

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Oxaliplatin Kabi 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Konzentrat enthält 5 mg Oxaliplatin  
10 ml Konzentrat enthalten 50 mg Oxaliplatin  
20 ml Konzentrat enthalten 100 mg Oxaliplatin  
40 ml Konzentrat enthalten 200 mg Oxaliplatin

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung frei von sichtbaren Partikeln.

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

Oxaliplatin Kabi in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FA) ist angezeigt

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

**4.2 Dosierung,****Art und Dauer der Anwendung  
NUR FÜR ERWACHSENE**

Die empfohlene Dosis für Oxaliplatin im Rahmen einer adjuvanten Behandlung beträgt 85 mg/m<sup>2</sup> intravenös wiederholt alle 2 Wochen über 12 Zyklen (6 Monate).

Die empfohlene Dosis für Oxaliplatin bei der Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms beträgt 85 mg/m<sup>2</sup> intravenös wiederholt alle 2 Wochen bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Erreichen der Verträglichkeitsgrenze.

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

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

Oxaliplatin wird als intravenöse Infusion über 2 bis 6 Stunden in 250 bis 500 ml einer 5%igen Glucoselösung verabreicht, um eine Konzentration zwischen 0,20 mg/ml und 0,70 mg/ml zu geben; 0,70 mg/ml ist die höchste in der klinischen Praxis verwendete Konzentration für eine Oxaliplatin-Dosis von 85 mg/m<sup>2</sup>.

Oxaliplatin wurde hauptsächlich in Kombination mit auf kontinuierlicher 5-Fluorouracil-Infusion basierenden Regimen angewendet. Für das alle 2 Wochen gegebene Behandlungsschema wurden Bolus und kontinuierliche Infusion kombinierende 5-Fluorouracil-Regime angewendet.

**Besondere Patientengruppen**

– Nierenfunktionsstörung:  
Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen darf Oxaliplatin nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung beträgt die Oxaliplatin-Dosis 85 mg/m<sup>2</sup> (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

– Leberfunktionsstörung:  
In einer Phase-I-Studie, in der Patienten mit verschiedenen Schweregraden von Leberfunktionsstörungen eingeschlossen waren, schien die Häufigkeit und Schwere der hepatobiliären Störungen in Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung und mit gestörten Leberfunktionstests vor Behandlungsbeginn zu stehen. Während der klinischen Entwicklung wurden bei Patienten mit gestörten Leberfunktionstests keine besonderen Dosisanpassungen durchgeführt.

– Pädiatrische Population:  
Für die Anwendung von Oxaliplatin an Kindern besteht keine entsprechende Indikation. Zur Wirksamkeit von Oxaliplatin als Monotherapie bei pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren liegen keine ausreichenden Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

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

**Art der Anwendung**

Oxaliplatin wird durch intravenöse Infusion verabreicht.

Bei der Verabreichung von Oxaliplatin ist keine Hyperhydratation erforderlich.

Oxaliplatin, verdünnt in 250 bis 500 ml einer 5%igen Glucoselösung, um keine geringere Konzentration als 0,20 mg/ml zu geben, muss über einen zentral- oder peripheren Zugang über 2 bis 6 Stunden infundiert werden. Die Oxaliplatin-Infusion muss der 5-Fluorouracil-Infusion immer vorangehen.

Im Falle einer Extravasation ist die Verabreichung sofort abzubrechen.

**Hinweise für die Anwendung**

Oxaliplatin muss vor der Anwendung verdünnt werden. Für die Verdünnung des Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung darf nur 5%ige Glucoselösung verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

**4.3 Gegenanzeigen**

Oxaliplatin ist kontraindiziert bei Patienten

- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Oxaliplatin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- in der Stillzeit,
- mit einer Myelosuppression vor Beginn der ersten Anwendung, belegt durch Neutrophile  $< 2 \times 10^9/l$  und/ oder Thrombozyten  $< 100.000/\mu l$  vor Behandlungsbeginn,

- mit einer peripheren sensorischen Neuropathie mit Funktionseinschränkung vor Beginn der ersten Anwendung,
- mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min) (siehe Abschnitt 5.2).

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

Oxaliplatin sollte nur in spezialisierten onkologischen Abteilungen angewendet und unter Aufsicht eines erfahrenen Onkologen verabreicht werden.

**Nierenfunktionsstörung**

Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion sollten engmaschig im Hinblick auf das Auftreten von Nebenwirkungen überwacht und die Dosierung entsprechend der Toxizität angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

**Überempfindlichkeitsreaktionen**

Patienten mit anamnestisch bekannten allergischen Reaktionen auf Platinverbindungen müssen bezüglich allergischer Symptome besonders überwacht werden. Bei Auftreten anaphylaktischer Reaktionen auf Oxaliplatin ist die Infusion sofort abzubrechen, und es sind geeignete symptomatische Maßnahmen einzuleiten. Eine erneute Gabe von Oxaliplatin ist bei diesen Patienten kontraindiziert. Allergische Kreuzreaktionen, manchmal tödlich, sind zu allen Platinverbindungen berichtet worden.

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

**Neurologische Symptome**

Die neurologische Toxizität von Oxaliplatin ist sorgfältig zu überwachen, vor allem wenn es gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln mit spezifischer neurologischer Toxizität verabreicht wird. Eine neurologische Untersuchung ist vor jeder Verabreichung und danach in regelmäßigen Abständen durchzuführen.

Bei Patienten, die während oder innerhalb der ersten Stunden nach der 2-stündigen Infusion eine akute laryngopharyngeale Dysästhesie entwickeln (siehe Abschnitt 4.8), muss die nächste Oxaliplatin-Infusion über 6 Stunden verabreicht werden.

**Periphere Neuropathie**

Wenn neurologische Symptome (Parästhesie, Dysästhesie) auftreten, sollte die folgende empfohlene Anpassung der Oxaliplatin-Dosierung auf der Dauer und Stärke dieser Symptome basieren:

- Wenn die Symptome länger als 7 Tage andauern und störend sind, muss die nachfolgende Oxaliplatin-Dosis von 85 auf 65 mg/m<sup>2</sup> (metastasierendes Krankheitsbild) oder auf 75 mg/m<sup>2</sup> (adjuvante Behandlung) verringert werden.
- Wenn Parästhesien ohne Funktionseinschränkungen bis zum nächsten Behandlungszyklus fortbestehen, muss die nachfolgende Oxaliplatin-Dosis von 85 auf 65 mg/m<sup>2</sup> (metastasierendes Krankheitsbild) oder auf 75 mg/m<sup>2</sup> (adjuvante Behandlung) verringert werden.

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

# Fresenius Kabi

- Wenn Parästhesien mit funktionellen Beeinträchtigungen bis zum nächsten Behandlungszyklus fortbestehen, ist Oxaliplatin abzusetzen.
- Wenn diese Symptome sich nach Absetzen der Oxaliplatin-Behandlung bessern, kann eine Wiederaufnahme der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Die Patienten sollten über die Möglichkeit nach dem Ende der Behandlung fortbestehender Symptome einer peripheren sensorischen Neuropathie informiert werden. Lokal begrenzte, mäßige Parästhesien oder Parästhesien, die mit funktionellen Aktivitäten interferieren können, können bis zu 3 Jahren nach Beendigung der adjuvanten Therapie fortbestehen.

### Reversibles posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom (RPLS)

Fälle eines Reversiblen posterioren Leukoencephalopathie-Syndroms (RPLS, auch bekannt als PRES, Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom) sind bei Patienten unter einer Chemotherapie in Kombination mit Oxaliplatin berichtet worden. RPLS ist eine seltene, reversible, sich schnell entwickelnde neurologische Störung, die mit Krampfanfällen, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit und anderen Sehstörungen oder neurologischen Störungen einhergehen kann (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnose des RPLS kann durch Darstellung des Gehirns mittels bildgebender Verfahren, vorzugsweise MRT (Magnetresonanztomographie) bestätigt werden.

**Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dehydratation und hämatologische Veränderungen**  
Die gastrointestinale Toxizität, die sich in Übelkeit und Erbrechen äußert, erfordert die prophylaktische und/oder therapeutische Behandlung mit Antiemetika (siehe Abschnitt 4.8).

Durch schwere Diarrhö/Erbrechen können, insbesondere wenn Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil kombiniert wird, Dehydratation, paralytischer Ileus, intestinale Obstruktion, Hypokaliämie, metabolische Azidose und Nierenfunktionsstörungen verursacht werden.

Bei Auftreten von hämatologischer Toxizität (Neutrophile  $< 1,5 \times 10^9/l$  oder Thrombozyten  $< 50 \times 10^9/l$ ) muss die Verabreichung des nächsten Behandlungszyklus verschoben werden, bis die hämatologischen Werte wieder im akzeptablen Bereich sind. Vor Aufnahme der Behandlung sowie vor jedem nachfolgenden Zyklus muss eine große Blutbilduntersuchung mit Differenzialblutbild der weißen Blutkörperchen durchgeführt werden.

Die Patienten müssen über die Risiken von Diarrhö/Erbrechen, Mukositis/Stomatitis und Neutropenie nach Verabreichung von Oxaliplatin und 5-Fluorouracil angemessen informiert werden, so dass sie sich zwecks einer geeigneten Behandlung vordringlich an ihren behandelnden Arzt wenden können.

Wenn eine Mukositis/Stomatitis mit oder ohne Neutropenie auftritt, sollte die nächste Behandlung so lange verschoben werden, bis sich die Mukositis/Stomatitis auf Grad 1 oder weniger bessert und/oder bis die Neutrophilen  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  beträgt.

Bei Verabreichung von Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (mit oder ohne Folsäure) gelten die üblichen Dosisanpassungen für 5-Fluorouracil assoziierte Toxizitäten.

Wenn eine Diarrhö Grad 4, Neutropenie Grad 3–4 (Neutrophile  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) oder Thrombozytopenie Grad 3 bis 4 (Thrombozyten  $< 50 \times 10^9/l$ ) auftritt, muss neben erforderlichen Verringerungen der 5-Fluorouracil-Dosis die Oxaliplatin-Dosierung von 85 auf 65 mg/m<sup>2</sup> (metastasierendes Krankheitsbild) oder 75 mg/m<sup>2</sup> (adjuvante Behandlung) verringert werden.

### Lungenbeschwerden

Im Fall von ungeklärten respiratorischen Symptomen, wie nichtproduktivem Husten, Dyspnoe, Rasselgeräuschen oder radiologisch nachgewiesenen Lungeninfiltraten, ist Oxaliplatin abzusetzen, bis durch weitere Lungenuntersuchungen eine interstitielle Lungenerkrankung oder eine pulmonare Fibrose ausgeschlossen wurde (siehe Abschnitt 4.8).

### Leberstörungen

Im Falle von anomalen Ergebnissen von Leberfunktionstests oder von portalen Hypertonie, welche nicht offensichtlich die Folge von Lebermetastasen sind, sollten die sehr seltenen Fälle einer arzneimittelinduzierten Lebergefäßberkrankung in Betracht gezogen werden.

### Schwangerschaft

Zur Anwendung in der Schwangerschaft siehe Abschnitt 4.6.

### Fertilität

Genotoxische Effekte wurden in präklinischen Studien mit Oxaliplatin beobachtet. Deshalb wird männlichen Patienten, die mit Oxaliplatin behandelt werden, empfohlen, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen und sich vor Beginn der Behandlung über eine Spermakonservierung beraten zu lassen, da Oxaliplatin eine Infertilität hervorrufen kann, die irreversibel sein kann.

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Patienten, die unmittelbar vor der Verabreichung von 5-Fluorouracil eine Einzeldosis von 85 mg/m<sup>2</sup> Oxaliplatin erhalten hatten, wurden keine Veränderungen des Grades der 5-Fluorouracil-Exposition beobachtet.

*In-vitro* wurde bei folgenden Wirkstoffen keine wesentliche Verdrängung von Oxaliplatin aus der Proteinbindung beobachtet: Erythromycin, Salicylate, Granisetron, Paclitaxel und Natriumvalproat.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

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

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

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

### Frauen im gebärfähigen Alter

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

### Stillzeit

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

### 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 Behandlung mit Oxaliplatin führt jedoch zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Schwindel, Übelkeit und Erbrechen sowie anderer neurologischer Symptome, die den Gang und das Gleichgewicht beeinträchtigen und kann einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Sehstörungen, insbesondere ein vorübergehender Sehverlust (reversibel nach Therapieunterbrechung), können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Deshalb sollten die Patienten vor den möglichen Auswirkungen auf die Verkehrsfähigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Auftreten dieser Nebenwirkung gewarnt werden.

## 4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folsäure (5-FU/FA) waren gastrointestinale (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Mukositis), hämatologische (Neutropenie, Thrombozytopenie) und neurologische (akute und dosisabhängige, kumulative peripher-sensorische Neuropathie). Insgesamt waren diese Nebenwirkungen häufiger und schwerer unter der Kombination von Oxaliplatin und 5-FU/FA als mit 5-FU/FA alleine.

Die in der Tabelle 1 auf Seite 3 aufgeführten Häufigkeiten stammen aus klinischen Studien zum metastasierenden Krankheitsbild und zur adjuvanten Behandlung (eingeschlossene Patienten 416 und 1.108 im Oxaliplatin + 5-FU/FA-Arm) sowie aus Anwendungserfahrungen nach Markteinführung.

Die Häufigkeitsangaben in dieser Tabelle sind definiert unter Anwendung der folgenden Vereinbarung: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich

Tabelle 1

MedDRA Organsystemklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen*</b>	– Infektionen	– Rhinitis – Infektionen der oberen Atemwege – Neutropenische Sepsis		
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*</b>	– Anämie, – Neutropenie – Thrombozytopenie, – Leukopenie, – Lymphopenie	– Febrile Neutropenie		– Immuno-allergische Thrombozytopenie, – hämolytische Anämie
<b>Erkrankungen des Immunsystems*</b>	Allergie/allergische Reaktionen <sup>†</sup>			
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	– Anorexie, – Hypokaliämie, – Hyperglykämie – Hyponatriämie	– Dehydratation	– Metabolische Azidose	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		– Depression – Insomnie	– Nervosität	
<b>Erkrankungen des Nervensystems*</b>	– Periphere sensorische Neuropathie, – sensorische Störungen, – Dysgeusie, – Kopfschmerzen	– Schwindel, – motorische Neuritis, – Meningismus		– Dysarthrie – Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Augenerkrankungen</b>		– Konjunktivitis, – verschlechtertes Sehvermögen		– Vorübergehende Verminderung der Sehschärfe, – Störungen des Gesichtsfeldes, – Optikusneuritis – vorübergehender Sehverlust, reversibel nach Therapieunterbrechung
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			– Ototoxizität	– Taubheit
<b>Gefäßerkrankungen</b>		– Hämorrhagien, – Flush, – tiefe Venenthrombose, – Hypertonie		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	– Dyspnoe – Husten – Nasenbluten	– Schluckauf – Lungenembolie		– Interstitielle Lungenerkrankung manchmal tödlich, – pulmonale Fibrose**
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*</b>	– Übelkeit, – Diarrhö, – Erbrechen, – Stomatitis/ Mukositis, – Bauchschmerzen, – Verstopfung	– Dyspepsie, – gastroösophagealer Reflux, – rektale Blutungen	– Ileus, – intestinale Obstruktion	– Colitis einschließlich Clostridium-difficile-Diarrhö – Pankreatitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	– Hauterkrankungen, – Alopezie	– Exfoliation der Haut (d. h. Hand-Fuß-Syndrom), – erythematöses Exanthem, – Exanthem, – Hyperhidrosis, – Nagelerkrankungen		
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	– Rückenschmerzen	– Arthralgie – Ostealgie		
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		– Hämaturie, – Dysurie, – anormale Miktionshäufigkeit		

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1

MedDRA Organsystemklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Müdigkeit,</li> <li>- Fieber<sup>++</sup>,</li> <li>- Asthenie,</li> <li>- Schmerzen,</li> <li>- Reaktionen an der Injektionsstelle<sup>+++</sup></li> </ul>			
<b>Untersuchungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erhöhte Leberenzyme,</li> <li>- erhöhte alkalische Phosphatase im Blut</li> <li>- erhöhtes Bilirubin im Blut,</li> <li>- erhöhte Laktatdehydrogenasespiegel im Blut,</li> <li>- Gewichtszunahme (adjuvante Behandlung)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erhöhtes Kreatinin im Blut,</li> <li>- Gewichtsabnahme (metastasierendes Krankheitsbild)</li> </ul>		

\* Siehe genaue Angaben im unteren Abschnitt.

\*\* 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 Reaktionen, einschließlich Bronchospasmus, Angioödem, Hypotonie und anaphylaktischer Schock.

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

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

(≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Weitere Einzelheiten sind nach den Tabellen 2 und 3 aufgeführt.

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Siehe Tabelle 2

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit unbekannter Häufigkeit:  
 Hämolytisches urämisches Syndrom.

**Erkrankungen des Immunsystems**

Siehe Tabelle 3

**Erkrankungen des Nervensystems**

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

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

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 850 mg/m<sup>2</sup> (10 Zyklen) beträgt ungefähr 10 % und 20 % bei einer

kumulativen Dosis von 1.020 mg/m<sup>2</sup> (12 Zyklen).

Bei der Mehrheit der Fälle besserten sich die neurologischen Symptome oder verschwanden nach Therapieunterbrechung. 6 Monate nach Beendigung der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms hatten 87 % der Patienten keine oder leichte Symptome. In der Nachbeobachtung bis zu 3 Jahren hatten ungefähr 3 % der Patienten entweder anhaltende lokale Parästhesien von mäßiger Intensität (2,3 %) oder Parästhesien mit funktioneller Beeinträchtigung (0,5 %).

Akute neurosensorische Manifestationen (siehe Abschnitt 5.3) sind berichtet worden. Sie beginnen innerhalb von Stunden nach der Anwendung und treten oft im Zusam-

menhang mit Kälteeinwirkung auf. Sie treten gewöhnlich als vorübergehende Parästhesie, Dysästhesie und Hypoästhesie auf. Ein akutes pharyngolaryngeales Dysästhesie-Syndrom tritt bei 1 % bis 2 % der Patienten auf und ist charakterisiert durch subjektives Empfinden von Dysphagie oder Dyspnoe/ Gefühl des Erstickens, ohne dass objektiv eine Atemnot (keine Zyanose oder Hypoxie) oder ein Laryngospasmus oder Bronchospasmus (kein Stridor oder Keuchen) nachweisbar wäre. Obwohl Antihistaminika und Bronchodilatoren in diesen Fällen verabreicht wurden, war die Symptomatik auch ohne Behandlung schnell reversibel. Eine Verlängerung der Infusionsdauer trägt dazu bei, die Inzidenz dieses Syndroms zu verringern (siehe Abschnitt 4.4). Gelegentlich

Tabelle 2 **Inzidenz, bezogen auf Patienten (0%) 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 **Inzidenz, bezogen auf Patienten (0%) 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 Reaktion/ Allergie	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

sind andere Symptome berichtet worden, wie Zungenspasmen/ Muskelspasmen/ unwillkürliche Muskelkontraktionen/ Muskelzucken/ Myoklonie, anormale Koordination/ Gangstörungen/ Ataxie/ Gleichgewichtsstörungen/ Engegefühl in der Kehle und der Brust/ Druckgefühl/ Unbehagen/ Schmerzen. Zusätzlich können Dysfunktionen der kranialen Nerven mit den oben genannten Ereignissen verbunden sein oder als unabhängiges Ereignis auftreten wie Ptosis, Diplopie, Aphonie/ Dysphonie/ Heiserkeit, in einigen Fällen beschrieben als Stimmbandlähmung, Missempfindungen der Zunge oder Dysarthrie, in einigen Fällen beschrieben als Aphasie, Trigeminusneuralgie/ Gesichtsschmerzen/ Augenschmerzen, verringerte Sehschärfe, Störungen des Sehfeldes.

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

Nebenwirkungen aus Anwendungserfahrungen mit unbekannter Häufigkeit:  
Konvulsion.

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Siehe Tabelle 4

Die Prophylaxe und/oder Behandlung mit stark wirksamen Antiemetika ist angezeigt.

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

### Leber- und Gallenerkrankungen

*Sehr selten (≤ 1/10.000)*

Lebersinusoides Obstruktionssyndrom, auch bekannt als Venenverschlusskrankheit der Leber oder pathologische Symptome, die mit solch einer Leberfunktionsstörung in Zusammenhang stehen, einschließlich Peliosis hepatis, noduläre regenerative Hyperplasie, perisinusoidale Fibrose. Klinische Symptome können portale Hypertonie und/oder erhöhte Transaminasen sein.

### Erkrankungen der Nieren- und Harnwege

*Sehr selten (≤ 1/10.000)*

Akute tubuläre Nekrose, akute interstitielle Nephropathie und akute Niereninsuffizienz.

### 4.9 Überdosierung

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere antineoplastische Mittel – Platinhaltige Verbindungen  
ATC-Code: L01XA03

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

Oxaliplatin ist ein reines Enantiomer, (SP-4-2)-[1R,2R]-Cyclohexan-1,2-diamin-kN, kN'] [ethanedioato(2-)-kO<sup>-1</sup>, kO<sup>-2</sup>] Platin.

Oxaliplatin zeigt in einer Vielzahl von Tumormodellsystemen, einschließlich humaner kolorektaler Krebsmodelle, ein breites Spektrum von sowohl Zytotoxizität *in-vitro* als auch Antitumoraktivität *in-vivo*. Oxaliplatin weist ferner *in-vitro* und *in-vivo* Aktivität in verschiedenen Cisplatin-resistenten Modellen auf.

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

Studien zum Wirkungsmechanismus von Oxaliplatin zeigen, obwohl noch nicht restlos aufgeklärt, dass die durch Biotransformation von Oxaliplatin entstehenden Aquo-Derivate mit DNA interagieren und sowohl Inter- als auch Intrastrang-Quervernetzungen bilden, die eine Unterbrechung der DNA-Synthese zur Folge haben, die zu Zytotoxizität und antitumoraler Wirkung führt.

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

- Als Erstbehandlung erhielten 420 Patienten in einer 2-armigen vergleichenden Phase-III-Studie (EFC2962) randomisiert entweder 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA) allein (LV5 FU2, N=210) oder die Kombination von Oxaliplatin mit

5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA) (FOLFOX4, N=210).

- 821 vorbehandelte Patienten, die refraktär gegen eine Kombination aus Irinotecan (CPT-11) und 5-Fluorouracil/Folinsäure waren, erhielten in der 3-armigen vergleichenden Phase-III-Studie EFC4584 randomisiert entweder 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA) allein (LV5FU2, N=275), Oxaliplatin als Monotherapie (N=275) oder eine Kombination von Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA) (FOLFOX4, N=271).
- Schließlich die nicht kontrollierte Phase-II-Studie EFC2964, die auf 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA) allein refraktäre Patienten einschloss, die mit einer Kombination aus Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA)(FOLFOX4, N=57) behandelt wurden.

Die 2 randomisierten klinischen Studien, EFC2962 bei der First-Line-Behandlung und EFC4584 bei vorbehandelten Patienten, zeigten eine signifikant höhere Ansprechrates und ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS)/Dauer bis zur Progression (TTP), verglichen mit einer Behandlung mit 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA) allein. In der Studie EFC4584, durchgeführt mit vorbehandelten refraktären Patienten, erreichte die Differenz des medianen Gesamtüberlebens (OS) zwischen der Kombination mit Oxaliplatin und 5-FU/FA keine statistische Signifikanz.

Siehe Tabellen 5–7 auf Seite 6

Bei vorbehandelten Patienten (EFC4584), die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns symptomatisch waren, zeigte ein höherer Anteil der Patienten, die mit Oxaliplatin und 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA) behandelt wurden, eine signifikante Besserung krankheitsabhängiger Symptome verglichen zu den nur mit 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA) allein behandelten (27,7 % vs. 14,6 %; P < 0,0033).

Bei nicht vorbehandelten Patienten (EFC2962) ließ sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen für keine Dimension der Lebensqualität ein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Allerdings waren die Lebensqualität-Scores für den allgemeinen Gesundheitsstatus und Schmerz im Kontrollarm im Allgemeinen besser und schlechter für den Oxaliplatin-Arm für Übelkeit und Erbrechen.

Bei der adjuvanten Therapie erhielten in der vergleichenden Phase-III Studie MOSAIC (EFC3313) 2.246 Patienten (899 im Stadium II/Dukes B2 und 1.347 im Stadium III/Dukes C) nach vollständiger Entfernung des primären Tumors des Kolonkarzinoms randomisiert entweder 5-FU/FA allein (LV5FU2, N= 1.123, B2/C = 448/675) oder eine Kombination von Oxaliplatin und 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 1.123, B2/C = 451/672).

Siehe Tabelle 8 auf Seite 7

Die Studie zeigte einen signifikanten Vorteil beim krankheitsfreien 3-Jahres-Überleben für die Kombination aus Oxaliplatin und 5-FU/FA (FOLFOX4) gegenüber 5-FU/FA alleine (LV5FU2).

Siehe Tabelle 9 auf Seite 7

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

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

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

\* NA: Nicht zutreffend

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

Medianes PFS/TTP, Monate (95 % CI) unabhängige radiologische Untersuchung mit ITT-Analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin Monotherapie
<b>Erstbehandlung</b> EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5–6,5)	8,2 (7,2–8,8)	NA*
Log-rank P-Wert = 0,0003			
<b>Vorbehandelte Patienten</b> EFC4584 (TTP) (refraktär gegen CPT-11 + 5FU/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 5FU/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) ITT-Analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin Monotherapie
<b>Erstbehandlung</b> EFC2962	14,7 (13,0–18,2)	16,2 (14,7–18,2)	NA*
Log-rank P-Wert = 0,12			
<b>Vorbehandelte Patienten</b> EFC4584* (refraktär gegen CPT-11 + 5FU/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 5FU/FA)	NA	10,8 (9,3–12,8)	NA*

\* NA: Nicht zutreffend

**Gesamtüberleben (ITT-Analyse)**

Zum Zeitpunkt der Analyse des krankheitsfreien 3-Jahres-Überlebens, welches der primäre Endpunkt der MOSAIC-Studie war, lebten noch 85,1 % der Patienten im FOLFOX4-Arm gegenüber 83,8 % im LV5FU2-Arm. Hieraus ergibt sich eine Gesamtreaktion des Mortalitätsrisikos von 10 %, zugunsten FOLFOX4, ohne dass eine statistische Signifikanz erreicht wurde (Risiko-

verhältnis = 0,90). Die Werte waren 92,2 % versus 92,4 % in der Subpopulation mit Stadium II (Dukes B2; Risikoverhältnis = 1,01) und 80,4 % versus 78,1 % in der Subpopulation mit Stadium III (Dukes C; Risikoverhältnis = 0,87) für FOLFOX 4 bzw. LV5FU2.

Oxaliplatin als Einzelsubstanz wurde in der pädiatrischen Bevölkerung in 2 Phase I

(69 Patienten) und 2 Phase II (166 Patienten) Studien untersucht. Insgesamt wurden 235 pädiatrische Patienten (7 Monate bis 22 Jahre alt) mit soliden Tumoren behandelt. Die Effektivität von Oxaliplatin als Einzelsubstanz konnte in der pädiatrischen Bevölkerung nicht bewiesen werden. Aufgrund mangelnden Ansprechens des Tumors wurde die weitere Patientenaufnahme in beiden Phase-II-Studien beendet.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik der einzelnen aktiven Verbindungen wurde nicht bestimmt. Die Pharmakokinetik des ultrafiltrierbaren Platins, bestehend aus einer Mischung aller ungebundenen aktiven und inaktiven Platinspezies, ist nach einer 2-Stunden-Infusion von Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen über 1–5 Zyklen und Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> alle 2 Wochen über 1–3 Zyklen wie folgt: Siehe Tabelle 10 auf Seite 7

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

Die Biotransformation *in-vitro* scheint das Ergebnis eines nicht enzymatischen Abbaus zu sein, und es gibt keine Anzeichen eines Cytochrom-P450-vermittelten Abbaus des Diaminocyclohexan-(DACH)-Ringes. Im Patienten wird Oxaliplatin weitestgehend biotransformiert, und nach Ende einer zweistündigen Infusion ist die Ausgangssubstanz in ultrafiltriertem Plasma nicht nachweisbar. Mehrere zytotoxische Biotransformationsprodukte, wie die Monochlor-, Dichlor- und Diaquo-DACH-Platinkomplexe, wurden im Blutkreislauf gefunden; zu späteren Zeitpunkten auch einige inaktive Verbindungen.

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

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

Der Einfluss einer Nierenfunktionsstörung auf die Verteilung von Oxaliplatin wurde bei Patienten mit unterschiedlichem Einschränkungsgangrad der Nierenfunktion untersucht. Die verabreichte Oxaliplatin-Dosis betrug 85 mg/m<sup>2</sup> in der Kontrollgruppe mit normaler Nierenfunktion (CL<sub>CR</sub> >80ml/min, n = 12) und in den Patientengruppen mit leicht (CL<sub>CR</sub> = 50 bis 80 ml/min, n = 13) oder mäßig (CL<sub>CR</sub> = 30 bis 49 ml/min, n = 11) eingeschränkter Nierenfunktion. Sie betrug 65 mg/m<sup>2</sup> bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (CL<sub>CR</sub> <30ml/min, n = 5). Die mediane Exposition betrug 9, 4, 6 bzw. 3 Zyklen. Die pharmako-

Tabelle 8: Studie EFC3313 krankheitsfreies 3-Jahres-Überlebensintervall (Intent-to-treat-Analyse [ITT])\*

Behandlungsarm	LV5FU2	FOLFOX4
krankheitsfreies 3-Jahres-Überleben in Prozent (95 % CI)	73,3 (70,6–75,9)	78,7 (76,2–81,1)
Risikoverhältnis (95 % CI)	0,76 (0,64–0,89)	
stratifizierter log rank test	P=0,0008	

\* Medianer Follow-up 44,2 Monate (alle Patienten wurden mindestens 3 Jahre nachbeobachtet).

Tabelle 9: Studie EFC3313: krankheitsfreies 3-Jahres-Überleben (ITT-Analyse)\*, bezogen auf die Erkrankungsstadien

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

\* Medianer Follow-up 44,2 Monate (alle Patienten wurden mindestens 3 Jahre nachbeobachtet).

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

Dosis	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0–48</sub> (µg·h/ml)	AUC (µg·h/ml)	t <sub>1/2α</sub> (h)	t <sub>1/2β</sub> (h)	t <sub>1/2γ</sub> (h)	V <sub>ss</sub> (l)	CL (l/h)
<b>85 mg/m<sup>2</sup></b>								
Mittelwert	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
SD	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
<b>130 mg/m<sup>2</sup></b>								
Mittelwert	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
SD	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Mittelwerte von AUC<sub>0–48</sub> und C<sub>max</sub> wurden für 3 Zyklen (85 mg/m<sup>2</sup>) oder für 5 Zyklen (130 mg/m<sup>2</sup>) berechnet.

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

C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0–48</sub>, V<sub>ss</sub> und CL wurden durch Nicht-Kompartimentalanalyse berechnet

t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub> und t<sub>1/2γ</sub> wurden durch Kompartimentalanalyse berechnet (Zyklen 1–3 kombiniert).

kinetischen Daten im Zyklus 1 wurden an 11, 13, 10 bzw. 4 Patienten erhoben.

Mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion, insbesondere in der (kleinen) Gruppe der Patienten mit starker Einschränkung, fand sich für Platin im Plasma-Ultrafiltrat (PUF) ein Anstieg der AUC und der AUC/Dosis und ein Abfall der totalen und renalen Clearance und des Verteilungsvolumens (V<sub>ss</sub>): Die Punktschätzung (90 % CI) für das geschätzte mittlere Verhältnis von AUC/Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion zu AUC/Dosis bei normaler Nierenfunktion betrug 1,36 (1,08; 1,71), 2,34(1,82; 3,01) und 4,81 (3,49; 6,64) für Patienten mit leicht, mäßig bzw. stark eingeschränkter Nierenfunktion.

Die Elimination von Oxaliplatin korreliert signifikant mit der Kreatinin-Clearance. Die totale PUF-Platin-Clearance betrug 0,74 (0,59; 0,92), 0,43 (0,33; 0,55) bzw. 0,21 (0,15; 0,29) und das V<sub>ss</sub> 0,52 (0,41; 0,65), 0,73 (0,59; 0,91) bzw. 0,27 (0,20; 0,36), jeweils für Patienten mit leichter, mäßiger oder starker Nierenfunktionseinschränkung. Im Vergleich zu Pa-

tienten mit normaler Nierenfunktion war die totale Platin-Clearance im PUF bei leichter Einschränkung um 26 % reduziert, bei mäßiger Einschränkung um 57 % und bei starker Einschränkung um 79 %.

Die renale Clearance von PUF-Platin war bei leichter Funktionseinschränkung um 30 % reduziert, bei mäßiger Funktionseinschränkung um 65 % und bei starker Funktionseinschränkung um 84 %.

Es gab eine verlängerte Beta-Halbwertszeit von Platin im PUF mit steigendem Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung, besonders in der Gruppe mit starker Einschränkung. Trotz der kleinen Zahl an Patienten mit starker Nierenfunktionseinschränkung sind die Daten für diese Patienten relevant und sollten bei der Verabreichung von Oxaliplatin an niereninsuffizienten Patienten berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zielorgane, die in präklinischen Tiermodellen (Mäuse, Ratten, Hunde und/oder Affen) bei

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Bernsteinsäure  
Natriumhydroxid (zur pH Wert Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

- **Nicht mischen** mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen, insbesondere 5-Fluorouracil, Folsäure-Zubereitungen, die Trometamol als Bestandteil enthalten, sowie Trometamolsalzen anderer Arzneimittel. Alkalische Arzneimittel oder Lösungen beeinflussen die Stabilität von Oxaliplatin nachteilig (siehe Abschnitt 6.6).
- **Nicht verdünnen** mit Salzlösung oder anderen Lösungen, die Chlorid-Ionen (einschließlich Calcium-, Kalium- oder Natriumchlorid) enthalten.
- **Kein aluminiumhaltiges** Injektionsmaterial verwenden.
- **Nicht** mit anderen Arzneimitteln im gleichen Infusionsbeutel oder in der gleichen Infusionsleitung mischen (Anweisungen bzgl. der gleichzeitigen Gabe mit Folsäure siehe Abschnitt 6.6).

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Verdünnung mit 5%iger Glucoselösung konnte die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung über einen Zeitraum

**Oxaliplatin Kabi 5 mg/ml  
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

**Fresenius Kabi**

von 24 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C – 25 °C) und unter Kühlschrankbedingungen (2 °C – 8 °C) gezeigt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort nach Herstellung verwendet werden. Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingung beim Anwender und sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht einfrieren. Nicht über 25 °C lagern.

Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

10 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche (Klare Typ-I Glasdurchstechflasche) mit Chlorobutyl Elastomer Stopfen und einer Aluminiumbördelkappe. Jede Durchstechflasche kann eingeschweißt und evtl. in einem Kunststoff-Behälter verpackt sein.

20 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche (Klare Typ-I Glasdurchstechflasche) mit Chlorobutyl Elastomer Stopfen und einer Aluminiumbördelkappe. Jede Durchstechflasche kann eingeschweißt und evtl. in einem Kunststoff-Behälter verpackt sein.

40 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche (Klare Typ-I Glasdurchstechflasche) mit Chlorobutyl Elastomer Stopfen und einer Aluminiumbördelkappe. Jede Durchstechflasche kann eingeschweißt und evtl. in einem Kunststoff-Behälter verpackt sein.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Die Zubereitung von Injektionslösungen zytotoxischer Arzneimittel muss in Übereinstimmung mit der Krankenhausvorgabe durch speziell ausgebildetes Personal mit Kenntnis der verwendeten Arzneimittel erfolgen, unter Bedingungen, die die Unversehrtheit des Arzneimittels, den Schutz der Umgebung und insbesondere den Schutz des damit befassten Personals gewährleisten. Dies erfordert das Vorhandensein eines für diese Zwecke vorgesehenen Arbeitsplatzes.

Es ist verboten, in diesem Bereich zu rauchen, zu essen oder zu trinken.

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

Exkrememente und Erbrochenes müssen mit Vorsicht behandelt werden.

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

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

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

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

**Besondere Vorsichtshinweise für die Anwendung**

- **Darf nicht** mit aluminiumhaltigen Injektionsmaterialien verwendet werden.
- **Darf nicht** unverdünnt verabreicht werden.
- Nur 5%/ige Glucoselösung für die Verdünnung verwenden. **Darf nicht** für die Infusion mit Lösungen verdünnt werden, die Natriumchlorid oder andere Chloride enthalten.
- **Darf nicht** mit anderen Arzneimitteln im gleichen Infusionsbeutel oder in der gleichen Infusionsleitung gemischt werden.
- **Darf nicht** gemischt werden mit alkalischen Arzneimitteln oder Lösungen, insbesondere 5-Fluorouracil, Folsäure-Zubereitungen, die Trometamol als Bestandteil enthalten, sowie Trometamolsalzen anderer Arzneimittel. Alkalische Arzneimittel oder Lösungen beeinflussen die Stabilität von Oxaliplatin nachteilig.

Hinweise für die Kombination mit Folsäure (wie Calciumfolinat oder Dinatriumfolinat)

250 bis 500 ml 5%/ige Glucose-Infusionslösung, die 85 mg/m<sup>2</sup> Oxaliplatin enthält, wird gleichzeitig mit Folsäure-Infusionslösung (Folsäure in 5%/iger Glucoselösung) über einen Y-Zugang, der unmittelbar am Infusionsort liegt, über 2 bis 6 Stunden intravenös infundiert.

Diese zwei Arzneimittel dürfen **nicht** im gleichen Infusionsbeutel gemischt werden. Folsäure darf Trometamol nicht als sonstigen Bestandteil enthalten. Für die Verdünnung der Folsäure muss isotonische 5%/ige Glucoselösung verwendet werden. Nicht alkalische Lösungen, Natriumchloridlösung oder andere chloridhaltige Lösungen verwenden.

Hinweise für die Kombination mit 5-Fluorouracil

Oxaliplatin sollte immer vor Fluoropyrimidinen, d.h. 5-Fluorouracil, verabreicht werden. Nach der Gabe von Oxaliplatin den Zugang durchspülen und danach 5-Fluorouracil geben.

Für weitere Informationen zu Arzneimittelkombinationen mit Oxaliplatin siehe die entsprechenden Fachinformationen.

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Die Lösung ist vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden. Das Arzneimittel ist zur einmaligen Verwendung bestimmt. Nicht verbrauchtes Konzentrat ist zu verwerfen (siehe unter Abschnitt Entsorgung).

Verdünnung vor der Infusion

Die erforderliche Menge des Konzentrates wird aus der Durchstechflasche entnommen und mit 250 – 500 ml einer 5%/igen Glucoselösung verdünnt, um eine Oxaliplatin-Konzentration zwischen 0,2 mg/ml und 0,7 mg/ml zu erhalten. Für den Konzentrationsbereich von 0,2 mg/ml bis 2 mg/ml konnte die physikochemische Stabilität belegt werden.

Intravenöse Anwendung.

Nach Verdünnung mit 5%/iger Glucoselösung konnte die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung über einen Zeitraum von 24 Stunden sowohl bei Raumtemperatur (15 °C – 25 °C) als auch unter Kühlschrankbedingungen (2 °C – 8 °C) gezeigt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die bereitete Infusion sofort verwendet werden. Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingung beim Anwender und sollte nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C betragen, 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 verwendet werden.

Das Arzneimittel ist zur einmaligen Verwendung bestimmt. Nicht verbrauchte Infusionslösung ist zu verwerfen.

**Niemals** mit Kochsalzlösung oder chloridhaltigen Lösungen verdünnen.

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

Infusion

Bei der Applikation von Oxaliplatin ist keine Hyperhydratation erforderlich.

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



Entsorgung von Abfällen

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Fresenius Kabi Oncology Plc.  
Lion Court, Farnham Road  
Bordon  
Hampshire  
GU35 0NF  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

70865.00.00

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

16. Oktober 2009

**10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2013

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin