

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OXEROL<sup>®</sup> 100 mg/20 ml iv infüzyon için liyofilize toz içeren flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Oksaliplatin 100.00 mg

Seyreltmeden önce hazırlanan çözeltinin her ml'si 5 mg oksaliplatin içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon çözeltisi için liyofilize toz.

Beyaz renkte toz kütlesi.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

OXEROL<sup>®</sup>, 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 ilerlemiş kolorektal kanserin tedavisi.

Yalnızca erişkinlerde kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi :

OXEROL<sup>®</sup> yalnızca onkoloji bölümlerinde kullanılmalı ve onkoloji uzmanının gözetiminde uygulanmalıdır.

Adjuvan tedavide önerilen OXEROL<sup>®</sup> dozu, 12 kür boyunca (6 ay) iki haftada bir intravenöz olarak tekrarlanan 85 mg/m<sup>2</sup>'dir.

Metastatik kolorektal kanserin tedavisinde önerilen OXEROL<sup>®</sup> dozu, iki haftada bir intravenöz olarak tekrarlanan 85 mg/m<sup>2</sup>'dir.

Verilen doz tolerabiliteye göre ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

OXEROL<sup>®</sup> 250 ila 500 ml %5'lik dekstroz çözeltisi içinde, 2 ila 6 saatlik bir intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır (Rekonstitüsyon ve seyreltme için bkz.Bölüm 6.6).

OXEROL<sup>®</sup>, daha çok 5-fluorourasilin sürekli infüzyonuyla beraber kullanılmıştır. İki haftalık tedavi planı için, bolus ve sürekli infüzyonu kombine eden 5-fluorourasil tedavi programları kullanılmıştır.

**Uygulama şekli:**

**OXEROL® her zaman fluoropirimidinlerden (örneğin 5-fluorourasil) önce uygulanmalıdır.**

OXEROL 100 mg çözündürülmeli ve kullanımdan önce seyreltilmelidir. Liyofilize ürünü çözmek ve sonra da seyreltmek için sadece önerilen seyrelticiler kullanılmalıdır. Bölüm 6.6'da yer alan, çözündürerek çözeltinin hazırlanması ve infüzyondan önce seyreltme bölümlerinde anlatıldığı şekilde hazırlanan OXEROL® çözeltisi, yine bölüm 6.6 'daki "İnfüzyon" bölümünde anlatıldığı şekilde intravenöz infüzyonla uygulanır.

OXEROL® uygulaması hiperhidrasyon gerektirmez.

Deksametazonla birlikte olsun veya olmasın 5-HT3 blokerleri gibi antiemetiklerle premedikasyon önerilmektedir.

Damar dışına çıktığı takdirde, uygulamaya hemen son verilmelidir.

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

OXEROL®, ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir (bkz.Bölüm 4.3). Böbrek fonksiyonları orta derecede bozuk olan hastalarda tedavi önerilen normal dozlarda başlayabilir (bkz. Bölüm 4.4). Hafif böbrek disfonksiyonu olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

**Karaciğer yetmezliği:**

OXEROL®, ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler olan hasta alt grubunda, OXEROL® 'ün akut toksisitelerinde artış gözlenmemiştir. Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler olan hastalarda klinik seyir boyunca hiçbir özgün doz ayarlaması yapılmamıştır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Yalnızca erişkinlerde kullanılır. Çocuklarda kullanımı bulunmamaktadır.

**Geriatrik popülasyon:**

OXEROL® 65 yaşın üzerindeki hastalarda tek ilaç olarak ya da 5-fluorourasil ile kombinasyon halinde kullanıldığında şiddetli toksisitelerde hiçbir artış gözlenmemiştir. Dolayısıyla, yaşlılarda hiçbir özgün doz ayarlamasına gerek yoktur.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

OXEROL® aşağıdaki hastalarda kontrendikedir;

- Oksaliplatine karşı bilinen aşırı duyarlılık öyküsü olanlarda,
- Emziren annelerde,
- İlk küre başlanmadan 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 başlanmadan önce, fonksiyon bozukluğu ile birlikte periferik duysal nöropatisi olan hastalarda,

- İleri düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi <30 ml/dk).

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

OXEROL® yalnızca, uzmanlaşmış onkoloji bölümlerinde kullanılmalı ve yetkili bir onkoloğun gözetimi altında uygulanmalıdır.

Gebe kadınlardaki kullanımı için bkz. Bölüm 4.6

Orta düzeyde böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki toleransına ilişkin bilginin sınırlı olması nedeniyle, 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 edilmelidir. OXEROL®'e karşı anafilaksi benzeri bir reaksiyon gelişmesi durumunda, infüzyon derhal durdurulmalı ve uygun semptomatik tedaviye başlanmalıdır. OXEROL® uygulamasının yeniden başlatılması kontrendikedir.

OXEROL®'ün damar dışına çıkması durumunda, infüzyon derhal durdurulmalı ve olağan lokal semptomatik tedaviye başlanmalıdır.

Özellikle özgün nörolojik toksisite gösteren diğer ilaçlarla eş zamanlı olarak uygulandığında, OXEROL®'ün nörolojik toksisitesi dikkatle takip edilmelidir. Nörolojik muayene her bir uygulamadan önce ve sonra da periyodik olarak yapılmalıdır.

2 saatlik infüzyon sırasında ya da infüzyonu izleyen saatlerde akut laringofaringeal disestezi gelişen hastalarda (bkz. Bölüm 4.8) bir sonraki OXEROL® infüzyonu 6 saat boyunca uygulanmalıdır.

Eğer nörolojik semptomlar (parestezi, duyu yitimi) ortaya çıkarsa, bu semptomların süre ve şiddetine bağlı olarak şu OXEROL® doz ayarlamasının yapılması önerilir:

- Eğer semptomlar yedi günden uzun sürerse ve ağrılıysa, bir sonraki OXEROL® dozu, metastaz tedavisinde 85mg/m<sup>2</sup>'den 65 mg/m<sup>2</sup>'ye, adjuvan tedavide ise 85mg/m<sup>2</sup>'den 75 mg/m<sup>2</sup>'ye düşürülmelidir.
- Parestezi, fonksiyon bozukluğu olmaksızın bir sonraki küre kadar devam ederse, bir sonraki OXEROL® dozu, metastaz tedavisinde 85mg/m<sup>2</sup>'den 65 mg/m<sup>2</sup>'ye, adjuvan tedavide ise 85mg/m<sup>2</sup>'den 75 mg/m<sup>2</sup>'ye düşürülmelidir.
- Parastezi fonksiyon bozukluğu ile birlikte bir sonraki küre kadar devam ederse, OXEROL® kesilmelidir.

- OXEROL® tedavisinin kesilmesinin ardından bu semptomlar düzelirse, tedavinin yeniden başlatılması düşünülebilir.

Hastalara, tedavinin sonlanmasından sonra periferik duyuşal nöropatinin kalıcı semptomlarının görölme olasılığı olabileceğine dair bilgi verilmelidir. Adjuvan tedavide, lokalize orta şiddette pareteziler ya da fonksiyonel aktiviteleri engelleyebilen pareteziler tedavinin kesilmesini takiben 3 yıl sonrasına kadar sürebilir.

Bulantı ve kusma olarak ortaya çıkan gastrointestinal toksisite, profilaktik ve/veya terapötik antiemetik tedaviyi gerekli kılar (bkz. Bölüm 4.8).

Özellikle OXEROL® 5-fluorourasil kombinasyon halinde kullanılırken, şiddetli diyare/kusma nedeniyle dehidratasyon, paralitık ileus, intestinal obstrüksiyon, hipokalemi, metabolik asidoz ve böbrek fonksiyon bozukluğu görülebilir. Tek bir pankreatit vakası bildirilmiştir.

Eğer hematolojik toksisite ortaya çıkarsa (nötrofiller  $<1.5 \times 10^9/L$  veya trombositler  $<50 \times 10^9/L$ ), sonraki kürün uygulanması, hematolojik değerler kabul edilebilecek düzeylere ulaşana kadar ertelenmelidir. Tedaviye başlanmadan ve sonraki herbir kürden önce lökositlerle birlikte tam kan sayımı yapılmalıdır.

Hastalara OXEROL® ve 5-fluorourasil uygulamasından sonra diyare/kusma, mukozit/stomatit ve nötropeni riski konusunda yeterli bilgi verilmelidir; böylelikle uygun bir yaklaşım geliştirilmesi için tedavilerini yürütmekte olan hekimle acilen bağlantı kurabilirler.

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

OXEROL® 5-fluorourasil ile kombine edildiğinden (folinik asit ile ya da folinik asitsiz), 5-fluorourasil ile ilgili toksisiteler için olağan doz ayarlamaları burada da geçerlidir.

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 OXEROL® 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 söz konusu olduğunda, başka pulmoner incelemeler bir intertisiyel akciğer hastalığı bulunmadığını ortaya koyana kadar OXEROL® tedavisine ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Klinik öncesi çalışmalarda OXEROL®'ün genotoksik etkileri görölmüştür. Bu yüzden OXEROL® ile tedavi edilen erkek hastalara tedavi süresince ve sonraki

altı ay boyunca çocuk sahibi olmamaları önerilir. Ayrıca erkek hastalara OXEROL® tedavisi öncesinde, tedavi fertilitiyi olumsuz etkileyebileceği için spermilerin korunmasına yönelik tavsiyede bulunulmalıdır.

Kadınlar OXEROL® tedavisi boyunca gebe kalmamalı ve etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmalıdırlar ( bkz. Bölüm 4.6).

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

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

*In-vitro*, plazma proteinlerine OXEROL® bağlanmasında, aşağıdaki bileşiklerle hiçbir önemli değişiklik gözlenmemiştir: Eritromisin, salisilatlar, granisetron, paklitaksel ve sodyum valproat.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

OXEROL sadece erişkinler içindir. Çocuklarda kullanımı bulunmamaktadır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel Tavsiye**

Gebelik Kategorisi: D

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

OXEROL'ün gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadın hastaların tedavi süresi boyunca etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

OXEROL®'ün oral yolla alınan kontrasptiflerle bilinen bir etkileşimi bulunmamaktadır.

#### **Gebelik dönemi**

Bugüne kadar gebe kadınlarda OXEROL® kullanımının emniyetine ilişkin mevcut bilgi bulunmamaktadır.

Klinik öncesi bulgulara dayanarak, OXEROL®'ün önerilen terapötik dozlarda insan fetüsü üzerinde öldürücü ve/veya teratojenik etki gösterme olasılığı vardır, dolayısıyla hamilelik süresince kullanılması önerilmemektedir; ancak fetüse yönelik risk bakımından hastanın uygun bir şekilde değerlendirilmesi ve rızası ile kullanılması düşünülmelidir.

#### **Laktasyon dönemi**

Anne sütüne geçiş araştırılmamıştır. OXEROL® tedavisi sırasında emzirme kontrendikedir.

#### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Üreme yeteneği üzerindeki etkisine ait güvenlik bilgisi yoktur.

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

Araç ve makine kullanımı üzerine etkisinin araştırıldığı klinik çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte OXEROL<sup>®</sup> tedavisi, yürüyüş ve dengeyi etkileyen baş dönmesi, bulantı ve kusma ve diğer bazı nörolojik semptomlara neden olabileceği için, araç ve makine kullanma üzerine hafif ya da orta derecede etkisi olabilir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

OXEROL<sup>®</sup> 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 periferik duyuşal nöropati) olaylardır. Genel olarak, bu advers olaylar OXEROL<sup>®</sup> ve 5-FU/FA kombinasyonu ile, tek başına 5-FU/FA ile görülenden daha yaygın ve şiddetlidir.

Aşağıdaki sıklığa ilişkin bilgiler metastatik ve adjuvan tedaviyi ele alan (OXEROL<sup>®</sup> + 5-FU/FA tedavi kollarında sırasıyla, 416 ve 1108 hasta içeren) klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimden elde edilmiştir.

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki şekilde 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  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Burun kanaması (epistaksis)	Hemoraji, hematüri, derin tromboemboli, pulmoner embolizm, rektal hemoraji		
Bağışıklık sistemi bozuklukları	Enfeksiyon			
Metabolizma ve beslenme bozuklukları		Dehidratasyon	Metabolik asidoz	
Psikiyatrik bozukluklar		Depresyon, uykusuzluk	Sinirlilik	
Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyuşal nöropati, duyuşal bozukluk, baş ağrısı	Yüz kızarıklığı, baş dönmesi, motor nörit, menenjizm		Dizartri

MedDRA sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Göz bozuklukları		Konjunktivit, görme anormalliği		Görme keskinliğinde kısa süreli azalma
Kulak ve iç kulak Bozuklukları			Ototoksisite	Sağırılık
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal bozuklukları	Dispne, öksürük	Rinit, üst solunum yolu enfeksiyonu		İnterstisyel akciğer hastalığı, pulmoner fibroz
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı, diyare, kusma, mukozit, karın ağrısı, konstipasyon, anoreksi	Dispepsi, gastroözofajiyal reflü, hıçkırık	İleus, barsak tıkanması	Kolit ( <i>Clostridium difficile</i> diyaresi dahil)
Deri ve deri altı doku bozuklukları	Deri bozukluğu, alopesi	Deride pul pul dökülme (el ve ayak sendromu), eritematöz döküntü, döküntü, terlemede artış, tırnak bozukluğu		
Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik bozuklukları	Bel ağrısı	Artralji, iskelet ağrısı		
Böbrek ve idrar bozuklukları		Disüri, idrara çıkma sıklığında artış		
Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Yorgunluk, ateş++, alerji/alerjik reaksiyon, asteni, ağrı enjeksiyon yeri reaksiyonu+++ , kilo artışı (adjuvan tedavilerde), tat bozuklukları	Göğüs ağrısı, kilo azalması (metastatik tedavide)		İmmünoalerjik trombositopeni, hemolitik anemi
Laboratuvar anormallikleri	Hematolojik: Anemi, nötropeni, trombositopeni, lökopeni, lenfopeni Kimyasal: Alkalen fosfataz yükselmesi, bilirübin yükselmesi, kan glikozunda anormallikler, LDH yükselmesi, hipokalemi, hepatik enzimlerde (SGPT/ALT, SGOT/AST) yükselme, natremi anormallikleri	Hematolojik: Febril nötropeni/nötropenik sepsis (örn. 3-4. derece nötropeni gösterilmiş enfeksiyonlar Kimyasal: Kan kreatinin artışı		

+Yaygın allerjik reaksiyonlar: Kaşıntı, döküntü, konjunktivit, rinit gibi.  
Yaygın anaflaktik reaksiyonlar: Bronkospazm, anjiyoödem, hipotansiyon, anaflaktik şok gibi.

++Çok yaygın: Enfeksiyon veya immunolojik mekanizmadan kaynaklanan ateş, tremor.

+++ lokal ağrı, kızarıklık, şişme, tromboz gibi enjeksiyon yeri reaksiyonları bildirilmiştir. Damar dışına çıkmada, özellikle OXEROL® periferik bir venden infüzyon halinde verildiğinde, ciddi olabilen ve nekroz da dahil olmak üzere komplikasyonlara yol açabilecek lokal ağrı ve inflamasyonla sonuçlanabilir.

Hemotolojik toksisite

Hastaya ve dereceye göre % yan etki görülme sıklığı

İki haftada bir 85 mg/m <sup>2</sup> OXEROL® ve 5-FU/FA	Metastatik Tedavi			Adjuvan Tedavi		
	Bütün dereceler	3. Derece	4.Derece	Bütün dereceler	3.Derece	4.Derece
Anemi	82.2	3	<1	75.6	0.7	0.1
Nötropeni	71.4	28	14	78.9	28.8	12.3
Trombositopeni	71.6	4	<1	77.4	1.5	0.2
Febril nötropeni	5.0	3.6	1.4	0.7	0.7	0.0
Nötropenik sepsis	1.1	0.7	0.4	1.1	0.6	0.4



## Sindirim ile ilgili toksisite

Hastaya ve dereceye göre % yan etki görülme sıklığı

İki haftada bir 85 mg/m <sup>2</sup> OXEROL <sup>®</sup> ve 5-FU/FA	Metastatik Tedavi			Adjuvan Tedavi		
	Bütün dereceler	3.Derece	4.Derece	Bütün dereceler	3.Derece	4.Derece
Bulantı	69.9	8	<1	73.7	4.8	0.3
Diyare	60.8	9	2	56.3	8.3	2.5
Kusma	49.0	6	1	47.2	5.3	0.5
Mukozit/Stomatit	39.9	4	<1	42.1	2.8	0.1

Güçlü bir anti-emetik ilaç ile profilaksi ve/veya tedavi endikedir.

Özellikle OXEROL<sup>®</sup> 5-fluorourasille kombinasyon halinde kullanılırken şiddetli diyare/kusma nedeniyle dehidratasyon, parolitik ileus, intestinal obstrüksiyon, hipokalemi, metabolik asidoz ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk görülebilir (bkz. Uyarılar/Önlemler).

### Sinir Sistemi ile ilgili toksisite

OXEROL<sup>®</sup> 'ün doz sınırlayıcı toksisitesi nörolojiktir. Bu yaygınlıkla soğuşun tetiklediği krampı ve krampsız olarak ekstremitelerin disestezi ve/veya parestezisi ile karakterize duyuşal periferik bir nöropatidir. Bu semptomlar tedavi edilen hastalarda %95'e varan oranlarda görülmektedir. Bu semptomların süresi, genellikle tedavi kürleri arasında gerilemekle birlikte, tedavi kürlerinin sayısı arttıkça artmaktadır.

Ağrı ve/veya bir fonksiyonel bozukluğun başlangıcı, semptomların süresine bağılı olarak doz ayarlamasını ya da hatta tedavinin kesilmesini gerektirebilir (bkz. Uyarılar /Önlemler).

İnce hareketleri yapmakta güçlük biçiminde görülen bu fonksiyonel bozukluk, duyuşal bozukluğun bir sonucu olabilir. Kalıcı semptomların görülme riski 850 mg/m<sup>2</sup>'lik (10 kür) bir kümülatif doz için yaklaşık %10 ve 1020 mg/m<sup>2</sup>'lik bir kümülatif doz (12 kür) içinse %20'dir. Vakaların çoğunda nörolojik bulgular ve semptomlar, tedavi kesildiğinde düzelir ya da tamamen iyileşir. Kolon kanserinin adjuvan tedavisinde, tedaviye son verildikten 6 ay sonra, hastaların %87'sinde ya hiç semptom görülmemiş ya da hafif düzeyde semptomlara rastlanmıştır. 3 yıla varan bir izlemden sonra, hastaların %3'ünde ya orta şiddette inatçı lokalize paresteziler (%2.3) ya da fonksiyonel aktivitelere engel olabilen paresteziler (%0.5) görülmüştür.

Akut nörosensoryel belirtiler bildirilmiştir. Bu etkiler uygulamadan sonraki birkaç saat içinde başlar ve çoğu zaman soğğun etkisi ile oluşur. Geçici parestezi, disestezi ve hipoestezi ya da bir akut faringolaringeal duyu yitimi sendromu olarak ortaya çıkabilirler. İnsidansının %1 ile %2 arasında olduğu tahmin edilen akut faringolaringeal disestezi sendromu solunum güçlüğü (siyanoz ya da hipoksi yok) ya da laringospazm ya da bronkospazmın (stridor ya da wheezing yok) nesnel bulguları olmaksızın, öznel disfaji ve dispne semptomlarıyla karakterizedir. Çene spazmı, dilde duyu bozukluğu, disartri ve göğüste basınç hissi de gözlenmiştir. Böyle durumlarda, antihistaminikler ve bronkodilatörler uygulanmakla birlikte, herhangi bir tedavi uygulanmasa bile semptomlar hızla ortadan kalkabilir. İnfüzyon süresinin uzatılması bu sendromun insidansının azalmasına yardımcı olur (bkz. Bölüm 4.4).

OXEROL® tedavisi sırasında disartri, derin tendon refleksi kaybı ve “*Lhermitte* belirtisi” gibi diğer nörolojik semptomlar bildirilmiştir. İzole optik nörit vakaları bildirilmiştir.

#### Alerjik Reaksiyonlar

Hastaya ve dereceye göre % yan etki görülme sıklığı

İki haftada bir 85 mg/m <sup>2</sup> OXEROL® ve 5-FU/FA	Metastatik Tedavi			Adjuvan Tedavi		
	Bütün dereceler	3.Derece	4.Derece	Bütün dereceler	3.Derece	4.Derece
Allerjik reaksiyonlar	9.1	1	<1	10.3	2.3	0.6

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı vakalarında, advers olayların şiddetlenmesi beklenebilir.

##### Tedavi:

OXEROL®’ün bilinen bir antidotu yoktur. Hematolojik parametrelerin takibine başlanmalı ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sitostatik ajanlar

(Antineoplastik ve immunomodülatör madde platin bileşiği)

ATC kodu: L01XA03

OXEROL®, platin atomunun 1,2-diaminosikloheksan (“DACH”) ve bir oksalat grubu ile kompleks oluşturduğu, platin esaslı yeni bir bileşik sınıfına dahil olan antineoplastik bir ilaçtır.

OXEROL® tek bir enantiomerdir, cis-[oksalato (trans-1-1,2-DACH)platin]

OXEROL®, insan kolorektal kanser modellerini de içeren çeşitli tümör modeli sistemlerinde geniş spektrumlu bir *in-vitro*, sitotoksikite ve *in-vivo* antitümör etkinlik göstermektedir. OXEROL® aynı zamanda sisplatine dirençli çeşitli modellerde de *in-vitro* ve *in-vivo* etkinlik gösterir.

5-fluorourasil ile kombinasyon halinde, hem *in-vitro*, hem de *in-vivo* olarak sinerjistik sitotoksik bir etki gözlenmiştir.

OXEROL®'ün etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da, bu konuda yapılan çalışmalar, OXEROL®'ün biyotransformasyon sonucu ortaya çıkan sulu türevlerinin DNA zincirlerinin hem arasında hem de içinde çapraz bağlar oluşturarak DNA ile etkileştiği ve bu şekilde DNA sentezini bozarak sitotoksik ve antitümör etkilere yol açtığını göstermiştir.

Metastatik kolorektal kanserli hastalarda, 5-fluorourasil/folinik asitle (5-FU/FA) kombinasyon halinde OXEROL®'ün (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 hastaya tek başına 5-FU/FA (LV5FU2, N=210) ya da OXEROL® 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 (LV5FU2, N=275), ya tek ilaç olarak OXEROL®'e (N=275) ya da OXEROL® ve 5-FU/FA kombinasyonuna (FOLFOX4, N=271) rastgele dağıtılmıştır.
- Son olarak, kontrolü olmayan faz II EFC2964 çalışması tek başına 5-FU/FA'ya yanıt vermeyen, OXEROL® ve 5-FU/FA kombinasyonu (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) OXEROL® kombinasyonu ile 5-FU/FA arasındaki farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

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

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

\*UD: Uygulanabilir değildir.

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

<b>Medyan İSK/İKS, ay (%95 GA) Bağımsız radyolojik değerlendirme İTT analizi</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>Tek ilaç olarak OXEROL®</b>
<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 GA) ITT analiz	LV5FU2	FOLFOX4	Tek ilaç olarak OXEROL®
Birinci basamak tedavi EFC2962	14.7 (13.0-18.2)	16.2 (14.7-18.2)	UD*
	Log-rank P değeri=0.12		
Daha önceden tedavi görmüş hastalar EFC4584 (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		
Daha önceden tedavi görmüş hastalar 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 oranla OXEROL® ve 5-FU/FA ile tedavi edilenlerin büyük bir oranının hastalıkla ilgili semptomlarında anlamlı bir düzelleme 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, OXEROL® 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 III/DUKE's C) kolon kanserinin primer tümörünü total rezeksiyonundan sonra, ya tek başına

5-FU/FA [LV5FU2, N=1123 (B2/C=448/675)] ya da OXEROL® ve 5-FU/FA kombinasyonu [FOLFOX4, N=1123 (B2/C=451/672)] rastgele dağıtılmıştır.

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

Tedavi Kolu	LV5FU2	FOLFOX4
3 yıllık hastalıksız sağ kalım yüzdesi (%95 GA)	73.3 (70.6-75.9)	78.7 (76.2-81.1)
Hazard oranı (%95 GA)	0.76 (0.64-0.89)	
Katmanlı log rank testi	P=0.0008	

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

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

### EFC 3313 hastalığın evresine göre 3 yıllık hastalıksız sağ kalım (ITT analizi)\*

Hastanın evresi	Evre II (DUKE's B2)		Evre III (DUKE's C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
3 yıllık hastalıksız sağ kalım Yüzdesi (%95 GA)	84.3 (80,9– 87,7)	87.4 (84,7 – 90,5)	65.8 (62,2 - 69,5)	72,8 (69,4 - 76,2)
Hazard oranı (%95 GA)	0.79 (0.57 – 1.09)		0.75 (0.62 – 0.90)	
Long rank testi	P=0.151		P=0.002	

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

#### Genel Sağ Kalım (ITT analizi)

MOSAIC araştırmasının birincil sonlanım noktası olan 3 yıllık hastalıksız 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 (hazard oranı=0.90).

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

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Etkin bileşiklerin ayrı ayrı farmakokinetiği belirlenmemiştir. 1 ile 5 kürlük bir tedavide, 3 haftada bir 130 mg/m<sup>2</sup> OXEROL<sup>®</sup>'ün 2 saatlik bir infüzyonunu takiben, bağlanmamış aktif ve inaktif tüm platin türlerinin bir karışımını temsil eden, ultrafiltrattaki platin farmakokinetiğine bakıldığında  $K_{maks}=1.21 \mu\text{g/ml}$ ,  $EAA_{0-48}=4.19 \mu\text{g.s/ml}$  ve  $EAA=4.68 \mu\text{g.s/ml}$ . Yarılanma ömürleri sırasıyla,  $t_{1/2\alpha}=0.28$  saat,  $t_{1/2\beta}=16.3$  saat ve  $t_{1/2\gamma}=273$  saat değerleri elde edilmiştir. Yine bu tedavide dağılım hacmi ( $V_{ss}$ ) 582 litre, klerens ise 10.1 lt/saat olarak bulunmuştur.

1 ila 3 kürlük bir tedavide 2 haftada bir 85 mg/m<sup>2</sup> OXEROL<sup>®</sup>'ün 2 saatlik bir infüzyonunu takiben bu değerler şöyle olmuştur:  $K_{maks}=0.814 \mu\text{g/ml}$ ,  $EAA_{0-48}=4.19 \mu\text{g.s/ml}$  ve  $EAA=4.68 \mu\text{g.s/ml}$ . Yarılanma ömürleri sırasıyla,  $t_{1/2\alpha}=0.43$  saat,  $t_{1/2\beta}=16.8$  saat ve  $t_{1/2\gamma}=391$  s'tir. Dağılım hacmiyse ( $V_{ss}$ ) 440 litre, klerens 17.4 lt/s'tir.

Ortalama  $EAA_{0-48}$  ve  $K_{maks}$  değerleri 3.kürde (85 mg/m<sup>2</sup>) ya da 5. kürde (130 mg/m<sup>2</sup>) belirlenmiştir.

Ortalama  $EAA$ ,  $V_{ss}$ ,  $K_l$  ve  $K_{IRO-48}$  değerleri 1.kürde belirlenmiştir.

$K_{son}$ ,  $K_{maks}$ ,  $EAA$ ,  $EAA_{0-48}$ ,  $V_{ss}$  ve  $K_l$  değerleri kompartmanlı olmayan analiz kullanılarak belirlenmiştir.

$t_{1/2\alpha}$ ,  $t_{1/2\beta}$  ve  $t_{1/2\gamma}$  (1.-3. kürler bileşik olmak üzere) kompartmanlı analiz kullanılarak belirlenmiştir.

### Emilim:

Uygulama yeri açısından (intravenöz) ilaç direkt kana karışır.

### Dağılım:

2 saatlik bir infüzyonun sonunda, uygulanan platinin %15'i sistemik dolaşımda bulunur ve geri kalan %85'i hızla 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> veya üç haftada bir 130 mg/m<sup>2</sup>'lik uygulamayı takiben plazma ultrafiltratında hiç bir birikim gözlenmemiş ve bu matrisde kararlı duruma birinci kürde ulaşılmıştır. Bireyler-arası ve birey-içi değişkenlik genellikle düşüktür.

### Biyotransformasyon:

*In-vitro* biyotransformasyonun enzimatik olmayan yıkım sonucu olduğu kabul edilmektedir ve sitokrom P450'nin aracılık ettiği diaminosikloheksan (DACH) halkası metabolizmasına dair hiçbir bulgu yoktur.

OXEROL<sup>®</sup> hastalarda geniş çaplı bir biyotransformasyona uğrar ve 2 saatlik bir infüzyonun sonunda plazma ultrafiltratında değişmemiş ilaç tespit edilemez. Monokloro-, dikloro- ve diaqua-DACH platin türlerini içeren birçok sitotoksik



biyotransformasyon ürünü, infüzyon sonrasında çeşitli inaktif konjugatlarla birlikte sistemik dolaşımında teşhis edilmiştir.

#### Eliminasyon:

Platin, ağırlıklı olarak idrarla atılır; klerensi esas olarak uygulamadan sonraki 48 saat içinde olur. 5.günde, toplam dozun yaklaşık %54'ü idrarda %3'ten azı feçesde saptanmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Terapötik doz aralığında, OXEROL<sup>®</sup> dozu ve plazma platin EAA<sub>024</sub> değerleri arasında doğrusal bir ilişki vardır.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği hastalarındaki dağılım hacminde 330±40.9'dan 241±36.1 l'ye istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşle birlikte, klerensde de 17.6±2.18 l/s'den 9.95±1.91 l/s'e anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Ağır böbrek yetmezliğinin platin klerensi üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Farelerde, sıçanlarda, köpeklerde ve/veya maymunlarda yapılan tek doz ve çoklu doz prelinik çalışmalarda hedef organlar; kemik iliği, gastrointestinal sistem, böbrek, testisler, sinir sistemi ve kalp olarak belirlendi.

Kalp üzerinde meydana gelen etkiler haricinde, hayvanlarda hedef organlarda görülen toksisite bulguları, diğer platin içeren ilaçların ve insanlarda kanser tedavisinde kullanılan DNA'da hasar yapıcı sitotoksik ilaçların neden oldukları toksisite bulguları ile uyumluluk gösterir.

Kalp üzerine etki, ölümcül ventriküler fibrilasyonlarla birlikte görülen elektrofizyolojik rahatsızlıklar sadece köpeklerde gözlemlendi.

Kardiyotoksitenin köpeklere özgü olarak düşünülmesinin nedeni, bu etkinin sadece köpeklerde ortaya çıkması ve köpeklerde ölümcül kardiyotoksisiteye yol açan dozların (150 mg/m<sup>2</sup>) insanlar tarafından iyi tolere edilmesinin göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Sıçan duysal nöronları kullanılarak yapılan prelinik çalışmalar, akut duysal nöron semptomlarının OXEROL<sup>®</sup> ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu etki Na<sup>+</sup> kanalları voltaj kapıları arasındaki etkileşim ile ilgilidir.

OXEROL<sup>®</sup> memelilerde yapılan testlerde mutajenik ve klastojenik bulunmuştur.

Sıçanlarda yapılan testlerde embriyo-föetal toksisite meydana gelmiştir.

OXEROL<sup>®</sup> ile karsinojenisite üzerine çalışma bulunmamasına rağmen, karsinojenik olduğu düşünülmektedir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

### 6.2. Geçimsizlikler

Alkali ilaçlar ya da çözeltiler (özellikle, 5-fluorourasil, bazik çözeltiler, trometamol ve trometamolü yardımcı madde olarak içeren folinik asit ürünleri) ile birlikte kullanılmamalıdır.

İnfüzyon için %0.9'luk sodyum klorür çözeltisiyle rekonstitüe edilmemeli ve seyreltilmemelidir.

Aynı infüzyon torbasında ya da infüzyon setinde diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır (Folinik asitle eş zamanlı uygulamayla ilgili talimatlar için 6.8. Kullanma Talimatı bölümüne bakınız).

Alüminyum içeren enjeksiyon malzemesi kullanılmamalıdır.

### 6.3. Raf ömrü

24 aydır.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

Liyofilize flakon 25<sup>0</sup>C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Rekonstitüe çözelti, hemen seyreltilmelidir.

İnfüzyon preparatı, 24 saati aşmamak şartıyla 2<sup>0</sup>C – 8<sup>0</sup>C'de saklanabilir.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Birincil ambalaj :

Polipropilen kaplı bir alüminyum kapak ve brombutil lastik tıpalı tip I renksiz cam flakon

Dış ambalaj:

Kağıt-karton kutu ve ambalaj eki

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

Diğer potansiyel olarak toksik bileşiklerle olduğu gibi, OXEROL<sup>®</sup> çözeltilerinin hazırlanması ve uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır.

Hazırlama Talimatları

Bu sitotoksik ilacın hemşire ya da tıbbi personel tarafından hazırlanması, bu işlemi yapanın ve bulunduğu ortamın korunmasını garanti altına almak amacıyla her türlü tedbirin alınmasını gerektirir.

Sitotoksik ilaçların enjektabl çözeltilerinin hazırlanması, kullanılan ilaçlar hakkında bilgi sahibi olan eğitilmiş uzman personel tarafından, 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.

Vücut salgıları ve kusmuk ile temasta dikkatli olunmalıdır.

Gebe kadınlar sitotoksik ilaçlarla uğraşmaktan kaçınmak konusunda uyarılmalıdırlar.

Her hangi bir kırık flakon için de aynı tedbirler uygulanmalı ve kontamine atık sayılmalıdır. Kontamine atıklar uygun biçimde etiketlenmiş eğilip bükülmeyen kaplarda yakılmalıdır. Bkz. Aşağıdaki Atıklar bölümü.

Eğer liyofilize toz, rekonstitüe çözelti ya da infüzyon çözeltisi cilde ya da müköz membranlara temas ederse, hemen suyla iyice yıkanmalıdır.

Uygulama İçin Özel Önlemler

- Alüminyum içeren enjeksiyon malzemesi kullanılmamalıdır.
- Seyreltilmeden uygulanmamalıdır.
- %0.9'lük sodyum klorür çözeltisiyle REKONSTITÜE EDİLMEMELİ ya da SEYRELTİLMEMELİDİR.
- Herhangi diğer bir ilaçla aynı infüzyon torbasında karıştırılmamalı ya da aynı infüzyon setinden eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır (özellikle 5-fluorourasil, bazik solüsyonlar, trometamol ya da trometamolü yardımcı madde olarak içeren folinik asit ürünleri).

OXEROL<sup>®</sup>, enjeksiyon yerinin hemen öncesine yerleştirilmiş bir Y-kateter kullanılarak folinik asit infüzyonuyla eş zamanlı uygulanabilir. Bu ilaçlar aynı infüzyon torbasında birleştirilmemelidir. Folinik asit %5'lik dekstroz çözeltisi gibi izotonik infüzyon çözeltileri kullanılarak seyreltilmelidir, ama bunun için hiçbir zaman alkali çözeltiler, sodyum klorür ve klor içeren çözeltiler kullanılmamalıdır.

İnfüzyon seti OXEROL<sup>®</sup> uygulamasından sonra bol suyla yıkanmalıdır.

- SADECE önerilen çözücüler kullanılmalıdır (aşağıya bkz.).
- Çökelti bulgusu olan rekonstitüe çözeltiler kullanılmamalı ve tehlikeli atıkların ortadan kaldırılmasına ilişkin yasal gereklilikler uyarınca imha edilmelidir (aşağıya bkz.).

Rekonstitüsyonla çözeltinin hazırlanması

- Rekonstitüsyonla çözeltiyi hazırlamak için enjeksiyonluk su ya da %5'lik dekstroz çözeltisi kullanılmalıdır.

- 50 mg'lık bir flakon için: 5 mg OXEROL® /ml'lik bir konsantrasyon elde etmek için 10 ml çözücü ilave edilir.
- 100 mg'lık bir flakon için: 5 mg OXEROL® /ml'lik bir konsantrasyon elde etmek için 20 ml çözücü ilave edilir.

Mikrobiyolojik ve kimyasal açıdan, rekonstitüe çözelti hemen %5'lik dekstroz çözeltisiyle seyreltilmelidir (Seyreltme için "İnfüzyondan önce seyreltme" bölümüne bakınız).

Kullanımdan önce gözle incelenir. Sadece berrak ve partikül içermeyen çözeltiler kullanılmalıdır. Ürün tek kullanımlıktır. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

#### İnfüzyondan önce seyreltme

Flakon(lar)daki rekonstitüe çözeltiden gereken miktar çekilip 0.2 mg/ml'den düşük olmayan bir OXEROL® konsantrasyonu elde etmek üzere 250 ml ila 500 ml %5'lik dekstroz çözeltisiyle seyreltilir.

IV infüzyonla uygulanır.

Kimyasal ve fiziksel stabilitesinin 2°C - 8°C'de 24 saat devam ettiği gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, bu infüzyon preparatı hemen kullanılmalıdır.

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. Ürün tek kullanımlıktır, kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

Rekonstitüsyon ve seyreltme için ASLA sodyum klorür çözeltisi kullanılmaz.

#### İnfüzyon

OXEROL® uygulaması öncesinde hastanın prehidrasyonu gerekmez.

Çözeltinin rekonstitüsyonla hazırlanmasını takiben, 0.2 mg/ml'den düşük olmayan bir konsantrasyon elde etmek üzere 250 ml ila 500 ml %5'lik dekstroz çözeltisiyle seyreltilen OXEROL®, ya bir merkezi venöz kateter ya da periferik ven yoluyla 2 ila 6 saat boyunca infüzyon yoluyla verilmelidir. OXEROL® 5-fluorourasille birlikte uygulandığında, OXEROL® infüzyonu 5-fluorourasilden önce uygulanmalıdır.

Damar dışına sızma:

- Enjeksiyon/infüzyon hemen durdurulmalıdır

- İnfüzyon yolunu ya da enjektörü 5 ml tek kullanımlık enjektörle değiştirip damar dışına çıkmış olan ilaç olabildiğince yavaş aspire edilmelidir. Sızma bölgesine basınç uygulanmamalıdır.
- Damar yolu aspirasyon sırasında çıkarılmalıdır
- Düzenli kontroller yapılmalıdır.

#### Geçimsizlikler.

- Alkali ilaçlarla ve solüsyonlarla kullanmayın (özellikle 5-fluorasil, temel solüsyonlar, trometamol ve yardımcı madde olarak trometarol içeren folinik asit ürünleri)
- İnfüzyon solüsyonunu serum fizyolojik ile hazırlamayın, dilüe etmeyin.
- Aynı infüzyon torbasında ya da infüzyon yolunda diğer ilaçları karıştırmayın.
- Alüminyum içeren enjeksiyon malzemesi kullanmayın.

#### Atıklar

Ürünün artıklarının yanı sıra rekonstitüe edilmesi, seyreltilmesi ve uygulanmasında kullanılan tüm malzemeler, tehlikeli atıkların ortadan kaldırılmasıyla ilgili mevcut yasalar uyarınca sitostatik ajanlar için uygulanan standart hastane prosedürlerine uygun olarak imha edilmelidir. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilir.

#### 7. RUHSAT SAHİBİ

Eczacıbaşı-Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.  
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sok. No: 7  
Levent 34394 İstanbul

#### 8. RUHSAT NUMARASI

126/99

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

İlk ruhsat tarihi: 12.03.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

#### 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ