

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml des Konzentrats enthält 5 mg Oxaliplatin.  
Eine Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat enthält 50 mg Oxaliplatin.  
Eine Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 100 mg Oxaliplatin.  
Eine Durchstechflasche mit 40 ml Konzentrat enthält 200 mg Oxaliplatin.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:  
Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

**3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung, partikelfrei mit pH zwischen 4,00–7,00 und einer Osmolalität zwischen 125–165 mOsmol.

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

Oxaliplatin wird in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folsäure (FA) angewendet zur:

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Zubereitung von Injektionslösungen zytotoxischer Arzneimittel muss durch speziell ausgebildetes Personal mit Kenntnis der verwendeten Arzneimittel erfolgen, unter Bedingungen, die die Unversehrtheit des Arzneimittels, den Schutz der Umwelt und insbesondere den Schutz des mit den Arzneimitteln befassten Personals gewährleisten und in Übereinstimmung mit den Krankenhausbestimmungen.

Die Zubereitung muss an einem speziell hierfür vorgesehenen Arbeitsplatz erfolgen. Es ist verboten, in diesem Bereich zu rauchen, zu essen oder zu trinken.

**Dosierung****NUR FÜR ERWACHSENE**

Die empfohlene Dosis 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, bis zum Fortschreiten der Krankheit oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

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

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

Oxaliplatin wird als intravenöse Infusion über 2 bis 6 Stunden in 250 bis 500 ml einer 5%-igen Glukoselösung, wodurch sich eine Konzentration zwischen 0,2 mg/ml und 0,70 mg/ml ergibt, verabreicht. 0,70 mg/ml ist die höchste Konzentration für Oxaliplatin in der klinischen Praxis bei Dosierungen von 85 mg/m<sup>2</sup>.

Oxaliplatin wird hauptsächlich in Kombination mit auf kontinuierlicher 5-Fluorouracil-Infusion basierenden Behandlungsschemata verwendet. Für die Behandlungen, die alle zwei Wochen gegeben wurden, wurde 5-Fluorouracil (5-FU) als Kombination von Bolusgabe mit kontinuierlicher Infusion angewandt.

**Besondere Patientengruppen****Nierenfunktionsstörung**

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen darf Oxaliplatin nicht verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen kann die Behandlung mit der üblichen empfohlenen Dosierung von Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

**Leberfunktionsstörung**

In einer Phase-I-Studie mit Patienten mit verschiedenen Schweregraden einer Leberfunktionsstörung schienen Häufigkeit und Intensität hepatobiliärer Funktionsstörungen mit der Progression der Erkrankung und pathologischen Leberfunktionstests vor Behandlungsbeginn in Zusammenhang zu stehen. In der klinischen Entwicklung wurden bei Patienten mit abnormalen Leberfunktionstests keine besonderen Dosierungsanpassungen vorgenommen.

**Ältere Patienten**

Bei Patienten über 65 Jahre, bei denen Oxaliplatin als Monotherapie oder in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) eingesetzt wurde, wurde keine Zunahme schwerer Toxizitäten beobachtet. Daher ist bei älteren Patienten keine besondere Dosisanpassung erforderlich.

**Kinder und Jugendliche**

Es gibt keine Indikation für die Anwendung von Oxaliplatin bei Kindern. Die Wirksamkeit von Oxaliplatin in Monotherapie bei pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren ist nicht belegt (siehe Abschnitt 5.1).

**Art der Anwendung**

Oxaliplatin wird durch intravenöse Infusion verabreicht.

Bei der Verabreichung ist keine Hyperhydratation erforderlich.

Oxaliplatin verdünnt in 250 bis 500 ml einer 5-%igen Glukoselösung, um keine geringere Konzentration als 0,2 mg/ml zu geben, muss über einen peripherenvenösen oder zentralvenösen Zugang über 2 bis 6 Stunden infundiert werden. Die Oxaliplatin-Infusion muss immer vor der Verabreichung von 5-Fluorouracil (5-FU) gegeben werden

**Hinweise zur Anwendung**

Oxaliplatin muss vor dem Gebrauch verdünnt werden. Zur Verdünnung des Konzen-

trats darf nur eine 5%-ige Glukoselösung verwendet werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Im Fall einer Extravasation muss die Anwendung sofort abgebrochen werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Oxaliplatin ist kontraindiziert bei Patienten
- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
  - die stillen
  - die vor Beginn des ersten Behandlungszyklus eine Myelosuppression aufweisen, belegt durch eine Neutrophilenzahl  $< 2 \times 10^9/l$  und/oder eine Thrombozytenzahl  $< 100/10^9/l$
  - mit einer peripheren sensiblen Neuropathie mit Funktionseinschränkung vor Beginn des ersten Anwendungszyklus
  - mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) (siehe Abschnitt 5.2).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Anwendung von Oxaliplatin sollte auf medizinische Einrichtungen beschränkt bleiben, die auf den Umgang mit onkologischen Produkten spezialisiert sind, und sollte nur unter Aufsicht eines erfahrenen Onkologen erfolgen.

**Niereninsuffizienz**

Da nicht ausreichend viele Informationen zur Sicherheit bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion vorliegen, muss vor der Anwendung bei diesen Patienten zuerst das Nutzen-Risiko-Verhältnis abgewogen werden. In diesem Fall muss die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden und die Dosierung entsprechend der Toxizität angepasst werden.

**Überempfindlichkeitsreaktionen**

Patienten mit anamnestisch bekannten allergischen Reaktionen auf Platinverbindungen müssen zur rechtzeitigen Erkennung einer allergischen Reaktion genau überwacht werden. Bei Auftreten anaphylaktoider Reaktionen nach der Anwendung von Oxaliplatin ist die Infusion sofort abzubrechen und geeignete symptomatische Maßnahmen sind einzuleiten. In diesem Fall ist eine erneute Anwendung von Oxaliplatin kontraindiziert. Allergische Kreuzreaktionen, manchmal tödlich, sind zu allen Platinverbindungen berichtet worden.

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

**Neurologische Symptome**

Die Neurotoxizität von Oxaliplatin ist im besonderen Maße zu überwachen, vor allem wenn Oxaliplatin in Kombination mit anderen Mitteln eingesetzt wird, die eine besondere neurologische Toxizität aufweisen. Eine neurologische Untersuchung der Patienten ist vor jeder Verabreichung und vor jedem nachfolgenden Zyklus durchzuführen und danach in regelmäßigen Abständen zu wiederholen.

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

#### **Periphere Neuropathie**

Treten neurologische Symptome (Parästhesie, Dysästhesie) auf, wird eine Anpassung der Oxaliplatin-Dosierung in Abhängigkeit von Dauer und Intensität der Symptome wie folgt empfohlen:

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

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass anhaltende Symptome einer peripheren sensorischen Neuropathie nach dem Ende der Behandlung auftreten können. Lokal begrenzte, mäßige Parästhesien oder Parästhesien mit funktionellen Beeinträchtigungen können bis zu 3 Jahren nach Beendigung der adjuvanten Therapie fortbestehen.

#### **Reversibles posteriores Leukoencephalopathiesyndrom (RPLS)**

Fälle von RPLS (Reversiblen posterioren Leukoencephalopathiesyndrom, auch als PRES, posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom, bezeichnet) wurden bei Patienten, die Oxaliplatin bei einer Kombinationschemotherapie erhalten haben, gemeldet. RPLS ist ein seltener, reversibler, sich schnell entwickelnder neurologischer Zustand, der u. a. Krämpfe, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Verwirrung, Blindheit und andere visuelle und neurologische Störungen umfassen kann (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnose von RPLS basiert auf der Bestätigung durch Hirnbildgebung, vorzugsweise per MRI (Magnetresonanzbildgebung).

#### **Schwindel, Erbrechen, Durchfall, Dehydrierung und hämatologische Veränderungen**

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

Durch schweren Durchfall/Erbrechen können Dehydratation, paralytischer Ileus, intestinale Obstruktion, Hypokaliämie, metabolische Azidose und Nierenfunktionsstörungen

hervorgerufen werden, insbesondere wenn Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil (5FU) kombiniert wird.

Bei Auftreten einer hämatologischen Toxizität (Neutrophilenzahl  $< 1,5 \times 10^9/l$  und/oder Thrombozytenzahl  $< 50 \times 10^9/l$ ) muss der nächste Behandlungszyklus verschoben werden, bis die Blutwerte wieder im akzeptablen Bereich sind. Bei Aufnahme der Behandlung und danach vor jedem Behandlungszyklus muss eine große Blutbilduntersuchung mit Differentialblutbild der weißen Blutkörperchen durchgeführt werden.

Die Patienten müssen adäquat über die Risiken von Diarrhö/ Erbrechen, Mukositis/Stomatitis und Neutropenie nach Gabe von Oxaliplatin/5-Fluorouracil (5-FU) informiert werden, so dass sie sich bezüglich einer geeigneten Behandlung mit ihrem behandelnden Arzt in Verbindung setzen können. Wenn 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 (FA)), müssen die Dosierungen von 5-Fluorouracil entsprechend dessen Toxizität angepasst werden.

Bei Auftreten von Diarrhö vom Schweregrad 4 (WHO), einer Neutropenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Neutrophilenzahl  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) oder einer Thrombopenie vom Schweregrad 3 oder 4 (Thrombozytenzahl  $< 50 \times 10^9/l$ ) muss neben einer erforderlichen Senkung der Dosierung von 5-Fluorouracil die Oxaliplatin-Dosierung von 85 auf 65 mg/m<sup>2</sup> (Behandlung des metastasierenden Karzinoms) oder 75 mg/m<sup>2</sup> (adjuvante Behandlung) herabgesetzt werden.

#### **Lunge**

In Fällen von nicht erklärbaren respiratorischen Symptomen, wie z. B. nichtproduktivem Husten, Dyspnoe, Rasselgeräuschen oder radiologisch nachgewiesenen Lungeninfiltraten, muss die Gabe von Oxaliplatin so lange unterbrochen werden, bis durch weitere Untersuchungen eine interstitielle Lungenerkrankung oder eine pulmonare Fibrose ausgeschlossen wurde (siehe Abschnitt 4.8).

#### **Leber**

In Fällen von abnormalen Ergebnissen des Leberfunktionstests oder von portaler Hypertonie, die offensichtlich nicht von Lebermetastasen herrührt, sollten die sehr selten auftretenden Fälle arzneimittel-induzierter hepatisch-vasculärer Funktionsstörungen in Betracht gezogen werden.

#### **Schwangerschaft**

Für die Anwendung während der Schwangerschaft siehe Abschnitt 4.6.

#### **Fertilität**

In präklinischen Studien wurden genotoxische Effekte von Oxaliplatin beobachtet. Daher wird männlichen Patienten, die mit Oxaliplatin behandelt werden, angeraten,

während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung keine Kinder zu zeugen.

Es wird empfohlen, sich vor Beginn der Behandlung über die Möglichkeit einer Spermienkonservierung beraten zu lassen, da Oxaliplatin zu irreversibler Infertilität führen kann.

Frauen dürfen während der Behandlung nicht schwanger werden und müssen ein wirksames Verhütungsmittel verwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Immunsupprimierende Wirkungen/erhöhte Infektanfälligkeit:

Die Anwendung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunabwehr durch eine Chemotherapie z. B. mit Oxaliplatin geschwächt ist, kann zu schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Infektionen führen. Bei Patienten, die Oxaliplatin erhalten, sollte eine Impfung mit Lebendimpfstoffen vermieden werden. Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe können angewendet werden; unter Umständen ist Ansprechen auf diese Impfstoffe aber vermindert.

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

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

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

##### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Oxaliplatin-Verabreichung während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Oxaliplatin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Die Verabreichung von Oxaliplatin sollte nur nach sorgfältiger Aufklärung der Patientin über das Risiko für den Fötus und mit ihrer Zustimmung in Betracht gezogen werden.

Geeignete Verhütungsmaßnahmen müssen während und bis zu 4 Monate nach Ende der Behandlung bei Frauen und bis zu 6 Monate nach Ende der Behandlung bei Männern ergriffen werden.

##### Stillzeit

Der Übergang in die Muttermilch wurde nicht untersucht. Stillen ist während der Behandlung mit Oxaliplatin kontraindiziert.

##### Fertilität

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. Die Oxaliplatin-Behandlung, die ein erhöhtes Risiko von Schwindel, Übelkeit und Erbrechen und sonstige neurologische Symptome, die den Gang und den Gleichgewichtssinn beeinträchtigen, umfasst, kann jedoch zu leichten bis mäßigen Beeinträchtigungen der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen.

Sehstörungen, besonders ein vorübergehender Sehverlust (nach Absetzen der Behandlung reversibel), können die Verkehrs-

tüchtigkeit 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 Nebenwirkungen von Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folinsäure sind von gastrointestinaler (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Mukositis), hämatologischer (Neutropenie, Thrombozytopenie) und neurologischer Art (akute und dosisabhängige, kumulative periphere sensorische Neuropathie). Insgesamt waren diese Nebenwirkungen häufiger und schwerer bei der Gabe der

Kombination von Oxaliplatin und 5-Fluorouracil/Folinsäure als mit 5-Fluorouracil/Folinsäure allein.

Die Häufigkeit der in der Tabelle 1 dargelegten berichteten Nebenwirkungen stammt aus klinischen Studien zur Behandlung des metastasierenden Karzinoms und zur adjuvanten Behandlung (eingeschlossen 416 bzw. 1108 Patienten im Arm Oxaliplatin + 5-Fluorouracil bzw. Folinsäure) sowie aus Anwendungserfahrungen.

Die Häufigkeiten in dieser Tabelle werden nach folgender Methode bestimmt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10000$  bis  $< 1/1000$ ), sehr selten ( $< 1/10000$ ), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1

Systemorganklassen gemäß MedDRA Datenbank	Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Häufig ( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ bis $< 1/100$ )	Selten ( $\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$ )
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Infektion	Rhinitis, Infektion der oberen Atemwege, neutropenische Sepsis		
Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems*	Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie	Febrile Neutropenie		Immunoallergische Thrombozytopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems*	Allergie/allergische Reaktionen*			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie	Dehydratation	metabolische Azidose	
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Schlafstörungen	Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems*	Periphere sensorische Neuropathie, sensorische Störungen, Geschmacksstörung, Kopfschmerzen	Schwindel, motorische Neuritis, Meningismus		Dysarthrie, Reversibles posteriores Leukoencephalopathiesyndrom (RPLS oder 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, Bluthochdruck		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Dyspnoe, Husten, Nasenbluten (Epistaxis)	Schluckauf, Lungenembolie		Interstitielle pulmonare Erkrankung, manchmal tödlich, Pulmonare Fibrose**
Gastrointestinale Erkrankungen*	Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Stomatitis/Mukositis, Bauchschmerzen, Verstopfung	Dyspepsie, Gastroösophagealer Reflux, Gastrointestinale Hämorrhagie, Rektale Hämorrhagie	Ileus, Intestinale Obstruktion	Kolitis einschließlich Diarrhö, verursacht durch Clostridium difficile, Pankreatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hauterkrankungen, Alopezie	Abschälung der Haut (z. B. an den Händen und Füßen), Erythem, Hautausschlag, Hyperhidrose, Nagelveränderungen		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Gelenkschmerzen, Knochenschmerzen		
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege		Hämaturie, Dysurie, abnorme Miktionsfrequenz		

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklassen gemäß MedDRA Datenbank	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10000 bis < 1/1000)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung, Fieber <sup>++</sup> , Asthenie, Schmerzen, Reaktionen am Injektions- ort <sup>+++</sup>			
Untersuchungen	Erhöhte Leberenzyme- Werte, Anstieg der alkali- schen Phosphatasen im Blut, Anstieg des Bilirubin- wertes im Blut, Anstieg der Laktat-Dehydrogenase (LDH), Gewichtszunahme (adjuvante Behandlung)	Anstieg des Kreatinin- wertes im Blut, Gewichts- abnahme (Behandlung des metastasierenden Kar- zinoms)		

\* siehe den nachfolgenden detaillierten Absatz

\*\* siehe Abschnitt 4.4

+ Sehr häufig Allergien/allergische Reaktionen, die im Wesentlichen während der Infusion auftreten, manchmal tödlich. Häufig allergische Reaktionen, wie u. a. Hautausschlag (besonders Urtikaria), Bindehautentzündung (Konjunktivitis) und Rhinitis. Häufig anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Bronchospasmus, Angioödem, Hypotonie, Gefühl von Brustschmerz, und anaphylaktischer Schock.

++ 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).

Detaillierte Daten sind in der Tabelle 1 auf  
Seite 3 zusammengefasst.Erkrankungen des Bluts und des Lymph-  
systems

Siehe Tabelle 2

Anwendungserfahrungen nach Marktein-  
führung mit nicht bekannter Häufigkeit  
Hämolytisch-urämisches SyndromErkrankungen des Immunsystems

Siehe Tabelle 3

Erkrankungen des Nervensystems

Die dosislimitierende Toxizität von Oxaliplatin ist neurologisch. Dabei handelt es sich um eine periphere sensorische Neuropathie, welche durch Dysästhesien und/oder Parästhesien der Extremitäten, die durch Krämpfe begleitet werden können, charakterisiert ist und oft durch Kälteeinwirkung ausgelöst wird. Diese Symptome treten bei bis zu 95 % der behandelten Patienten auf. Die Dauer dieser Beschwerden, die sich normalerweise zwischen den Behandlungszy-

klen 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).

Diese 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 ca. 850 mg/m<sup>2</sup> (d. h. 10 Zyklen) beträgt ungefähr 10 %, und 20 % bei einer kumulativen Dosis von 1.020 mg/m<sup>2</sup> (d. h. 12 Zyklen).

Bei der Mehrheit der Fälle besserten sich die neurologischen Symptome nach Therapieunterbrechung. Im Rahmen einer adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms hatten 87 % der Patienten 6 Monate nach Beendigung der Behandlung keine oder leichte

Symptome. In der Nachbeobachtung bis zu 3 Jahren hatten ungefähr 3 % der Patienten entweder anhaltende lokale Parästhesien von mäßiger Intensität (2,3 %) oder Parästhesien mit funktioneller Beeinträchtigung (0,5 %).

Akute neurosensorische Manifestationen (siehe Abschnitt 5.3) sind berichtet worden. Sie beginnen innerhalb von Stunden nach der Anwendung und treten oft im Zusammenhang mit Kälteeinwirkung auf. Sie treten gewöhnlich als vorübergehende Parästhesie, Dysästhesie und Hypoästhesie in Erscheinung. Ein akutes laryngopharyngeales Dysästhesie-Syndrom tritt bei 1 bis 2 % der Patienten auf und ist charakterisiert durch subjektives Empfinden von Dysphagie oder Dyspnoe/Erstickungsgefühl, ohne dass objektiv respiratorische Beschwerden (keine Zyanose oder Hypoxie) oder ein Laryngospasmus oder Bronchospasmus (kein Stridor oder Keuchen) nachweisbar wären. Obwohl Antihistaminika und Bronchodilatoren in diesen Fällen verabreicht wurden, war die Symptomatik auch ohne Behandlung schnell reversibel. Eine Verlängerung der Infusionsdauer trägt dazu bei, die Inzidenz dieser Nebenwirkung zu verringern (siehe Abschnitt 4.4). Gelegentlich wurden auch andere Symptome, einschließlich Kieferspasmus/Muskelspasmen/Muskelkontraktionen – unwillkürlich/Muskelzucken/Myoklonus, Koordinationsstörungen/Gangstörungen/Ataxie/Gleichgewichtsstörungen, Engengefühl/Druckgefühl/Unbehagen/Schmerzen im Halsbereich oder Brustraum beobachtet.

Neben den oben aufgeführten Nebenwirkungen können Funktionsstörungen der Hirnnerven assoziiert sein oder auch als isoliertes Ereignis auftreten, wie z. B. Ptosis, Diplopie, Aphonie/Dysphonie/Heiserkeit, manchmal auch als Stimmbandparalyse beschrieben, Missempfindungen der Zunge oder Dysarthrie, manchmal auch als Aphasie beschrieben, Trigeminusneuralgie/Gesichtsschmerz/Augenschmerz, Verringerung der Sehschärfe, Gesichtsfeldstörungen.

Tabelle 2

Inzidenz, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad

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

Tabelle 3

Allergische Reaktionen:

Inzidenz, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad

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



Tabelle 4

Inzidenz, bezogen auf Patienten (%) und nach Schweregrad

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

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

**Anwendungserfahrungen nach Markteinführung mit nicht bekannter Häufigkeit**  
Krampfanfälle

#### Gastrointestinale Erkrankungen

Siehe Tabelle 4

Die therapeutische oder vorbeugende Verabreichung von stark wirksamen Antiemetika wird empfohlen.

Durch schwere Diarrhöe/Erbrechen können Dehydratation, paralytischer Ileus, intestinale Obstruktion, Hypokaliämie, metabolische Azidose und Nierenfunktionsstörungen hervorgerufen werden, insbesondere wenn Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil (5-FU) kombiniert wird (siehe Abschnitt 4.4).

#### Leber- und Galle-Erkrankungen

Sehr selten (< 1/10000):

Lebersinusobstruktionssyndrom, auch bekannt als veno-okklusive Lebererkrankung, oder pathologische Erscheinungsformen mit Bezug zu solchen Leberfunktionsstörungen, einschließlich Peliosis hepatis, nodulär regenerative Hyperplasie, perisinusoidale Fibrose. Klinische Erscheinungsformen können portalen Hypertonus und/oder einen Anstieg der Transaminase umfassen.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten (< 1/10000):

Akute tubulär-interstitielle Nephropathie, die zu einer akuten Niereninsuffizienz führen kann.

#### 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  
anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Ein Antidot gegen Oxaliplatin ist nicht bekannt. Im Fall einer Überdosierung ist mit einer Verstärkung der Nebenwirkungen zu

rechnen. Eine Überwachung der hämatologischen Parameter sowie eine symptomatische Behandlung sind einzuleiten.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere antineoplastische Mittel, Platinverbindungen  
ATC Code: L01XA 03

Oxaliplatin ist eine antineoplastische Substanz und gehört zu den Platinumderivaten, bei denen ein Platinatom komplex mit 1,2-Diaminocyclohexan („DACH“) und einer Oxalatgruppe gebunden ist. Oxaliplatin ist ein reines Enantiomer, das Cis-[oxalato-(trans-1,2-DACH)platin].

#### Wirkmechanismus

Oxaliplatin zeigt in verschiedenen Tumormodellsystemen, einschließlich humaner kolorektaler Krebsmodelle, ein breites Spektrum zytotoxischer Aktivitäten (*in vitro*) und antitumoraler Aktivitäten (*in vivo*). Oxaliplatin weist auch *in vitro* und *in vivo* Aktivitäten in verschiedenen Cisplatin-resistenten Modellen auf.

Eine synergistische zytotoxische Wirkung in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) wurde *in vitro* und *in vivo* beobachtet. Studien zum Wirkungsmechanismus von Oxaliplatin, obwohl dieser noch nicht restlos geklärt ist, stützen die Hypothese, dass das hydratisierte Metabolit von Oxaliplatin mit DNA interagiert und somit Intra- und Interstrang-Quervernetzungen zwischen den DNA-Fäden bilden, was einen Abbruch der

DNA-Synthese führt. Das Ergebnis ist eine zytotoxische und antitumorale Wirkung.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom wurde die Wirksamkeit von Oxaliplatin (85 mg/m<sup>2</sup> alle zwei Wochen wiederholt) in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA) in drei klinischen Studien untersucht:

- In der First-Line-Therapie wurden die Patienten in einer 2-armigen randomisierten Phase-III-Studie (EFC2962) wie folgt randomisiert: 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure (FA) allein (LV5FU2, N = 210) oder Kombination von Oxaliplatin + 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure (FA) (FOLFOX4, N = 210).
- Bei vorbehandelten Patienten, in einer 3-armigen vergleichenden Phase-III-Studie EFC4584 wurden 821 Patienten randomisiert, die refraktär auf Irinotecan (CPT-11) und die Kombination 5-FU/FA waren, und entweder mit 5-FU/FA allein (LV5FU2, N = 275), mit einer Oxaliplatin-Monotherapie (N = 275) oder mit der Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 271) behandelt wurden.
- Letztendlich, eine nicht kontrollierte Phase-II-Studie EFC2964 umfasste Patienten, die refraktär auf 5-FU/FA allein waren. Die Patienten wurden mit Oxaliplatin und 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 57) behandelt.

Die zwei vorgenannten randomisierten klinischen Studien, EFC2962 bei der First-Line-Behandlung und EFC4584 bei vorbehandelten Patienten, zeigten eine signifikant höhere Ansprechrate und ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS)/Dauer bis zur Progression (TTP), verglichen mit einer Behandlung mit 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure (FA) allein. In der Studie EFC4584, in die refraktäre vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden, war die statistische Differenz des medianen Gesamtüberlebens (OS) zwischen Oxaliplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure (FA) nicht signifikant.

Siehe Tabelle 5 und Tabellen 6 und 7 auf Seite 6

Tabelle 5

#### Ansprechrate unter FOLFOX4 versus LV5FU2

Ansprechrate % (95 % CI) unabhängige radiologische Untersuchung mit Intent-to-treat- Analyse (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin- Monotherapie
<b>First-Line-Behandlung</b> EFC2962	22 (16–27)	49 (42–46)	NA*
Bewertung des Ansprechens alle 8 Wochen	P-Wert = 0,0001		
<b>Vorbehandelte Patienten</b> EFC4584 (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/FA)	0,7 (0,0–2,7)	11,1 (7,6–15,5)	1,1 (0,2–3,2)
Bewertung des Ansprechens alle 6 Wochen	P-Wert < 0,0001		
<b>Vorbehandelte Patienten</b> EFC2964 (refraktär gegen 5-FU/FA)	NA*	23 (13–36)	NA*
Bewertung des Ansprechens alle 12 Wochen			

\* NA: nicht zutreffend

Tabelle 6

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

Medianes PFS/TTP Monate (95 % CI) Unabhängige radiologische Untersuchung mit Intent-to-treat- Analyse (ITT)	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin Monotherapie
<b>First-Line-Behandlung</b> EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5–6,5)	8,2 (7,2–8,8)	NA*
Bewertung des Ansprechens alle 8 Wochen	Log-rank P-Wert = 0,0003		
<b>Vorbehandelte Patienten</b> EFC4584 (TTP) (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8–2,9)	5,3 (4,7–6,1)	2,1 (1,6–2,7)
	Log-rank P-Wert < 0,0001		
<b>Vorbehandelte Patienten</b> EFC2964 (refraktär gegen 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1–5,7)	NA*

\* NA: nicht zutreffend

Tabelle 7

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

Medianes OS Monate (95 % CI) mit ITT Analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin Monotherapie
<b>First-Line-Behandlung</b> EFC2962	14,7 (13,0–18,2)	16,2 (14,7–18,2)	NA*
Bewertung des Ansprechens alle 8 Wochen	Log-rank P-Wert = 0,12		
<b>Vorbehandelte Patienten</b> EFC4584 (refraktär gegen CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3–9,3)	9,9 (9,1–10,5)	8,1 (7,2–8,7)
	Log-rank p-Wert = 0,09		
<b>Vorbehandelte Patienten</b> EFC2964 (refraktär gegen 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3–12,8)	NA*

\* NA: nicht zutreffend

Tabelle 8

**Studie EFC 3313: krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (ITT-Analyse)\* für Gesamtpopulation**

Behandlungsarm	LV5FU2	FOLFOX4
<b>Prozent krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (95 % CI)</b>	73,3 (70,6–75,9)	78,7 (76,2–81,1)
<b>Risikoverhältnis (95 % CI)</b>	0,76 (0,64–0,89)	
<b>Stratifizierter Log-Rank-Test</b>	P = 0,0008	

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

Tabelle 9

**Studie EFC 3313: krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (ITT-Analyse)\*, bezogen auf die Erkrankungsstadien**

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

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

Bei vorbehandelten Patienten (EFC4584), die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns symptomatisch waren, verbesserten sich bei der Mehrheit der Patienten, die mit Oxaliplatin/5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure(FA) behandelt wurden, die Symptome signifikant, verglichen mit den Patienten, welche nur mit 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure (FA) (27,7 % vs. 14,6 %, p = 0,0033) behandelt wurden. Bei nicht vorbehandelten Patienten (EFC2962) zeigten sich bei den zwei behandelten Gruppen keine signifikanten Differenzen bezüglich jedweder Aspekte der Lebensqualität. Jedoch waren die Daten der Lebensqualität im Kontrollarm im Allgemeinen besser für Allgemeinbefinden und Schmerz und schlechter für den Behandlungsarm mit Oxaliplatin für Übelkeit und Erbrechen.

Bei der adjuvanten Therapie wurden in der vergleichenden randomisierten MOSAIC Phase-III-Studie (EFC3313) 2246 Patienten (899 Stadium II/ Dukes B2 und 1347 Stadium III/Dukes C) nach vollständiger Entfernung des primären Tumors des Kolonkarzinoms eingeschlossen, die mit 5-FU/FA allein (LV5FU2, N = 1123; B2/C = 448/675) oder in Kombination mit Oxaliplatin und 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 1123; 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/FA (FOLFOX4) gegenüber 5-FU/FA allein (LV5FU2) besteht.

Siehe Tabelle 9

**Gesamtüberleben (Intent-to-treat-Analyse):**

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

Oxaliplatin in der Monotherapie wurde in einer pädiatrischen Population in 2 Phase-I-(69 Patienten)- und 2 Phase-II-(166 Patienten)-Studien untersucht. Insgesamt wurden 235 pädiatrische Patienten (7 Monate bis 22 Jahre) mit soliden Tumoren behandelt. Die Wirksamkeit der Oxaliplatin-Monotherapie bei behandelten pädiatrischen Populationen konnte nicht belegt werden. Die Ausweitung der beiden Phase-II-Studien wurde aufgrund fehlenden Ansprechens der Tumoren gestoppt.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik der einzelnen aktiven Platinspezies wurde nicht bestimmt. Die Pharmakokinetik des ultrafiltrierbaren Platins, bestehend aus einer Mischung aller aktiven und inaktiven Platinderivate, ist

Tabelle 10

**Die Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter von Platin, bewertet am Ultrafiltrat nach mehreren wiederholten Verabreichungen von Oxaliplatin 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 (µg · h/ml)	t <sub>1/2α</sub> (h)	t <sub>1/2β</sub> (h)	t <sub>1/2γ</sub> (h)	V <sub>ss</sub> (l)	CL (l/h)
<b>85 mg/m<sup>2</sup></b>								
Mittlerer Wert	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>								
Mittlerer Wert	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

Mittlerer Wert AUC<sub>0-48</sub> und C<sub>max</sub>-Werte wurden im 3. Zyklus (85 mg/m<sup>2</sup>) oder im 5. Zyklus (130 mg/m<sup>2</sup>) bestimmt.

Mittlere Werte von AUC, V<sub>ss</sub> und CL wurden im 1. Zyklus bestimmt.

C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0-48</sub>, V<sub>ss</sub> und CL-Werte wurden durch eine Non-Compartment-Analyse bestimmt.

Werte für T<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub> und t<sub>1/2γ</sub> wurden durch eine Compartment-Analyse bestimmt (Zyklen 1 bis 3 kombiniert).

nach einer 2-Stunden-Infusion von Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen über ein bis fünf Zyklen und Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> alle zwei Wochen über ein bis drei Zyklen wie in Tabelle 10 dargestellt:

Nach einer zweistündigen Infusion werden 15 % des verabreichten Platins in der systemischen Zirkulation wieder gefunden, 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 den roten Blutzellen und Serumalbumin bestimmt werden. Im ultrafiltrierten Plasma wurde weder nach 85 mg/m<sup>2</sup> alle zwei Wochen noch nach 130 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen eine Kumulation von Oxaliplatin beobachtet. Das Gleichgewicht war in diesem Verteilungsraum im 1. Zyklus erreicht, wenn die Variabilität zwischen den Patienten gering war.

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)-Zyklus'. *In vivo* wird Oxaliplatin weitestgehend biotransformiert, und nach Ende einer zweistündigen Infusion ist die Ausgangssubstanz in ultrafiltriertem Plasma nicht nachweisbar. Einige zytotoxische Biotransformationsprodukte, wie die Monochlor-, Dichlor- und Diaquo-DACH-Platin Komplexe wurden im Blutkreislauf gefunden; zu späteren Zeitpunkten auch einige inaktive Verbindungen. Platin wird vorwiegend im Urin innerhalb der ersten 48 Stunden nach Verabreichung ausgeschieden. Innerhalb von 5 Tagen werden ca. 54 % der insgesamt verabreichten Dosis im Urin und < 3 % in den Fäzes ausgeschieden.

Die Auswirkungen auf die eingeschränkte Nierenfunktion bei der Disposition von Oxaliplatin wurden an Patienten mit verschiedenen Graden der Nierenfunktionseinschränkung untersucht. Oxaliplatin wurde in der Kontrollgruppe mit normaler Nierenfunktion (CL<sub>cr</sub> > 80 ml/min, n = 12), bei Patienten mit einer leichten renalen Funktionseinschränkung (CL<sub>cr</sub> = 50 bis 80 ml/min, n = 13)

sowie mit mittelschwerer renaler Funktionseinschränkung (CL<sub>cr</sub> = 30 bis 49 ml/min, n = 11) in einer Dosis von 85 mg/m<sup>2</sup> verabreicht. Bei Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (CL<sub>cr</sub> < 30 ml/min, n = 5) erfolgte die Verabreichung in einer Dosis von 65 mg/m<sup>2</sup>. Die mittlere Exposition belief sich jeweils auf 9, 4, 6 und 3 Zyklen. Die pharmakokinetischen Daten in Zyklus 1 wurden bei jeweils 11, 13, 10 und 4 Patienten erhoben.

Es gab einen Anstieg beim Plasma-Ultrafiltrat (PUF)-Platin AUC, AUC/Dosis, sowie eine Verringerung der gesamten und renalen CL und des V<sub>ss</sub> bei zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion, insbesondere bei der (kleinen) Patientengruppe mit stark eingeschränkter Nierenfunktion: Punktschätzung (90 % CI) des geschätzten mittleren Verhältnisses nach Nierenstatus im Vergleich zu normaler Nierenfunktion für AUC/Dosis betrug 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) und 4,81 (3,49, 6,64), jeweils bei Patienten mit leichter, mittelschwerer bzw. starker Einschränkung der Nierenfunktion.

Die Elimination von Oxaliplatin ist maßgeblich korreliert mit der Creatinin-Clearance. Die gesamte PUF-Platin CL betrug jeweils 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) und 0,21 (0,15, 0,29) sowie das V<sub>ss</sub> jeweils 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) und 0,27 (0,20, 0,36) bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Einschränkung der Nierenfunktion. Somit war die gesamte Körper-Clearance an PUF-Platin im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um jeweils 26 % bei leichter, 57 % bei mittelschwerer und 79 % bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion reduziert. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion lag die renale PUF-Platin-Clearance im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um 30 % bei einer leichten, um 65 % bei einer mittelschweren und um 84 % bei einer schweren eingeschränkten Nierenfunktion niedriger.

Besonders in der Patientengruppe mit starker renaler Dysfunktion kam es mit steigendem Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung zu einer verlängerten Beta-Halbwertszeit von PUF-Platin. Trotz der geringen An-

zahl an Patienten mit starker renaler Dysfunktion sind diese Daten bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion von Belang und sollten bei der Verschreibung von Oxaliplatin für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion berücksichtigt werden (siehe die Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zielorgane, die bei nichtklinischen Arten (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 den Toxizitäten anderer Platinverbindungen und DNA-schädigender zytotoxischer Arzneimittel, die bei der Behandlung von Krebserkrankungen verwendet werden, mit Ausnahme der Auswirkungen auf das Herz. Die Auswirkungen auf das Herz wurden nur bei Hunden beobachtet und umfassten elektrophysiologische Funktionsstörungen mit tödlichem Kammerflimmern. Die Kardiotoxizität wird als spezifisch für den Hund erachtet, nicht nur, weil sie nur beim Hund vorkam, sondern auch weil die für den Hund tödliche kardiotoxische Dosis (150 mg/m<sup>2</sup>) vom Menschen gut toleriert wurde. Präklinische Studien an sensorischen Rattenneuronen weisen darauf hin, dass die in Verbindung mit Oxaliplatin auftretenden akuten neurosensorischen Symptome auf einer Interaktion mit den spannungsabhängigen Na-Kanälen beruhen. Oxaliplatin war in Säugetier-Testsystemen mutagen und klastogen und führte zu embryofetaler Toxizität bei Ratten. Oxaliplatin wird als wahrscheinliches Karzinogen angesehen, obwohl bisher keine Karzinogenitätsstudien mit Oxaliplatin durchgeführt wurden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Nach Verdünnung in Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung ist die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung über einen Zeitraum von 24 Stunden bei Raumtemperatur (15–25 °C) oder für 48 Stunden im Kühlschrank (2–8 °C) belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort verwendet werden.

Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen beim Anwender und sollte normalerweise nicht länger als



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

# SUN Pharmaceuticals Germany

24 Stunden bei 2 bis 8 °C sein sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt worden ist.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Auffbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Oxaliplatin SUN 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in farblosen Durchstechflaschen aus Typ I Glas geliefert. Der Verschluss besteht aus einem 20 mm grauen Bromobutyl-Gummi-stopfen mit einer 20 mm blutroten (50 mg/10 ml), dunkelblauen (100 mg/20 ml) oder einer hellgelben (200 mg/40 ml) Aluminium-Versiegelung und einer fälschungssicheren Abziehkappe.

Packungsgrößen:

50 mg/10 ml und 100 mg/20 ml:

30 ml Durchstechflasche

200 mg/40 ml: 50 ml Durchstechflasche

Originalpackungen mit 1 Durchstechflasche.

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

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

#### Handhabungshinweise

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

Die Zubereitung von Injektionslösungen zytotoxischer Arzneimittel muss durch geschultes Fachpersonal mit Kenntnis der verwendeten Arzneimittel unter Bedingungen, die den Schutz der Umgebung und insbesondere den Schutz des damit befassten Personals gewährleisten, in Übereinstimmung mit den entsprechenden Bestimmungen des jeweiligen Krankenhauses erfolgen. 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, Schutzabdeckungen für den Arbeitsplatz, Behälter und Sammelbehälter für Abfall.

Exkremente und Erbrochenes müssen mit Vorsicht behandelt werden.

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

Jedes zerbrochene Behältnis muss mit derselben Sorgfalt behandelt werden und ist als kontaminierter Abfall zu betrachten. Der Abfall muss in geeignet gekennzeichneten festen Behältnissen verbrannt werden.

den (siehe nachfolgender Abschnitt „Entsorgung“).

Sollte das Oxaliplatin als Konzentrat oder Infusionslösung mit der Haut in Kontakt kommen, ist der betroffene Bereich sofort sorgfältig mit Wasser zu spülen. Sollte das Oxaliplatin als Konzentrat oder Infusionslösung mit der Schleimhaut in Kontakt kommen, ist der betroffene Bereich sofort sorgfältig mit Wasser zu spülen.

#### Besondere Vorsichtshinweise für die Anwendung

- DARF NICHT mit aluminiumhaltigen Injektionsmaterialien verwendet werden.
- DARF NICHT unverdünnt verabreicht werden.
- DARF NUR mit Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung verdünnt werden.
- DARF NICHT mit Kochsalzlösung oder Chlorid-haltigen Lösungen verdünnt werden.
- NICHT mit einem anderen Arzneimittel im gleichen Infusionsbeutel mischen oder gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung verabreichen.
- NICHT mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen mischen, insbesondere nicht mit 5-Fluorouracil-Präparaten (5-FU) oder Folsäurepräparaten (FA), die Trometamol als Arzneistoffträger enthalten oder Trometamolsalzen von sonstigen aktiven Substanzen. Alkalische Arzneimittel oder Lösungen beeinträchtigen die Stabilität von Oxaliplatin negativ.

#### Anweisungen zur Verwendung mit Folsäure (wie Calciumfolinat oder Natriumfolinat)

Eine Oxaliplatin-Infusion 85 mg/m<sup>2</sup> in 250 bis 500 ml einer Glukose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung kann zusammen mit einer Folsäure-Infusion in einer Glukose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung über 2 bis 6 Stunden unter Verwendung einer Y-Leitung, die unmittelbar vor dem Infusionsort platziert wird, verabreicht werden. Diese zwei Arzneimittel dürfen nicht im gleichen Infusionsbeutel kombiniert werden. Die Folsäure darf nicht Trometamol als Arzneistoffträger enthalten und darf nur mit isotonomischer Glukose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung, jedoch NIEMALS mit alkalischen Lösungen oder Natriumchlorid-Lösung oder chloridhaltigen Lösungen verdünnt werden.

#### Anweisungen zur Verwendung mit 5-Fluorouracil

**Oxaliplatin muss immer vor Fluoropyrimidinen, d.h. 5-Fluorouracil, verabreicht werden.**

Nach der Verabreichung von Oxaliplatin muss die Leitung immer durchgespült werden, erst nach dem Durchspülen darf 5-Fluorouracil verabreicht werden.

Für weitere Information zu Arzneimitteln in Kombination mit Oxaliplatin nutzen Sie bitte die entsprechenden Fachinformationen.

#### Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Die Lösung ist vor Gebrauch visuell zu überprüfen – nur eine klare Lösung ohne Partikel darf verwendet werden.

Dieses Arzneimittel ist nur zum Einmalgebrauch vorgesehen. Nicht benötigtes Konzentrat ist zu verwerfen.

#### Verdünnung der Lösung zur intravenösen Infusion

Entnehmen Sie die benötigte Menge des Konzentrats aus der(n) Durchstechflasche(n) und verdünnen Sie dann mit 250 bis 500 ml einer Glukose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung um eine Oxaliplatin-Konzentration zwischen 0,2 mg/ml und 0,7 mg/ml zu erhalten. Der Konzentrationsbereich für den die physikochemische Stabilität von Oxaliplatin nachgewiesen wurde liegt zwischen 0,2 mg/ml und 0,7 mg/ml.

#### Intravenöse Anwendung.

Chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung wurden für 24 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C–25 °C) und für 48 Stunden im Kühlschrank (2 bis 8 °C) nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, sind Aufbewahrungsdauer und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2–8 °C nicht überschreiten sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

Vor der Anwendung visuell prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel sollten verwendet werden.

Das Arzneimittel ist zum Einmalgebrauch bestimmt. Nicht verwendete Infusionslösung ist zu entsorgen.

NIEMALS Natriumchloridlösung oder Chlorid-haltige Lösungen für Rekonstitution oder Verdünnung verwenden.

Die Kompatibilität der Oxaliplatin-Infusionslösung wurde mit hauptsächlich aus PVC bestehenden Infusionssystemen getestet.

#### Infusion

Die Verabreichung von Oxaliplatin erfordert keine vorausgehende Hydratation.

Oxaliplatin, verdünnt in 250 bis 500 ml Glukose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung, um eine Konzentration von nicht weniger als 0,2 mg/ml zu erhalten, muss entweder über einen peripher- oder zentralvenösen Zugang über 2 bis 6 Stunden infundiert werden. Wird Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) gegeben, muss die Oxaliplatin-Infusion vor der 5-Fluorouracil-Infusion (5-FU) erfolgen.

#### Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend krankenhausüblicher Standardverfahren für zytotoxische Stoffe und entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

SUN Pharmaceuticals Germany GmbH  
Kandelstr. 7  
79199 Kirchzarten  
Deutschland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

82817.00.00



**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG**

09. Februar 2012

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service
------------------

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt