehr selten

Akute tubulo-interstitielle Nephropathie, die zu einer akuten Niereninsuffizienz führt.

#### 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

Es ist kein Gegenmittel gegen Oxaliplatin bekannt. Im Falle einer Überdosierung ist

eine Exazerbation der Nebenwirkungen zu erwarten. Eine Überwachung der Blutparameter sowie eine symptomatische Behandlung sind einzuleiten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, Platin-haltige Verbindungen.

ATC-Code: L01XA 03

Oxaliplatin ist ein antineoplastischer Wirkstoff und gehört zu einer neuen Klasse von Substanzen auf Platinbasis, bei denen das Platinatom mit 1,2-Diaminocyclohexan („DACH“) und einer Oxalatgruppe komplexiert wird.

Oxaliplatin liegt als ein Enantiomer, Cis-[Oxalat (trans-1,2-DACH)-Platin], vor.

Oxaliplatin weist bei einer Vielzahl von Tumormodellsystemen, u.a. in humanen Kolorektalkarzinommodellen, ein breites Spektrum sowohl an zytotoxischen Wirkungen *in vitro* als auch an Antitumoraktivitäten *in vivo* auf. Darüber hinaus zeigte Oxaliplatin *in vitro* und *in vivo* eine Wirkung in verschiedenen Cisplatin-resistenten Modellen.

In Kombination mit 5-Fluoruracil (5-FU) wurde sowohl *in vitro* als auch *in vivo* eine synergistische zytotoxische Wirkung beobachtet.

Untersuchungen zum Wirkmechanismus von Oxaliplatin – auch wenn dieser noch nicht vollständig aufgeklärt ist – zeigen, dass die durch die Biotransformation von Oxaliplatin entstehenden Aquaderivate mit DNA interagieren und sowohl zwischen den Strängen als auch innerhalb der Stränge Kreuzverbindungen bilden, die zu einer Unterbrechung der DNA-Synthese und damit zu zytotoxischen und die Tumoraktivitäten hemmenden Wirkungen führen.

Bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom wird die Wirksamkeit von Oxaliplatin (85 mg/m<sup>2</sup> alle 2 Wochen) in Kombination mit 5-Fluoruracil/Folsäure (5-FU/FA) in drei klinischen Studien berichtet:

- Als *First-line*-Therapie erhielten im Rahmen einer zweiarmligen Phase-III-Vergleichsstudie 420 Patienten randomisiert entweder 5-FU/FA allein (LV5FU2, n = 210) oder eine Kombination von Oxaliplatin und 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 210).
- Bei vorbehandelten Patienten erhielten im Rahmen einer dreiarmligen Phase-III-Vergleichsstudie 821 Patienten, die refraktär gegen eine Irinotecan + 5-FU/FA-Kombination waren, randomisiert entweder 5-FU/FA allein (LV5FU2, n = 275), Oxaliplatin monotherapeutisch (n = 275) oder Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 271).
- Schließlich wurde eine unkontrollierte Phase-II-Studie mit Patienten, die gegen 5-FU/FA-Monotherapie (LV5FU2) refraktär waren, durchgeführt. Hierbei wurden die Patienten mit Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU/FA behandelt (FOLFOX4, n = 57).

Die beiden randomisierten klinischen Prüfungen – im Rahmen einer *First-line*-Therapie und bei vorbehandelten Patienten – er-

**Tabelle 5: Responderate Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4) versus 5-FU/FA (LV5FU2) allein**

Responsequotient, % (95 % KI) unabhängige radiologische ITT- Analyse	5-FU/FA (LV5FU)	Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Oxaliplatin- Monotherapie
First-line-Therapie Beurteilung der Response alle 8 Wo.	22 (16–27)	49 (42–46)	NA*
	p-Wert = 0,0001		
Vorbehandelte Patienten (Irinotecan + 5-FU/FA-refraktär) Beurteilung der Response alle 6 Wo.	0,7 (0,0–2,7)	11,1 (7,6–15,5)	1,1 (0,2–3,2)
	p-Wert < 0,0001		
Vorbehandelte Patienten (5-FU/FA-refraktär) Beurteilung der Response alle 12 Wo.	NA*	23 (13–36)	NA*

KI Konfidenzintervall

5-FU 5-Fluoruracil

FA Folinsäure

ITT Intention-to-treat

\*NA Nicht zutreffend

**Tabelle 6: Medianes progressionsfreies Überleben (PFS)/mediane Zeit bis zu einer Progression (TTP) Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4) versus 5-FU/FA allein (FV5FU2)**

Medianes PFS/mediane TTP, Monate (95 % KI) unabhängige radiologische ITT-Analyse	5-FU/FA (LV5FU2)	Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Oxaliplatin-Monotherapie
First-line-Therapie (PFS)	6,0 (5,5–6,5)	8,2 (7,2–8,8)	NA*
	Log-Rank-Test p-Wert = 0,0003		
Vorbehandelte Patienten (TTP) (Irinotecan + 5-FU/FA-refraktär)	2,6 (1,8–2,9)	5,3 (4,7–6,1)	2,1 (1,6–2,7)
	Log-Rank-Test p-Wert < 0,0001		
Vorbehandelte Patienten (5-FU/FA-refraktär)	NA*	5,1 (3,1–5,7)	NA*

KI Konfidenzintervall

5-FU 5-Fluoruracil

FA Folinsäure

ITT Intention-to-treat

\*NA Nicht zutreffend

**Tabelle 7: Medianes Gesamtüberleben (OS) unter Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4) versus 5-FU/LFa (LV5FU2) allein**

Medianes OS, Monate (95 % KI), ITT-Analyse	5-FU/FA (LV5FU)	Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4)	Oxaliplatin- Monotherapie
First-line-Therapie	14,7 (13,0–18,2)	16,2 (14,7–18,2)	NA*
	Log-Rank-Test p-Wert = 0,12		
Vorbehandelte Patienten (Irinotecan + 5-FU/FA-refraktär)	8,8 (7,3–9,3)	9,9 (9,1–10,5)	8,1 (7,2–8,7)
	Log-Rank-Test p-Wert = 0,09		
Vorbehandelte Patienten (5-FU/FA-refraktär)	NA*	10,8 (9,3–12,8)	NA*

KI Konfidenzintervall

5-FU 5-Fluoruracil

FA Folinsäure

ITT Intention-to-treat

\*NA Nicht zutreffend

**Tabelle 8: EFC 3313 3 Jahre krankheitsfreies Überleben (ITT-Analyse)\* für die Gesamtpopulation**

Behandlungsarm	5-FU/FA (LV5FU2)	Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4)
3 Jahre krankheitsfreies Überleben in Prozent (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 Follow-up-Dauer 44,2 Monate (alle Patienten wurden über mindestens 3 Jahre nachbeobachtet)

gaben eine signifikant höhere Response-rate und ein längeres progressionsfreies Überleben (PFS)/eine längere Zeit bis zu einer Progression (TTP) im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit 5-FU/FA (LV5FU2). Bei der Studie mit refraktären, vorbehandelten Patienten erreichte der Unterschied in Bezug auf das mediane Gesamtüberleben (OS) zwischen der Vorbehandlung und der Kombination Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4) keine statistische Signifikanz.

Siehe Tabellen 5, 6 und 7

Bei vorbehandelten Patienten, die bei Studienbeginn (Baseline) symptomatisch waren, zeigte ein höherer Anteil der mit Oxaliplatin und 5-FU/FA (FOLFOX4) Behandelten eine signifikante Besserung der krankheitsbedingten Symptome als in der Gruppe der allein mit 5-FU/FA Behandelten (LV5FU2; 27,7 % vs. 14,6 %, p = 0,0033).

Bei nicht vorbehandelten Patienten ließ sich für keine Dimension der Lebensqualität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen feststellen. Allerdings fielen die Lebensqualität-Scores für den allgemeinen Gesundheitszustand und Schmerzen im Kontrollarm generell besser aus. Im Oxaliplatin-arm waren die entsprechenden Scores für Übelkeit und Erbrechen schlechter.

Im Rahmen der adjuvanten Behandlung wurden in der MOSAIC-Vergleichsstudie der Phase III 2.246 Patienten (899 Stadium II/ Duke's B2 und 1347 Stadium III/Duke's C) zusätzlich zu einer vollständigen Resektion des primären Kolontumors für eine Behandlung mit entweder 5-FU/FA allein (LV5FU2, n = 1.123 (B2/C = 448/675)) oder der Kombination aus Oxaliplatin und 5-FU/FA (FOLFOX4, n = 1.123 (B2/C = 451/672)) randomisiert.

Tabelle 8

Die Studie ergab einen signifikanten Gesamtvorteil bezüglich des dreijährigen krankheitsfreien Überlebens für die Oxaliplatin-5-FU/FA-Kombination (FOLFOX4) im Vergleich zu 5-FU/FA (LV5FU2) allein.

Tabelle 9 auf Seite 7

Gesamtüberleben (ITT-Analyse):

Zum Zeitpunkt der Analyse des dreijährigen krankheitsfreien Überlebens – das primäre Zielkriterium der MOSAIC-Studie – lebten noch 85,1 % der Patienten in der Oxaliplatin + 5-FU/FA-(FOLFOX4)-Gruppe im Vergleich zu 83,8 % in der 5-FU/FA-(LV5FU2)-Gruppe. Dies bedeutete eine Gesamtsenkung des Sterberisikos von 10 % zugunsten von Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4), die allerdings nicht statistisch signifikant war (Hazard Ratio = 0,90). Die Werte lagen bei 92,2 % gegenüber 92,4 % in der Subpopulation mit Stadium II (Duke's B2, Hazard Ratio = 1,01) und bei 80,4 % gegenüber 78,1 % in der Subpopulation mit Stadium III (Duke's C, Hazard Ratio = 0,87) für Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4) bzw. 5-FU/FA (LV5FU2).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik der Einzelwirkstoffe wurde nicht ermittelt. Im Folgenden sind die pharmakokinetischen Eigenschaften von ultrafiltrierbarem Platin, einem Gemisch aus

**Tabelle 9: EFC 3313 3 Jahre krankheitsfreies Überleben (ITT-Analyse)\* nach Krankheitsstadium**

Krankheitsstadium	Stadium II (Duke's B2)		Stadium III (Duke's C)	
Behandlungsarm	5-FU/FA (LV5FU2)	Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4)	5-FU/FA (LV5FU2)	Oxaliplatin + 5-FU/FA (FOLFOX4)
3 Jahre krankheitsfreies Überleben in Prozent (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 Follow-up-Dauer 44,2 Monate (alle Patienten wurden über mindestens 3 Jahre nachbeobachtet)

**Tabelle 10: Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter für Platin, ermittelt in Ultrafiltrat nach mehrfacher Gabe von Oxaliplatin in der Dosierung 85 mg/m<sup>2</sup> alle zwei Wochen oder 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 <sub>µg·h/ml</sub>	t <sub>1/2α</sub> h	t <sub>1/2β</sub> h	t <sub>1/2γ</sub> h	V <sub>ss</sub> l	CL l/h
85 mg/m <sup>2</sup> Mittel SD	0,814 0,193	4,19 0,647	4,68 1,40	0,43 0,35	16,8 5,74	391 406	440 199	17,4 6,35
130 mg/m <sup>2</sup> Mittel SD	1,21 0,10	8,20 2,40	11,9 4,60	0,28 0,06	16,3 2,90	273 19,0	582 261	10,1 3,07

allen ungebundenen, aktiven und inaktiven Platinarten, nach zweistündiger Infusion von Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen über 1 bis 5 Zyklen und von Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> alle zwei Wochen über 1 bis 3 Zyklen dargestellt:

Siehe Tabelle 10

Die mittlere AUC<sub>0–48</sub> sowie die C<sub>max</sub>-Werte wurden in Zyklus 3 (85 mg/m<sup>2</sup>) bzw. Zyklus 5 (130 mg/m<sup>2</sup>) ermittelt. Die mittlere AUC, V<sub>ss</sub>, CL und CL<sub>R0–48</sub> wurden in Zyklus 1 ermittelt.

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

Am Ende einer zweistündigen Infusion liegen 15 % des verabreichten Platins im systemischen Kreislauf vor, die verbleibenden 85 % werden rasch in die Gewebe verteilt oder über den Urin ausgeschieden. Die irreversible Bindung an rote Blutzellen und im Plasma resultiert in einer Halbwertszeit bei diesen Matrizen, die weitgehend mit dem natürlichen Umsatz von roten Blutzellen und von Serumalbumin vergleichbar ist. In Plasma-Ultrafiltrat wurde nach einer Gabe von 85 mg/m<sup>2</sup> alle zwei Wochen bzw. von 130 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen keine Akkumulation festgestellt, und das Steady-State wurde in dieser Matrix im ersten Zyklus erreicht. Intra- und interindividuelle Schwankungen sind allgemein gering.

Man geht davon aus, dass die Biotransformation *in vitro* das Ergebnis eines nicht-enzymatischen Abbaus ist. Es liegen keine Hinweise für einen Zytochrom-P450-vermittelten Stoffwechsel des Diaminocyclohexan-(DACH)-Rings vor.

Oxaliplatin durchläuft bei Patienten eine umfassende Biotransformation, so dass am Ende einer zweistündigen Infusion kein intakter Wirkstoff im Plasma-Ultrafiltrat nachweisbar war. Mehrere zytotoxische Biotransformationsprodukte, u. a. die Monochlor-, Dichlor- und Diaquo-DACH-Platinarten wurden im systemischen Kreislauf zusammen mit einer Reihe inaktiver Konjugate zu späteren Zeitpunkten nachgewiesen.

Platin wird hauptsächlich über den Urin ausgeschieden, wobei die Clearance vorwiegend innerhalb von 48 Stunden nach der Verabreichung erfolgt.

Bis Tag 5 wurden ca. 54 % der Gesamtdosis im Urin und < 3 % in den Fäzes entdeckt.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion wurde ein signifikanter Rückgang der Clearance von 17,6 ± 2,18 l/h auf 9,95 ± 1,91 l/h zusammen mit einem statistisch signifikanten Rückgang des Verteilungsvolumens von 330 ± 40,9 auf 241 ± 36,1 l beobachtet. Die Auswirkungen einer schweren Nierenfunktionsstörung auf die Platin-Clearance wurden nicht untersucht.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zu den in präklinischen Tiermodellen (Maus, Ratte, Hund und/oder Affe) im Rahmen von Studien mit Einzel- und Mehrfachdosierung ermittelten Zielorganen gehören Knochenmark, Gastrointestinaltrakt, Nieren, Hoden, Nervensystem und Herz. Die am Tier beobachteten Zielorgantoxizitäten stimmen – mit Ausnahme der kardiologischen Wirkungen – mit denjenigen anderer im Rahmen der Krebsbehandlung beim Menschen angewendeten platinhaltiger Wirkstoffe und DNA-schädigender, zytotoxischer Substanzen überein. Die Wirkungen auf das Herz wurden lediglich bei Hunden beobachtet. Hier-

zu zählten elektrophysiologische Störungen mit tödlichem Kammerflimmern. Die Kardiotoxizität wird als für Hunde spezifisch betrachtet, nicht nur, weil sie ausschließlich bei Hunden beobachtet wurde, sondern auch deswegen, weil Dosierungen, die mit der bei Hunden tödliche kardiotoxische Wirkungen hervorrufoende Dosierung vergleichbar waren (150 mg/m<sup>2</sup>), vom Menschen gut vertragen wurden. Präklinische Studien mit sensorischen Nervenzellen der Ratte legen nahe, dass bei den akuten neurosensorischen Symptomen im Zusammenhang mit Oxaliplatin möglicherweise eine Wechselwirkung mit spannungsgesteuerten Na<sup>+</sup>-Kanälen eine Rolle spielt.

Oxaliplatin erwies sich in Säugetierversuchmodellen als mutagen und klastogen und führte bei Ratten zu embryofetaler Toxizität. Bei Ratten und Kaninchen wurde keine Teratogenität beobachtet, wobei in diesen Untersuchungen allerdings lediglich 1/20 der maximalen empfohlenen klinischen Dosis (auf der Basis der Körperoberfläche) verwendet wurde. Oxaliplatin wird als wahrscheinlich kanzerogen eingestuft, auch wenn keine Studien zur Kanzerogenität durchgeführt wurden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat (45 mg/ml)  
Wasser für Injektionszwecke

### 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-Fluoruracil (5-FU), Folsäure-(FA)-Zubereitungen, die Trometamol als sonstigen Bestandteil enthalten, sowie Trometamolsalzen anderer Wirkstoffe mischen. Alkalische Arzneimittel oder Lösungen beeinflussen die Stabilität von Oxaliplatin nachteilig.
- 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 (FA)).
- KEIN aluminiumhaltiges Injektionsmaterial verwenden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

**Originalpackung**  
2 Jahre

#### **Stabilität nach Verdünnen**

Nach Verdünnen in 5%iger Glucoselösung, wurde eine chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung für 24 Stunden bei einer Temperatur von



# Riboxatin® 5 mg/ml



2–8 °C und für 6 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete 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, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 farblose Glas-Durchstechflasche Typ 1 mit 10 ml Konzentrat mit Bromobutyl-Gummi-stopfen, Aluminiumring und Polypropylen-Schnappverschluss.

1 farblose Glas-Durchstechflasche Typ 1 mit 20 ml Konzentrat mit Bromobutyl-Gummi-stopfen, Aluminiumring und Polypropylen-Schnappverschluss.

1 farblose Glas-Durchstechflasche Typ 1 mit 40 ml Konzentrat mit Bromobutyl-Gummi-stopfen, Aluminiumring und Polypropylen-Schnappverschluss.

Packungsgrößen:

20 ml: 1, 5, 6, 12 Durchstechflaschen

40 ml: 1, 5, 6, 12 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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, ste-

rile Einmal-Handschuhe, Schutzabdeckung für den Arbeitsplatz, Behälter und Sammelbehälter für Abfall.

Exkrementen und Erbrochenes sind mit Vorsicht zu behandeln.

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 Oxaliplatin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder die Infusionslösung mit der Haut in Kontakt kommen, ist sofort sorgfältig mit Wasser zu spülen.

Sollte Oxaliplatin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder die Infusionslösung mit der Schleimhaut in Kontakt kommen, ist sofort sorgfältig mit Wasser zu spülen.

### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- DARF NICHT mit aluminiumhaltigen Injektionsmaterialien verwendet werden.
- DARF NICHT unverdünnt angewendet werden.
- NUR in 5%iger Glucoselösung für die Verdünnung verwenden. Darf NICHT mit Natriumchlorid oder anderen chloridhaltigen Lösungen verdünnt werden.
- DARF NICHT mit anderen Arzneimitteln im selben Infusionsbeutel oder in derselben Infusionsleitung gemischt werden.
- DARF NICHT mit alkalischen Mitteln oder Lösungen, insbesondere 5-Fluoruracil (5-FU), Folsäure-(FA)-Zubereitungen, die Trometamol als sonstigen Bestandteil enthalten oder Trometamolsalzen anderer Wirkstoffe gemischt werden. Alkalische Mittel oder Lösungen beeinflussen die Stabilität von Oxaliplatin nachteilig.

### Hinweise für die Anwendung mit Folsäure (FA) (Calciumfolinat oder Natriumfolinat)

85 mg/m<sup>2</sup> Oxaliplatin kann als intravenöse Infusion über 2 bis 6 Stunden in 250 bis 500 ml einer 5%igen Glucoselösung zusammen mit Folsäure (FA) in 5%iger Glucoselösung verabreicht werden, unter Verwendung eines Y-Zugangs, der unmittelbar vor dem Injektionsort liegt. Die beiden Arzneimittel sollten nicht im selben Infusionsbeutel gemischt werden. Folsäure (FA) darf kein Trometamol als sonstigen Bestandteil enthalten und darf ausschließlich mit isotonischer 5%iger Glucoselösung verdünnt werden, NICHT aber mit Natriumchloridlösungen, chloridhaltigen Lösungen oder alkalischen Lösungen.

### Hinweise für die Anwendung mit 5-Fluoruracil (5-FU)

Oxaliplatin sollte immer vor Fluoropyrimidinen (z. B. 5-Fluoruracil (5-FU)) verabreicht werden.

Nach Verabreichung von Oxaliplatin den Zugang durchspülen und danach 5-Fluoruracil (5-FU) verabreichen.

### Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt.

Nicht verbrauchte Lösungen sind zu verwerfen.

### Verdünnung vor der intravenösen Infusion

Die erforderliche Menge an Lösung wird aus der (den) Durchstechflasche(n) entnommen und mit 250 ml bis 500 ml einer 5%igen Glucoselösung verdünnt, um eine Oxaliplatin-Konzentration zwischen nicht weniger als 0,2 mg/ml und 0,7 mg/ml zu erhalten. Der Konzentrationsbereich, für den die physikalisch-chemische Stabilität von Oxaliplatin nachgewiesen wurde, liegt zwischen 0,2 mg/ml und 2,0 mg/ml.

Die Infusionslösung wird als intravenöse Infusion verabreicht.

Nach Verdünnung in 5%iger Glucoselösung, wurde eine chemische und physikalische Stabilität der Lösung für 24 Stunden bei 2–8 °C und für 6 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusionslösung sofort verwendet werden.

Wird diese nicht sofort verwendet, 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, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

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

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verbrauchte Lösungen sind zu verwerfen.

NIEMALS mit Natriumchlorid oder chloridhaltigen Lösungen verdünnen.

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

### Infusion

Für eine Verabreichung ist keine Hyperhydratation erforderlich.

Oxaliplatin ist nach Verdünnung in 250–500 ml einer 5%igen Glucoselösung, um eine Konzentration von mindestens 0,2 mg/ml zu erreichen, über einen zentralvenösen Zugang oder über eine periphere Vene über 2–6 Stunden zu infundieren. Wird Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil (5-FU) verabreicht, sollte die Oxaliplatin-Infusion vor der 5-Fluorouracil-Gabe (5-FU) erfolgen.

### Entsorgung

Arzneimittelreste sowie sämtliche Materialien, die bei der Verdünnung und Verabreichung benötigt wurden, sind entsprechend krankenhausüblichen Standardverfahren für zytotoxische Stoffe unter Beachtung der gesetzlichen Vorschriften für die Entsorgung





überwachungsbedürftiger Abfälle zu vernichten.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hikma Pharma GmbH  
Lochhamer Schlag 17  
82166 Gräfelfing

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

80931.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
29. Juli 2010  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. August 2015

**10. STAND DER INFORMATION**

April 2016

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt