

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OXATU-S® 100 mg/20 ml IV infüzyon için konsantrre çözelti içeren flakon
Steril, sitotoksik.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakonda 100 mg okzaliplatin içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon için konsantrre çözelti.
Berrak, renksiz, partikül içermeyen çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

YALNIZCA ERİŞKİNLERDE KULLANILIR.

OXATU-S, 0,2 mg/ml- 0,70 mg/ml arasında bir konsantrasyona ulaşmak için, 250 ila 500 ml %5'lik (50 mg/ml) dekstroz çözeltisi içinde, 2 ile 6 saatlik bir intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır; 0,70 mg/ml, 85 mg/m² OXATU-S dozunun klinik uygulaması için en yüksek konsantrasyondur.

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

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

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

Uygulama şekli:

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

OXATU-S uygulaması hiperhidrasyon gerektirmez.

Okzaliptatin infüzyonu her zaman 5-fluorourasil (5-FU) infüzyonundan önce uygulanmalıdır.

Damar dışına çıktığı takdirde, uygulamaya hemen son verilmelidir.

OXATU-S kullanımdan önce seyreltilmelidir. İnfüzyon için konsantre çözeltiyi seyreltmek için sadece % 5'lik (50 mg/ml) dekstroz solüsyonu kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 6.6.).

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

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara okzaliptatin uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 5.2).

Hafif ila orta şiddette böbrek hasarı olan hastalarda önerilen OXATU-S dozu 85 mg/m²'dir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Farklı düzeylerde karaciğer yetmezliği olan hastaların dahil edildiği bir Faz I çalışmada, hepatobilyer 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:

Okzaliptatinin çocuklarda kullanımına yönelik endikasyonu yoktur. Solid tümörlü pediyatrik popülasyonda tek ajan olarak okzaliptatinin etkinliği gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 5.1.). Çocuklarda ve ergenlerde kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Okzaliptatin 65 yaşın üzerindeki hastalarda tek ilaç olarak ya da 5-fluorourasil (5-FU) ile

kombinasyon halinde kullanıldığında ağır toksisitelere hiçbir artış gözlenmemiştir. Dolayısıyla, yaşlılarda hiçbir özgün doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde okzaliplatine veya bölüm 6.1' de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık öyküsü olanlar,
- Emzirenler,
- İlk küre başlanmadan önce, nötrofil sayısı $<2 \times 10^9/L$ ve/veya trombosit sayısı $<100 \times 10^9/L$ olan kemik iliği baskılanması olan hastalar,
- İlk küre başlanmadan önce, fonksiyon bozukluğu ile birlikte periferik duyuşal nöropatisi olan hastalar.
- Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klirensi <30 mL/dk) (bkz. Bölüm 5.2)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Okzaliplatin yalnızca, uzmanlaşmış onkoloji bölümlerinde kullanılmalı ve uzman bir onkoloğun gözetimi altında uygulanmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Hafif ila orta şiddette böbrek bozukluğu olan hastalar özel takip altında tutulmalı ve doz toksisiteye göre ayarlanmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

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

OXATU-S' in damar dışına çıkması durumunda, infüzyon derhal durdurulmalı ve olağan lokal semptomatik tedaviye başlanmalıdır.

Nörolojik semptomlar

Özellikle spesifik nörolojik toksisite gösteren diğer ilaçlarla eş zamanlı olarak uygulandığında, OXATU-S' in nörolojik toksisitesi dikkatle takip edilmelidir. Nörolojik muayene her bir uygulamadan önce ve sonra da periyodik olarak yapılmalıdır.

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

Periferik nöropati

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

- Eğer semptomlar yedi günden uzun sürerse ve ağrılıysa, bir sonraki OXATU-S dozu, metastaz tedavisinde 85 mg/m²'den 65 mg/m²'ye, adjuvan tedavide ise 85 mg/m²'den 75 mg/m²'ye düşürülmelidir.
- Parestezi fonksiyon bozukluğu olmaksızın bir sonraki küre kadar devam ederse, bir sonraki OXATU-S dozu, metastaz tedavisinde 85 mg/m²'den 65 mg/m²'ye, adjuvan tedavide ise 85 mg/m²'den 75 mg/m²'ye düşürülmelidir.
- Parestezi fonksiyon bozukluğu ile birlikte bir sonraki küre kadar devam ederse, OXATU-S kesilmelidir.
- OXATU-S tedavisinin kesilmesinin ardından bu semptomlar düzelse, tedavinin yeniden başlatılması düşünülebilir.

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

Geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu (RPLS)

Geri dönüşümlü (reverzibl) Posterior Lökoensefalopati Sendromu'nun (RPLS; Posterior Geri dönüşümlü Lökoensefalopati Sendromu olarak da adlandırılır) belirti ve semptomları, baş ağrısı, zihinsel işlev bozukluğu, nöbetler ve bulanık görmeden körlüğe kadar gidebilen görme anormallikleridir; tabloya hipertansiyon eşlik edebilir veya etmeyebilir (bkz. Bölüm 4.8.). RPLS tanısı, semptomların beyin görüntüleme bulguları ile doğrulanmasına dayanır.

Bulantı, kusma, diyare, dehidrasyon ve hematolojik bozukluklar

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

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

Okzaliplatin tedavisi ile birlikte fatal sonlanımlar dahil intestinal iskemi vakaları raporlanmıştır. İntestinal iskemi durumunda, okzaliplatin tedavisi kesilmeli ve uygun önlemler başlatılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Eğer bir tedavi kürünün ardından hematolojik toksisite ortaya çıkarsa (nötrofiller $<1.5 \times 10^9/L$ veya trombositler $<50 \times 10^9/L$) veya tedavi başlangıcından (ilk kür) önce kemik iliği baskılanması mevcutsa, bir 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. Okzaliplatin ile tedavi edilen hastalarda fatal sonlanımlar dahil sepsis, nötropenik sepsis ve septik şok raporlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.8). Bu olaylardan biri meydana gelirse, okzaliplatin tedavisi kesilmelidir.

Hastalara OXATU-S ve 5-fluorourasil (5-FU) uygulamasından sonra diyare/kusma, mukozit/stomatit ve nütropeni riski konusunda yeterli bilgi verilmelidir; böylelikle uygun bir yaklaşım geliştirilmesi için tedavilerini yürütmekte olan hekimle acilen bağlantı kurabilirler. Eğer nütropeniyle birlikte ya da nütropenisiz olarak mukozit/stomatit görülürse, bir sonraki tedavi mukozit/stomatit 1. dereceye ya da daha düşük bir düzeye inmek üzere iyileşene ve/veya nötrofil sayısı $\geq 1.5 \times 10^9/L$ olana kadar ertelenmelidir.

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

Eğer 4. derece diyare, 3.-4. derece nütropeni (nötrofiller $< 1,0 \times 10^9/L$), febril nütropeni (klinik veya mikrobiyolojik olarak belgelendirilmiş enfeksiyon olmaksızın, mutlak nötrofil sayısı $< 1,0 \times 10^9/l$ olan, nedeni bilinmeyen ateş, tek bir > 38.3 °C'lik ateş veya bir saatten uzun süren > 38 °C ateş) ya da 3.-4. derece trombositopeni (trombositler $< 50 \times 10^9/L$) ortaya çıkarsa, 5-fluorourasilin (5-FU) dozunun azaltılmasının gerekmesinin yanı sıra OXATU-S 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.

Solunum bozuklukları

Balgamsız öksürük, dispne, kreptan raller ya da radyolojik pulmoner infiltratlar gibi açıklanamayan solunumsal semptomlar söz konusu olduğunda, başka pulmoner incelemeler bir interstisyel akciğer hastalığı bulunmadığını ortaya koyana kadar OXATU-S kesilmelidir.

Kan bozuklukları

Hemolitik üremik sendrom (HUS) yaşamı tehdit eden bir yan etkidir (sıklığı bilinmiyor). Okzaliplatin, hemoglobinde ani düşme ile birlikte trombositopeni ya da serum bilirubin, kreatinin, kan üre nitrojeni ya da LDH değerlerinde yükselme gibi mikroanjiyopatik hemolitik anemi kanıtının ilk belirtileri ortaya çıktığında kesilmelidir. Tedavi kesildikten sonra renal yetmezlik geri dönüşlü olmayabilir ve diyaliz gerekebilir.

Okzaliplatin tedavisi ile ilişkili olarak fatal sonuçları dahil dissemine intravasküler koagülasyon (DIK) raporlanmıştır. Eğer DIK mevcutsa, okzaliplatin tedavisi kesilmeli ve uygun tedavi uygulanmaya başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8). DIK ile bağlantılı enfeksiyon, sepsis ve benzeri durumu olan hastalar özel olarak izlenmesi gereklidir.

QT uzaması

QT uzaması fatal olabilen Torsade de Pointes dahil ventriküler aritmilerin riskinde artışa yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.8). Okzaliplatin uygulaması öncesinde ve sonrasında QT aralığı düzenli olarak yakından takip edilmelidir. QT uzaması hikayesi olan, QT uzaması predispozisyonu bulunan, QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar kullanmakta olan ve hipokalemi, hipokalsemi veya hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları bulunan hastaların özel olarak izlenmesi gerekir.

Rabdomiyoliz

Okzaliplatin ile tedavi edilen hastalarda fatal sonlanımlar dahil rabdomiyoliz raporlanmıştır. Güçsüzlük, ateş veya koyu idrar ile birlikte kas ağrısı ve şişmesi durumunda okzaliplatin tedavisi kesilmelidir. Eğer rabdomiyoliz teyit edilirse, uygun önlemler alınmalıdır. Okzaliplatin ile eş zamanlı olarak rabdomiyoliz ile ilişkili ilaçlar uygulanıyorsa özel olarak izlenmesi gereklidir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Gastrointestinal ülser/Gastrointestinal ülser kanaması ve perforasyon

Okzaliplatin tedavisi gastrointestinal ülser ve fatal olabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon gibi potansiyel komplikasyonlara neden olabilir. Gastrointestinal ülser durumunda, okzaliplatin tedavisi kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Karaciğer bozuklukları

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.

Gebelik

Gebe kadınlardaki kullanımı için bakınız Bölüm 4.6.

Fertilite

Klinik öncesi çalışmalarda okzaliplatin ile genotoksik etkiler gözlenmiştir. Dolayısıyla okzaliplatin ile tedavi edilen erkek hastaların tedavi sırasında ve 6 ay sonrasına kadar baba olmamaları ve okzaliplatin geri dönüşümsüz olabilecek anti-fertilite etkisine sahip olabileceğinden spermlerin korunması için gerekli tavsiyeyi almaları önerilmektedir.

Kadınlar OXATU-S ile tedavi sırasında gebe kalmamalı ve etkin bir korunma metodu kullanılmalıdır (bakınız Bölüm 4.6.).

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

Laboratuvar testleri

OXATU-S tedavisi sırasında, beyaz kan hücreleri sayımının (hemoglobin, trombosit sayımı ve kan kimyası dahil) standart takibi önerilir.

Diğer uyarılar

Okzaliplatin intraperitoneal olarak uygulanırsa (endikasyon dışı uygulama yolu) peritoneal kanama meydana gelebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanımı:

Platin bileşikleri esas itibarıyla böbreklerden elimine edildiğinden, OXATU-S' in nefrotoksik ilaçlarla aynı anda kullanımı klerensini azaltabilir. Bununla birlikte, bu konuda yapılmış bir çalışma yoktur.

Sitokrom P-450 enzim sistemi ile etkileşen ilaçlarla birlikte kullanımı:

In-vitro, plazma proteinlerine okzaliplatin 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/m²'lik tek bir okzaliplatin dozu verilen hastalarda, 5-FU'e maruziyet düzeyinde hiçbir değişim olmadığı gözlenmiştir.

3 haftada bir, 130 mg/m²'lik okzaliplatin dozu verilen hastalarda, 5-FU plazma konsantrasyonları yaklaşık %20 düzeyinde artmıştır.

Okzaliplatin QT aralık uzamasına neden olduğu bilinen ilaçlarla eş zamanlı olarak uygulandığında dikkatli olunması tavsiye edilir. Bu tür ilaçlar ile kombinasyon durumunda, QT aralığı yakından takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4). Okzaliplatin rabdomiyoliz ile ilişkili olabilecek diğer ilaçlar ile eş zamanlı uygulanacağı zaman dikkatli olunması tavsiye edilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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 olan hastalarda, OXATU-S ile tedaviye başlamadan önce, etkin doğum kontrol yöntemlerinin uygulandığından emin olunmalıdır.

Tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden kadınlarda 4 ay, erkeklerde 6 ay sonrasına kadar çocuk sahibi olmamak için uygun korunma önlemleri alınmalıdır.

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

Okzaliplatinin insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. OXATU-S' in süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. OXATU-S emzirme döneminde kontrendikedir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3.). OXATU-S' in anti-fertilite etkisi olabilir (bkz. Bölüm 4.4.). Erkek hastalara sperm koruma ile ilgili danışmanlık verilmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

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

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

Advers olayların tablo halinde listesi

Sıklığa ilişkin bilgiler şöyle tanımlanmıştır: 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).

MedDRA Organ sistem sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar*	Enfeksiyon	Rinit Üst solunum yolu enfeksiyonu	Sepsis+	

		Nötropenik sepsis		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları*	Anemi Nötropeni Trombositopeni Lökopeni Lenfopeni	Febril nötropeni		Otoimmün trombositopeni Hemolitik anemi
Bağışıklık sistemi hastalıkları*	Alerji/alerjik reaksiyon++			
Metabolizma ve beslenme hastalıkları*	Anoreksi Hiperglisemi Hipokalemi Hipernatremi	Dehidrasyon Hipokalsemi	Metabolik asidoz	
Psikiyatrik hastalıklar		Depresyon İnsomni	Sinirlilik	
Sinir sistemi hastalıkları*	Periferik duysal nöropati, Duyusal bozukluk Disguzi Baş ağrısı	Baş dönmesi Motor nörit Menejizm		Disartri Geri dönüşlü posterior lökoensefalopati sendromu (RPLS ya da PRES) (Bkz. Bölüm 4.4)
Göz hastalıkları		Konjunktivit Görme bozuklukları		Görme keskinliğinde geçici azalma Görme alanı bozuklukları Optik nörit Geçici görme kaybı, tedavi kesilmesi ardından geri dönüşlü
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Ototoksisite	Sağırılık
Vasküler hastalıklar		Hemoraji Al basması Derin ven trombozu Hipertansiyon		

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne Öksürük Epistaksis	Hıçkırık Pulmoner emboli		İnterstisyel akciğer hastalığı, bazen ölümcül Pulmoner fibroz**
Gastrointestinal hastalıklar*	Bulantı Diyare Kusma Stomatit/ mukozit Abdominal ağrı Konstipasyon	Dispepsi Gastroözofageal reflü Gastrointestinal hemoraji Rektal hemoraji	İleus İntestinal obstrüksiyon	<i>Clostridium difficile</i> dahil diyaresi kolit Pankreatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Deri bozukluğu Alopesi	Deride soyulma (el ve ayak sendromu), Eritematöz döküntü Döküntü Hiperhidroz Tırnak bozukluğu		
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Sırt ağrısı	Artralji Kemik ağrısı		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Hematüri Disüri Sık ve anormal miksiyon		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yorgunluk Ateş+++ Asteni Ağrı Enjeksiyon yeri reaksiyonu++++			
Araştırmalar	Hepatik enzim artışı Kanda alkalın fosfataz artışı	Kanda kreatinin artışı Vücut ağırlığında		

	Kanda bilirubin artışı Kanda laktat dehidrogenaz artışı Vücut ağırlığı artışı (adjuvan tedavide)	azalma (metastatik tedavide)		
--	--	------------------------------	--	--

*Bkz. aşağıdaki ayrıntılı bölüm

** Bkz. Bölüm 4.4

+ Fatal sonlanım dahil yaygın nötropenik sepsis

++Çoğunlukla infüzyon sırasında meydana gelen, bazen ölümcül olabilen deri döküntüsü, özellikle ürtiker, konjonktivit, rinit gibi çok yaygın alerjik reaksiyonlar. Bronkospazm, anjioödem, hipotansiyon, göğüste ağrı hissi ve anafilaktik şok da dahil yaygın anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyonlar,

+++Enfeksiyona (febril nötropenili ya da febril nötropenisiz) ya da immünolojik mekanizmalara bağlı olabilen çok yaygın ateş, titreme (tremor)

++++ Lokal ağrı, kızarıklık, şişlik ve tromboz gibi enjeksiyon yeri reaksiyonları bildirilmiştir. özellikle okzaliplatin periferik bir venden infüzyon halinde uygulanırken, damar dışına çıktığında ciddi olabilen ve nekroz da dahil olmak üzere komplikasyonlara yol açabilen lokal ağrı ve inflamasyonla sonuçlanabilir (bkz. Bölüm 4.4.).

Seçilmiş advers olayların tanımlanması

Kan ve lenf sistem hastalıkları

Hastaya (%) ve dereceye göre insidans

İki haftada bir 85 mg/m ² OXATU-S ve 5-FU/FA	Metastatik Tedavi			Adjuvan Tedavi		
	Bütün dereceler	3. Derece	4. Derece	Bütün dereceler	3. Derece	4. Derece
Anemi	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Nötropeni	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombositopeni	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Febril nötropeni	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Seyrek (>1/10000, <1/1000)

Fatal sonlanımlar dahil dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) (Bkz. Bölüm 4.4).

Pazarlama sonrası deneyimde sıklığı bilinmeyen

Hemolitik üremik sendrom

Otoimmün pansitopeni

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Hastaya göre insidans (%)

İki haftada bir 85 mg/m² OXATU-S ve 5-FU/FA	Metastatik Tedavi Bütün dereceler	Adjuvan Tedavi Bütün dereceler
Sepsis (nötropenik sepsis dahil)	1,5	1,7

Pazarlama sonrası deneyimde sıklığı bilinmeyen

Septik şok (fatal sonuçları dahil)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Hastaya (%) ve dereceye göre insidans

İki haftada bir 85 mg/m² OXATU-S ve 5-FU/FA	Metastatik Tedavi			Adjuvan Tedavi		
	Bütün dereceler	3. Derece	4. Derece	Bütün dereceler	3. Derece	4. Derece
Alerjik reaksiyonlar/Alerji	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Sinir sistemi hastalıkları

OXATU-S'in doz sınırlayıcı toksisitesi nörolojiktir. Bu sıklıkla soğuk tetiklediği kramplı ve krampsız olarak ekstremitelerin disestezi ve/veya parestezisi ile karakterize duyuşal periferik bir nöropatidir. Bu semptomlar tedavi edilen hastaların % 95'ine varan oranlarda görülmektedir. Bu semptomların süresi, genellikle tedavi kürleri arasında gerilemekle birlikte, tedavi kürlerinin sayısı arttıkça artmaktadır.

Ağrı ve/veya bir fonksiyonel bozukluğun başlangıcı, semptomların süresine bağlı olarak doz ayarlamasını ya da hatta tedavinin kesilmesini gerektirebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

İnce hareketleri yapmakta güçlük biçiminde görülen bu fonksiyonel bozukluk, duyuşal bozukluğun bir sonucu olabilir. Kalıcı semptomların görülme riski 850 mg/m²'lik (10 kür) bir kümülatif doz için yaklaşık %10 ve 1020 mg/m²'lik bir kümülatif doz (12 kür) içinse %20'dir.

Vakaların çoğunda nörolojik bulgular ve semptomlar, tedavi kesildiğinde düzelir ya da tamamen iyileşir. Kolon kanserinin adjuvan tedavisinde, tedaviye son verildikten 6 ay sonra, hastaların %87'sinde ya hiç semptom görülmemiş ya da hafif düzeyde semptomlara rastlanmıştır. 3 yıla varan bir izlemden sonra, hastaların %3'ünde ya orta şiddette inatçı lokalize paresteziler (%2,3) ya da fonksiyonel aktivitelere engel olabilen paresteziler (%0,5) görülmüştür.

Akut nörosensoryel belirtiler bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Bu semptomlar genellikle 2 saatlik OXATU-S infüzyonunun sonunda veya infüzyonu takip eden birkaç saat içinde gelişir,

sonraki birkaç saat veya gün içinde spontan olarak azalır ve sıklıkla sonraki kürlerde de tekrarlarlar. 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) ya da laringospazm ya da bronkospazmın (stridor ya da hırıltılı solunum yok) nesnel bulguları olmaksızın, öznel disfaji veya dispne/boğulma hissi semptomlarıyla karakterizedir; bu olgularda antihistaminikler ve bronkodilatörler uygulanmakla birlikte tedavi uygulanmadığında bile semptomlar hızla geri dönmektedir. İnfüzyon süresinin uzatılması bu sendromun insidansının azalmasına yardımcı olabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Seyrek olarak gözlenen diğer semptomlar çene spazmı/ kas spazmı/ istemsiz kas kontraksiyonları/ kas seyirmesi/ miyoklonus, koordinasyon bozukluğu/yürüme bozukluğu/ ataksi/ denge bozukluğu, boğaz ya da göğüste sıkışma/rahatsızlık/ağrıyı içerir. Ek olarak, kranial sinir disfonksiyonları yukarıdaki olaylarla ve pitozis, diplopi, bazen ses teli paralizisi olarak tanımlanan afoni/disfoni/ses kısıklığı, dilde duyu bozukluğu veya bazen afazi olarak tanımlanan dizartri, trigeminal nevralsi/yüz ağrısı/göz ağrısı, görme keskinliğinde azalma, görme alanı bozuklukları gibi diğer semptomlarla ilişkili olabilir.

OXATU-S tedavisi sırasında dizartri, derin tendon refleksi kaybı ve Lhermitte belirtisi gibi diğer nörolojik semptomlar bildirilmiştir. İzole optik nörit vakaları bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası deneyimde sıklığı bilinmeyen

Konvülsiyon

Kardiyak bozukluklar

Pazarlama sonrası deneyimde sıklığı bilinmeyen:

QT uzaması fatal olabilen Torsade de Pointes dahil ventriküler aritmilerin riskinde artışa yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.4)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Pazarlama sonrası deneyimde sıklığı bilinmeyen

Laringospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Hastaya (%) ve dereceye göre insidans

İki haftada bir 85 mg/m² OXATU-S ve 5-FU/FA	Metastatik Tedavi			Adjuvan Tedavi		
	Bütün dereceler	3. Derece	4. Derece	Bütün dereceler	3. Derece	4. Derece
Bulantı	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Diyare	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5

Kusma	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mukozit/Stomatit	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

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

Özellikle OXATU-S 5-fluorourasille (5-FU) kombinasyon halinde kullanılırken, şiddetli diyare/kusma nedeniyle dehidratasyon, paralitik ileus, intestinal obstrüksiyon, hipokalemi, metabolik asidoz ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk görülebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Pazarlama sonrası deneyimde sıklığı bilinmeyen

Fatal sonlanımlar dahil intestinal iskemi (Bkz. Bölüm 4.4).

Fatal olabilen gastrointestinal ülser ve perforasyon (Bkz. Bölüm 4.4).

Hepatobiliyer hastalıklar

Çok seyrek

Karaciğerin veno-oklüzif hastalığı olarak da bilinen, karaciğer sinüzoidal tıkanma sendromu veya peliosis, nodüler rejeneratif hiperplazi, perisinüzoidal fibroz ve portal hipertansiyon gibi, bu tür karaciğer bozukluğuna bağlı patolojik belirtiler. Klinik belirtiler portal hipertansiyon ve/veya transaminaz artışı olabilir.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Pazarlama sonrası deneyimde sıklığı bilinmeyen

Fatal sonlanımlar dahil rabdomiyoliz (Bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek

Akut tübüler nekroz, akut interstisyel nefrit ve akut böbrek yetmezliği.

Deri ve derialtı doku bozuklukları

Pazarlama sonrası deneyimde sıklığı bilinmeyen

Aşırı duyarlılık vaskülit.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Okzaliplatinin bilinen bir antidotu yoktur. Doz aşımı vakalarında, istenmeyen etkilerin şiddetlenmesi beklenebilir. Hematolojik parametrelerin takibine başlanmalı ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antineoplastik ajanlar, platin bileşikleri
ATC kodu: L01XA 03

Etki mekanizması

OXATU-S berrak renksiz sıvı şeklindedir. Etkin maddesi okzaliplatin, platin atomunun 1,2-diaminosikloheksan ("DACH") ve bir oksalat grubu ile kompleks oluşturduğu, platin esaslı yeni bir bileşik sınıfına dahil olan antineoplastik bir ilaçtır. Okzaliplatin tek bir enantiomerdir: (SP-4-2) -[(1R,2R)-Sikloheksan-1,2-diamin-kN, kN'] [etanedioato (2-) - kO¹, kO²] platinyum. Okzaliplatinin etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da, bu konuda yapılan çalışmalar, okzaliplatinin biyotransformasyon sonucu ortaya çıkan sulu türevlerinin hem inter hem de intra çaprazbağlar oluşturarak DNA ile etkileştiği ve bu şekilde DNA sentezini bozarak sitotoksik ve antitümör etkilere yol açtığını göstermiştir.

Farmakodinamik etkiler

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

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

Klinik etkinlik

Metastatik kolorektal kanserli hastalarda, 5-fluorourasil/folinik asitle (5-FU/FA) kombinasyon halinde okzaliplatinin (2 haftada bir tekrarlanan 85 mg/m²) etkinliği üç klinik çalışmada bildirilmiştir:

-Birinci basamak tedavide, karşılaştırmalı 2 kollu faz III EFC2962 çalışmasında 420 hasta ya tek başına 5-FU/FA (LV5FU2, N=210) ya da okzaliplatin ve 5-FU/FA kombinasyonuna (FOLFOX4, N=210) rastgele dağıtılmıştır.

-Daha önceden tedavi görmüş hastalarda, karşılaştırmalı 3 kollu faz III EFC4584 çalışmasında bir irinotekan (CPT-11) + 5-FU/FA kombinasyonuna yanıt vermeyen 821 hasta ya tek başına 5-FU/FA'ya (LV5FU2, N=275), ya tek ilaç olarak okzaliplatine (N=275) ya da okzaliplatin ve 5-FU/FA kombinasyonuna (FOLFOX4, N=271) rastgele dağıtılmıştır

-Son olarak, kontrollü olmayan faz II EFC2964 çalışması tek başına 5-FU/FA yanıt vermeyen, okzaliplatin ve 5-FU/FA kombinasyonu (FOLFOX4, N=57) tedavi edilen hastaları içermiştir.

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

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

* UD: Uygulanabilir değildir.

LV5FU2'ye Karşılık FOLFOX4'le

Medyan İlerlemesiz Sağ Kalım (İSK)/İlerlemeye Kadar Geçen Medyan Süre (İKS)

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

* UD: Uygulanabilir değildir.

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

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

* UD: Uygulanabilir değildir.

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

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

Adjuvan tedavide, karşılaştırmalı faz III çalışması MOSAIC (EFC3313) kapsamında, 2246 hasta (899 evre II/Duke's B2 ve 1347 evre III/Duke's C) kolon kanserinin primer tümörünün total rezeksiyonundan sonra, ya tek başına 5-FU/FA [LV5FU2, N=1123 (B2/C=448/675)] ya da okzaliplatin ve 5-FU/FA kombinasyonuna [FOLFOX4, N=1123 (B2/C=451/672)] rastgele dağıtılmıştır.

EFC 3313 Genel popülasyonda 3 yıllık hastaliksız sağ kalım (ITT analizi)*

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

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

Bu çalışma, okzaliplatin ve 5-FU/FA kombinasyonunun (FOLFOX4), tek başına 5-FU/FA'ya

(LV5FU2) kıyasla 3 yıllık hastaliksız sağ kalım bakımından anlamlı bir genel avantajı olduğunu göstermiştir.

EFC 3313 Hastalığın evresine göre 3 yıllık hastaliksız sağ kalım (ITT analizi)*

Hastanın evresi	Evre II (Duke's B2)		Evre III (Duke's C)	
Tedavi kolu	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
3 yıllık hastaliksız sağ kalım yüzdesi (% 95 Güven Aralığı)	84.3 (80.9-87.7)	87.4 (84.3-90.5)	65.8 (62.2-69.5)	72.8 (69.4-76.2)
Hazard oranı (% 95 Güven Aralığı)	0.79 (0.57-1.09)		0.75 (0.62-0.90)	
Log rank testi	P=0.151		P=0.002	

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

Genel sağ kalım (ITT analizi):

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

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

Metastatik kolorektal kanseri (okzaliptin/5-FU/FA/bevasizumab):

Okzaliptinin 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 sağ kalım olarak tanımlanmıştır, PFS) sırasıyla 9.9 ve 8.7 aydır. Ortalama sağ kalım ise sırasıyla 26 ve 19.2 aydır.

• Randomize, karşılaştırmalı faz III ECOG 3200 çalışmasında, FOLFOX/bevasizumab (iki haftada bir 10 mg/kg vücut ağırlığı bevasizumab) kombinasyonu (293 hasta), FOLFOX kürü (292 hasta) ile karşılaştırıldığında, FOLFOX/bevasizumab kombinasyonu kolunda objektif yanıt oranı (%22.2'ye karşılık %8.6), ortalama progresyonsuz sağkalım (PFS, 7.5'a karşılık 4.5 ay) ve ortalama sağkalım (OS, 13.0'a karşılık 10.8 ay) değerlerinde anlamlı düzelmeler görülmüştür.

Pediyatrik popülasyonda tek ajan olarak okzaliptin 2 Faz I (69 hasta) ve 2 Faz II (166

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Emilim:

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

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

Doz	C_{maks} $\mu\text{g/ml}$	EAA ₀₋₄₈ $\mu\text{g.s/ml}$	EAA $\mu\text{g.s/ml}$	$t_{1/2\alpha}$ s	$t_{1/2\beta}$ s	$t_{1/2\gamma}$ s	V_{ss} l	Kl l/s
85 mg/m^2								
Ortalama \pm	$0.814\pm$	$4.19\pm$	$4.68\pm$	$0.43\pm$	$16.8\pm$	$391\pm$	$440\pm$	$17.4\pm$
SD	0.193	0.647	1.40	0.35	5.74	406	199	6.35
130 mg/m^2								
Ortalama \pm	$1.21\pm$	$8.20\pm$	$11.9\pm$	$0.28\pm$	$16.3\pm$	$273\pm$	$582\pm$	$10.1\pm$
SD	0.10	2.40	4.60	0.06	2.90	19.0	261	3.07

Ortalama EAA₀₋₄₈ ve C_{maks} değerleri 3. kürde (85 mg/m^2) ya da 5. kürde (130 mg/m^2) belirlenmiştir.

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

C_{son} , C_{maks} , EAA, EAA₀₋₄₈, V_{ss} ve Kl değerleri kompartmanlı olmayan analiz kullanılarak belirlenmiştir.

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

Dağılım:

2 saatlik bir infüzyonun sonunda, uygulanan platinin %15'i sistemik dolaşımında bulunur ve geri kalan % 85'i hızla dokulara dağılır veya idrarla atılır. Eritrositlere ve plazmaya geri dönüşümsüz bağlanma, bu matrislerde eritrositlerin ve serum albümininin doğal yenilenmesine yakın bir yarı ömürle sonuçlanır. İki haftada bir 85 mg/m² veya üç haftada bir 130 mg/m²'lik uygulamayı takiben plazma ultrafiltratında hiç bir birikim gözlenmemiş ve bu matrisde kararlı duruma birinci kürde ulaşılmıştır. Bireyler arası ve birey içi değişkenlik genellikle düşüktür.

Biyotransformasyon:

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

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

Eliminasyon:

Platin, ağırlıklı olarak idrarla atılır; renal klerensi esas olarak uygulamadan sonraki 48 saat içinde olur.

5. günde, toplam dozun yaklaşık % 54'ü idrarda % 3'ten azı feçesde saptanmıştır.

Doğrusallık/Doğrusalolmayandurum:

1 ila 5 kürlük bir tedavide, 3 haftada bir 130 mg/m² okzaliptinin ve 1 ila 3 kürlük bir tedavide 2 haftada bir 85 mg/m² okzaliptinin 2 saatlik bir infüzyonunu takiben, bağlanmamış aktif ve inaktif tüm platin türlerinin bir karışımını temsil eden, platin ultrafiltratı için C_{maks}, EAA₀₋₄₈ ve EAA değerleri doz ile orantılı olarak artmıştır.

Hastaların karakteristik özellikleri

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda klirenste saatte 17,6 ± 2,18 l'den 9,95 ± 1,91 L'ye anlamlı bir azalma ve dağılım hacminde 330 ± 40,9'dan 241 ± 36,1 L'ye istatistiksel açıdan anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Şiddetli böbrek yetmezliğinin platin klirensi üzerindeki etkisi tam olarak değerlendirilmemiştir.

Böbrek yetmezliğinin okzaliptin biyoyararlanımı üzerindeki etkisi değişen derecelerde böbrek yetmezliği görülen hastalarda çalışılmıştır. Okzaliptin, böbrek fonksiyonları normal (kreatinin klirensi > 80 ml/dak., n = 12) olan kontrol grubunda, hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi = 50 ila 80 ml/dak., n = 13) ve orta derecede böbrek yetmezliği

olan hastalarda (kreatinin klirensi = 30 ila 49 ml/dak., n = 11) 85 mg/m² dozunda ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi < 30 ml/dak., n =5) 65 mg/m² dozunda uygulanmıştır.

Medyan maruziyet sırasıyla 9, 4, 6 ve 3 siklus şeklinde olmuştur ve birinci siklustaki farmakokinetik veriler sırasıyla 11, 13, 10 ve 4 hastalık gruplarda elde edilmiştir.

Böbrek yetmezliği boyutu arttıkça özellikle şiddetli böbrek yetmezliği görülen (küçük) hasta grubunda platinin plazma ultrafiltratının (PUF) Eğri Altı Alan (EAC) ve EAC/doz değerlerinde artış ve CL ile toplam ve renal V_{ss} değerlerinde azalma meydana gelmiştir: EAC/doz için normal renal fonksiyona karşılık renal durum uyarınca tahmini ortalama oranların nokta tahmini (%90 GA) sırasıyla hafif ila orta renal yetmezlik ve şiddetli renal yetmezlik görülen hastalar için 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) ve 4,81 (3,49, 6,64) şeklinde olmuştur.

Okzaliplatin eliminasyonu, kreatinin klirensi ile anlamlı şekilde bağlantılıdır. Platin PUF için toplam CL hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) ve 0,21 (0,15, 0,29) iken V_{ss} değerleri için 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) ve 0,27 (0,20, 0,36) olmuştur. Platin PUF için toplam vücut klirensi bu yüzden normal böbrek fonksiyonu olan hastalara kıyasla hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda %26, orta böbrek yetmezliği olan hastalarda %57 ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda %79 azalmıştır.

Platin PUF için renal klirens normal böbrek fonksiyonu olan hastalara kıyasla hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda %30, orta böbrek yetmezliği olan hastalarda %65 ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda %84 azalmıştır.

Platin PUF için beta yarılanma ömrü, çoğunlukla şiddetli böbrek yetmezliği görülen grupta böbrek yetmezliği derecesi arttıkça yükselmiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği görülen hasta sayısı az da olsa, böbrek yetmezliği görülen hastalara okzaliplatin reçete edilirken bu veriler dikkate alınmalıdır (bkz. bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Kalp üzerindeki etkiler sadece köpeklerde gözlenmiştir ve öldürücü ventriküler fibrilasyon ile birlikte elektrofizyolojik anormallik içermektedir. Kardiyak toksisite, yalnızca köpeklerde görüldüğü için değil, köpeklerde öldürücü olana (150 mg/m²) benzer dozlar insanlarda iyi tolere edildiği için köpeklere özgü kabul edilmektedir. Sıçan duyuşal nöronları kullanılarak yapılan klinik öncesi çalışmalar, okzaliplatine bağlı, uyarıları merkeze ileten sinirlerle ilgili akut semptomların voltaj-geçitli Na⁺ kanallarıyla etkileşim sonucu ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (buzağıdan elde edilen peynir mayası kaynaklı)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Seyreltilmiş tıbbi ürün diğer ilaçlarla aynı infüzyon torbasında veya infüzyon setinde diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır. OXATU-S, Bölüm 6.6. "Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler" de belirtilen talimatlar doğrultusunda, bir Y-kateter aracılığıyla folinik asit (FA) ile beraber uygulanabilir.

- Alkali tıbbi ürünler ya da çözeltilerle, özellikle 5-fluorourasil (5-FU), trometamolü yardımcı madde olarak içeren folinik asit (FA) ürünleri ve diğer etkin maddelerin trometamol tuzlarıyla KARIŞTIRILMAMALIDIR. Alkali tıbbi ürünler veya çözeltiler OXATU-S' in stabilitesini olumsuz yönde etkileyecektir (bkz. Bölüm 6.6.).
- OXATU-S, %0.9'luk sodyum klorür çözeltisiyle veya klorür iyonları içeren (kalsiyum, potasyum veya sodyum klorür dahil olmak üzere) diğer çözeltiler ile SEYRELTİLMEMELİDİR.
- Aynı infüzyon torbasında ya da infüzyon setinde diğer tıbbi ürünlerle KARIŞTIRILMAMALIDIR (Folinik asitle (FA) eş zamanlı uygulamayla ilgili talimatlar için bakınız Bölüm 6.6.)
- Alüminyum içeren enjeksiyon malzemesi KULLANILMAMALIDIR.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

İnfüzyon çözeltisi:

% 5 (50 mg/ml) dekstroz çözeltisi ile seyreltilmesi sonrasında, kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesinin +2°C - +8°C'de 48 saat, +25°C'de 24 saat devam ettiği gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan, infüzyon çözeltisinin hemen kullanılması gerekir.

Hemen kullanılmadığında kullanım öncesi saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadıkça +2 °C - +8°C'de 24 saatten fazla saklanmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Seyreltilmiş konsantre çözeltinin saklama koşulları için bkz. "6.3 Raf ömrü".

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

İnfüzyon için konsantre çözelti, klorobütül kauçuk tıpalı ve alüminyum flip-off eflatun kapaklı 20 mL tip 1 saydam tübüler cam flakon içine doldurulmuştur.

Her kutuda bir flakon bulunur.

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

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

Hazırlama talimatları

Bu sitotoksik ilacın sağlık personeli tarafından hazırlanması, bu işlemi yapanın ve bulunduğu ortamın korunmasını garanti altına almak amacıyla her türlü tedbirin alınmasını gerektirir. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak atılmalıdır.

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

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

Gebe kadınlar sitotoksik ilaçlarla uğraşmaktan kaçınmak konusunda uyarılmalıdırlar. Herhangi bir kırık flakon için de aynı tedbirler uygulanmalı ve kontamine atık sayılmalıdır. Kontamine atıklar uygun biçimde etiketlenmiş sert kaplarda yakılmalıdır. Bkz. aşağıdaki "Atıklar" bölümü.

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

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

Özel uygulama tedbirleri

- Alüminyum içeren enjeksiyon gereçleri KULLANILMAMALIDIR.
- Seyreltilmeden UYGULANMAMALIDIR.
- Seyreltmek için sadece % 5'lik (50 mg/ml) dekstroz solüsyonu kullanılmalıdır. %0.9'luk sodyum klorür çözeltisiyle veya klorür içeren çözeltilerle SEYRELTİLMEMELİDİR.
- Herhangi diğer bir tıbbi ürünle aynı infüzyon torbasında KARIŞTIRILMAMALI ya da aynı infüzyon setinden eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır.

- Alkali tıbbi ürünler ya da çözeltilerle, özellikle 5-fluorourasil (5-FU), trometamolü yardımcı madde olarak içeren folinik asit (FA) ürünleri ve diğer etkin maddelerin trometamol tuzlarıyla KARIŞTIRILMAMALIDIR. Alkali tıbbi ürünler veya çözeltiler OXATU-S'in stabilitesini olumsuz yönde etkileyecektir.

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

250 ila 500 ml %5'lik (50 mg/ml) dekstroz çözeltisi içinde 85 mg/m² dozunda intravenöz infüzyon şeklindeki OXATU-S, 2-6 saatte, enjeksiyon yerinin hemen öncesine yerleştirilmiş bir Y-kateter kullanılarak, %5'lik (50 mg/ml) dekstroz çözeltisi içindeki folinik asit (FA) intravenöz infüzyonuyla eş zamanlı uygulanabilir. Bu iki tıbbi ürün aynı infüzyon torbasında birleştirilmemelidir. Folinik asit (FA) yardımcı madde olarak trometamol içermemeli ve yalnızca izotonik %5'lik (50 mg/ml) dekstroz çözeltisi kullanılarak seyreltilmelidir; seyreltmede hiçbir zaman alkali çözeltiler, sodyum klorür çözeltileri ya da klorür içeren çözeltiler KULLANILMAMALIDIR.

5- Fluorourasililekullanmatalimatı

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

OXATU-S uygulamasından sonra set yıkanır ve 5-fluorourasil (5-FU) uygulaması yapılır. OXATU-S ile kombine edilen ilaçlar hakkında ilave bilgi için, söz konusu ilaç üreticisinin kısa ürün bilgilerine bakınız.

İnfüzyon için konsantre çözelti

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

Bu tıbbi ürün tek kullanımlıktır. Kullanılmayan-konsantre çözelti atılmalıdır.

İntarevöz infüzyon için seyreltme

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

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

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

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

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

Seyreltme için ASLA sodyum klorür çözeltisi veya klorür içeren çözeltiler kullanılmaz. OXATU-S infüzyon çözeltisinin geçimliliği, PVC-bazlı örnek uygulama setleriyle test edilmiştir.

İnfüzyon

OXATU-S uygulaması prehidrasyon gerektirmez.

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

Atıklar

Sitotoksik ve sitostatik beşeri tıbbi ürünlerin kullanımları sonucu boşalan iç ambalajlarının atıkları TEHLİKELİ ATIKTIR ve bu atıkların yönetimi 2/4/2015 ve 29314 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliğine göre yapılır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Onko İlaç San. Ve Tic. A.Ş.

Koşuyolu Cad. No: 34

34718 Kadıköy/İSTANBUL

Tel: 0 216 544 90 00

Faks: 0 216 545 59 99

8. RUHSAT NUMARASI

2019/12

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.01.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ