

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LİNOXA 150 mg/ 30 ml İ.V. infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her flakon (30 ml) 150 mg okzaliplatin içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti içeren flakon.  
Berrak ve renksiz çözelti.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

LİNOXA, 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 / uygulama sıklığı ve süresi

YALNIZCA ERİŞKİNLERDE KULLANILIR.

LİNOXA, 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/m<sup>2</sup> LİNOXA dozunun klinik uygulaması için en yüksek konsantrasyondur.

LİNOXA, 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.

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

Metastatik kolorektal kanserin tedavisinde önerilen okzaliplatin dozu, iki haftada bir intravenöz olarak tekrarlanan 85 mg/m<sup>2</sup> ve üç haftada bir intravenöz olarak tekrarlanan 100 – 130 mg/m<sup>2</sup>'dir.

Verilen doz tolerabiliteye göre ayarlanmalıdır (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

#### Uygulama şekli:

LİNOXA ya bir merkezi venöz kateter ya da periferik ven yoluyla intravenöz infüzyonla uygulanır.

LİNOXA uygulaması hiperhidrasyon gerektirmez.

**Okzaliptatin infüzyonu her zaman fluoroprimidinlerden (5-Fluorourasil / 5-FU) önce uygulanmalıdır.**

Damar dışına çıktığı takdirde, uygulamaya hemen son verilmelidir.

LİNOXA kullanımından önce seyreltilmelidir. İnfüzyon için konsantrasyon çözeltiyi seyreltmek için sadece % 5'lik (50 mg/ml) dekstroz çözeltisi kullanılmalıdır (Seyreltme için Bkz. 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler – İnfüzyondan önce seyreltme).

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

**Böbrek yetmezliği:**

5-FU/FA (FOLFOX4) ile kombine olarak okzaliptatin 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, okzaliptatin, 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, okzaliptatinin başlangıç dozu 65 mg/m<sup>2</sup>'ye düşürülmüştür.

Böbrek fonksiyonları normal olan veya hafif-orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda, önerilen okzaliptatin dozu 85 mg/m<sup>2</sup>'dir. Ağır böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, önerilen başlangıç dozu 65 mg/m<sup>2</sup>'ye düşürülmelidir.

**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.

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

**Pediyatrik popülasyon:**

LİNOXA sadece erişkinler içindir. Çocuklarda ve ergenlerde kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir. Çocuklarda ve ergenlerde kullanılmamalıdır.

**Geriatrik popülasyon:**

Okzaliptatin 65 yaşın üzerindeki hastalarda tek başına ya da 5-fluorourasil (5-FU) ile kombinasyon halinde kullanıldığında ağır toksisitelerde artış gözlenmemiştir. Sonuç olarak yaşlı hastalar için spesifik doz ayarlamasına gerek yoktur.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Okzaliptatin aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Okzaliptatine karşı bilinen aşırı duyarlılık öyküsü olanlarda,
- Emziren annelerde,
- Tedaviye başlamadan önce, nötrofil sayısı < 2 x 10<sup>9</sup>/l ve/veya trombosit sayısı < 100 x 10<sup>9</sup>/l olan kemik iliği baskılanması görülen hastalarda,

- Tedaviye başlamadan önce, fonksiyon bozukluğu ile birlikte periferik duyuşal nöropatisi olan hastalarda,
- Ağır böbrek yetmezliğı olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 ml/dak).

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Gebelikte kullanım için bkz. 4.6. Gebelik ve laktasyon.

Ağır dercede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda güvenlik ile ilgili bilgiler sınırlı olduğundan, uygulama ancak hasta için yarar/risk oranı değerlendirildikten sonra yapılmalıdır. Bu durumda böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir ve okzaliptatinin tavsiye edilen başlangıç dozu 65 mg/m<sup>2</sup>'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. LİNOXA'ya karşı anaflaksi benzeri bir reaksiyon gelişmesi durumunda, infüzyon derhal durdurulmalı ve uygun semptomatik tedaviye başlanmalıdır. Bu hastalarda LİNOXA tedavisinin yeniden başlatılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Bazen ölümcül de olabilen çapraz alerjik reaksiyonlar bütün platin bileşiklerinde rapor edilmiştir.

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

Okzaliptatinin doz sınırlayıcı toksisitesi nörolojiktir. Bu sıklıkla soğuşun tetiklediğı kramplı ve krampsız olarak ekstremitelerin disestezi ve/veya parestezisi ile karakterize duyuşal 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, 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 izlemeden 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 (bkz. bölüm 5.3) bildirilmiştir. Bu semptomlar genellikle 2 saatlik okzaliptatin 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 nesnelere 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/boğuşma 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 anormallığı, yürümede anormallik, ataksi, denge bozuklukları, boğaz veya göğüste sıkışma, baskı, rahatsızlık veya ağrı gibi semptomlar da gözlemlenmiştir.

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

Özellikle spesifik nörolojik toksisite (parestezi, disestezi gibi) gösteren diğer ilaçlarla eş zamanlı uygulandığında, LİNOXA'nın nörolojik toksisitesi dikkatle takip edilmelidir. Her uygulamadan önce ve sonra periyodik olarak mutlaka nörolojik muayene yapılmalıdır.

2 saatlik infüzyon sırasında veya uygulamayı takip eden saatlerde akut laringofaringeal duyu yitimi (bkz. 4.8. İstenmeyen etkiler) gelişen hastalarda, sonraki LİNOXA infüzyonu 6 saat boyunca uygulanmalıdır. Bu tür duyu yitimlerinin önüne geçmek için hasta, soğuğa maruz kalmaması ve LİNOXA uygulaması sırasında ya da uygulamayı izleyen saatlerde, serin/soğuk yiyecekler ve/veya içecekler almaktan kaçınması konusunda bilgilendirilmelidir.

Eğer nörolojik semptomlar (parestezi, dizestezi) ortaya çıkarsa takip eden LİNOXA dozunun semptomların şiddetine ve süresine göre şu şekilde ayarlanması önerilir:

- Eğer semptomlar 7 günden daha uzun sürerse ve ağırlıysa sonraki LİNOXA dozu 85 mg/m<sup>2</sup>'den 65 mg/m<sup>2</sup>'ye (metastatik tedavide) ya da 75 mg/m<sup>2</sup>'ye (adjuvan tedavide) düşürülmelidir.
- Parestezi, fonksiyon bozukluğu olmaksızın bir sonraki küre kadar devam ederse, bir sonraki LİNOXA dozu 85 mg/m<sup>2</sup>'den 65 mg/m<sup>2</sup>'ye (metastatik tedavide) ya da 75 mg/m<sup>2</sup>'ye (adjuvan tedavide) düşürülmelidir.
- Parestezi, fonksiyon bozukluğu ile birlikte bir sonraki küre kadar devam ederse, LİNOXA kesilmelidir.
- LİNOXA tedavisinin kesilmesinin ardından bu semptomlar düzelse, tedavinin yeniden başlatılması düşünülebilir.

Hastalar, tedavi bittikten sonra periferik duysal nöropati semptomlarının devam etme olasılığına karşı uyarılmalıdır. Orta şiddette lokalize parestezi ya da işlevsel aktiviteleri kısıtlayabilen parestezi adjuvan tedavinin kesilmesinden 3 yıl sonraya kadar devam edebilir. Bulantı ve kusmayla kendini gösteren gastrointestinal toksisite profilaktik ya da tedavi edici antiemetik tedaviyi gerekli kılar (Bkz. 4.8. İstenmeyen etkiler).

Özellikle LİNOXA 5-fluorourasil (5-FU) ile kombinasyon halinde kullanılırken, şiddetli diyare/kusma nedeniyle dehidratasyon, paralitik ileus, bağırsak tıkanması, hipokalemi, metabolik asidoz ve böbrek fonksiyon bozukluğu görülebilir.

Eğer bir tedavi kürünün ardından hematolojik toksisite ortaya çıkarsa (nötrofiller < 1.5 x 10<sup>9</sup>/l veya trombositler < 50 x 10<sup>9</sup>/l) veya tedavi başlangıcından (ilk kür) önce kemik iliği baskılanması mevcutsa, sonraki kürün uygulanması, hematolojik değerler kabul edilebilecek düzeylere ulaşana kadar ertelenmelidir. Tedaviye başlanmadan ve sonraki her bir kürden önce formül lökositle birlikte tam kan sayımı yapılmalıdır.

Hastalar LİNOXA ve 5-fluorourasil (5-FU) uygulamasından sonra diyare/kusma, mukozit/stomatit ve nötropeni riski hakkında yeterince bilgilendirilmeleri tedavi eden hekimleriyle uygun tedavi için acilen ilişki kurabilmeleri için gereklidir. Eğer nötropeni ile birlikte ya da nötropeni olmaksızın mukozit/stomatit görülürse, bir sonraki tedavi mukozit/stomatit 1. evreye ya da daha azına gerileyene kadar veya nötrofil sayısı  $\geq 1.5 \times 10^9/l$  olana kadar ertelenmelidir.

LİNOXA ile 5-fluorourasil (5-FU) kombinasyonunda (Folinik asitle beraber ya da değil) 5-fluorourasil ile ilişkilendirilmiş toksisiteler için alışılmış doz ayarlaması uygulanmalıdır.

Eğer 4. derece diyare, 3.-4. derece nötropeni (nötrofil  $< 1.0 \times 10^9/l$ ) 3.-4. derece trombositopeni (trombosit  $< 50 \times 10^9/l$ ) olursa LİNOXA dozu  $85 \text{ mg/m}^2$ 'den  $65 \text{ mg/m}^2$ 'ye (metastatik tedavide) ya da  $75 \text{ mg/m}^2$ 'ye (adjuvan tedavide) düşürülmelidir, ek olarak 5-fluorourasil dozunun azaltılması gereklidir.

Balgamsız öksürük, nefes darlığı, hışırtılı solunum ya da radyolojide pulmoner infiltratlar gibi açıklanamayan solunum semptomlarının olması durumunda ileri pulmoner tetkikler bir interstisyel akciğer hastalığı bulunmadığını ortaya koyana kadar LİNOXA uygulamasına ara verilmelidir (bkz. 4.8. İstenmeyen etkiler)

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.

Hazırlama ve uygulama ile ilgili uyarılar önlemler için bkz. 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler.

Okzaliplatin ile gerçekleştirilen prelinik çalışmalarda genotoksik etkiler gözlenmiştir. Bu nedenle okzaliplatin tedavisi görece erkek hastaların, tedavi süresince ve tedaviden 6 ay sonrasına kadar çocuk sahibi olmamaları tavsiye edilir. Hatta okzaliplatin tedavisi geri dönüşümsüz infertiliteye sebep olabileceğinden, tedaviden önce spermlerin saklanması konusunda doktora başvurmaları önerilmektedir.

Okzaliplatin tedavisi süresince, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadır (Bkz. 4.6. Gebelik ve laktasyon).

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

### **Laboratuvar testleri**

LİNOXA tedavisi sırasında, beyaz kan hücreleri sayımının (hemogloblin, trombosit sayımı ve kan kimyası dahil) standart takibi önerilir. LİNOXA tedavisi laboratuvar test sonuçlarını şu şekilde değiştirir.

Çok yaygın: Hepatik enzim artışı, serum alkalin fosfataz artışı, 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 itibarıyla böbreklerden elimine edildiğinden, LİNOXA'nın 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:

İn-vitro, plazma proteinlerine LİNOXA 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<sup>2</sup>'lik tek bir LİNOXA dozu verilen hastalarda, 5-FU'e maruziyet düzeyinde hiçbir değişim olmadığı gözlenmiştir.

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

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### Pediyatrik popülasyon:

LİNOXA sadece erişkinler içindir. Çocuklarda kullanımı bulunmamaktadır.

#### 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 çağındaki hastalarda, LİNOXA 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 LİNOXA kullanımının emniyetine ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gözlenmiştir (Bkz. 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri). Dolayısıyla gebelik sırasında ve korunma önlemleri almayan ve gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda LİNOXA kullanılmamalıdır. LİNOXA kullanımı ancak fötusa yönelik risk bakımından hastanın uygun bir şekilde bilgilendirilmesi ve rızası ile düşünülmelidir.

##### Laktasyon dönemi:

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

### **Üreme yeteneđi / Fertilite:**

Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gözlenmiştir (Bkz. 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri). LİNOXA'nın üreme yeteneği üzerine olumsuz etkisi olabilir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

LİNOXA'nın araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerine ilişkin bir veri yoktur. Sersemlik, bulantı ve kusma riskinde artışa ve dengeyi etkileyen diğer nörolojik semptomlara yol açan okzaliplatin tedavisi, araç veya makine kullanma kabiliyetini hafif veya 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**

LİNOXA ve 5-fluorourasil / folinik asit kombinasyonu (5-FU/FA) 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 LİNOXA ve 5-FU/FA kombinasyonunda 5-FU/FA'nın yalnız uygulanmasına göre daha sık ve şiddetlidir.

Adjuvan ve metastatik düzendeki klinik çalışmalardan (416 ve 1108 hastanın sırasıyla okzaliplatin +5-FU/FA tedavi kollarına dahil olduğu) ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilmiş advers olaylar ve sıklıkları aşağıda verilmektedir.

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın  $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10000$  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: Otoimmün 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 duyuşal nöropati, duyuşal bozukluk, disgezi, baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi, motor nörit, menenjizm

Seyrek: Dizartri, derin tendon reflekslerinde kayıp, Lhermittes belirtisi, geri dönüşümlü (reverzibl) Posterior Lokoensefalopati Sendromu (RPLS; Posterior Geri dönüşümlü Lokoensefalopati 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: Sağırılık

### **Vasküler hastalıkları**

Çok yaygın: Epistaksis

Yaygın: Hemoraji, ateş basması, derin ven trombozu, pulmoner embolizm, hipertansiyon

### **Solunum, göğüs ve mediastin 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 bozukluklar:**

Çok seyrek: Karaciğerin veno-oklüzif bozukluğu veya hepatik peliosis, nodüler rejeneratif hiperplazi ve perisinüzoidal fibrozu da kapsayan karaciğer bozukluğu gibi patolojik oluşumlar olarak da bilinen, karaciğer sinüzoidal obstrüksiyon sendromu. Klinik belirtileri portal hipertansiyon ve/veya transaminazlarda artış olabilir.

### **Deri ve derialtı 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 bozuklukları:**

Yaygın:Hematüri, dizüri, işeme sıklığı anormalliği, böbrek fonksiyonlarında bozukluk.

Çok seyrek: Akut renal yetmezliğe yol açan akut interstisyel nefrit, akut tübüler nekrozis.

### **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 okzaliptatin periferik bir venden infüzyon halinde verildiğinde, ciddi olabilen ve komplikasyonlara yol açabilecek nekroz dahil lokal ağrı ve inflamasyonla sonuçlanabilir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Hematolojik toksisite:

Tablo 1: Hastalara (%) ve dereceye göre insidans

Okzaliptatin ve 5-FU/FA iki haftada bir 85mg/m <sup>2</sup>	Metastatik tedavi			Adjuvan tedavi		
	Tüm evreler	Evre 3	Evre 4	Tüm evreler	Evre 3	Evre 4
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:

Tablo 2: Hastalara (%) ve dereceye göre insidans

Okzaliptatin ve 5-FU/FA iki haftada bir 85mg/m <sup>2</sup>	Metastatik tedavi			Adjuvan tedavi		
	Tüm evreler	Evre 3	Evre 4	Tüm evreler	Evre 3	Evre 4
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 antiemetiklerle profilaksi ve/veya tedavi endikedir.

Özellikle okzaliplatin ile 5-fluorourasil kombine edildiğinde şiddetli diyare/bulantı dehidratasyon, paralitik ileus, bağırsak tıkanıklığı, hipokalemi, metabolik asidoz ve böbrek yetmezliğine neden olabilir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

**Sinir sistemi ile ilgili toksisite:**

Okzaliplatinin doz kısıtlayıcı toksisitesi nörolojiktir. Bu sıklıkla soğukla tetiklenen, krampı veya krampsız, ekstremitelerde duyu yitimi ve/veya parestezi ile karakterize duyuşal periferik nöropatiyi kapsar. Bu semptomlar tedavi edilen hastaların %95'i kadarında görülür.

Genellikle tedavi kürleri arasında gerileyen bu semptomların süresi tedavi kürlerinin sayısı ile artar.

Ağrının ve/veya işlev bozukluğunun başlaması, semptomların süresine bağlı olarak doz ayarlaması için ve hatta tedavinin kesilmesi için belirtilerdir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Bu işlevsel bozukluklar ince hareketlerin yapılmasındaki zorlukları ve duyuşal yetmezliğin olası sonuçlarını içerir. Kalıcı semptomların oluşma riski 850 mg/m<sup>2</sup> kümülatif doz (10 kür) için tahminen %10, 1020 mg/m<sup>2</sup> kümülatif doz (12 kür) için %20 dir.

Vakaların çoğunluğunda nörolojik belirti ve bulgular tedavi kesildiğinde iyileşir veya tamamen geçer. Kolon kanserinin adjuvan tedavisinde, tedavinin kesilmesinden 6 ay sonra hastaların %87'sinde belirtiler kaybolur ya da hafifler. Üç yıllık takiplerde hastaların %3 kadarında orta şiddette (%2.3) lokalize parestezi veya işlevsel aktivitelerini kısıtlayan parestezi (%0.5) görülmüştür.

Akut nörosensoral şikayetler rapor edilmiştir (Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri).

Bunlar uygulama saatleri içinde başlar ve çoğu kez soğuğa maruz kalma sonucu ortaya çıkar. Bu durumlar genellikle geçici parestezi, duyu yitimi, duyu azlığı veya akut paralarengal duyu yitimi şeklinde görülebilirler. Tahmin edilen insidansı %1 ve 2 arasında görülen akut paralarengal duyu yitimi sendromu herhangi bir solunum distressi kanıtı olmadan subjektif disfazi veya nefes darlığı hissi (siyanoz ve hipoksi olmadan) veya laringospazm ya da bronkospazm şeklinde (stridor ve hırıltı olmadan); çene spazmı, anormal dil sensasyonu, dizartri ve göğüste baskı hissi de gözlenmiştir. Bu tür vakalarda antihistaminik ve bronkodilatatörler verilmesine karşın semptomlar herhangi bir tedavi olmadan da gerilemektedir. İnfüzyon süresinin uzatılması bu tür sendromların insidansının düşürülmesine yardımcı olur (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Dizartri, derin tendon refleksi kaybı, Lhermitte işareti gibi diğer nörolojik semptomlar okzaliplatin tedavisi sırasında görülmüştür. İzole optik nörit vakaları bildirilmiştir.

**Alerjik reaksiyonlar:**

Tablo 4: Hastalara (%) ve dereceye göre insidans

Okzaliplatin ve 5-FU/FA iki haftada bir 85mg/m <sup>2</sup>	Metastatik tedavi			Adjuvan tedavi		
	Tüm evreler	Evre 3	Evre 4	Tüm evreler	Evre 3	Evre 4
Alerjik reaksiyonlar / Alerji	9.1	1	<1	10.3	2.3	0.6

**Okzaliplatin ile 5-FU/FA (FOLFOX) ve BEVASİZUMAB'ın kombine tedavisi**

Birinci basamak okzaliplatin ile 5-FU/FA ve bevasizumab kombinasyonunun 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

Doz aşılması halinde belirti olarak advers olaylarda şiddetlenme beklenebilir.

Tedavi için okzaliplatinin bilinen bir antidotu yoktur. Hematolojik değerlerin gözlenmesi başlatılmalı ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

### 5- FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sitostatikler (Antineoplastik ve immünomodülatör madde – platin bileşiği).

ATC kodu: L01XA03.

Okzaliplatin platin atomunun 1,2-diaminosikloheksan (DACH) ve okzalat grubu ile kompleks oluşturduğu yeni sınıf platin bazlı bileşiklere ait bir antineoplastik ilaçtır.

Okzaliplatin tek enantiyomerdir, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Sikloheksan-1,2-diamin-kN, kN'] [etanedioato (2-)-kO<sup>1</sup>, kO<sup>2</sup>] platinyum.

Okzaliplatin insan kolorektal kanser modelini de içeren değişik tümör model sistemlerinde in-vitro sitotoksikite ve in-vivo antitümör aktivite ile geniş bir etkinlik gösterir. Okzaliplatin aynı zamanda birçok sisplatin dirençli modellerde in-vitro ve in-vivo aktivite göstermiştir.

5-Fluorourasil ile kombinasyonunda in-vivo ve in-vitro olarak sinerjistik sitotoksik etki gözlenmiştir.

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.

Metastatik kolorektal kanserli hastalarda 3 klinik çalışmada okzaliplatinin (Her iki haftada bir tekrarlanan 85 mg/m<sup>2</sup>) 5-fluorourasil/folinik asit (5-FU/FA) ile kombinasyonunun etkinliği bildirilmiştir.

- Birinci sıra tedavi, 2 kolun karşılaştırıldığı faz III çalışmada 420 hasta sadece 5-FU/FA (LV5FU2, N=210) ya da okzaliplatin ile 5-FU/FA kombinasyon (FOLFOX4, N=210) koluna randomize edilmiştir.

- Daha önceden tedavi edilmiş hastalarda, 3 kolun karşılaştırıldığı faz III çalışmada irinotekan (CPT-11) + 5-FU/FA kombinasyonuna dirençli 821 hasta sadece 5-FU/FA (LV5FU2, N=275), tek ajan olarak okzaliplatin (N=275) ya da okzaliplatin ile 5-FU/FA kombinasyon (FOLFOX4, N=271) koluna randomize edilmiştir.

- Son olarak kontrolsüz, faz II çalışmada 5-FU/FA tedavisine dirençli olan hastalar alınmış ve okzaliplatin ve 5-FU/FA kombinasyonu ile tedavi edilmişlerdir (FOLFOX4 N=57).

Birinci sıra tedavide ve daha önceden tedavi görmüş hastalarda yapılan iki randomize klinik çalışmada, 5-FU/FA kombinasyonu ile tedavi edildiğinde yalnızca 5-FU/FA tedavisine kıyasla, anlamlı olarak yüksek cevap oranı ve uzamış bir ilerlemesiz sağ kalım/ilerleme zamanı oranı gösterilmiştir. Rothenberg ve arkadaşları çalışmalarında önceden tedavi edilmiş dirençli hastalarda okzaliplatin ve 5-FU/FA kombinasyonu ile 5-FU/FA tedavisinin karşılaştırılmasında medyan genel sağ kalım istatistikinde anlamlı bir değişikliğe ulaşamamışlardır.

Tablo 5: FOLFOX4'e karşı ve LV5FU2 tedavisinde yanıt oranı

<b>Cevap Oranı (%95 GA) Bağımsız Radyolojik Değerlendirme ITT Analizi</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>Okzaliptatin tek ajan olarak</b>
Birinci sıra tedavi her 8 haftada bir yanıt değerlendirilmesi	22 (16-27)	49 (42-46)	YOK
	P değeri= 0.0001		
Daha önceden tedavi edilmiş hastalarda (CPT-11+5-FU/FA'ya dirençli) her 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		
Önceden tedavi edilmiş hastalar (5-FU/FA'ya dirençli) her 12 haftada bir yanıt değerlendirilmesi	YOK	23 (13-36)	YOK

Tablo 6: Medyan ilerleme olmadan sağ kalım (PFS)/Medyan ilerlemeye kadar geçen süre (TTP)

#### FOLFOX4 ile LV5FU2 karşılaştırılması

<b>Medyan PFS/TTP, Aylar (95% GA), Bağımsız radyolojik değerlendirme ITT analizi</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>Okzaliptatin tek ajan olarak</b>
Birinci sıra tedavi (PFS)	6.0 (5.5-6.5)	8.2 (7.2-8.8)	YOK
	Log. değ. P değeri = 0.0003		
Daha önceden tedavi edilmiş hastalarda (TTP) (CPT-11+5-FU/FA'ya dirençli)	2.6 (1.8- 2.9)	5.3 (4.7-6.1)	2.1 (1.6-2.7)
	Log. değ. P değeri = 0.0001		
Önceden tedavi edilmiş hastalar (5-FU/FA'ya dirençli)	YOK	5.1 (3.1-5.7)	YOK

Tablo 7: FOLFOX4 ile LV5FU2 karşılaştırmasında medyan genel sağ kalım (OS)

<b>Medyan OS, Aylar (95% GA) ITT analizi</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>Okzaliptatin tek ajan olarak</b>
Birinci sıra tedavi	14.7 (13.0-18.2)	16.2 (14.2-18.2)	YOK
	Log. değ. P değeri = 0.12		
Daha önceden tedavi edilmiş hastalarda (TTP) (CPT-11+5-FU/FA'ya dirençli)	8.8 (7.3- 9.3)	9.9 (9.1-10.5)	8.1 (7.2-8.7)
	Log. Değ. P değeri = 0.09		
Önceden tedavi edilmiş hastalar (5-FU/FA'ya dirençli)	YOK	10.8 (9.3-12.8)	YOK

Başlangıçta semptomları olan, önceden tedavi edilmiş hastalarda, okzaliptatin ve 5-FU/FA ile tedavi edilenlerin büyük çoğunluğunda hastalığa bağlı semptomlarda sadece 5-FU/FA ile tedavi edilenlere göre (%27.7'ye karşı %14.6, p=0.0033) belirgin bir düzelme görülmüştür. Önceden tedavi edilmemiş hastalarda iki tedavi grubu arasında herhangi bir yaşam kalitesi boyutunda istatistiksel olarak belirgin bir fark görülmemiştir.

Bununla birlikte yaşam kalitesi skorları genellikle, genel sağlık durumu ve ağrı açısından kontrol grubunda daha iyi olmuş ve bulantı ve kusma açısından okzaliptatin grubunda daha kötü bulunmuştur.

Adjuvan tedavide MOSAIC karşılaştırmalı faz III çalışmasında 2246 hasta randomize edilmiş (899 evre II / Duke's B2 ve 1347 evre III / Duke's C), kolon kanserinin primer tümörünün çıkarılmasına ilave olarak tek başına 5-FU/FA [LV5FU2, N=1123 (B2/C=448/675)] ya da okzaliptatin ile 5-FU/FA [FOLFOX4, N=1123 (B2/C=451/672)] kombinasyonuna randomize edilmişlerdir.

Tablo 8: MOSAIC-Bütün popülasyon için 3 yıl hastaliksız sağ kalım (ITT analizi)

Tedavi kolu	LV5FU2	FOLFOX4
3 yıl hastaliksız sağ kalım yüzdesi (%95 GA)	73.3 (70.6-75.9)	78.7 (76.2-81.1)
Risk oranı (%95 GA)	0.76 (0.64-0.89)	
Kademeli log dizin testi	P=0.0008	

Medyan takip süresi 44.2 ay (Bütün hastalar en az 3 yıl takip edilmiştir)

Çalışma, 3 yıl hastaliksız sağ kalımda okzaliptatin ve 5-FU/FA kombinasyonunun (FOLFOX4), 5-FU/FA (LV5FU2) tedavisine göre anlamlı genel avantajını göstermiştir.

Tablo 9: MOSAIC hastalığın evrelerine göre 3 yıl hastaliksız sağ kalım (ITT analizi)

Hasta evresi	Evre II (Duke's B2)		Evre III (Duke's C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Tedavi kolu	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
3 yıl hastaliksız sağ kalım yüzdesi (%95 GA)	84.3 (80.9-87.7)	87.4 (84.3-90.5)	65.8 (62.2-69.5)	72.8 (69.4-76.2)
Risk oranı (%95 GA)	0.79 (0.57-1.09)		0.75 (0.62-0.90)	
Kademeli log dizin testi	P= 0.151		P= 0.002	

Medyan takip 44.2 ay (Bütün hastalar en az 3 yıl takip edilmiştir)

Genel sağ kalım (ITT analizi): MOSAIC çalışmasının primer sonlanma noktası olan 3 yıl hastaliksız sağ kalımın analiz zamanında FOLFOX 4 kolundaki hastaların %85.1'i ve LV5FU2 kolundaki hastaların %83.8'i hayattadır. Bu FOLFOX4 lehine olan ölüm riskindeki %10'luk genel azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Risk oranı= 0.90). Sonuçlar FOLFOX4 ve LV5FU2 için evre II (Duke's B2) olan alt popülasyonda %92.2'ye karşı % 92.4 (risk oranı= 1.01) ve Evre III (Duke's C) alt popülasyonda %80.4'e karşın %78.1 (risk oranı= 0.87) bulunmuştur.

#### **Metastatik kolorektal kanseri (okzaliptatin/5-FU/FA/bevasizumab):**

Okzaliptatinin 5-FU/FA (FOLFOX) ve bevacizumab 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.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler:

Aktif bileşiğin kendi başına farmakokinetiği henüz saptanmamıştır. Ultrafiltre edilebilen platinin farmakokinetiği karışım olarak bağlı olmayan, aktif ve inaktif platin şeklinde görülen 1.'den 5.'ye kadar kürler için her üç haftada bir 2 saatlik 130 mg/m<sup>2</sup> okzaliptin infüzyonunu takiben ve 1.'den 3.'ye kadar kürler için her iki haftada bir 2 saatlik 85 mg/m<sup>2</sup> okzaliptin infüzyonunu takiben aşağıdaki gibidir:

Tablo 10: Okzaliptin'in her iki haftada bir 85 mg/m<sup>2</sup> ya da her üç haftada bir 130 mg/m<sup>2</sup> çoklu dozlarda platin farmakokinetik parametrelerinin ultrafiltrattaki değerlendirilmesinin özeti

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

Ortalama EAA<sub>0-48</sub> ve C<sub>maks</sub> değerleri 3. kürde (85mg/m<sup>2</sup>) ve 5. kürde (130 mg/m<sup>2</sup>) tespit edilmiştir.

Ortalama EAA, V<sub>SS</sub>, CL, CL<sub>R0-48</sub> değerleri 1. kürde tespit edilmiştir.

C<sub>son</sub>, C<sub>maks</sub>, EAA, EAA<sub>0-48</sub>, V<sub>SS</sub> ve CL değerleri bölümsel olmayan analizlerle tespit edilmiştir. t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub>, t<sub>1/2γ</sub> bölümsel analizlerle tayin edilmiştir (1.-3. kürler kombine edilmiştir).

### Emilim:

LİNOXA intravenöz olarak uygulandığı için hemen kana karışır.

### Dağılım:

2 saatlik infüzyonun sonunda, uygulanan platinin %15'i sistemik dolaşımda mevcut olarak bulunmuştur. Geriye kalan %85'i hızla dokulara dağılmış ya da idrar ile atılmıştır. Eritrositlere ve plazmaya geri dönüşümsüz bağlanma yarı ömrünün buralarda olması ile sonlanır ki bu da doğal eritrosit ve serum albümin döngüsüne yakındır. Her iki haftada bir uygulanan 85 mg/m<sup>2</sup>'lik dozun ya da her 3 haftada bir uygulanan 130 mg/m<sup>2</sup>'lik dozun uygulanmasını takiben ve plazma ultrafiltratında birikim gözlenmemiştir ve bu matrikste 1. kürde kararlı duruma ulaşılmıştır. Kişide ve kişiler arasında değişkenlik genel olarak düşüktür.

### Biyotransformasyon:

İn-vitro biyotransformasyon enzimatik olmayan degradasyonun sonucu olarak kabul edilir ve sitokrom P450'nin aracı olduğu diaminosikloheksan (DACH) halkasının metabolizasyonu ile ilgili bir bulgu yoktur.

Okzaliplatin hastalarda kapsamlı biyotransformasyona uğrar ve 2 saatlik infüzyon sonunda plazma ultrafiltratında biotransformasyona uğramamış ilaç bulunmaz. Daha sonraki zamanlarda monokloro-, dikloro- ve diaquo-DACH platin türlerini de içeren birkaç sitotoksik biyotransformasyon ürünü inaktif konjugatlar ile birlikte sistemik dolaşımında tanımlanmıştır.

### Eliminasyon:

Platin, uygulamayı takiben 48 saat içinde, çoğunlukla idrar ile atılır.

5 günde toplam dozun yaklaşık %54'ü idrarda ve %3'ten azı dışkıda tespit edilebilir.

### Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Terapötik doz aralığında, okzaliplatin dozu ve plazma platin EAA<sub>0-24</sub> değerleri arasında doğrusal bir ilişki vardır.

## **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 güvenlik verileri**

Kemik iliği, gastrointestinal sistem, böbrek, testisler, sinir sistemi, ve kalbin de dahil olduğu hedef organlar klinik öncesi türlerde (fare, sıçan, köpek ve/veya maymun) tek ve çoklu doz çalışmalarında belirlenmiştir. Hayvanlarda gözlenen hedef organ toksisiteyi insan kanserlerinin tedavisinde kullanılan diğer platin içeren ilaçlar ve DNA hasarı yapan sitotoksik ilaçların, kalp üzerindeki hariç olmak üzere diğer toksik etkileri ile tutarlıdır.

Elektrofizyolojik bozukluklar ve öldürücü ventriküler fibrilasyonu da kapsayan kardiyak etkiler sadece köpekte gözlenmiştir. Kardiyotoksikite sadece köpeklerde gözleendiği için değil ayrıca benzer dozlar köpeklerde (150 mg/m<sup>2</sup>) öldürücü kardiyotoksikite oluşturduğu halde insanlarda iyi tolere edildiğinden, köpeklere özgü olarak düşünülmektedir. Sıçan duyuşal sinirleri kullanılarak yapılan klinik öncesi çalışmalar okzaliplatine bağlı akut nörosensoral semptomların sodyum kanal kapağı voltajındaki etkileşimin de karışmasıyla olacağı izlenimini vermiştir.

Okzaliplatin memeli test sistemlerinde mutajenik ve klastojeniktir ve sıçanlarda embrio-fetal toksisite oluşturmuştur. Okzaliplatin, karsinojenik çalışmalar yapılmamasına rağmen olası karsinojen olarak kabul edilir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

- Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Seyreltilmiş tıbbi ürün aynı infüzyon torbasında ya da infüzyon yolunda diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır. Bölüm “6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler” kısmında, “Hazırlama talimatları”nın altında okzaliplatinin, Y - katater kullanılarak folinik asitle birlikte uygulanabildiği yer almaktadır.

- Alkali ilaçlarla ve çözeltilerle KULLANILMAMALIDIR (Özellikle 5-fluorourasil, temel çözeltiler, trometamol ve yardımcı madde olarak trometamol içeren folinik asit ürünleri). Alkali ilaçlar veya çözeltiler okzaliplatinin stabilitesini olumsuz yönde etkileyebilir (Bkz. 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler).
- İnfüzyon çözeltisi serum fizyolojik veya klorür iyonu içeren diğer çözeltilerle (kalsiyum, potasyum veya sodyum klorür) SEYRELTİLMEMELİDİR.
- Aynı infüzyon torbasında ya da infüzyon yolunda diğer ilaçlarla KARIŞTIRILMAMALIDIR.
- Alüminyum içeren enjeksiyon malzemesi KULLANILMAMALIDIR.

### **6.3. Raf ömrü**

Raf ömrü 24 aydır.

Konsantre çözelti infüzyon için seyreltikten sonra kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesinin 2-8°C’de 24 saat olduğu gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik nedenlerden dolayı infüzyon çözeltisi oda sıcaklığında bekletilmeden hemen kullanılmalıdır; 2-8°C’de en fazla 24 saat veya 25°C’de en fazla 6 saat bekletilebilir.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

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

Tıbbi ürün sadece tek kullanım içindir. Kullanılmayan herhangi bir çözelti atılmalıdır.

Seyreltilmiş olan steril ürünün saklanması için bkz. 6.3. Raf ömrü.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Ürünün ambalajında; koruyucu blister içerisinde, lastik tıpalı, flip-off alüminyum başlıklı renksiz Tip I camdan yapılmış, içinde 150 mg okzaliplatin içeren 1 adet flakon bulunur.

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

Diğer potansiyel toksik bileşiklerle olduğu gibi, LİNOXA 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 LİNOXA konsantre çözeltisi ya da infüzyon çözeltisi cilde temas ederse, hemen suyla iyice yıkanmalıdır.

Eğer LİNOXA konsantre çözeltisi ya da infüzyon çözeltisi mukoz membranlara temas ederse, hemen suyla iyice yıkanmalıdır.

### Uygulama için özel önlemler:

- Alüminyum içeren enjeksiyon malzemesi KULLANILMAMALIDIR.
- Seyreltmeden UYGULANMAMALIDIR.
- Seyreltmek için sadece % 5’lik dekstroz çözeltisi kullanılmalıdır. Seyreltmek için çözelti ve infüzyon için çözelti hazırlanmasında serum fizyolojik veya klorür iyonu içeren diğer çözeltiler (kalsiyum, potasyum veya sodyum klorür) KULLANILMAMALIDIR.
- Aynı infüzyon torbasında başka bir ilaçla karıştırılmamalı ya da aynı infüzyon yolunu başka bir ilaçla birlikte KULLANILMAMALIDIR.
- Alkali ilaçlarla ve çözeltilerle KULLANILMAMALIDIR (Özellikle 5-fluorourasil, temel çözeltiler, trometamol ve yardımcı madde olarak trometamol içeren folinik asit ürünleri). Alkali ilaçlar veya çözeltiler okzaliplatinin stabilitesini olumsuz yönde etkileyebilir.

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 LİNOXA, 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

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

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

LİNOXA 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 çözeltiler kullanılmalıdır.

#### İntravenöz infüzyon için seyreltme

Flakon(lar)daki konsantre çözülden gereken miktar çekilip 0.2 mg/ml – 2 mg/ml arasında bir LİNOXA konsantrasyonuna ulaşmak üzere 250 ml ila 500 ml %5'lik (50 mg/ml) dekstroz çözeltisiyle seyreltilir. LİNOXA'nın 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 24 saat, +25°C'de 6 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). LİNOXA infüzyon çözeltisinin PVC bazlı uygulama seti ile geçimliliği test edilmiştir.

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

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

#### İnfüzyon

LİNOXA 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 LİNOXA ya bir periferik ven ya da merkezi venöz kateterden 2 ila 6 saat boyunca infüzyon yoluyla verilmelidir. LİNOXA 5-fluorourasille (5-FU) birlikte uygulandığında, LİNOXA infüzyonu 5-fluorourasil (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**

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.  
Pak İş Merkezi  
Prof. Dr. Bülent Tarcan Sok. No: 5/1  
34349 Gayrettepe - İstanbul  
Tel: 0212 337 38 00  
Faks: 0212 337 38 01

**8. RUHSAT NUMARASI**

235/1

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

İlk ruhsat tarihi: 20.09.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-