

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OXALPİN 50 mg/10 ml iv infüzyon için liyofilize toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon 50 mg oksaliplatin içerir.

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

Yardımcı madde(ler):

Laktoz 450.0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon için liyofilize toz içeren flakon

Beyaz veya beyazımsı renkte toz kütlesi

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

- Primer tümörün rezeksiyonla tamamen alınmasından sonraki evre III (DUKE's C) kolon kanserinin adjuvan tedavisinde,
- Metastatik kolorektal kanserin tedavisinde.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

OXALPİN yalnızca onkoloji bölümlerinde kullanılmalı ve onkoloji uzmanının gözetiminde uygulanmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Sadece erişkinlerde kullanılır.

Adjuvan tedavide önerilen ve intravenöz yolla uygulanan OXALPİN dozu 12 kür boyunca (6 ay) her iki haftada bir tekrarlanan 85 mg/m^2 'dir.

Metastatik kolorektal kanserin tedavisinde önerilen OXALPİN dozu, her iki haftada bir intravenöz olarak tekrarlanan 85 mg/m^2 'dir.

Verilen doz hastanın tolere edebilirliğine göre ayarlanmalıdır (Bkz: 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

OXALPİN her zaman fluoropirimidinlerden önce uygulanmalıdır.

OXALPİN 0.2 mg/ml ve 0.70 mg/ml arasında bir konsantrasyon elde etmek üzere 250-500 ml %5 glukoz çözeltisi içinde 2-6 saatlik intravenöz infüzyonla uygulanmaktadır: 85 mg/m² OXALPİN dozu için klinik uygulamadaki en yüksek konsantrasyon 0.70 mg/ml'dir.

OXALPİN genelde sürekli infüzyon şeklinde uygulanan 5-fluorourasil rejimleriyle kombinasyon halinde kullanılmaktadır. İki haftada bir uygulanan tedavi rejimi için, bolus ve sürekli infüzyonu birleştiren 5-fluorourasil tedavi programları kullanılmaktadır.

Uygulama şekli:

OXALPİN intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmaktadır.

OXALPİN uygulaması hiperhidrasyon gerektirmemektedir.

En az 0.2 mg/ml'lik bir konsantrasyon elde etmek için 250 ila 500 mg %5 glukoz çözeltisinde seyreltilen OXALPİN, 2 ila 6 saat süreyle periferik ven veya santral venöz yoldan infüze edilmelidir. OXALPİN infüzyonu her zaman 5-fluorourasil uygulamasından önce yapılmalıdır.

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

Ekstravazasyon durumunda uygulama hemen kesilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

OXALPİN şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir (Bkz: 4.3.Kontrendikasyonlar).

Orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda tedavi normal önerilen dozlarda başlatılabilir (Bkz: 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Hafif düzeyde böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Çeşitli düzeylerde karaciğer yetmezliği bulunan hastaların katıldığı faz I çalışmada, hepatobiliyer bozuklukların sıklık ve şiddetinin başlangıçtaki bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri ve progresif

hastalıkla ilişkili olduğu görünmektedir. Karaciğer fonksiyon testlerinde anormal sonuçlar elde edilen hastalar için klinik geliştirme sırasında spesifik bir doz ayarlaması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon: OXALPİN, sadece erişkinler içindir. Çocuklarda kullanımı bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon: OXALPİN, 65 yaş üstündeki hastalarda monoterapi veya 5-fluorourasil ile kombinasyon şeklinde uygulandığında şiddetli toksisite olaylarında bir artış gözlenmemiştir. Sonuç olarak yaşlı hastalarda spesifik bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

OXALPİN, aşağıdaki hastalarda kontrendikedir;

- Oksaliplatine veya OXALPİN' in içerdiği yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık durumlarında.
- Emzirenlerde.
- Başlangıçtaki nötrofil ($<2 \times 10^9/L$) ve/veya trombosit sayımıyla da ($<100 \times 10^9/L$) görüldüğü gibi ilk tedavi kürüne başlanmadan önce gözlenen mielosüpresyon durumlarında.
- İlk kürden önce fonksiyonel bozukluğu ile birlikte periferik duyuşal nöropatisi olan hastalarda.
- Şiddetli böbrek yetmezliği durumunda (kreatinin klerensi <30 ml/dk).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- OXALPİN, sadece uzmanlaşmış, onkoloji bölümlerinde ve deneyimli bir onkolog gözetimi altında uygulanmalıdır.
- Orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalardaki güvenilirliğine ilişkin sınırlı bilgi olması nedeniyle uygulama, hastada risk/yarar oranı uygun şekilde değerlendirildikten sonra gerçekleştirilmelidir.

Bu durumda böbrek fonksiyonu yakından izlenmeli ve doz toksisiteye göre ayarlanmalıdır.

- **Platin bileşiklerine karşı alerjik reaksiyon öyküsü olan hastalar alerjik semptomlar için izlenmelidir. OXALPİN' e karşı anafilaksi benzeri bir reaksiyon olması durumunda infüzyon derhal kesilmeli ve uygun semptomatik tedaviye başlanmalıdır. Yeniden OXALPİN uygulanması kontrendikedir.**
- OXALPİN' in ekstrevasyonu durumunda, infüzyon derhal durdurulmalı ve olağan lokal semptomatik tedaviye başlanmalıdır.

- OXALPİN' in nörolojik toksisitesi, özelliklede spesifik nörolojik toksisite profiline sahip diğer tıbbi ürünlerle birlikte uygulandığında dikkatle takip edilmelidir. Her bir uygulamadan önce ve daha sonrasında periyodik olarak nörolojik muayene yapılmalıdır.

- 2 saatlik infüzyon sırasında ya da infüzyonu izleyen saatlerde akut laringofaringeal disestezi gelişen hastalarda (Bkz: 4.8.İstenmeyen etkiler) bir sonraki OXALPİN infüzyonu en az 6 saat boyunca uygulanmalıdır.

- Nörolojik semptomlar (parestezi, disestezi) meydana geldiği takdirde, bu semptomların şiddetine ve süresine bağlı olarak OXALPİN için aşağıda önerilen doz ayarlamaları yapılmalıdır:

- Semptomlar yedi günden fazla sürerse ve soruna neden olursa, daha sonraki OXALPİN dozu 85 mg/m²'den 65 mg/m² (metastatik tedavide) veya 75 mg/m² (adjuvan tedavide) düzeyine düşürülmelidir.

- Fonksiyonel bozukluk olmaksızın parestezi bir sonraki küre kadar devam ederse bir sonraki OXALPİN dozu 85 mg/m²'den 65 mg/m² (metastatik tedavide) veya 75 mg/m² (adjuvan tedavide) düzeyine düşürülmelidir.

- Fonksiyonel bozuklukla birlikte parestezi bir sonraki küre kadar devam ederse OXALPİN tedavisi kesilmelidir.

- Bu semptomlar OXALPİN tedavisinin kesilmesini takiben geçerse tedaviye devam edilmesi düşünülebilir.

Hastalar tedavinin bitiminden sonra kalıcı periferik duyuşal nöropati semptomları yaşanması olasılığı hakkında bilgilendirilmelidir. Fonksiyonel aktivitelere etki edebilen pareteziler ya da lokalize orta düzeydeki pareteziler adjuvan tedavide tedavinin kesilmesini takiben 3 yıla kadar sürebilir.

- Bulantı ve kusma şeklinde görülen gastrointestinal toksisite durumunda profilaktik ve/veya terapötik anti-emetik tedavisi düşünülmelidir (Bkz: 4.8. İstenmeyen etkiler)

- OXALPİN özellikle de 5-fluorourasil ile kombinasyon halinde uygulandığında şiddetli diyare/kusma sonucu dehidratasyon, paralitik ileus, intestinal obstrüksiyon, hipokalemi, metabolik asidoz ve böbrek yetmezliği gelişebilir. İzole vakalarda pankreatit bildirilmektedir.

Hematolojik toksisite meydana geldiğinde (nötrofil sayısı $<1.5 \times 10^9/L$ veya trombosit sayısı $<50 \times 10^9/L$) hematolojik değerler normal düzeye dönene kadar bir sonraki kürün uygulanması ertelenmelidir. Tedaviye başlamadan ve daha sonraki herbir kürden önce ayrıntılı lökosit formülü ile birlikte tam kan sayımı yapılmalıdır.

Hastalar, OXALPİN ve 5-fluorourasil uygulamasından sonra diyare/kusma, mukozit/stomatit ve nötropeni riski hakkında bilgilendirilmeli ve böylece uygun tedavi için derhal doktorlarına başvurmaları sağlanmalıdır. Nötropeni ile birlikte veya olmadan mukozit/stomatit meydana geldiği takdirde mukozit/stomatit evre 1 ya da altına düşene ve/veya nötrofil sayımı $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 'e yükselene kadar bir sonraki tedavi ertelenmelidir.

5-fluorourasil (folinik asitle veya olmadan) ile kombinasyon halinde uygulanan OXALPİN için, 5-fluorourasil tedavisiyle ilişkili toksisitelere bağlı olarak yapılan doz ayarlamaları geçerlidir.

Eğer 4.derece diyare, 3-4. derece nötropeni (nötrofiller $<1 \times 10^9/L$), 3-4. derece trombositopeni (trombositler $<50 \times 10^9/L$) ortaya çıkarsa, 5-fluorourasilin dozunun azaltılmasının gerekmesinin yanı sıra OXALPİN 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.

- OXALPİN' in içeriğinde bulunan laktoz monohidrata karşı aşırı duyarlılık öyküsü yoksa, uygulama yolu nedeniyle bu yardımcı maddeye bağlı olumsuz bir etki beklenmez.
- Nadir kalıtsal galaktoz intolerans problemi (örneğin galaktozemia) olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
- Açıkça karaciğer metastazına bağlı olmadığı bilinen karaciğer fonksiyon testi anormallikleri veya portal hipertansiyon ortaya çıkması durumunda, nadir ortaya çıkan ilaç kaynaklı hepatik vasküler bozukluk düşünülmelidir.
- İlerlemeyen öksürük, dispne, hışırtılı solunum veya radyolojik pulmoner infiltrat gibi açıklanamayan solunum semptomları olması durumunda interstisyel akciğer hastalığının olmadığı pulmoner inceleme ile anlaşılana kadar OXALPİN uygulanmamalıdır (Bkz: 4.8.İstenmeyen etkiler).
- Gebelikte kullanımına ilişkin bilgiler için bkz. 4.6. Gebelik ve laktasyon.
- Genotoksik etkiler:

Klinik öncesi çalışmalarda OXALPİN ile genotoksik etkiler gözlenmiştir. Bu nedenle OXALPİN tedavisi gören erkek hastalara tedavi sırasında ve tedaviden sonraki altı ay içinde çocuk sahibi olmamaları ve OXALPİN irreversibl anti-fertilite etkisine sahip olabildiği için tedaviden önce spermlerinin saklanması konusunda doktora başvurmaları önerilmektedir.

Kadınlar OXALPİN tedavisi sırasında gebe kalmamalı ve etkili bir kontraseptif yöntem uygulamalıdır (Bkz: 4.6.Gebelik ve laktasyon).

Tedavi sırasında ve kadın ve erkekler için tedavinin kesilmesinden sonra sırasıyla 4 ay (kadınlar için) ve 6 ay (erkekler için) süreyle uygun kontraseptif önlemler alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

5-fluorourasil uygulamasından hemen önce 85 mg/m² OXALPİN alan hastalarda 5-fluorourasile maruziyet düzeyinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Aşağıdaki maddelerle *in vitro* ortamda OXALPİN' in plazma proteinine bağlanma düzeyinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir: eritromisin, salisilatlar, granisetron, paklitaksel ve sodyum valproat.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

OXALPİN, sadece erişkinler içindir. Çocuklarda kullanımı bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D' dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Oksaliplatin' in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

OXALPİN, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadın hastaların tedavi süresi boyunca etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Günümüzde gebe kadınlarda kullanımına ilişkin güvenilirlik bilgileri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi gözlenmiştir. Sonuç olarak OXALPİN gebelik sırasında ve doğurganlık çağındaki olan ve kontraseptif önlemler almayan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir. OXALPİN kullanımı sadece fetusa yönelik risk uygun şekilde değerlendirildikten ve hastanın izni alındıktan sonra düşünülmelidir.

Tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonra sırasıyla kadınlar için 4 ay, erkekler için 6 ay süreyle uygun kontraseptif önlemler alınmalıdır.

Laktasyon dönemi

OXALPİN' in anne sütüne geçip geçmediği incelenmemiştir. OXALPİN tedavisi sırasında emzirme kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

OXALPİN, anti-fertilite etkisine sahip olabilir (Bkz: 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkilerine ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte yürüme ve dengeyi etkileyen baş dönmesi, bulantı ve kusma ve diğer nörolojik semptomların insidansında bir artışa neden olan OXALPİN tedavisi araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde küçük veya orta düzeyde bir etki yaratabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki şekilde sıralanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Diğer detaylar tablodan sonra sunulmaktadır.

Tablo 1: Organ sistem sınıfına göre yan etkiler

Organ Sistem Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon	Febril nötropeni/ nötropenik sepsis (yani, grad 3- 4.derece nötropeni ve gösterilen enfeksiyonlar)* Rinit, üst solunum yolu enfeksiyonu			
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Anemi Nötropeni Trombositopeni* Lökopeni Lenfopeni*	-		İmmünoalerjik trombositopeni, Hemolitik anemi	
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Alerji/alerjik reaksiyon ²				
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştahsızlık, Glisemi anormallikleri, Hipokalemi, Natremin anormallikleri	Dehidrasyon	Metabolik asidoz		
Psikiyatrik hastalıkları		Depresyon, Uykusuzluk	Sinirlilik		
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik duyuşal nöropati, Baş ağrısı, Duyuşal bozukluk, Tat alma bozuklukları	Baş dönmesi, Motor nevrit, Meninjizm		Disartri	
Göz hastalıkları		Konjunktivit, Anormal görme		Geçici olarak azalan görsel keskinlik, Görme alanı bozuklukları, Optik nevrit	
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Ototoksisite	Sağırılık	
Vasküler hastalıkları	Burun kanaması	Kanama, Şiddetli tromboflebit, Pulmoner embolizm, Rektal kanama, Sıcak basması			

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Dispne, Öksürük	Göğüs ağrısı, Hıçkırık		İnterstisyel akciğer hastalığı, Pulmoner fibrozis**	
Gastrointestinal hastalıkları	Bulantı, Diyare, Kusma, Stomatit/ mukozit, Abdominal ağrı, Kabızlık	Hazımsızlık, Gastro-özofageal reflü	İleus, İntestinal obstrüksiyon	Clostridium difficile dahil kolit, diyare	Pankreatit
Hepato-bilier hastalıkları	Alkalen fosfataz artışı, bilirubin artışı, LDH artışı, hepatik enzimlerde (SGPT/ALT, SGOT/AST) artış				Karaciğer sinusoidal obstrüksiyon sendromu
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Deri bozukluğu, Alopesi	Deride soyulma (el ve ayak sendromu), Eritematöz döküntü, Döküntü, Artan terleme, Tırnak bozukluğu			
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Bel ağrısı	Artralji Kemik ağrısı			
Böbrek ve idrar hastalıkları		Disüri, Anormal idrara çıkma sıklığı, Kreatinin artışı, Hematüri			Akut tübülo-interstisyel nefropati
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Ateş ³ , Yorgunluk, Asteni, Ağrı, Kilo alma (adjuvan tedavide) Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu ¹	Kilo kaybı (metastatik tedavide)			

¹ Ekstravazasyon, özellikle OXALPİN periferik ven içine infüze edildiğinde şiddetli olabilen ve komplikasyonlara neden olabilen lokal ağrı ve inflamasyona neden olabilir (Bkz: 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

² Deri döküntüleri gibi (özellikle ürtiker) yaygın alerjik reaksiyonlar, konjunktivit, rinit. Bronkospazm, anjioödem, hipotansiyon ve anafilaktik şokun da dahil olduğu yaygın anafilaktik reaksiyonlar.

³ Enfeksiyondan kaynaklanan (Febril nötropeni ile birlikte veya onsuz) ya da immunolojik mekanizmadan izole çok yaygın ateş.

*Aşağıdaki ayrıntılı bölüme bakınız.

** Bkz: 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri.

Hematolojik toksisite:

Tablo 2: Hastaya (%) ve evreye göre insidans

Oksaliplatin ve 5-FU/FA 85 mg/m ²	Metastatik Koşullar			Adjuvan Koşullar		
	Bütün evreler	Evre 3	Evre 4	Bütün evreler	Evre 3	Evre 4
Her 2 haftada bir						
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 toksisitesi:

Tablo 3: Hastaya (%) ve evreye göre insidans

Oksaliplatin ve 5-FU/FA 85 mg/m ²	Metastatik Koşullar			Adjuvan Koşullar		
	Bütün evreler	Evre 3	Evre 4	Bütün evreler	Evre 3	Evre 4
Her 2 haftada bir						
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 antiemetik maddelerle profilaksi ve/veya tedavi endikedir.

OXALPİN özellikle de 5-fluorourasil ile kombinasyon halinde uygulandığında şiddetli diyare/kusma sonucu dehidratasyon, paralitik ileus, intestinal obstrüksiyon, hipokalemi, metabolik asidoz ve böbrek yetmezliği gelişebilir (Bkz: 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). İzole vakalarda pankreatit bildirilmektedir.

Sinir sistemi toksisitesi:

OXALPİN' in, doz sınırlayıcı toksisitesi nörolojiktir. Bu genelde soğukla tetiklenen kramplı veya krampsız olarak ekstremitelerin disestezi ve/veya parestezisi ile karakterize duysal periferik nöropatidir. Bu semptomlar tedavi edilen hastaların %95' inde meydana gelmektedir. Bu semptomların süresi (genellikle tedavi kürleri arasında gerilemektedir) tedavi kürü sayısı ile artmaktadır.

Ağrı ve/veya fonksiyonel bir bozukluk başladığında semptomların süresine bağlı olarak doz ayarlamasına gidilmeli ve hatta tedavinin kesilmesi düşünülmelidir (Bkz: 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Fonksiyonel bozukluk ince hareketlerin yapılmasındaki zorlukları içermektedir ve duysal bozukluğun olası bir sonucudur. 850 mg/m² (10 kürde) kümülatif doz için sürekli semptomların meydana gelme riski yaklaşık %10 ve 1020 mg/m² (12 kürde) kümülatif doz için %20'dir.

Vakaların büyük bir kısmında tedavi kesildiğinde nörolojik belirtiler ve semptomlar düzelmekte veya tamamen geçmektedir. Kolon kanserinin adjuvan tedavisinde tedavinin kesilmesinden altı ay sonra hastaların %87'sinde hafif semptomlar görülmüş veya hiç görülmemiştir. 3 yıllık izlem periyodunda ise hastaların %3'ünde ya orta şiddette inatçı lokalize pareteziler (%2.3) ya da fonksiyonel aktivitelere etki edebilen pareteziler (%0.5) gözlenmiştir.

Akut nörosensoriyel belirtiler bildirilmiştir (Bkz: 5.3.Klinik öncesi güvenlik verileri). Bu belirtiler uygulamadan sonraki saatler içerisinde ve genelde soğuğa maruz kalındığında meydana gelmektedir. Bu belirtiler genelde geçici parestezi, disestezi ve hipoestezi olarak ortaya çıkmaktadır. Hastaların %1-%2'sinde akut farengolaringeal disestezi sendromu meydana gelmekte olup, solunum güçlüğü (siyanoz veya hipoksi yok) veya laringospazm veya bronkospazm (stridor veya wheezing yok) objektif kanıt olmaksızın subjektif disfaji veya dispne/boğulma hissi ile karakterizedir. Bu gibi vakalarda antihistaminikler ve bronkodilatörlerin uygulanmasına rağmen, bu semptomlar tedavinin kesilmesiyle hızlı bir biçimde geçmektedir. İnfüzyon sürelerinin uzatılması bu sendromun insidansının azaltılmasına yardımcı olmaktadır (Bkz: 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bazen çene spazmı/kas spazmları/istemsiz kas kasılmaları/kasta seğirme/miyoklonus, koordinasyon sorunu/yürüme sorunu/ataksi/denge bozuklukları, boğaz veya göğüste sıkışma/baskı/rahatsızlık/ağrıyı içeren diğer semptomlar gözlenmiştir. Kraniyal sinir disfonksiyonları da görülebilir ayrıca ptozis, diplopi, afoni/disfoni, bazen vokal kord paralizi şeklinde tanımlanan ses kısıklığı, anormal dil duysusu veya bazen afazi şeklinde tanımlanan disartri,

trigeminal nevralji/yüzde ağrı/gözlerde ağrı, görme keskinliğinde azalma, görme alanı bozuklukları gibi izole vakalar da meydana gelmektedir.

Derin tendon refleksinin yitimi ve Lhermitte belirtisi gibi diğer nörolojik semptomlar OXALPİN tedavisi sırasında bildirilmiştir. İzole optik nörit vakaları bildirilmiştir.

Alerjik reaksiyonlar:

Tablo 4: Hasta (%) ve evreye göre insidans

OKSALPİN ve 5-FU/FA 85 mg/m ²	Metastatik Koşullar			Adjuvan Koşullar		
	Bütün evreler	Evre 3	Evre 4	Bütün evreler	Evre 3	Evre 4
Alerjik reaksiyonlar / Alerji	9.1	1	< 1	10.3	2. 3	0.6

Hepato-bilier hastalıkları:

Ayrıca venooklüziv karaciğer hastalığı olarak bilinen karaciğer sinusoidal obstruksiyon sendromu veya peliozis hepatit, nodüler rejeneratif hiperplazi, perisinusoidal fibrozu içeren karaciğer bozukluğuna bağlı patolojik belirtiler bildirilmiştir. Klinik belirtiler portal hipertansiyon ve/veya transaminaz enzimlerinin yüksekliği şeklinde olabilir.

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Akut böbrek yetmezliğine neden olan akut tubülo-interstisyel nefropati bildirilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

OXALPİN için bilinen bir antidot mevcut değildir. Doz aşımı durumunda yan etkilerin alevlenmesi beklenebilir. Hematolojik parametrelerin gözlenmesine başlanmalı ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sitostatikler (Antineoplastik ve immünomodülatör madde-platin bileşiği).
ATC kodu: L01XA03.

Oksaliptatin, platin atomu 1.2-diaminosikloheksan (DACH) ve okzalat grubu ile kompleks oluşturan yeni sınıf platin bazlı bileşiklere ait bir antineoplastik ilaçtır.

Oksaliplatin, tek bir enantiyomerdir: Cis-[oksalato(trans-1-1,2-DACH)platin].

Oksaliplatin, insan kolorektal kanser modelleri dahil çeşitli tümör modeli sistemlerinde geniş bir *in vitro* ve *in vivo* antitümör aktivitesi sergilemektedir. Oksaliplatin aynı zamanda sisplatine dirençli çeşitli modellerde de *in vivo* ve *in vitro* aktivite göstermektedir.

5-fluorourasil ile kombinasyon halinde uygulandığında *in vivo* ve *in vitro* sinerjistik sitotoksikite aktivitesi göstermiştir.

Tamamen aydınlatılmış olmamakla birlikte OXALPİN' in etki mekanizması üzerinde yapılan çalışmalar OXALPİN' in biyotransformasyon sonucu oluşan sulu-türevlerinin, sitotoksik ve antitümör etkilerine neden olacak şekilde DNA sentezinin bozulmasına yol açan hem inter hem de intrastand çapraz bağların oluşturulması için DNA ile etkileşime girdiğini göstermektedir.

Metastatik kolorektal kanserli hastalarda 5-fluorourasil/folinik asitle (5-FU/FA) kombinasyon halinde uygulanan OXALPİN' in (iki haftada bir 85 mg/m²) etkinliği üç klinik çalışmada bildirilmektedir:

- Birinci basamak tedavide karşılaştırmalı iki-kollu faz III (de Gramont, A ve ark., 2000) çalışmasında 420 hasta tek başına 5-FU/FA (LV5FU2, N=210) veya 5-FU/FA ile oksaliplatin kombinasyonu (FOLFOX4, N=210) almak üzere rastgele dağıtılmıştır.
- Daha önce tedavi görmüş hastalarda, karşılaştırmalı üç-kollu faz III (Rothenberg, ML ve ark., 2003) çalışmasında irinotekan (CPT-11) + 5-FU/FA kombinasyonuna dirençli 821 hasta ya tek başına 5-FU/FA (LV5FU2, N=275), yada tek başına oksaliplatin (N=275) veya 5-FU/FA ile kombinasyon halinde oksaliplatin (FOLFOX4, N=271) almak üzere rastgele dağıtılmıştır.
- Son olarak, kontrolsüz faz II EFC2964 (Andre, T ve ark., 1999) çalışmasında tek başına 5-FU/FA tedavisine dirençli olan hastalar oksaliplatin ve 5-FU/FA (FOLFOX4, N=57) kombinasyonu ile tedavi edilmiştir.

İki randomize klinik çalışma birinci basamak tedavi olarak (de Gramont, A ve ark. 2000) ve önceden tedavi görmüş hastalarda (Rothenberg ML ve ark. 2003), tek başına 5-FU/FA tedavisine kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek yanıt oranı ve hastalığın ilerleme göstermediği sürvi(PFS)/hastalığın ilerlemesine kadar geçen süre (TTP) de artış olduğunu göstermiştir. Daha önce tedavi gören, tedaviye dirençli hastalarla gerçekleştirilen Rothenberg ML ve ark. çalışmasında oksaliplatin ile kombinasyonu ve tek başına 5-FU/FA arasında ortalama genel sürvi (OS) açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark gözlenmemiştir.

Tablo 5: FOLFOX4 tedavisinde LV5FU2'ye karşı yanıt oranı

Yanıt oranı, (%95 güven aralığı) bağımsız radyolojik inceleme ITT analizi	LV5FU2	FOLFOX4	Tek başına OXALPİN
Birinci basamak tedavi (de Gramont, A ve ark. 2000) Sekiz haftada bir yanıt değerlendirmesi	22 (16-27) P değeri < 0.0001	49 (42-46)	NA*
Daha önce tedavi gören hastalar (Rothenberg, ML ve ark, 2003) (CPT-11 + 5-FU/FA'ya dirençli) 6 haftada bir yanıt değerlendirmesi	0.7 (0.0 – 2.7) P değeri < 0.0001	11.1 (7.6 – 15.5)	1.1 (0.2 – 3.2)
Daha önce tedavi gören hastalar (Andre, T ve ark., 1999) (5-FU/FA'ya dirençli) 12 haftada bir yanıt değerlendirmesi	NA*	23 (13-36)	NA*

*NA: Geçerli değil

Tablo 6: Hastalığın İlerlemediği Ortalama Sürvi (PFS) / Hastalığın İlerlemesine Kadar Geçen Ortalama Süre (TTP) FOLFOX4'a karşı LV5FU2

Ortalama PFS/TTP, Ay (%95 güven aralığı), bağımsız radyolojik inceleme ITT analizi	LV5FU2	FOLFOX4	Tek başına OXALPİN
Birinci basamak tedavi (de Gramont, A ve ark., 2000) (PFS)	6.0 (5.5 – 6.5) Log-sıralı P değeri < 0.0003	8.2 (7.2 – 8.8)	NA*
Daha önce tedavi gören hastalar (Rothenberg, ML ve ark, 2003) (TTP) (CPT-11 + 5-FU/FA'ya dirençli)	2.6 (1.8 – 2.9) Log-sıralı P değeri < 0.0001	5.3 (4.7 – 6.1)	2.1 (1.6 – 2.7)
Daha önce tedavi gören hastalar (Andre, T ve ark., 1999) (5-FU/FA'ya dirençli)	NA*	5.1 (3.1 – 5.7)	NA*

*NA: Geçerli değil

Tablo 7: FOLFOX4 tedavisinde LV5FU2'e karşı Ortalama Genel Sürvi (OS)

Ortalama OS, Ay (%95 güven aralığı), ITT analizi	LV5FU2	FOLFOX4	Tek başına OXALPİN
Birinci basamak tedavi (de Gramont, A ve ark., 2000)	14.7 (13.0 – 18.2)	16.2 (14.7 – 18.2)	NA*
	Log-sıralı P değeri=0.12		
Daha önce tedavi gören hastalar (Rothenberg, ML ve ark, 2003) (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-sıralı P değeri=0.09		
Daha önce tedavi gören hastalar (Andre, T ve ark., 1999) (5-FU/FA'ya dirençli)	NA*	10.8 (9.3 – 12.8)	NA*

*NA: Geçerli değil

Başlangıçta semptomatik olan, önceden tedavi görmüş hastalarda (Rothenberg, ML ve ark, 2003) OXALPİN ve 5-FU/FA ile tedavi edilenlerde tek başına 5-FU/FA tedavisi uygulananlara kıyasla daha fazla hastada hastalığa ilişkin semptomlarda anlamlı bir düzelme görülmüştür (%14.6'ya kıyasla %27.7, p=0.0033).

Daha önce tedavi edilmeyen hastalarda (de Gramont, A ve ark., 2000) yaşam kalitesi kriterleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Bununla birlikte yaşam kalitesi skorları; genel sağlık durumu ve ağrı ölçümleri açısından kontrol grubunda daha iyi, bulantı ve kusma açısından ise OXALPİN grubunda daha kötüydü.

Adjuvan tedavide, karşılaştırmalı faz III MOSAIC çalışmasında, 2246 hasta (899'u evre II/Duke B2) ve 1347'si evre III/Duke C) kolon kanserindeki primer tümörün rezeksiyonla tamamen alınmasından sonra tek başına 5-FU/FA (LV5FU2, N=1123 (B2/C = 448/675) veya OXALPİN ve 5-FU/FA kombinasyonu (FOLFOX4, N=1123 (B2/C = 451/672) almak üzere rastgele dağıtılmıştır.

Tablo 8: MOSAIC- Genel popülasyon için 3-yıllık hastalıksız sürvi (ITT analizi)*

Tedavi kolu	LV5FU2	FOLFOX4
3-yıllık hastalıksız sürvi yüzdesi (%95 güven aralığı)	73.3 (70.6 – 75.9)	78.7 (76.2 – 81.1)
Risk oranı (%95 güven aralığı)	0.76 (0.64 – 0.89)	
Basamaklandırılmış log rank testi	P=0.0008	

*Ortalama izlem süresi 44.2 ay (bütün hastalar en az üç yıl süreyle izlenmiştir).

Bu çalışmada 5-FU/FA monoterapisine (LV5FU2) kıyasla OXALPİN ve 5-FU/FA kombinasyonu (FOLFOX4) üç yıllık izlem süresinde hastalıksız sürvi açısından genel olarak anlamlı bir avantaj göstermiştir.

Tablo 9: MOSIAC-Hastalık evresine göre 3-yıllık Hastalıksız Sürvi (ITT analizi)*

Hastalık evresi	Evre II (Duke B2)		Evre III (Duke C)	
Tedavi kolu	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Üç yıllık izlemde hastalıksız sürvi 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)
Risk oranı (%95 güven aralığı)	0.79 (0.57 – 1.09)		0.75 (0.62 – 0.90)	
Basamaklandırılmış log rank testi	P=0.151		P=0.002	

*Ortalama izlem süresi 44.2 ay (bütün hastalar en az üç yıl süreyle izlenmiştir).Genel Sürvi (ITT analizi)

Genel sürvi (ITT analizi)

MOSAIC çalışmasının temel sonlanma noktası olan, üç yıllık izlem periyodunda hastalıksız sürvi süresinin analiz edildiği anda FOLFOX4 grubunda hastaların %85.1'i ve LV5FU2 grubunda ise %83.8'i hayattaydı. Bu durum FOLFOX4 grubunun lehine, mortalite riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir düzeye erişmeyen %10'luk genel bir azalma olarak yorumlanmıştır (risk oranı= 0.90).

Evre II (Duke B2) alt-grubunda rakamlar sırasıyla FOLFOX4 ve LV5FU2 için % 92.2'ye karşı %92.4 (risk oranı= 1.01) ve evre III (Duke C) alt-grubunda ise %80.4'e karşı %78.1 şeklindeydi (risk oranı= 0.87).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Etkin bileşiğin tek başına farmakokinetik özellikleri belirlenmemiştir. Aktif ve inaktif bağlanmayan tüm platin türlerinin karışımını temsil edecek şekilde ultrafiltre edilebilen platinin farmakokinetik özellikleri, 1 ila 5 kür halinde her üç haftada bir 130 mg/m² OXALPİN ve 1 ila 3

kür halinde her iki haftada bir 85 mg/m² OXALPİN dozunda iki saatlik infüzyonu takiben aşağıdaki gibidir:

Tablo 10: Çoklu dozlarda her iki haftada bir 85 mg/m² oksaliplatin ve her üç haftada bir 130 mg/m² oksaliplatin tedavisini takiben ultrafiltratta platin farmakokinetik parametre ölçümlerinin özeti

Doz	C _{maks}	EAA ₀₋₄₈	EAA	t _{1/2α}	t _{1/2β}	t _{1/2γ}	V _{ss}	CL
	μ g/ml	μ g*s/ml	μ g*s/ml	saat	saat	saat	L	L/saat
85 mg/m² 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
130 mg/m² 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 EAA₀₋₄₈ ve C_{maks} değerleri kür 3' te (85 mg/m²) ve kür 5'te (130 mg/m²) belirlenmiştir.

Ortalama EAA, V_{ss}, CL ve CL_{R0-48} değerleri Kür 1'de belirlenmiştir.

C_{son}, C_{maks}, EAA, EAA₀₋₄₈, V_{ss} ve CL değerleri kompartmantal olmayan analizlerle belirlenmiştir.

t_{1/2α}, t_{1/2β} ve t_{1/2γ} değerleri kompartmantal analizle belirlenmiştir. (1-3 kürler kombine edildi)

Emilim:

Uygulama yeri açısından (intravenöz) ilaç doğrudan kana karışır.

Dağılım:

İki saatlik infüzyonun sonunda uygulanan platinin %15'i sistemik dolaşımdadır ve geriye kalan %85'i ise dokulara hızlı bir biçimde dağılmış veya idrarla elimine olmuştur. Eritrosit ve plazma proteinlerine irreversibl şekilde bağlanması, bu matrislerde eritrosit ve serum albüminin doğal döngüsüne yakın yarı ömür sürelerine neden olmaktadır. Her iki haftada bir uygulanan 85 mg/m² ve her üç haftada bir uygulanan 130 mg/m² dozlarının ardından plazma ultrafiltratında herhangi bir birikme gözlenmemiş ve kararlı duruma bu matristeki bir kürle erişilmiştir. Denekler arasında ve denek içi değişkenlik genelde düşüktür.

Biyotransformasyon:

İn vitro biyotransformasyonun enzimatik olmayan bir bozunmanın sonucu olduğu düşünülmektedir ve diaminosikloheksan (DACH) halkasının P450 sitokrom aracılı metabolizmasına ilişkin kanıt mevcut değildir.

OXALPİN hastalarda yoğun biyotransformasyona maruz kalmaktadır ve 2 saatlik infüzyonun sonunda plazma ultrafiltratında değişmemiş ilaç gözlenmemiştir. Sistemik dolaşımda daha sonraki

zaman noktalarında aktif olmayan bazı konjüгатlarla birlikte monokloro-, dikloro- ve diaquo-DACH platin türleri dahil çeşitli sitotoksik biyotransformasyon ürünleri tanımlanmıştır.

Eliminasyon:

Platin uygulamayı takiben 48 saat içerisinde gerçekleşen klerensle temelde idrarla atılmaktadır. 5. günde toplam dozun yaklaşık %54'ü idrarda ve <%3'ü feçeste saptanmıştır.

Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum:

Terapötik doz aralığında, OXALPİN dozu ve plazma platin EAA₀₋₂₄ değerleri arasında doğrusal bir ilişki vardır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliğinde klerenste 17.6 ± 2.18 L/s'den 9.95 ± 1.91 L /s düzeyine anlamlı bir düşüşle birlikte dağılım hacminde 330 ± 40.9 'dan 241 ± 36.1 L düzeyine istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Şiddetli böbrek yetmezliğinin platin klerensi üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tek ve çoklu doz çalışmalarında klinik dışı türlerde (fareler, sıçanlar, köpekler ve/veya maymunlar) tanımlanan hedef organlar kemik iliği, gastrointestinal sistem, böbrek, testisler, sinir sistemi ve kalbi içermiştir. Hayvanlarda görülen hedef organ toksisiteleri, kalp üzerindeki etkiler dışında insanlardaki kanser türlerinin tedavisinde kullanılan platin içeren, DNA'ya hasar veren diğer sitotoksik ilaçlar tarafından üretilen toksisitelerle uyumludur. Kalp üzerindeki etkiler sadece köpeklerde gözlenmiş ve ölümcül ventriküler fibrilasyonla birlikte elektro-fizyolojik bozuklukları içermiştir. Sadece tek başına köpekte gözlenmesi nedeniyle değil aynı zamanda köpeklerde ölümcül kardiyotoksisiteye neden olanlara benzer dozlar da (150 mg/m^2) insanlar tarafından iyi tolere edildiği için kardiyotoksisitenin köpeklere özgü olduğu düşünülmektedir. Sıçan duyuşal nöronlarının kullanıldığı klinik dışı çalışmalar OXALPİN' le ilişkilendirilen akut nörosensoriyel semptomların, voltaj kapılı Na⁺ kanalları ile bir etkileşimden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

OXALPİN memeli test sistemlerinde mutajenik ve klastojenik etki yaratmış ve sıçanlarda embriyo-fetal toksisiteye neden olmuştur. Karsinojenik çalışmaların yapılmamasına rağmen OXALPİN' in olasılıkla karsinojen olduğu düşünülmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

6.2. Geçimsizlikler

Seyreltilmiş ürün aynı infüzyon torbasında veya kateterinde diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır. Bölüm 6.6' da belirtilen talimatlara uyulması koşuluyla OXALPİN bir Y-kateteri aracılığıyla folinik asit ile birlikte uygulanabilir.

- Alkali ilaçlar ya da çözeltiler (özellikle, 5-fluorourasil, bazik çözeltiler, trometamol ve trometamölü yardımcı madde olarak içeren folinik asit ürünleri) ile birlikte kullanılmamalıdır. Alkalen tıbbi ürünler veya çözeltiler OXALPİN' in stabilitesini olumsuz şekilde etkileyecektir (Bkz: 6.6.Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler).
- İnfüzyon için serum fizyolojik veya klorür iyonları içeren (kalsiyum, potasyum veya sodyum klorür dahil) diğer çözeltilerle seyreltilmemelidir.
- Aynı infüzyon torbasında veya kateterinde diğer ilaçlarla karıştırmayınız. (Bkz: 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler).
- Alüminyum içeren enjeksiyon ekipmanları kullanmayınız.

6.3. Raf ömrü

Tıbbi ürün: 30 ay

Orijinal şişede hazırlanmış çözelti: Mikrobiyolojik ve kimyasal nedenlerden hemen seyreltilmelidir. Hemen kullanılmıyacaksa 24 saat süre ile 2-8°C'de stabildir.

İnfüzyon çözeltisi: Sulandırılmış konsantre çözelti %5 glukoz çözeltisi ile seyreltikten sonra, kimyasal ve fiziksel stabilitesini 2-8°C'de 24 saat süre ile korumaktadır. Mikrobiyolojik açıdan, infüzyon solüsyonu oda sıcaklığında bekletilmeden hemen kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Liyofilize toz:

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Açılmış olan steril ürünün saklanması için bölüm 6.3.Raf ömrü' ne bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum flip-off kapak ve klorobutil kauçuk tıpa ile kapatılmış renksiz Tip I cam flakon

Her bir karton kutu; 1 adet flakon içermektedir.

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

Potansiyel olarak toksik olan diğer bileşikler gibi OXALPİN çözeltilerinin taşınması ve hazırlanması sırasında dikkatli olunmalıdır.

- Hazırlama talimatları

1) Sitotoksik maddelerin sağlık personeli tarafından kullanımı sırasında, kullanıcı ve çevresindekilerin korunması için gerekli bütün tedbirlerin alınması gerekmektedir.

2) Sitotoksik ajanlardan enjeksiyon çözeltilerinin hazırlanması, kullanılan ilaçlara ilişkin gerekli bilgiye sahip eğitilmiş uzman personel tarafından, tıbbi ürünün bütünlüğünün garanti edilmesi, çevrenin korunması ve özellikle de ilaçları kullanan personelin korunması koşuluyla hastane kurallarına uygun şekilde yapılmalıdır. Bu amaçla özel olarak ayrılmış bir hazırlama alanı kullanılmalıdır. Bu alanda sigara içmek, yemek veya içmek yasaklanmalıdır.

3) Personele uzun kollu eldivenler, koruma maskeleri, koruyucu gözlükler, tek kullanımlık steril eldivenler, çalışma alanı için koruyucu örtüler, atıklar için toplama kapları ve çantaları gibi uygun hazırlama materyalleri sağlanmalıdır.

4) Dışkı ve kusmuk dikkatli bir biçimde taşınmalıdır.

5) Gebe kadınlar sitotoksik maddelere dokunmamaları konusunda uyarılmalıdır.

6) Bütün kırık kaplara aynı önlemler uygulanmalı ve kontamine atık madde olarak düşünülmelidir. Bu atık maddeler uygun şekilde etiketlenmiş sağlam kaplarda imha edilmelidir. “İmha” için aşağıdaki bölüme bakınız.

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

- Uygulama için özel önlemler

Alüminyum içeren enjeksiyon malzemesi kullanmayın.

Seyreltmeden uygulanmamalıdır.

Seyreltmek için sadece %5 glukoz (50 mg/ml) infüzyon çözeltisi kullanılmalıdır.

İnfüzyon için çözelti hazırlanmasında serum fizyolojik veya klorür iyonları içeren diğer çözeltilerle sulandırmayınız veya seyreltmeyiniz.

Ekstravasküler yolla uygulamayınız.

Aynı infüzyon torbasında diğer tıbbi ürünlerle karıştırmayın veya aynı infüzyon kateteri ile eşzamanlı olarak uygulamayın.

Alkalen tıbbi ürünler veya çözeltiler, özellikle de yardımcı madde olarak trometamol ve diğer etkin maddeler olarak trometamol tuzları içeren 5-fluorourasil, folinik asit preparatları ile karıştırmayın. Alkalen tıbbi ürünler veya çözeltiler OXALPİN' in stabilitesini olumsuz şekilde etkileyecektir.

- Folinik asitle (kalsiyum folinat veya disodyum folinat olarak) kullanmaya yönelik talimatlar:

250 ila 500 ml %5 glukoz çözeltisinde 85 mg/m² OXALPİN (50 mg/ml), %5 glukoz çözeltisinde folinik asitle aynı zamanda, infüzyon bölgesinin hemen önüne yerleştirilen bir Y-kateteri kullanılarak 2 ila 6 saat içerisinde intravenöz infüzyonla verilmektedir.

Bu iki tıbbi ürün aynı infüzyon torbasında birleştirilmemelidir. Folinik asit yardımcı madde olarak trometamol içermemelidir ve sadece izotonik %5 glukoz çözeltisi kullanılarak seyreltilmeli, asla alkalen çözeltiler veya sodyum klorür veya klorür içeren çözeltiler kullanılmamalıdır.

- 5-fluorourasil ile kullanıma yönelik talimatlar:

OXALPİN her zaman fluoropirimidinler'den (5 fluorourasil (5-FU) önce uygulanmalıdır.

OXALPİN uygulamasından sonra kateteri temizleyin ve daha sonra 5-fluorourasil (5-FU) uygulamasına geçiniz. OXALPİN ile kombinasyon halinde uygulanan tıbbi ürünlere yönelik ilave bilgi için üreticinin kısa ürün bilgilerine bakınız.

Çökeltme belirtisi gösteren sulandırılmış çözelti kullanılmamalı ve atık maddelerin imhasına ilişkin bölge gerekliliklerine uygun şekilde imha edilmelidir (aşağıya bakınız).

- Tozun seyreltilmesi:

Tozun seyreltilmesi için enjeksiyonluk su veya %5 glukoz çözeltisi kullanılmalıdır.

50 mg'lık bir flakon için: 5 mg OXALPİN/ml konsantrasyonu elde etmek için 10 ml çözücü eklenir.

100 mg'lık bir flakon için: 5 mg OXALPİN/ml konsantrasyonu elde etmek için 20 ml çözücü eklenir.

Kullanmadan önce görsel olarak kontrol ediniz. Sadece partikül içermeyen berrak çözeltiler kullanılmalıdır. Bu tıbbi ürün tek kullanımlıktır. Kullanılmayan infüzyon çözeltileri atılmalıdır (Bkz: İmha).

- İnfüzyon için seyreltme:

Flakondan gerekli miktarda sulandırılmış çözelti alınır ve daha sonra en az 0.2 mg/ml ve 0.7 mg/ml arasında bir OXALPİN konsantrasyonu elde etmek için 250 ml ila 500 ml %5 glukoz çözeltisiyle

seyreltilir. OXALPİN' in fiziko-kimyasal stabilitesinin gösterildiği konsantrasyon aralığı 0.2 mg/ml ila 0.7 mg/ml'dir.

İntravenöz infüzyon yoluyla uygulayınız.

%5 glukoz çözeltisinde seyreltildikten sonra kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi 2°C ila 8°C'de 24 saat olarak gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan bu infüzyon preparatı derhal kullanılmalıdır. Derhal kullanılmadığı takdirde kullanıma kadarki saklama süreleri ve kullanım öncesindeki saklama koşulları kullanıcının sorumluluğundadır (normalde 2°C ila 8°C'de 24 saati geçmemelidir).

Kullanmadan önce görsel olarak kontrol edin. Sadece partikül içermeyen berrak çözeltiler kullanılmalıdır.

Bu tıbbi ürün tek kullanımlıktır. Kullanılmayan infüzyon çözeltileri atılmalıdır.

Sulandırma veya seyreltme işlemi için asla sodyum klorür kullanmayınız.

OXALPİN infüzyonluk çözeltinin geçimliliği temsili PVC-bazlı uygulama setleri ile test edilmiştir.

- **İnfüzyon:**

OXALPİN uygulaması prehidrasyon gerektirmemektedir.

En az 0.2 mg/ml'lik bir konsantrasyon elde etmek için 250 ila 500 ml %5 glukoz çözeltisinde sulandırılan veya seyreltilen OXALPİN 2 ila 6 saat içerisinde bir periferik venden veya santral venöz yoldan infüze edilmelidir. OXALPİN 5-fluorourasil ile uygulandığında OXALPİN infüzyonu her zaman 5-fluorourasil uygulamasından önce yapılmalıdır.

- **İmha:**

Tıbbi ürünün kalıntıları ve sulandırma, seyreltme ve uygulama için kullanılan bütün materyaller tehlikeli atıkların imhasına yönelik bölgesel koşullara uygun şekilde sitotoksik maddelere ilişkin standart hastane prosedürlerine uygun olarak bertaraf edilmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303 Küçükçekmece/İstanbul

Tel: 0212 692 92 92

Fax: 0212 697 00 24

e-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

224/93

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

04.06.2010

İlk ruhsat tarihi:

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ