Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/536/pku-express-750-gr-portakal-30x25-gr-sase
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/V06CA

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ ÜRÜNÜN ADI

OXATU 50 mg iv infüzyon için liyofilize toz içeren flakon
Steril, apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her flakon 50 mg okzaliplatin içerir.
Rekonstitüe edilen çözeltinin 1 ml'si 5 mg okzaliplatin içerir.

Yardımcı madde(ler):
Laktoz monohidrat 450.00 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon için liyofilize toz içeren flakon
Şeffaf cam flakonda beyazdan grimsi beyaza doğru liyofilize bir tozdur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

OXATU, 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.

OXATU'nun daha önce adjuvant kemoterapi kullanmamış olan metastatik kolorektal kanserli hastalarda birinci basamakta bevasizumab ile birlikte 5-FU/FA ya da kapesitabinle kombine kullanılması endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:
YALNIZCA ERİŞKİNLERDE KULLANILIR.
OXATU, 0.2 mg/ml- 0.70 mg/ml arasında bir konsantrasyona ulaşmak için, 250 ila 500 ml % 5'lik dekstroz çözeltisi içinde, 2 ile 6 saatlik bir intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır; 0.70 mg/ml, 85 mg/m² OXATU dozunun klinik uygulaması için en yüksek konsantrasyondur.

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

Uygulama sıklığı ve süresi
Adjuvan tedavide önerilen OXATU dozu, 12 kür boyunca (6 ay) iki haftada bir intravenöz olarak tekrarlanan 85 mg/m²'dir.

Metastatik kolorektal kanserin tedavisinde okzaliplatin kullanım dozu, hastalığın ilerlemesi veya kabul edilemez toksisite olana kadar iki haftada bir intravenöz 85 mg/m² ve üç haftada bir intravenöz 100-130 mg/m² olarak uygulanabilir.
Verilen doz tolerabilitye göre ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:
OXATU ya bir merkezi venöz kateter ya da periferik ven yoluyla intravenöz infüzyonla uygulanır.
OXATU uygulaması hiperhidrasyon gerektirmez.
OXATU infüzyonu her zaman 5-fluorourasil (5-FU) infüzyonundan önce uygulanmalıdır.
Damar dışına çıktığı takdirde, uygulamaya hemen son verilmelidir.

OXATU, kullanımdan önce rekonstitüe edilmeli ve seyreltilmelidir. Rekonstitüsyon için sadece %5'lik dekstroz çözeltisi (50 mg/ml) kullanılmalıdır ve daha sonra liyofilize tıbbi ürün seyreltilmelidir. (Bkz. Bölüm 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:
5-FU/FA (FOLFOX4) ile kombine olarak okzaliplatin ile tedavi edilen (en fazla 12 kür boyunca iki haftada bir 2 saatlik intravenöz infüzyon) ve farklı derecelerde böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan gastrointestinal kanserli hastalarda, okzaliplatin, ortalama kreatinin klerensi ile değerlendirilen böbrek fonksiyon bozukluğu üzerinde minimal klinik etki göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.2).

Güvenlilik sonuçları hasta grupları arasında benzer bulunmuştur. Bununla beraber böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaca maruz kalma süresi daha kısa olmuştur. Ortalama maruziyet süresi, hafif, orta ve ağır böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda sırasıyla, 4, 6 ve 3 kürdür. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda ise ortalama maruziyet süresi 9 kürdür. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hasta gruplarında, advers etkiler nedeniyle daha fazla hasta tedaviyi bırakmıştır. Ağır böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, okzaliplatinin başlangıç dozu 65 mg/m²'ye düşürülmüştür.

Böbrek fonksiyonları normal olan veya hafif-orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda, önerilen okzaliplatin dozu 85 mg/m²'dir. Ağır böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, önerilen başlangıç dozu 65 mg/m²'ye düşürülmelidir.

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.
Klinik geliştirme çalışmaları sırasında, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler olan hastalarda hiçbir özgün doz ayarlaması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
OXATU, çocuklarda kullanımına yönelik endikasyonu yoktur. Solid tümörlü pediyatrik popülasyonda tek ajan olarak okzaliplatinin etkinliği gösterilmemiştir (Bkz. Bölüm 5.1). Çocuklarda ve ergenlerde kullanılmamalıdır.
Geriyatrik popülasyon:
OXATU 65 yaşın üzerindeki hastalarda tek başına ya da 5-fluorourasil (5-FU) ile kombinasyon halinde kullanıldığında ağır toksisitelerde artış gözlenmemiştir. Dolayısıyla, yaşlılarda hiçbir özgün doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Okzaliplatine karşı bilinen aşırı duyarlılık öyküsü olanlarda,
- Emzirenler,
- İlk küre başlanmadan önce, nötrofil sayısı $<2x10^9/L$ ve/veya trombosit sayısı $<100x10^9/L$ olan kemik iliği baskılanması görülen hastalar,
- İlk küre başlanmadan önce, fonksiyon bozukluğu ile birlikte periferik duyusal nöropatisi olan hastalarda,

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Okzaliplatin yalnızca, uzmanlaşmış onkoloji bölümlerinde kullanılmalı ve deneyimli bir onkolog gözetiminde uygulanmalıdır.

Ağır düzeyde böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki güvenilirliğine ilişkin bilginin sınırlı olması nedeniyle, uygulama ancak hasta için yarar/risk oranı değerlendirildikten sonra yapılmalıdır. Bu durumda, böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir ve okzaliplatinin tavsiye edilen başlangıç dozu 65 mg/m²'dir (Bkz. bölüm 4.2)

Platin bileşiklerine karşı alerjik reaksiyon öyküsü olan hastalar alerjik semptomlar yönünden takip edilmelidir. Alerjik reaksiyonlar herhangi bir kür esnasında meydana gelebilir. OXATU'ya karşı anafilaksi veya anafilaktoid benzeri bir reaksiyon gelişmesi durumunda, infüzyon derhal durdurulmalı ve uygun semptomatik tedaviye başlanmalıdır. Bu hastalarda OXATU uygulamasının yeniden başlatılması kontrendikedir (Bkz.Bölüm 4.3). Bazen ölümcül de olabilen çapraz alerjik reaksiyonlar bütün platin bileşiklerinde rapor edilmiştir.

OXATU'nun damar dışına çıkması durumunda, infüzyon derhal durdurulmalı ve olağan lokal semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

Okzaliplatinin doz sınırlayıcı toksisitesi nörolojiktir. Bu sıklıkla soğuğun tetiklediği kramplı ve krampsız olarak ekstremitelerin disestezi ve/veya parestezisi ile karakterize duyusal periferik bir nöropatidir (hastaların %85-95'inde). Bu semptomlar, genellikle tedavi kürleri arasında gerilemekle birlikte, kürlerin sayısı arttıkça artmaktadır.

Ağrı ve/veya bir fonksiyonel bozukluğun başlaması ve bunların sürmesi doz ayarlamasını hatta tedavinin kesilmesini gerektirebilir.

İnce hareketleri yapmakta güçlük biçiminde görülen bu fonksiyonel bozukluk, duyusal bozukluğun bir sonucu olabilir. Kalıcı semptomların görülme riski 850 mg/m²'lik (10 kür) bir kümülatif doz için yaklaşık % 10 ve 1020 mg/m²'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 nörosensoriyel belirtiler (Bkz. bölüm 5.3) bildirilmiştir. Bu semptomlar genellikle 2 saatlik okzaliplatin infüzyonunun sonunda veya infüzyonu takip eden birkaç saat içinde gelişir, sonraki birkaç saat veya gün içinde spontan olarak azalır ve sıklıkla sonraki kürlerde tekrar ortaya çıkar. Ortam sıcaklığının düşük olması veya soğuk nesnelerle temas, bu

belirtilerin ortaya çıkmasını hızlandırabilir veya şiddetini artırabilir. Bu belirtiler genellikle, geçici paraestezi, disestezi ve hipoestezi şeklinde kendini gösterir. Hastaların %1-2'sinde bir akut faringolaringeal disestezi sendromu ortaya çıkar ve solunum güçlüğü (siyanoz ya da hipoksi yok), laringospazm ya da bronkospazmın (stridor ya da wheezing yok) nesnel bulguları olmaksızın, öznel disfaji veya dispne/boğulma hissi semptomlarıyla karakterizedir.

Ara sıra gözlenen ve özellikle kraniyal sinir disfonksiyonuyla ilgili pitozis, diplopi, bazen ses teli paralizisi olarak tanımlanan afoni/disfoni/ses kısıklığı, dilde duyu bozukluğu veya bazen afazi olarak tanımlanan dizartri, trigeminal nevralji/yüz ağrısı/göz ağrısı, görme keskinliğinde azalma, görme alanı bozuklukları gibi diğer semptomlar, tek başına veya birlikte ortaya çıkabilir. Bunlara ek olarak, çene spazmı, kas spazmları, istemsiz kas kasılmaları, kas seğirmeleri, koordinasyon anormalliği, yürümede anormallik, ataksi, denge bozuklukları, boğaz veya göğüste sıkışma, baskı, rahatsızlık veya ağrı gibi semptomlar da gözlemlenmiştir.

Okzaliplatin tedavisi sırasında seyrek olarak dizartri, derin tendon refleksi kaybı ve Lhermitte belirtisi gibi diğer nörolojik semptomlar ve sağırlık bildirilmiştir. İzole optik nörit vakaları bildirilmiştir.

Özellikle spesifik nörolojik toksisite gösteren diğer ilaçlarla eş zamanlı olarak uygulandığında, OXATU'nun nörolojik toksisitesi dikkatle takip edilmelidir. Nörolojik muayene herbir uygulamadan önce ve sonra da periyodik olarak yapılmalıdır.
2 saatlik infüzyon sırasında ya da infüzyonu izleyen saatlerde akut laringofaringeal dizestezi gelişen hastalarda, bir sonraki OXATU infüzyonu 6 saat boyunca uygulanmalıdır. Bu tür dizestezilerin önüne geçmek için hasta, soğuğa maruz kalmaması ve OXATU uygulaması sırasında ya da uygulamayı izleyen saatlerde, serin/soğuk yiyecekler ve/veya içecekler almaktan kaçınması konusunda bilgilendirilmelidir.

Eğer nörolojik semptomlar (parestezi, disestezi) ortaya çıkarsa, bu semptomların süresi ve şiddetine bağlı olarak şu OXATU doz ayarlamasının yapılması önerilir:

- Eğer semptomlar yedi günden uzun sürerse ve ağrılıysa, bir sonraki OXATU dozu, metastaz tedavisinde 85 mg/m^2'den 65 mg/m^2'ye, adjuvan tedavide ise 85 mg/m^2'den 75 mg/m^2'ye düşürülmelidir.
- Parestezi fonksiyon bozukluğu olmaksızın bir sonraki küre kadar devam ederse, bir sonraki OXATU dozu, metastaz tedavisinde 85 mg/m^2'den 65 mg/m^2'ye, adjuvan tedavide ise 85 mg/m^2'den 75 mg/m^2'ye düşürülmelidir.
- Parestezi fonksiyon bozukluğu ile birlikte bir sonraki küre kadar devam ederse, OXATU kesilmelidir.
- OXATU tedavisinin kesilmesinin ardından bu semptomlar düzelirse, tedavinin yeniden başlatılması düşünülebilir.

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

Geri dönüşümlü (reverzibl) Posterior Lökoensefalopati Sendromunun (RPLS; Posterior Geri dönüşümlü Lökoensefalopati Sendromu olarak da adlandırılır) belirti ve semptomları, başağrısı, zihinsel işlev bozukluğu, nöbetler ve bulanık görmeden körlüğe kadar gidebilen görme anormallikleridir; tabloya hipertansiyon eşlik edebilir veya etmeyebilir (Bkz. Bölüm 4.8). RPLS tanısı, semptomların beyin görüntüleme bulguları ile doğrulanmasına dayanır.
Bulantı ve kusma olarak ortaya çıkan gastrointestinal toksisite, profilaktik ve/veya terapötik antiemetik tedaviyi gerekli kılar.

Özellikle OXATU 5-fluorourasille (5-FU) kombinasyon halinde kullanılırken, şiddetli diyare/kusma nedeniyle dehidratasyon, paralitik ileus, intestinal obstrüksiyon, hipokalemi, metabolik asidoz ve böbrek fonksiyon bozukluğu görülebilir.

Eğer bir tedavi kürünün ardından hematolojik toksisite ortaya çıkarsa (nötrofiller $<1.5x10^9/L$ veya trombositler $<50x10^9/L$) veya tedavi başlangıcından (ilk kür) önce kemik iliği baskılanması mevcutsa, bir sonraki kürün uygulanması, hematolojik değerler kabul edilebilecek düzeylere ulaşana kadar ertelenmelidir. Tedaviye başlanmadan ve sonraki herbir kürden önce formül lökositle birlikte tam kan sayımı yapılmalıdır.

Hastalara OXATU ve 5-fluorourasil (5-FU) 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 görülürse, bir sonraki tedavi mukozit/stomatit 1.dereceye ya da daha düşük bir düzeye inmek üzere iyileşene ve/veya nötrofil sayısı $\geq 1.5x10^9/L$ olana kadar ertelenmelidir.

OXATU, 5-fluorourasil (5-FU) ile kombine edildiğinden (folinik asit (FA) ile ya da folinik asitsiz), 5-fluorourasille (5-FU) ilgili toksisiteler için olağan doz ayarlamaları burada da geçerlidir.

Eğer 4.derece diyare, 3.-4.derece nötropeni (nötrofiller $<1.0x10^9/L$), 3.-4.derece trombositopeni (trombositler $<50x10^9/L$) ortaya çıkarsa, 5-fluorourasilin (5-FU) dozunun azaltılmasının gerekmesinin yanı sıra OXATU dozu da, metastaz tedavisinde 85 mg/m^2'den 65 mg/m^2'ye, adjuvan tedavide ise 85 mg/m^2'den 75 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 interstisyel akciğer hastalığı bulunmadığını ortaya koyana kadar OXATU 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 görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Gebe kadınlardaki kullanımı için bakınız bölüm 4.6 "Gebelik ve laktasyon".

Klinik öncesi çalışmalarda OXATU ile genotoksik etkiler gözlenmiştir. Dolayısıyla OXATU ile tedavi edilen erkek hastaların tedavi sırasında ve 6 aya kadar sonrasına kadar baba olmamaları ve OXATU geri dönüşümsüz olabilecek anti-fertilite etkisine sahip olabileceğinden spermlerin korunması için gerekli tavsiyeyi almaları önerilmektedir.
Kadınlar OXATU ile tedavi sırasında gebe kalmamalı ve etkin bir korunma metodu kullanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.6 "Gebelik ve laktasyon").

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

Bu tıbbi ürün 50 mg'ında 450.00 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz – galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Laboratuar testleri
OXATU tedavisi sırasında, beyaz kan hücreleri sayımının (hemoglobin, trombosit sayımı ve kan kimyası dahil) standard takibi önerilir. OXATU tedavisi laboratuar test sonuçlarını şu şekilde değiştirir.
Çok yaygın:
Hepatik enzim artışı, serum alkalen fosfataz artış, serum bilirubin artışı, serum laktat dehidrojenaz artışı
Yaygın:
Serum kreatinin artışı

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanımı:
Platin bileşikleri esas itibariyle böbreklerden elimine edildiğinden, OXATU'nun nefrotoksik ilaçlarla aynı anda kullanımı klerensini azaltabilir. Bununla birlikte, bu konuda yapılmış bir çalışma yoktur.

Sitokrom P-450 enzim sistemi ile etkileşen ilaçlarla birlikte kullanımı:
In-vitro, plazma proteinlerine OXATU bağlanmasında, aşağıdaki bileşiklerle hiçbir önemli değişiklik gözlenmemiştir: Eritromisin, salisilatlar, granisetron, paklitaksel ve sodyum valproat. Bu yüzden, sitokrom P-450 enzim sistemi ile ilişkili ilaç etkileşimleri beklenmez.

5-fluorourasil (5-FU) ile birlikte kullanımı:
2 haftada bir, 5-FU uygulamasından hemen önce, 85 mg/m^2'lik tek bir OXATU dozu verilen hastalarda, 5-FU'e maruziyet düzeyinde hiçbir değişim olmadığı gözlenmiştir. 3 haftada bir, 130 mg/m^2'lik OXATU dozu verilen hastalarda, 5-FU plazma konsantrasyonları yaklaşık % 20 düzeyinde artmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye:
Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Diğer sitotoksik ajanlarda da olduğu gibi, doğurganlık çağında olan hastalarda, OXATU ile tedaviye başlamadan önce, etkin doğum kontrol yöntemlerinin uygulandığından emin olunmalıdır.
Tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden kadınlarda 4 ay, erkeklerde 6 ay sonrasına kadar gebelikten korunmak için uygun korunma önlemleri alınmalıdır.

Gebelik dönemi:
Bugüne kadar gebe kadınlarda OXATU kullanımının emniyetine ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Dolayısıyla gebelik sırasında ve korunma önlemleri almayan ve gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda OXATU kullanılmamalıdır. OXATU kullanımı ancak fötusa yönelik risk bakımından hastanın uygun bir şekilde bilgilendirilmesi ve rızası ile düşünülmelidir.

Laktasyon Dönemi:
OXATU'nun insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. OXATU'nun süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. OXATU emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:
Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3.). OXATU'nun anti-fertilite etkisi olabilir (Bkz. Bölüm 4.4.).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri
OXATU'nun araç ve makine kullanımı üzerine etkisi konusunda çalışma yoktur. Sersemlik, bulantı ve kusma riskinde artışa ve dengeyi etkileyen diğer nörolojik semptomlara yol açan OXATU tedavisi, araç ve makine kullanma yeteneğini hafif ya da orta derecede etkileyebilir. Görme anomalileri, özellikle geçici görme kaybı (tedavinin kesilmesini takiben geri dönüşlü) araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir. Bu ilaç uygulanan hastalara araç sürmemeleri ve makine kullanmamaları konusunda uyarı yapılması gerekmektedir.

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

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

Sıklığa ilişkin bilgiler şöyle tanımlanmıştır: çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100), seyrek (≥1/10000 ila <1/1000), çok seyrek (<1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyon 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: Otoimmun trombositopeni, hemolitik anemi
Bilinmiyor: Hemolitik üremik sendrom

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Alerji/alerjik reaksiyonlar +
Yaygın: Bronkospazm da dahil anafilaktik reaksiyonlar, anjiyoödem, hipotansiyon, göğüste ağrı hissi ve anafilaktik şok

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın: Anoreksi, glisemi anormallikleri, hipokalemi, natremi anormallikleri
Yaygın: Dehidratasyon
Yaygın olmayan: Metabolik asidoz

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Depresyon, uykusuzluk
Yaygın olmayan: Sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları**
Çok yaygın: Periferik duyusal nöropati, duyusal bozukluk, tad sapması, baş ağrısı
Yaygın: Baş dönmesi, motor nörit, menenjizm
Seyrek: Dizartri, derin tendon reflekslerinde kayıp, Lhermittes belirtisi, Geri dönüşümlü (reverzibl) Posterior Lökoensefalopati Sendromu (RPLS; Posterior Geri dönüşümlü Lökoensefalopati Sendromu olarak da adlandırılır)**
Bilinmiyor: Konvülsiyonlar

Göz hastalıkları
Yaygın: Konjonktivit, görme bozukluğu
Seyrek: Görme keskinliğinde geçici azalma, görme alanı bozuklukları, optik nörit, tedavinin kesilmesi ile geri dönüşlü geçici görme kaybı

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Ototoksisite
Seyrek: Sağırlık

Kardiyovasküler hastalıklar
Çok yaygın: Epistaksis
Yaygın: Hemoraji, ateş basması, derin ven trombozu, pulmoner embolizm, hipertansiyon

Solunum, göğüs ve mediastinal ile ilgili hastalıklar
Çok yaygın: Dispne, öksürük
Yaygın: Hıçkırık
Seyrek: İnterstisiyel akciğer hastalığı (bazen fatal), pulmoner fibrozis **

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Bulantı, diyare, kusma, stomatit/mukozit, karın ağrısı, kabızlık
Yaygın: Dispepsi, gastroözofajiyal reflü, gastrointestinal hemoraji, rektal hemoraji
Yaygın olmayan: İleus, barsak tıkanması
Seyrek: Kolit (*Clostridium difficile* diyaresi dahil), pankreatit

Hepato-bilier hastalıkları
Çok seyrek: Karaciğerin veno-oklüzif hastalığı olarak da bilinen, karaciğer sinüzoidal tıkanma sendromu veya peliosis, nodüler rejeneratif hiperplazi, perisinüzoidal fibroz ve portal hipertansiyon gibi, bu tür karaciğer bozukluğuna bağlı patolojik belirtiler

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Çok yaygın: Deri bozukluğu, alopesi (okzaliplatin tek başına uygulandığında < %5)
Yaygın: Deride pul pul dökülme (örn. el ve ayak sendromu), eritematöz döküntü, döküntü, terlemede artış, tırnak bozukluğu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Çok yaygın: Sırt ağrısı (Böyle bir advers reaksiyon durumunda, seyrek bildirilen hemoliz araştırılmalıdır)
Yaygın: Artralji, iskelet ağrısı

Böbrek ve idrar hastalıkları
Yaygın: Hematuri, dizüri, işeme sıklığı anormalliği, böbrek fonksiyonlarında bozukluk
Çok seyrek: Akut tübüler nekroziz, akut interstisyel nefrit ve akut böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Yorgunluk, ateş++, titreme (enfeksiyondan –febril nötropenili veya nötropenisiz- ya da immunolojik mekanizmadan dolayı) asteni, ağrı, enjeksiyon yeri reaksiyonu+++, karaciğer fonksiyon anomalileri ile ilişkili olanlar dahil kan testi sonuçlarında değişiklikler

** Bkz. Bölüm 4.4
+ Çoğunlukla infüzyon sırasında meydana gelen, bazen ölümcül olabilen deri döküntüsü, özellikle ürtiker, konjonktivit, rinit gibi yaygın alerjik reaksiyonlar.
Bronkospazm da dahil anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyonlar, anjioödem, hipotansiyon, göğüste ağrı hissi ve anafilaktik şok
++ Enfeksiyona (febril nötropenili ya da febril nötropenisiz) bağlı çok yaygın ateş ya da immünolojik mekanizmalara bağlı olabilen bilinmeyen ateş
+++ Lokal ağrı, kızarıklık, şişlik ve trombozu kapsayan enjeksiyon yeri reaksiyonları bildirilmiştir. Damar dışına çıkma, özellikle okzaliplatin periferik bir venden infüzyon halinde verildiğinde, ciddi olabilen ve komplikasyonlara yol açabilecek nekroz dahil lokal ağrı ve inflamasyonla sonuçlanabilir (Bkz. Bölüm 4.4.)

Okzaliplatin ile 5-FU/FA (FOLFOX) ve BEVASİZUMAB'ın kombine tedavisi
Birinci basamak okzaliplatin ile 5-FU/FA ve bevasizumab kombinasyonun güvenliliği metastatik kolorektal kanserli 71 hastada incelenmiştir (TREE çalışması).
FOLFOX küründen beklenen yan etkilerin yanı sıra FOLFOX/bevasizumab kombinasyonu ile; kanama (% 45.1; G3/4: %2.8), proteinüri (% 11.3; G3/4: %0), yara iyileşmesinde gecikme (% 5.6), gastrointestinal perforasyon (% 4.2) ve hipertansiyon (% 1.4; G3/4: % 1.4) gibi yan etkiler rapor edilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
OXATU'nun bilinen bir antidotu yoktur. Doz aşımı vakalarında, istenmeyen etkilerin şiddetlenmesi beklenebilir. Hematolojik parametrelerin takibine başlanmalı ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Diğer antineoplastik ajanlar, platin bileşikleri
ATC kodu: L01XA03.

Etki mekanizması
OXATU, liyofilize toz şeklindedir. Etkin maddesi okzaliplatin, platin atomunun 1,2-diaminosiklohekzan ("DACH") ve oksalat grubu ile kompleks oluşturduğu, platin esaslı yeni bir bileşik sınıfına dahil olan antineoplastik bir ilaçtır. Okzaliplatin tek bir enantiomerdir: (SP- 4-2)-[(1*R*,2*R*)-Siklohekzan-1,2-diamin-k*N*, k*N'*] [etanedioato (2-)- kO^1, kO^2] platinyum.

Okzaliplatinin etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da, bu konuda yapılan çalışmalar, okzaliplatinin biyotransformasyon sonucu ortaya çıkan sulu türevlerinin hem inter hem de intra çapraz bağlar oluşturarak DNA ile etkileştiği ve bu şekilde DNA sentezini bozarak sitotoksik ve antitümör etkilere yol açtığını göstermiştir.

Farmakodinamik etkiler
Okzaliplatinin, insan kolorektal kanser modelini de içeren çeşitli tümör modeli sistemlerinde geniş spektrumlu bir *in vitro* sitotoksisite ve *in vivo* antitümör etkinlik göstermektedir. Okzaliplatin aynı zamanda birçok sisplatine dirençli çeşitli modellerde de *in vitro* ve *in vivo* etkinlik gösterir.

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

Klinik etkinlik
Metastatik kolorektal kanserli hastalarda, 5-fluorourasil/folinik asidle (5-FU/FA) kombinasyon halinde OXATU'nun (2 haftada bir tekrarlanan 85 mg/m^2) 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 OXATU 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 okzaliplatine (N=275) ya da okzaliplatin 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, okzaliplatin ve 5-FU/FA kombinasyonuyla (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) OXATU'nun 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 ilaç olarak OXATU**
Birinci basamak tedavi EFC2962 8 haftada bir yanıt değerlendirilmesi	22 (16-27)	49 (42-46)	UD*
	P değeri= 0.0001		
Daha önceden tedavi görmüş hastalar EFC4584 (CPT-11+5-FU/FA'ya yanıt vermeyen) 6 haftada bir yanıt değerlendirilmesi	0.7 (0.0- 2.7)	11.1 (7.6-15.5)	1.1 (0.2-3.2)
	P değeri< 0.0001		
Daha önceden tedavi edilmiş hastalar EFC2964 (5-FU/FA'ya yanıt vermeyen) Her 12 haftada bir yanıt değerlendirilmesi	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 ilaç olarak OXATU**
Birinci basamak tedavi EFC2962 (İSK)	6.0 (5.5- 6.5)	8.2 (7.2- 8.8)	UD*
	Log-rank P değeri = 0.0003		
Daha önceden tedavi görmüş hastalar 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		
Daha önceden tedavi görmüş hastalar 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 ilaç olarak OXATU**
Birinci basamak tedavi EFC2962	14.7 (13.0-18.2)	16.2 (14.2- 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		
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 kıyasla OXATU 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, OXATU 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 tümörünün total rezeksiyonundan sonra, ya tek başına 5-FU/FA [LV5FU2, N=1123 (B2/C=448/675)] ya

da OXATU ve 5-FU/FA kombinasyonuna [FOLFOX4, N=1123 (B2/C=451/672)] rastgele dağıtılmıştır.

EFC3313 Genel popülasyonda 3 yıl hastalıksız sağ kalım (ITT analizi)*

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

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

Bu çalışma, OXATU 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)	
Tedavi kolu	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
3 yıl hastalıksız sağ kalım yüzdesi (% 95 Güven Aralığı)	84.3 (80.9-87.7)	87.4 (84.3-90.5)	65.8 (62.2-69.5)	72.8 (69.4-76.2)
Hazard oranı (% 95 Güven Aralığı)	0.79 (0.57-1.09)		0.75 (0.62-0.90)	
Log rank testi	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 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).

Metastatik kolorektal kanseri (okzaliplatin/5-FU/FA/bevasizumab):
OXATU'nun 5-FU/FA (FOLFOX) ve bevasizumab ile kombinasyonun etkililiği, metastatik kolorektal kanser hastalarında, birinci basamak kemoterapi (TREE çalışması) veya ikinci basamak kemoterapi (ECOG çalışması) olarak, 2 klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

- Randomize, karşılaştırmalı olmayan faz II TREE çalışmasında:

FOLFOX/bevasizumab kombinasyonu (iki haftada bir 5 mg/kg vücut ağırlığı bevasizumab standart dozu kullanılarak) (71 hasta) ve yalnızca FOLFOX kürü (49 hasta)

değerlendirilmiştir. Tedavi edilmekte olan hasta popülasyonunda (randomize şekilde ayrılarak tedavi edilen hastalar), objektif yanıt oranı sırasıyla % 52.1 ve % 40.8'dir. Progresyona kadar geçen ortalama süre (TTP, progresyonsuz sağkalım olarak tanımlanmıştır, PFS) sırasıyla 9.9 ve 8.7 aydır. Ortalama sağkalım ise sırasıyla 26 ve 19.2 aydır.

- Randomize, karşılaştırmalı faz III ECOG 3200 çalışmasında:

FOLFOX/bevasizumab (iki haftada bir 10 mg/kg vücut ağırlığı bevasizumab) kombinasyonu (293 hasta), FOLFOX kürü (292 hasta) ile karşılaştırıldığında, FOLFOX/bevasizumab kombinasyonu kolunda objektif yanıt oranı (% 22.2'ye karşılık % 8.6), ortalama progresyonsuz sağkalım (PFS, 7.5'a karşılık 4.5 ay) ve ortalama sağkalım (OS, 13.0'a karşılık 10.8 ay) değerlerinde anlamlı düzelmeler görülmüştür.

Pediyatrik popülasyonda tek ajan olarak okzaliplatin 2 Faz I (69 hasta) ve 2 Faz II (166 hasta) çalışmada değerlendirilmiştir. Solid tümörleri olan ve yaşları 7 ay ile 22 yaş arasında değişen toplam 235 pediatrik hasta tedavi edilmiştir. Tek ajan olarak uygulanan okzaliplatinin tanımlanan pediyatrik popülasyonda etkili olduğu saptanmamıştır. Her iki Faz II çalışmada artış, tümör yanıtının olmaması nedeniyle durdurulmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Reaktif okzaliplatin türevleri, plazma ultrafiltratında bağlanmamış platin karışımı olarak bulunmaktadır. Okzaliplatin uygulamasını takiben, ultrafiltre edilebilen platin seviyelerinin azalması üç fazlıdır, nispeten kısa iki dağılım ($t_{1/2\alpha}$=0.43 saat, $t_{1/2\beta}$=16.8 saat) ve uzun bir terminal eliminasyon fazı ($t_{1/2\gamma}$=391 saat) ile karakterizedir. OXATU'nun 85 mg/m^2'lik bir dozda 2 saatlik intravenöz infüzyonunu takiben elde edilen farmakokinetik parametreler, maksimum plazma konsantrasyonu 0.814 mcg/ml ve dağılım hacmi 440 L şeklinde olmuştur.

Emilim:

Etkin bileşiklerin ayrı ayrı farmakokinetiği belirlenmemiştir. 1 ila 5 kürlük bir tedavide, 3 haftada bir 130 mg/m^2 OXATU'nun ve 1 ila 3 kürlük bir tedavide 2 haftada bir 85 mg/m^2 okzaliplatinin 2 saatlik bir infüzyonunu takiben, bağlanmamış aktif ve inaktif tüm platin türlerinin bir karışımını temsil eden, platin ultrafiltratının farmakokinetiği aşağıdaki tabloda görülmektedir:

İki haftada bir 85 mg/m^2 ya da üç haftada bir 130 mg/m^2 çoklu okzaliplatin dozlarının ardından ultrafiltrattaki platin farmakokinetik parametre tahminlerinin özeti

Doz	C_{maks} µg/ml	EAA_{0-48} µg.s/ml	EAA µg.s/ml	$t_{1/2\alpha}$ µg.s/ml	$t_{1/2\beta}$ s	$t_{1/2\gamma}$ s	V_{SS} l	KL l/s
85 mg/m^2 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^2 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_{0-48} ve C_{maks} değerleri 3. kürde (85 mg/m^2) ve 5. kürde (130 mg/m^2) belirlenmiştir.

Ortalama EAA, V_{SS}, Kl, Kl_{R0-48} değerleri 1. kürde belirlenmiştir.

C_{son}, C_{maks}, EAA, EAA_{0-48}, V_{SS} ve Kl değerleri bölümsel olmayan analiz kullanılarak belirlenmiştir.

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

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^2 veya üç haftada bir 130 mg/m^2'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 yıkılma sonucu olduğu kabul edilmektedir ve sitokrom P450'nin aracılık ettiği diaminosiklohekzan (DACH) halkası metabolizmasına dair hiçbir bulgu yoktur.

OXATU, hastalarda geniş çaplı bir biyotransformasyona uğrar ve 2 saatlik bir infüzyonun sonunda plazma ultrafiltratında değişmemiş etkin madde tespit edilemez. Monokloro-, dikloro- ve diaqua-DACH platin türlerini içeren birçok sitotoksik biyotransformasyon ürünü, infüzyon sonrasında çeşitli inaktif konjugatlarla birlikte sistemik dolaşımda teşhis edilmiştir.

Eliminasyon:

Platin, ağırlıklı olarak idrarla atılır; renal 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:

1 ila 5 kürlük bir tedavide, 3 haftada bir 130 mg/m^2 okzaliplatinin ve 1 ila 3 kürlük bir tedavide 2 haftada bir 85 mg/m^2 okzaliplatinin 2 saatlik bir infüzyonunu takiben, bağlanmamış aktif ve inaktif tüm platin türlerinin bir karışımını temsil eden, platin ultrafiltratı için C_{maks}, EAA_{0-48} ve EAA değerleri doz ile orantılı olarak artmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği:

Okzaliplatinin dağılımı, farklı derecelerde böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda incelenmiştir. Okzaliplatinin eliminasyonu, kreatinin klerensiyle anlamlı bir korelasyon gösterir. Platinin plazma ultrafiltratının (PUF) toplam vücut klerensi, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, böbrek fonksiyonları normal olan hastalara kıyasla (kreatinin klerensi >80 mL/dk) azalmıştır; azalma oranları, böbrek fonksiyon bozukluğu hafif olan (kreatinin klerensi = 50 - 80 mL/dk) hastalarda % 34, orta derecede olan (kreatinin klerensi = 30 - 49 mL/dk) hastalarda % 57, ağır olan (kreatinin klerensi <30 mL/dk) hastalarda % 79'dur. Özellikle ağır fonksiyon bozukluğu olan hasta grubunda, böbrek fonksiyon bozukluğunun düzeyi arttıkça platin plazma ultrafiltratının beta ve gama yarılanma ömürleri artma eğilimi göstermiştir. Bununla beraber, hastalar arası değişkenliğin yüksek olması ve ağır böbrek fonksiyon bozukluğu olan hasta sayısının azlığı (4 hasta) nedeniyle, kesin sonuçlara ulaşılamamıştır. Böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak, platinin idrarla atılımı ve platin plazma ultrafiltratının böbrek klerensi de azalmıştır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tek doz ve çoklu doz çalışmalarında preklinik 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, yanlızca köpeklerde görüldüğü için değil, köpeklerde öldürücü olana (150 mg/m^2) benzer dozlar insanlarda iyi tolere edildiği için köpeklere özgü kabul edilmektedir. Sıçan duyusal nöronları kullanılarak yapılan klinik öncesi çalışmalar, OXATU'ya bağlı, uyarıları merkeze ileten sinirlerle ilgili akut semptomların voltaj-geçitli Na^+ kanallarıyla etkileşim sonucu ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

6.2. Geçimsizlikler

Seyreltilmiş tıbbi ürün, diğer ilaçlarla aynı infüzyon torbasında veya infüzyon setinde diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır. OXATU, 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 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 OXATU'nun stabilitesini olumsuz yönde etkileyecektir (Bkz. Bölüm 6.6).

- OXATU, % 0.9'luk sodyum klorür çözeltisiyle veya klorür iyonları içeren (kalsiyum, potasyum veya sodyum klorür dahil olmak üzere) diğer çözeltiler ile SEYRELTİLMEMELİDİR.

- Aynı infüzyon torbasında ya da infüzyon setinde diğer tıbbi ürünlerle KARIŞTIRILMAMALIDIR (Folinik asitle (FA) eş zamanlı uygulamayla ilgili talimatlar için bkz. Bölüm 6.6).

- Alüminyum içeren enjeksiyon malzemesi KULLANILMAMALIDIR.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon: 36 ay

Açılmış flakon:

Her bir flakon tek kullanımlıktır ve açıldıktan sonra hemen çözülmelidir.

Orijinal flakondaki çözelti: Mikrobiyolojik açıdan toz haldeki tıbbi ürün rekonstitüe edildikten sonra hemen seyreltilmelidir.

İnfüzyon çözeltisi: Rekonstitüe çözeltinin, % 5 (50 mg/ml) dekstroz çözeltisi ile seyreltilmesi sonrasında elde edilen infüzyon çözeltisinin, kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesinin 2-8°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 seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadıkça 2- 8°C'de 24 saatten fazla saklanmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan korumak için kutusunda saklayınız. Dondurmayınız.

Rekonstitüe çözelti ve infüzyon çözeltisinin saklama koşulları için Bkz. Bölüm 6.3 "Raf ömrü".

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürün ambalajında; 30 ml'lik cam flakonlarda, 20 mm klorobütil kauçuk tıpalı, 20 mm flip-off alüminyum mühürlü, 50 mg okzaliplatin içerir.

Her kutuda 1 flakon bulunur.

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

Diğer potansiyel toksik bileşiklerle olduğu gibi, OXATU çözeltilerinin 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, OXATU liyofilize toz, rekonstitüe çözelti ya da infüzyon çözeltisi cilde temas ederse, hemen suyla iyice yıkanmalıdır.

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

Özel uygulama tedbirleri

- Alüminyum içeren enjeksiyon malzemesi KULLANILMAMALIDIR.
- Seyreltilmeden UYGULANMAMALIDIR.
- Seyreltmek için sadece % 5'lik (50 mg/ml) dekstroz çözeltisi kullanılmalıdır. Rekonstitüe etmek için veya infüzyonluk çözelti hazırlanmasında serum fizyolojik (% 0.9'luk sodyum klorür çözeltisi) veya klorür iyonu içeren diğer çözeltiler (kalsiyum, potasyum veya sodyum klorür) KULLANILMAMALIDIR.
- Herhangi diğer bir tıbbi ürünle aynı infüzyon torbasında KARIŞTIRILMAMALI ya da aynı infüzyon setinden eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır.
- Alkali tıbbi ürünler ya da çözeltilerle KULLANILMAMALIDIR. Özellikle 5-fluorourasil, temel çözeltiler, trometamol ve yardımcı madde olarak trometamol içeren folinik asit ürünleri ile KARIŞTIRILMAMALIDIR. Alkali ilaçlar veya çözeltiler OXATU'nun 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^2 dozunda intravenöz infüzyon şeklindeki OXATU, 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
OXATU, her zaman fluoropirimidinlerden -örneğin 5 fluorourasil -(5-FU)- önce uygulanmalıdır.
OXATU uygulamasından sonra set yıkanır ve 5-fluorourasil (5-FU) uygulaması yapılır.

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

- Sadece önerilen infüzyonluk çözeltileri kullanınız. (Aşağıda belirtilmiştir).

Rekonstitüsyonla konsantre çözeltinin hazırlanması
OXATU liyofilize toz, rekonstitüe edilip ardından seyreltildikten sonra kullanılmalıdır.

- Toz haldeki tıbbi üründen, enjeksiyonluk su ya da % 5'lik (50 mg/ml) dekstroz çözeltisi kulanılarak rekonstitüsyonla konsantre çözelti hazırlanır.

- 50 mg'lık flakon için: 5 mg okzaliplatin/ml konsantrasyon elde etmek için 10 ml çözücü ilave edilir.

Mikrobiyolojik açıdan, sulandırılan ürün derhal % 5'lik (50 mg/ml) dekstroz çözeltisi içine ilave edilmelidir. Sadece önerilen çözeltiler kullanılmalıdır.

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

İntravenöz infüzyon için seyreltme
Rekonstitüsyonun ardından, flakon(lar)daki konsantre çözeltiden gereken miktar çekilip 0.2 mg/ml – 2 mg/ml arasında bir OXATU konsantrasyonuna ulaşmak üzere 250 ml ila 500 ml %5'lik (50 mg/ml) dekstroz çözeltisiyle seyreltilir. OXATU'nun 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- 8°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- 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). OXATU infüzyon çözeltisinin geçimliliği PVC-bazlı örnek uygulama setleriyle test edilmiştir.

Seyreltme için ASLA sodyum klorür çözeltisi veya klorür içeren çözeltiler kullanılmaz.

İnfüzyon
OXATU 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 OXATU, ya bir periferik ven ya da merkezi venöz kateterden 2 ila 6 saat boyunca infüzyon yoluyla verilmelidir. OXATU 5- florourasille (5-FU) birlikte uygulandığında, OXATU infüzyonu 5-florourasil (5-FU) verilmeden önce uygulanmalıdır.

Atıklar
Ürünün atıklarının yanısıra 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

Onko İla; San. Ve Tic. A.Ş.
Koşuyolu Cad. No: 34
34718 Kadıköy/İSTANBUL
Tel: 0 216 544 90 00
Faks: 0 216 545 59 99

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

136/14

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.05.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ