

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PLOXAL-S 50 mg/10 ml İ.V. İnfüzyon İçin Konsantre Çözelti İçeren Flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir flakonda (10 ml) ;  
Okzaliplatin ..... 50.0 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Flakon (İntravenöz infüzyon için konsantre çözelti)

Renksiz, berrak solüsyon.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Okzaliplatin, 5-fluorourasil (5-FU) ve folinik asit (FA) ile kombinasyon halinde aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Primer tümörün total rezeksiyonundan sonra evre III (DUKE's C) kolon kanserinin adjuvan tedavisi
- Metastatik kolorektal kanserin tedavisi

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji

SADECE ERİŞKİNLERDE KULLANILIR.

PLOXAL-S, 0.2mg/ml-0.70 mg/ml arasında bir konsantrasyona ulaşmak için, 250 ila 500 ml %5'lik (50 mg/ml) dekstroz çözeltisi içinde, 2 ila 6 saatlik infüzyon şeklinde uygulanır. 0.70 mg/ml, 85 mg/ m<sup>2</sup> PLOXAL-S dozunun klinik uygulaması için en yüksek konsantrasyondur.

PLOXAL-S, daha çok 5-fluorourasilin (5-FU) sürekli infüzyonuyla beraber kullanılmıştır. İki haftalık tedavi planı olarak, bolus ve sürekli infüzyonu kombine eden 5-fluorourasil (5-FU) tedavi programları kullanılmıştır.

##### Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen okzaliplatin dozu, adjuvan tedavi için, 12 kür boyunca (6 ay) iki haftada bir intravenöz olarak kullanılan 85 mg/m<sup>2</sup>'dir.

Metastatik kolorektal kanserin tedavisi için, PLOXAL-S dozu, iki haftada bir intravenöz olarak kullanılan 85 mg/m<sup>2</sup>'dir.

Verilen doz tolerabiliteye göre ayarlanmalıdır.

**Uygulama şekli:**

PLOXAL-S ya bir merkezi venöz kateter ya da periferik ven yoluyla intravenöz infüzyonla uygulanır.

PLOXAL-S uygulaması hiperhidrasyon gerektirmez.

**PLOXAL-S infüzyonu her zaman 5-fluorourasil (5-FU) infüzyonundan önce uygulanmalıdır.**

Damar dışına çıktığı takdirde, uygulamaya hemen son verilmelidir.

PLOXAL-S kullanımdan önce seyreltilmelidir. İnfüzyon için konsantre çözeltiyi seyreltmek için sadece %5'lik (50 mg/ml) dekstroz solüsyonu kullanılmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek yetmezliği:**

PLOXAL-S, ağır böbrek yetmezliği olan hastalar için incelenmemiştir. Böbrek fonksiyonları orta derecede bozuk olan hastalar için, tedaviye normalde önerilen doz ile başlanabilir. Hafif böbrek disfonksiyonu olan hastalar için ise, doz ayarlamasına gerek yoktur.

**Karaciğer yetmezliği:**

Farklı düzeylerde karaciğer yetmezliği olan hastaların dahil edildiği bir faz I çalışmada, hepatobiliyer bozuklukların sıklık ve şiddeti, hastalığın ilerleyici niteliğiyle ve başlangıçtaki bozuk karaciğer fonksiyon testleriyle ilişkili bulunmuştur.

Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler olan hastalarda klinik geliştirme çalışmaları sırasında hiçbir doz ayarlaması yapılmamıştır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda ve ergenlerde kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir. PLOXAL-S, pediyatrik popülasyonda kullanılmaz.

**Geriatrik popülasyon:**

Okzaliplatin, 65 yaşın üstündeki hastalarda tek ilaç olarak ya da 5-fluorourasil (5-FU) ile kombinasyon halinde kullanıldığında ağır toksisitelere hiçbir artış gözlenmemiştir. Bu sebeple, geriyatrik popülasyonda hiçbir özgün doz ayarlamasına gerek yoktur.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Okzaliplatin aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Okzaliplatine karşı bilinen aşırı duyarlık öyküsü olanlarda,
- Emzirenlerde,
- İlk küre başlamadan önce, nötrofil sayısı  $<2 \times 10^9/L$  ve/veya trombosit sayısı  $<100 \times 10^9/L$  olan kemik iliği baskılanması olan hastalarda,
- İlk küre başlamadan önce, fonksiyon bozukluğu ve periferik duyuşal nöropatisi olan hastalarda,
- İleri seviyede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi  $<30$  ml/dk).

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

**Okzaliplatin sadece, uzmanlaşmış onkoloji bölümlerinde kullanılmalı ve yetkili bir onkoloğun denetimi altında uygulanmalıdır.**

Orta seviyede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki toleransına ilişkin bilginin sınırlı olması sebebiyle, uygulama ancak hasta için yarar/risk oranı değerlendirildikten sonra yapılmalıdır. Bu durumda böbrek fonksiyonları yakından takip edilmeli ve doz toksisiteye göre ayarlanmalıdır.

Platin bileşiklerine karşı alerjik reaksiyon öyküsü olan hastalar alerjik semptomlar yönünden takip edilmesi gerekir. PLOXAL-S'e karşı anafilaksi benzeri bir reaksiyon olursa, infüzyon hemen durdurulmalı ve uygun semptomatik tedaviye başlanmalıdır. PLOXAL-S uygulamasının yeniden başlatılması kontrendikedir.

PLOXAL-S'in damar dışına çıkması durumunda, infüzyon hemen durdurulmalı ve lokal semptomatik tedaviye başlanmalıdır.

Özellikle özgün nörolojik toksisite gösteren diğer ilaçlarla eş zamanlı kullanıldığında, PLOXAL-S'in nörolojik toksisitesi dikkatle izlenmelidir. Nörolojik muayene periyodik olarak, her bir uygulamadan önce ve sonra yapılması gerekir.

2 saatlik infüzyon sırasında ya da infüzyonu izleyen saatlerde akut laringofaringeal dizestezi gelişen hastalarda bir sonraki okzaliplatin infüzyonu 6 saat süresince uygulanmalıdır. Bu tür dizestezilerin önüne geçmek için hasta, soğuğa maruz kalmaması ve PLOXAL-S uygulaması sırasında ya da uygulamayı izleyen saatlerde, serin/soğuk yiyecekler ve/veya içecekler almaktan kaçınması konusunda bilgilendirilmelidir.

Eğer nörolojik semptomlar (parestezi, dizestezi) meydana gelirse, bu semptomların süresi ve şiddetine bağlı olarak şu PLOXAL-S doz ayarlamasının yapılması gerekir:

- Eğer semptomlar 7 günden fazla sürerse ve ağırlıysa, bir sonraki PLOXAL-S dozu metastaz tedavisinde  $85 \text{ mg/m}^2$ 'den  $65 \text{ mg/m}^2$ 'ye ve adjuvan tedavide  $85 \text{ mg/m}^2$ 'den  $75 \text{ mg/m}^2$ 'ye düşürülmelidir.
- Eğer parestezi, fonksiyon bozukluğu olmaksızın bir sonraki küre kadar devam ederse, bir sonraki okzaliplatin dozu, metastaz tedavisinde  $85$ 'den  $65 \text{ mg/m}^2$ 'ye ve adjuvan tedavide  $85 \text{ mg/m}^2$ 'den  $75 \text{ mg/m}^2$ 'ye düşürülmelidir.
- Eğer parestezi, fonksiyon bozukluğu ile bir sonraki küre kadar devam ederse, PLOXAL-S kesilmelidir.
- Eğer, PLOXAL-S tedavisinin kesilmesinin ardından bu semptomlar düzelirse, tedavinin yeniden başlatılması düşünülebilir.

Hastalar, tedavinin sonlanmasından sonra periferik duyuşal nöropatinin kalıcı semptomlarının görülme olasılığı hakkında bilgilendirilmelidir. Adjuvan tedavide,

lokalize orta şiddette pareteziler ya da fonksiyonel aktiviteleri engelleyebilen pareteziler tedavi kesildikten 3 yıl sonrasına kadar devam edebilir.

Bulantı ve kusma olarak oluşan gastrointestinal toksisite, profilaktik ve/veya terapötik antiemetik tedaviyi gerekli kılar.

Özellikle PLOXAL-S ile 5-fluorourasil (5-FU) kombinasyon halinde kullanılırken, şiddetli diyare/kusma sebebiyle dehidratasyon, paralitık ileus, intestinal obstrüksiyon, hipokalemi, metabolik asidoz ve böbrek fonksiyon bozukluğu gözlenebilir.

Eğer bir tedavi kürünün ardından hematolojik toksisite ortaya çıkarsa (nötrofiller  $<1.5 \times 10^9/L$  veya trombositler  $<50 \times 10^9/L$ ) veya tedavi başlangıcından (ilk kür) önce kemik iliği baskılanması varsa, sonraki kürün uygulanması, hemotolojik değerler kabul edilebilecek düzeylere ulaşana kadar ertelenmelidir. Tedaviye başlanmadan ve sonraki her bir kürden önce formül lökositlerle birlikte tam kan sayımı yapılmalıdır.

Hastalar, PLOXAL-S ve 5-fluorourasil (5-FU) uygulamasından sonra diyare/kusma, mukozit/stomatit ve nötropeni riski konusunda bilgilendirilmelidir. Böylece uygun bir yaklaşım geliştirilmesi için hekimle acilen bağlantı kurabilirler.

Eğer nötropeniyle birlikte ya da nötropenisiz olarak mukozit/stomatit görülürse, mukozit/stomatit 1. dereceye ya da daha düşük bir seviyeye inmek üzere iyileşene ve/veya nötrofil sayısı  $\geq 1.5 \times 10^9/L$  olana kadar bir sonraki tedavi ertelenmelidir.

PLOXAL-S 5-fluorourasil ile kombine edildiği için (folinik asit (FA) ile ya da folinik asitsiz), 5-fluorourasille (5-FU) ilgili toksisiteler için olağan doz ayarlamaları yapılır.

Eğer 4. derece diyare, 3.-4. derece nötropeni (nötrofiller  $<1 \times 10^9/L$ ), 3.-4. derece trombositopeni (trombositler  $<50 \times 10^9/L$ ) ortaya çıkarsa, 5-fluorourasilin dozunun azaltılmasının gerekmesinin yanı sıra PLOXAL-S dozu da, metastaz tedavisinde  $85 \text{ mg/m}^2$ 'den  $65 \text{ mg/m}^2$ 'ye, adjuvan tedavide ise  $85 \text{ mg/m}^2$ 'den  $75 \text{ mg/m}^2$ 'ye düşürülmelidir.

Balgamsız öksürük, dispne, krepitan raller ya da radyolojik pulmoner infiltratlar gibi açıklanamayan solunumsal semptomlar varlığında, başka pulmoner incelemeler bir interstisyel akciğer hastalığı bulunmadığını ortaya koyana kadar PLOXAL-S kesilmelidir.

Karaciğer metastazlarına bağlı olmadığı açıkça bilinen karaciğer fonksiyon testi anormallikleri veya portal hipertansiyon ortaya çıkması durumunda, çok nadir vakalarda ilaca bağlı hepatik vasküler bozukluklar olabileceği dikkate alınmalıdır.

Klinik öncesi çalışmalarda PLOXAL-S ile genotoksik etkiler gözlenmiştir. Dolayısıyla PLOXAL-S ile tedavi edilen erkek hastaların tedavi sırasında ve 6 aya kadar sonrasına kadar baba olmamaları ve PLOXAL-S geri dönüşümsüz

olabilecek anti-fertilite etkisine sahip olabileceğinden spermilerin korunması için gerekli tavsiyeyi almaları önerilmektedir.

Kadınlar PLOXAL-S ile tedavi sırasında gebe kalmamalı ve etkin bir korunma metodu kullanılmalıdır.

PLOXAL-S ile adjuvan tedavi sırasında ağırlık artışı (çok yaygın) ve metastatik tedavi sırasında kilo azalması (yaygın) görülebilir.

Laboratuvar testleri

PLOXAL-S tedavisi sırasında, beyaz kan hücreleri sayımının (hemoglobin, trombosit sayımı ve kan kimyası dahil) Standard takibi önerilir. PLOXAL-S tedavisi laboratuvar test sonuçlarını şu şekilde değiştirir.

Çok yaygın:Hepatik enzim artışı, serum alkaleen fosfataz artışı, serum bilirubin artışı, serum laktat dehidrojenaz artışı

Yaygın :Serum kreatinin artışı

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanımı:

Platin bileşikleri esas itibariyle böbreklerden elimine edildiğinden, PLOXAL-S'in nefrotoksik ilaçlarla aynı anda kullanımı klerensi azaltabilir. Aynı zamanda, bu konuya ilişkin yapılmış bir çalışma yoktur.

Sitokrom P-450 enzim sistemi ile ilişkili olarak, in-vitro plazma proteinlerine PLOXAL-S bağlanmasında, şu bileşiklerle hiçbir önemli değişiklik gözlenmemiştir: Eritromisin, salisilatlar, granisetron, paklitaksel ve sodyum valproat.

5-fluorourasil (5-FU) ile birlikte kullanımı:

2 haftada bir, 5-fluorourasil uygulamasından hemen önce 85 mg/m<sup>2</sup>'lik tek bir PLOXAL-S dozu verilen hastalarda, 5-fluorourasile maruziyet düzeyinde değişim olmadığı gözlenmiştir.

3 haftada bir, 130 mg/m<sup>2</sup>'lik PLOXAL-S dozu verilen hastalarda, 5-fluorourasil plazma konsantrasyonları yaklaşık %20 düzeyinde artmıştır.

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden kadınlarda 4 ay, erkeklerde 6 ay sonrasına kadar gebelikten korunmak için uygun korunma önlemleri alınmalıdır. Okzaliplatin'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı etkileri bulunmaktadır.

PLOXAL-S gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Gebelik dönemi**

Klinik öncesi bulgulara dayanarak, okzaliplatinin önerilen terapötik dozlarda fetüs üzerinde öldürücü ve/veya teratojenik etki gösterme olasılığı vardır. Bu sebeple, PLOXAL-S gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

PLOXAL-S, emzirme döneminde kontrendikedir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gözlenmiştir. PLOXAL-S'in anti-fertilite etkisi olabilir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

PLOXAL-S'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisine ilişkin bir çalışma yapılmamıştır. PLOXAL-S; sersemlik, bulantı ve kusma riskinde artışa ve dengeyi etkileyen diğer nörolojik semptomlara sebep olduğundan araç ve makine kullanma yeteneğini hafif ya da orta derecede etkileyebilir. Bu ilaç uygulanan hastalara araç sürmemeleri ve makine kullanmamaları konusunda uyarı yapılması gerekmektedir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

PLOXAL-S ve 5-fluorourasil/folinik asid (5-FU/FA) kombinasyonu ile en yaygın görülen advers olaylar gastrointestinal (diyare, bulantı, kusma ve mukozit), hematolojik (nötropeni, trombositopeni) ve nörolojik (akut ve doza bağlı kümülatif periferik duyuşal nöropati) olaylardır. Genel olarak, bu advers olaylar PLOXAL-S ve 5-FU/FA kombinasyonu ile, tek başına 5-FU/FA ile görülenden daha sık ve şiddetlidir.

Advers olaylar sistem organ sınıfı ve sıklığa göre şu yaklaşımla sıralanmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ) ve çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Çok yaygın: Enfeksiyon

Yaygın: Rinit, üst solunum yolu enfeksiyonu, febril nötropeni/nötropenik sepsis

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Anemi, nötropeni, trombositopeni, lökopeni, lenfopeni

Seyrek: Otoimmün trombositopeni, hemolitik anemi

#### **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

Çok seyrek: Alerji/alerjik reaksiyonlar+

#### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları**

Çok yaygın: Anoreksi, glisemi anormallikleri, hipokalemi, natremi anormallikleri

Yaygın: Dehidrasyon  
Yaygın olmayan: Metabolik asidoz

### **Psikiyatrik bozukluklar**

Yaygın: Depresyon, uykusuzluk  
Yaygın olmayan: Sinirlilik

### **Sinir sistemi bozuklukları**

Çok yaygın: Periferik duyuşal nöropati, baş ağrısı, duyuşal bozukluk, tad sapması, baş ağrısı  
Yaygın: Baş dönmesi, motor nörit, menenjizm  
Seyrek: Dizartri

### **Göz bozuklukları**

Yaygın: Konjonktivit, görme anormalliği  
Seyrek: Görme keskinliğinde geçici azalma, görme alanı bozuklukları, optik nörit

### **Kulak ve iç kulak bozuklukları**

Yaygın: Ototoksisite  
Seyrek: Sağırlık

### **Vasküler bozukluklar**

Çok yaygın: Epistakis  
Yaygın: Hemoraji, ateş basması, hematüri, derin ven trombozu, pulmoner embolizm, rektal hemoraji

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozuklukları**

Çok yaygın: Dispne, öksürük  
Yaygın: Hıçkırık, göğüs ağrısı  
Seyrek: İnterstisyel akciğer hastalığı, pulmonerfibrozis

### **Gastrointestinal bozukluklar**

Çok yaygın: Diyare, bulantı, kusma, stomatit/mukozit, karın ağrısı, kabızlık  
Yaygın: Dispepsi, gastroözofajiyal reflü  
Yaygın olmayan: İleus, bağırsak tıkanması  
Seyrek: Kolit (*C.difficile* diyaresi dahil)

### **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

Çok yaygın: Deri bozukluğu, alopesi  
Yaygın: Deride pulpul dökülme (örn. el ve ayak sendromu), eritematöz döküntü, döküntü, terlemede artış, tırnak bozukluğu

### **Kas-iskelet bozukluklar, bađ doku ve kemik bozuklukları**

Çok yaygın: Sırt ağrısı  
Yaygın: Artralji, iskelet ağrısı

### **Böbrek ve idrar bozuklukları**

Yaygın: Dizüri, işeme sıklığı anormalliği, böbrek fonksiyonlarında bozukluk.

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar**

Çok yaygın: Yorgunluk, ateş++, asteni, enjeksiyon yeri reaksiyonu+++, karaciğer fonksiyon anomalileri ile ilişkili olanlar dahil kan testi sonuçlarında değişiklikler

+ Deri döküntüsü (özellikle ürtiker), konjonktivit, rinit gibi yaygın alerjik reaksiyonlar. Bronkospazm, anjiödem, hipotansiyon ve anafilaktik şok dahil olmak üzere yaygın anafilaktik reaksiyonlar.

++ Enfeksiyona (febril nötropenili ya da febril nötropenisiz) bağlı çok yaygın ateş ya da immünolojik mekanizmalara bağlı olabilen bilinmeyen ateş.

+++Damar dışına çıkma, özellikle PLOXAL-S periferik bir venden infüzyon halinde verildiğinde, ciddi olabilen ve komplikasyonlara yol açabilecek lokal ağrı ve inflamasyonla sonuçlanabilir.

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

PLOXAL-S'in doz aşımına karşı antidot bilinmemektedir. Doz aşımı vakalarında, istenmeyen etkilerin şiddetlenmesi beklenebilir. Hematolojik parametrelerin takibine başlanmalı ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

ATC kodu: L01XA03

Farmakoterapötik grubu: Sitostatikler (Antineoplastik ve immünomodülatör ilaçlar)

PLOXAL-S berrak renksiz sıvı şeklindedir. Etkin maddesi okzaliplatin, platin atomunun 1,2-diaminosikloheksan ("DACH") ve bir oksalat grubu ile kompleks oluşturduğu, platin esaslı yeni bir bileşik sınıfına dahil olan antineoplastik bir ilaçtır. Okzaliplatin tek bir enantiomerdir: (SP-4-2)-[(1R,2R)-Sikloheksan-1,2-diamin-kN<sup>2</sup>][etanedioato (2-)-kO<sup>1</sup>, kO<sup>2</sup>]platinyum.

Okzaliplatinin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte biyotransformasyona uğramış sulu okzaliplatin ürünlerinin DNA ile etkileştiği ve inter / intranstrand çapraz bağlar oluşturarak DNA sentezini bozduğu ve bu şekilde sitostatik ve antitümör etkilere yol açtığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Okaliplatinin, insan kolorektal kanser modellerini de içeren çeşitli tümör modeli sistemlerinde geniş bir spektrumlu bir *in vitro* sitotoksitate ve *in vivo* çalışmalarda kolon kanserine karşı okzaliplatinin antitümör aktivitesi gösterilmiştir.



Sisplatine karşı dirençli çeşitli modellerde okzaliptatin *in vitro* ve *in vivo* aktivite gösterir. 5-fluorourasil ile kombine kullanımda hem *in vitro* hem *in vivo* olarak sinerjistik sitotoksik bir etki gözlenmiştir .

Metastatik kolorektal kanserli hastalarda, 5-fluorourasil/folinik asilde (5-FU/FA) kombinasyon halinde PLOXAL-S'in (2 haftada bir tekrarlanan 85 mg/m<sup>2</sup>) etkinliği üç klinik çalışmada bildirilmiştir.

- Birinci basamak tedavide, karşılaştırmalı 2 kollu faz III EFC2962 çalışmasında 420 hasta ya tek başına 5-FU/FA (LV5FU2, N=210) ya da PLOXAL-S ve 5-FU/FA kombinasyonuna (FOLFOX4, N=210) rastgele dağıtılmıştır.
- Daha önceden tedavi görmüş hastalarda, karşılaştırmalı 3 kollu faz III EFC4584 çalışmasında bir irinotekan (CPT-11)+5-FU/FA kombinasyonuna yanıt vermeyen 821 hasta ya tek başına 5-FU/FA'ya (LV5FU, N=275), ya tek ilaç olarak PLOXAL-S'e (N=275) ya da PLOXAL-S ve 5-FU/FA kombinasyonuna (FOLFOX4, N=271) rastgele dağıtılmıştır.
- Son olarak, kontrollü olmayan faz II EFC2964 çalışması tek başına 5-FU/FA yanıt vermeyen, PLOXAL-S ve 5-FU/FA kombinasyonu ile (FOLFOX4, N=57) tedavi edilen hastaları içermiştir.

Rastgele yöntemle gruplanmış iki klinik araştırmada, birinci basamak tedavide EFC2962 ve daha önceden tedavi görmüş hastalarda EFC4584'de, tek başına 5-FU/FA ile tedaviye kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bir yanıt oranı ve uzamış bir ilerlemesiz sağ kalım (İSK)/ilerlemeye kadar geçen süre (İKS) görülmüştür. Daha önceden tedavi görmüş ama tedaviye yanıt vermemiş hastalarla yürütülen EFC4584 çalışmasında, medyan genel sağ kalımda (GS) PLOXAL-S kombinasyonu ile 5-FU/FA arasındaki farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

#### LV5FU2'ye Karşılık FOLFOX4'le Tedaviye Yanıt Oranı

Yanıt oranı, %(%95 Güven Aralığı) bağımsız radyolojik değerlendirme ITT analizi	LV5FU2	FOLFOX4	Tek İlaç olarak Okzaliptatin
<b>Birinci basamak tedavi</b> EFC2962 8 haftada bir yanıt değerlendirmesi	22 (16-27)	49 (42-46)	UD*
	P değeri=0.0001		
<b>Daha önceden tedavi görmüş hastalar</b> EFC4584 (CPT-11+5-FU/FA'ya yanıt vermeyen) 6 haftada bir yanıt değerlendirmesi	0.7 (0.0-2.7)	11.1 (7.6-15.5)	1.1 (0.2-3.2)
	P değeri< 0.0001		
<b>Daha önceden tedavi görmüş hastalar</b> EFC2964 (5-FU/FA'ya yanıt vermeyen) 12 haftada bir yanıt değerlendirmesi	UD*	23 (13-36)	UD*

\*UD: Uygulanabilir değildir.

**LV5FU2'ye Karşılık FOLFOX4'le  
Medyan İlerlemesiz Sağ Kalım (İSK)/İlerlemeye Kadar Geçen Medyan Süre  
(İKS)**

Medyan İSK/İKS, ay(%95 Güven Aralığı) bağımsız radyolojik değerlendirme ITT analizi	LV5FU2	FOLFOX4	Tek İlaç olarak Okzaliptatin
<b>Birinci basamak tedavi</b> EFC2962 (İSK)	6.0 (5.5-6.5)	8.2 (7.2-8.8)	UD*
	Log-rank P değeri=0.0003		
<b>Daha önceden tedavi görmüş hastalar</b> EFC4584 (İKS) (CPT-11+5-FU/FA'ya yanıt vermeyen)	2.6 (1.8-2.9)	5.3 (4.7-6.1)	2.1 (1.6-2.7)
	Log-rank P değeri< 0.0001		
<b>Daha önceden tedavi görmüş hastalar</b> EFC2964 (5-FU/FA'ya yanıt vermeyen)	UD*	5.1 (3.1-5.7)	UD*

\*UD: Uygulanabilir değildir.

**LV5FU2'ye Karşılık FOLFOX4'le Medyan Genel Sağ Kalım (GS)**

Medyan GS, ay(%95 Güven Aralığı) ITT analizi	LV5FU2	FOLFOX4	Tek İlaç olarak Okzaliptatin
<b>Birinci basamak tedavi</b> EFC2962	14.7 (13.0-18.2)	16.2 (14.7-18.2)	UD*
	Log-rank P değeri=0.12		
<b>Daha önceden tedavi görmüş hastalar</b> EFC4584 (İKS) (CPT-11+5-FU/FA'ya yanıt vermeyen)	8.8 (7.3-9.3)	9.9 (9.1-10.5)	8.1 (7.2-8.7)
	Log-rank P değeri< 0.09		
<b>Daha önceden tedavi görmüş hastalar</b> EFC2964 (5-FU/FA'ya yanıt vermeyen)	UD*	10.8 (9.3-12.8)	UD*

\*UD: Uygulanabilir değildir.

Başlangıç düzeyinde semptomatik olan daha önceden tedavi görmüş hastalarda (EFC4584), tek başına 5-FU/FA ile tedavi edilenlere kıyasla PLOXAL-S ve 5-FU/FA ile tedavi edilenlerden daha büyük bir oranının hastalıkla ilgili semptomlarında anlamlı bir düzelme görülmüştür. (%14.6'ya karşılık %27.7, p=0.0033).

Daha önceden tedavi görmemiş hastalarda (EFC2962), yaşam kalitesi boyutlarından herhangi biri bakımından iki tedavi grubu arasında hiçbir istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bununla birlikte, yaşam kalitesi puanları genel olarak kontrol grubunda genel sağlık durumu ve ağrı ölçümleri açısından daha iyiyken, PLOXAL-S grubunda bulantı ve kusma açısından daha kötü olmuştur.

Adjuvan tedavide, karşılaştırmalı faz III çalışması MOSAIC (EFC3313) kapsamında, 2246 hasta (899 evre II/Duke's B2 ve 1347 evre II/Duke's C) kolon kanserinin primer tümörünün total rezeksiyonundan sonra, ya tek başına 5-FU/FA [LV5FU2, N=1123 (2/C=228/675)] ya da PLOXAL-S ve 5-FU/FA kombinasyonuna [FOLFOX4, N=1123 (B2/C=451/672)] rastgele dağıtılmıştır.

#### **EFC 3313 Genel popülasyonda 3 yıllık hastalısız sağ kalım (ITT analizi)\***

<b>Tedavi kolu</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>
<b>3 yıllık hastalısız sağ kalım yüzdesi (%95 güven aralığı)</b>	73.3 (70.6-75.9)	78.7 (76.2-81.1)
<b>Zarar oranı (%95 güven aralığı)</b>	0.76 (0.64-0.89)	
<b>Katmanlı log rank testi</b>	P = 0.0008	

\* medyan izlem: 44.2 ay (bütün hastalar en azından 3 yıl boyunca izlenmiştir).

Bu çalışma, Okzalipatin ve 5-FU/FA kombinasyonunun (FOLFOX4), tek başına 5-FU/FA'ya (LV5FU2) kıyasla 3 yıllık hastalısız sağ kalım bakımından anlamlı bir genel avantajı olduğunu göstermiştir.

#### **EFC 3313 Hastalığın evresine göre 3 yıllık hastalısız sağ kalım (ITT analizi)\***

<b>Hastanın evresi</b>	<b>Evre II (Duke's B2)</b>		<b>Evre III (Duke's C)</b>	
<b>Tedavi kolu</b>	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
<b>3 yıllık hastalısız sağ kalım yüzdesi (%95 Güven Aralığı)</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>Hazard oranı (%95 Güven Aralığı)</b>	0.79 (0.57-1.09)		0.75 (0.62-0.90)	
<b>Log rank testi</b>	P=0.151		P=0.002	

\*medyan izlem:44.2 ay (bütün hastalar en azından 3 yıl boyunca izlenmiştir).

Genel sağ kalım (ITT analizi):

MOSAIC araştırmasının birincil sonlanım noktası olan 3 yıllık hastalısız sağ kalım analizi sırasında, LV5FU2 kolunda hastaların %83.8'i hala sağ olmasına karşılık FOLFOX4 kolunda hastaların %85.1'i hala sağdı. Bu sonuç, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, mortalite riskinde FOLFOX4 lehine %10'luk bir genel düşüş olarak değerlendirilir (zarar oranı= 0.90).

FOLFOX4 ve LV5FU2 için değerler Evre II (Duke's B2) alt popülasyonunda sırasıyla, %92.2'ye karşılık %92.4 iken (zarar oranı=1.01), evre III (Duke's C) alt popülasyonunda sırasıyla, %80.4'e karşılık %78.1'dir (zarar oranı= 0.87)

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Okzaliptatin, kimyasal yapısında platin içeren antineoplastik bir ilaçtır. Suda az çözünür. Metanolde çok az çözünür ve etanol ve asetonda çözünmez.

### Emilim:

1 ila 5 kürlük bir tedavide, 3 haftada bir 130 mg/m<sup>2</sup> okzaliptatinin ve 1 ila 3 kürlük bir tedavide 2 haftada bir 85 mg/m<sup>2</sup> okzaliptatinin 2 saatlik bir infüzyonunu takiben, bağlanmamış aktif ve inaktif tüm platin türlerinin bir karışımını temsil eden, platin ultrafiltrattaki farmakokinetiğine bakıldığında bu değerler şu şekildedir:

### İki haftada bir 85 mg/m<sup>2</sup> ya da üç haftada bir 130 mg/m<sup>2</sup>'lik çoklu PLOXAL-S dozlarının ardından ultrafiltrattaki platin farmakokinetik parametre tahminlerinin özeti

Doz	Cmaks µg/ml	EAA <sub>0-48</sub> µg.s/ml	EAA µg.s/ml	t <sub>1/2 α</sub> s	t <sub>1/2 β</sub> s	t <sub>1/2 γ</sub> s	V <sub>ss</sub> l	KI l/s
85 mg/m <sup>2</sup> Ortalama±SD	0.814± 0.193	4.19± 0.647	4.68± 1.40	0.43± 0.35	16.8± 5.74	391± 406	440± 199	17.4± 6.35
130 mg/m <sup>2</sup> Ortalama±SD	1.21± 0.10	8.20± 2.40	11.9± 4.60	0.28± 0.06	16.3± 2.90	273± 19.0	582± 261	10.1± 3.07

Ortalama EAA<sub>0-48</sub> ve Cmaks değerleri 3. kürde (85 mg/m<sup>2</sup>) ya da 5. kürde (130 mg/m<sup>2</sup>) belirlenmiştir.

Ortalama EAA, V<sub>ss</sub>, KI ve KI<sub>R0-48</sub> değerleri 1. kürde belirlenmiştir.

C son, C maks, EAA, EAA<sub>0-48</sub>, V<sub>ss</sub> ve KI değerleri kompartmanlı olmayan analiz kullanılarak belirlenmiştir.

t<sub>1/2 α</sub>, t<sub>1/2 β</sub> ve t<sub>1/2 γ</sub> (1.-3. kürler bileşik olmak üzere) kompartmanlı analiz kullanılarak belirlenmiştir.

### Dağılım:

2 saatlik okzaliptatin infüzyonundan sonra sistemik dolaşımda platinin yaklaşık %15'i mevcuttur. Yaklaşık %85'i dokulara dağılır veya idrarla atılır. Eritrositlere ve plazmaya geri dönüşümsüz bağlanma, bu matrislerde eritrositlerin ve serum albumininin doğal yenilenmesine yakın bir yarı ömürle sonuçlanır. İki haftada bir 85 mg/m<sup>2</sup>'lik veya 3 haftada bir 130 mg/m<sup>2</sup>'lik uygulamayı takiben plazma ultrafiltratında hiçbir birikim gözlenmemiştir ve bu matrisde kararlı duruma birinci kürde ulaşılmıştır. Bireyler arası ve birey içi değişkenlik genellikle düşüktür.

### Biyotransformasyon:

Okzaliptatin hızla enzimatik olmayan bir şekilde biyotransformasyona uğrar. Sitokrom P450'nin aracılık ettiği diaminosikloheksan (DACH) halkası metabolizmasına dair hiçbir bulgu yoktur.

Hastalarda geniş çaplı biyotransformasyona uğrar. 2 saatlik bir infüzyonun sonunda plazma ultrafiltratında değişmemiş ilaç tespit edilemez. Monokloro-,

dikloro- ve diaqua-DACH (diaminosikloheksan) platin türlerini içeren birçok sitotoksik biyotransformasyon ürünü, infüzyon sonrasında çeşitli inaktif konjugatlarla birlikte sistemik dolaşımında teşhis edilmiştir.

Eliminasyon:

Platin, genel olarak idrarla atılır. Klirensi esas olarak uygulamadan sonraki 48 saat içinde olur. 5. günde, toplam dozun yaklaşık %54'ü idrarda, %3'ten azı feçesde gözlenmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

1 ila 5 kürlük bir tedavide, 3 haftada bir 130 mg/m<sup>2</sup> okzaliplatinin ve 1 ila 3 kürlük bir tedavide 2 haftada bir 85 mg/m<sup>2</sup> okzaliplatinin 2 saatlik bir infüzyonu takiben, bağlanmamış aktif ve inaktif tüm platin türlerinin bir karışımını temsil eden, platin ultrafiltratı için C maks, EAA, EAA<sub>0-48</sub> değerleri doz ile orantılı olarak artmıştır.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

Böbrek yetmezliğinde dağılım hacminde 330 ± 40.9'dan 241 ± 36.1 L'ye istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşle birlikte, klirensde de 17.6 ± 2.18 L/s'den 9.95 ± 1.91 L/s'ye anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Ağır böbrek yetmezliğinin platin klirensi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Tek doz ve çoklu doz çalışmalarında prelinik türlerde (fareler, sıçanlar, köpekler ve/veya maymunlar) belirlenen hedef organlar arasında kemik iliği, sindirim sistemi, böbrek, testisler, sinir sistemi ve kalp bulunmaktadır. Hayvanlarda gözlenen hedef organ toksisiteleri, kalp üzerindeki etkileri hariç olmak üzere, insan kanserlerinin tedavisinde kullanılan diğer platin içeren tıbbi ürünler ve DNA'ya hasar veren sitotoksik tıbbi ürünlerinkiyle uyumludur.

Kalp üzerindeki etkiler sadece köpeklerde gözlenmiştir ve öldürücü ventriküler fibrilasyon ile birlikte elektrofizyolojik anormallik içermektedir. Kardiyak toksisite, yalnızca köpeklerde görüldüğü için değil, köpeklerde öldürücü olana (150 mg/m<sup>2</sup>) benzer dozlar insanlarda iyi tolere edildiği için köpeklere özgü kabul edilmektedir. Sıçan duyuşal nöronları kullanılarak yapılan klinik öncesi çalışmalar, PLOXAL-S'e bağlı, uyarıları merkeze ileten sinirlerle ilgili akut semptomların voltaj-geçitli Na<sup>+</sup> kanallarıyla etkileşim sonucu ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

PLOXAL-S memeli hayvanlarda mutajenik ve klastojenik bulunmuştur ve sıçanlarda embriyo-föetal toksisite oluşturmuştur. Karsinojenik çalışmalar yapılmamış olmasına rağmen, PLOXAL-S olası bir karsinojen sayılmaktadır.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroklorik asit konsantresi  
Enjeksiyonluk su

### 6.2. Geçimsizlikler

- Seyreltilmiş tıbbi ürün herhangi diğer bir ilaçla aynı infüzyon torbasında karıştırılmamalı ya da aynı infüzyon setinden eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır. PLOXAL-S, Bölüm 6.6 “Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler” de belirtilen talimatlar doğrultusunda, bir Y-kateter aracılığıyla folinik asit (FA) ile beraber uygulanabilir.
- Alkali ilaçlar ya da çözeltiler (özellikle, 5-fluorourasil, bazik çözeltiler, trometamol ve trometamolü yardımcı madde olarak içeren folinik asit ürünleri) ile birlikte kullanılmamalıdır. Alkali tıbbi ürünler veya çözeltiler PLOXAL-S’in stabilitesini olumsuz yönde etkileyecektir
- Okzaliptatin infüzyon için %0.9’luk sodyum klorür veya klorür iyonları içeren (kalsiyum, potasyum veya sodyum klorür dahil olmak üzere) diğer çözeltiler ile seyreltilmemelidir.
- Aynı infüzyon torbasında ya da infüzyon setinde diğer tıbbi ürünlerle KARIŞTIRILMAMALIDIR.
- Alüminyum içeren enjeksiyon malzemesi kullanılmamalıdır.

### 6.3. Raf ömrü

24 ay’dır.

Hazırlanan çözelti (infüzyon için seyreltikten sonra) 2-8°C’de 24 saat, oda sıcaklığında (25°C) 6 saat saklanabilir.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız. Orijinal ambalajında ve ışıktan koruyarak saklayınız. Dondurmayınız.

Çözelti hazırlandıktan sonra daha uzun süre kalırsa mikrobiyal üreme olabilir. Mikrobiyal açıdan hazırlanan çözelti hemen uygulanmalıdır. Ürün tek kullanımlık olup kullanılmayan çözelti atılmalıdır. Çözelti kullanılmadan önce gözle kontrol edilmeli, berrak ve partikül içermeyen çözeltiler kullanılmalıdır.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 ml Tip I cam renksiz flakon, 20 mm gri teflon kaplamalı tıpa, 20 mm alüminyum kapak

### 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

“Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Diğer potansiyel toksik bileşiklerle olduğu gibi, PLOXAL-S solüsyonlarının hazırlanması ve uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır.

### Hazırlama talimatları

Bu sitotoksik ilacın sağlık personeli tarafından hazırlanması, bu işlemi yapanın ve bulunduğu ortamın korunmasını garanti altına almak amacıyla her türlü tedbirin alınmasını gerektirir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak atılmalıdır.

Sitotoksik ilaçların enjektabl çözeltilerinin hazırlanması, kullanılan ilaçlar hakkında bilgi sahibi olan eğitilmiş uzman personel tarafından, hastane politikasına uygun olarak, tıbbi ürünün doğru olarak hazırlanmasını ve bulunulan ortamın ve özellikle de ilaçları hazırlayan personelin korunmasını garanti altına alacak koşullarda yürütülmelidir. Bu amaç için ayrılmış bir hazırlama yeri olması gerekir. Bu alanda sigara içmek, yemek ya da içmek yasaklanmalıdır.

Personele uygun hazırlama malzemesi, özellikle uzun kollu önlükler, koruyucu maskeler, kepler, koruyucu gözlükler, steril tek kullanımlık eldivenler, çalışma alanı için koruyucu örtüler, kaplar ve atık toplama torbaları sağlanmalıdır.

İfrazat ve kusmukla uğraşılırken dikkatli olunmalıdır.

Gebe kadınlar sitotoksik ilaçlarla uğraşmaktan kaçınmak konusunda uyarılmalıdırlar.

Herhangi bir kırık flakon için de aynı tedbirler uygulanmalı ve kontamine atık sayılmalıdır.

Kontamine atıklar uygun biçimde etiketlenmiş sert kaplarda yakılmalıdır. Bkz. aşağıdaki “Atıklar” bölümü.

Eğer PLOXAL-S konsantre solüsyonu ya da infüzyon çözeltisi cilde temas ederse, hemen suyla iyice yıkanmalıdır.

Eğer PLOXAL-S konsantre solüsyonu ya da infüzyon çözeltisi mukoz membranlara temas ederse, hemen suyla iyice yıkanmalıdır.

### Özel uygulama tedbirleri

- Alüminyum içeren enjeksiyon gereçleri KULLANILMAMALIDIR.
- Seyreltilmeden UYGULANMAMALIDIR.
- Seyreltmek için sadece % 5’lik (50 mg/ml) dekstroz solüsyonu kullanılmalıdır. %0.9’luk sodyum klorür çözeltisiyle veya klorür içeren çözeltilerle SEYRELTİLMEMELİDİR.
- Herhangi diğer bir tıbbi ürünle aynı infüzyon torbasında KARIŞTIRILMAMALI ya da aynı infüzyon setinden eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır.
- Alkali tıbbi ürünler ya da çözeltilerle, özellikle 5-fluorourasil (5-FU), trometamolü yardımcı madde olarak içeren folinik asit (FA) ürünleri ve diğer etkin maddelerin trometamol tuzlarıyla KARIŞTIRILMAMALIDIR. Alkali tıbbi ürünler veya çözeltiler PLOXAL-S’in stabilitesini olumsuz yönde etkileyecektir.

### Folinik asit (FA) (kalsiyum folinat veya disodyum folinat olarak) ile birlikte kullanma talimatı

250 ila 500 ml %5’lik (50 mg/ml) dekstroz çözeltisi içinde 85 mg/m<sup>2</sup> dozunda intravenöz infüzyon şeklindeki PLOXAL-S, 2-6 saatte, enjeksiyon yerinin hemen öncesine yerleştirilmiş bir Y-kateter kullanılarak, %5’lik (50 mg/ml) dekstroz

çözeltisi içindeki folinik asit (FA) intravenöz infüzyonuyla eş zamanlı uygulanabilir. Bu iki tıbbi ürün aynı infüzyon torbasında birleştirilmemelidir. Folinik asit (FA) yardımcı madde olarak trometamol içermemeli ve yalnızca izotonik %5'lik (50 mg/ml) dekstroz çözeltisi kullanılarak seyreltilmelidir; seyreltmede hiçbir zaman alkali çözeltiler, sodyum klorür çözeltileri ya da klorür içeren çözeltiler KULLANILMAMALIDIR.

#### 5-Fluorourasil ile kullanma talimatı

PLOXAL-S her zaman fluoropirimidinlerden - örneğin 5 fluorourasil -(5-FU)- önce uygulanmalıdır.

PLOXAL-S uygulamasından sonra set yıkanır ve 5-fluorourasil (5-FU) uygulaması yapılır.

PLOXAL-S ile kombine edilen ilaçlar hakkında ilave bilgi için, söz konusu ilaç üreticisinin kısa ürün bilgilerine bakınız.

#### İnfüzyon için konsantre çözelti

Kullanımdan önce gözle incelenir. Sadece berrak ve partikül içermeyen çözeltiler kullanılmalıdır.

Bu tıbbi ürün tek kullanımlıktır. Kullanılmayan konsantre çözelti atılmalıdır. Kullanımdan önce gözle incelenir. Sadece berrak ve partikül içermeyen solüsyonlar kullanılmalıdır.

#### İntravenöz infüzyon için seyreltme

Flakon(lar)daki konsantre solüsyondan gereken miktar çekilip 0.2 mg/ml – 2 mg/ml arasında bir PLOXAL-S konsantrasyonuna ulaşmak üzere 250 ml ila 500 ml %5'lik (50 mg/ml) dekstroz çözeltisiyle seyreltilir. PLOXAL-S'in fiziko-kimyasal stabilitesinin kanıtlandığı konsantrasyon aralığı 0.2 mg/ml ila 2.0 mg/ml'dir.

İV infüzyonla uygulanır.

% 5'lik (50 mg/ml) dekstroz çözeltisiyle seyreltilmesi sonrasında, kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesinin +2°C - +8°C'de 48 saat, +25°C'de 24 saat devam ettiği gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, infüzyon çözeltisinin hemen kullanılması gerekir.

Hemen kullanılmadığında kullanım öncesi saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltmenin kontrol edilmiş ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadığı hallerde normal olarak 2°C-8°C'de 24 saatten fazla saklanmamalıdır.

Kullanımdan önce gözle incelenir. Sadece berrak ve partikül içermeyen çözeltiler kullanılmalıdır.



Bu tıbbi ürün tek kullanımlıktır. Kullanılmayan infüzyon çözeltisi atılmalıdır. (Bkz. aşağıdaki “Atıklar” bölümü). PLOXAL-S infüzyon çözeltisinin PVC bazlı uygulama seti ile geçimliliği test edilmiştir.

Bu tıbbi ürün tek kullanımlıktır. Kullanılmayan infüzyon çözeltisi atılmalıdır (Bkz. aşağıdaki “Atıklar” bölümü).  
Seyreltme için ASLA sodyum klorür çözeltisi veya klorür içeren çözeltiler kullanılmaz.

PLOXAL-S infüzyon çözeltisinin geçimliliği, PVC-bazlı örnek uygulama setleriyle test edilmiştir.

#### İnfüzyon

PLOXAL-S uygulaması prehidrasyon gerektirmez.

0.2 mg/ml’den düşük olmayan bir konsantrasyon elde etmek üzere 250 ml ila 500 ml %5’lik (50 mg/ml) dekstroz çözeltisiyle seyreltilen PLOXAL-S ya bir periferik ven ya da merkezi venöz kateterden 2 ila 6 saat boyunca infüzyon yoluyla verilmelidir. PLOXAL-S 5-fluorourasille (5-FU) birlikte uygulandığında, PLOXAL-S infüzyonu 5-fluorourasil (5-FU) verilmeden önce uygulanmalıdır.

#### Atıklar

Ürünün atıklarının yanı sıra seyreltilmesi ve uygulanmasında kullanılan tüm malzemeler, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”nin tehlikeli atıkların ortadan kaldırılmasıyla ilgili gereklerine göre, sitostatik ajanlar için uygulanan standart hastane prosedürlerine uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.  
Bağlarbaşı, Gazi Cad. No : 64-66  
Üsküdar / İSTANBUL  
Tel. : 0216 492 57 08  
Faks. : 0216 334 78 88

#### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

223/70

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 25.02.2010

Ruhsat yenileme tarihi: -

#### **10. KÜB’ün YENİLENME TARİHİ**

-