

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OXEBEWE 100 mg/20 ml iv infüzyon için liyofilize toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon 100 mg oksaliplatin içerir.

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

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat.....900 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon solüsyonu için liyofilize toz.

Beyaz renkte toz kütlesi.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Oksaliplatin, 5-Fluorourasil (5-FU) ve folinik asitle kombine olarak;

- Evre III (Duke's C) kolon kanserinde primer tümörün tam olarak çıkarılmasından sonra adjuvan tedavi olarak,
- Metastatik kolorektal kanserin tedavisinde endikedir.

Sadece erişkinler içindir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Oksaliplatin yalnızca onkoloji bölümlerinde kullanılmalı ve onkoloji uzmanının gözetiminde uygulanmalıdır.

Pozoloji:

Tavsiye edilen dozu IV olarak uygulanan 85 mg/m^2 dir.

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

Adjuvan tedavide önerilen oksaliplatin dozu 12 kür (6 ay) olarak her iki haftada bir uygulanır.

Metastatik kolon kanserinin tedavisinde önerilen doz her iki haftada bir uygulanır.

Oksaliplatin 2-6 saatlik intravenöz infüzyonla uygulanır.

Oksaliplatin esasen sürekli infüzyon olarak uygulanan 5-fluorourasil bazlı tedavilerle kombine olarak kullanılmıştır. 2 haftalık rejimlerde tedavi planında 5-FU ile birlikte bolus tarzında veya sürekli infüzyon şeklinde uygulanmıştır.

Uygulama şekli:

OXEBEWE çözüldükten ve seyreltikten sonra intravenöz olarak, santral venöz yoldan ya da periferik venöz yoldan uygulanır.

Oksaliplatin uygulamasında hiperhidrasyon gerekli değildir.

Oksaliplatin daima floropirimidinlerden önce uygulanmalıdır.

Oksaliplatin infüzyonu daima 5-Fluorourasil infüzyonundan daha önce olmalıdır.

Ekstravazasyon durumunda uygulama hemen durdurulmalıdır.

Kullanım ile ilgili bilgiler

Kullanılmadan önce görsel olarak kontrol edilmelidir. Sadece partikülsüz, berrak solüsyonlar kullanılmalıdır.

Oksaliplatin kullanılmadan önce çözündürülmeli ve sonra seyreltilmelidir. Liyofilize ürün sadece önerilen sıvılar ile çözündürülür ve sonra 250-500 ml % 5 glikoz solüsyonu ile seyreltilir, konsantrasyonu 0.2 mg/ml'den az olmamalıdır (Bkz. bölüm 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler).

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

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda oksaliplatin kullanımı çalışılmamıştır (Bkz. 4.3 "kontrendikasyonlar").

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda tedavi normal önerilen dozlarda başlatılabilir (Bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Hafif böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapmaya gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda oksaliplatin kullanımı ile ilgili çalışmalar yeterli değildir. Başlangıçta karaciğer işlevleri bozuk olan hastalarda oksaliplatinin akut toksisitesinde artış gözlenmemiştir. Klinik gelişim sırasında karaciğer işlev testlerinde anormallik görülen hastalarda spesifik doz ayarlaması yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

OXEBEWE sadece erişkinler içindir. Çocuklarda kullanımı bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üzerindeki hastalarda oksaliplatinin tek başına ya da 5-Fluorourasil ile birlikte kullanımında şiddetli toksisitelerde artış gözlenmemiştir. Sonuç olarak yaşlı hastalar için özel doz ayarlanması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Oksaliplatinin kontrendike olduğu hastalar:

- Oksaliplatine duyarlılık öyküsü olduğu bilinen hastalar.
- Emziren anneler.
- Başlangıçtan önce miyelosupresyonun, bazal nötrofil sayısının $<2 \times 10^9$ ve/veya trombosit sayısının $<100 \times 10^9$ olması ile kanıtlanmış olduğu durumlar.
- Başlangıçta işlevsel yetmezlikle birlikte periferik sensitif nöropatisi olanlar.
- Şiddetli böbrek işlev bozukluğu olanlarda (kreatinin klerensi 30 ml/dk'dan daha düşük olanlar).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Gebelikte kullanımı için bölüm 4.6.'ya bakınız.

Orta şiddetteki böbrek işlev yetmezliğindeki hastalarda güvenlik ile ilgili bilgiler sınırlı olduğundan, uygulama, sadece yarar/zarar değerlendirmelerinin hasta için uygunluğu değerlendirildikten sonra yapılmalıdır.

Bu durumda böbrek işlevleri yakından takip edilmeli ve toksisiteye bağlı olarak doz ayarlanmalıdır.

Platin bileşiklerine alerji hikayesi olan hastalar alerjik semptomlar için gözlenmelidir. Oksaliplatin ile anafilaksi görülmesi halinde infüzyon hemen sonlandırılmalı ve uygun semptomatik tedavi başlatılmalıdır. Oksaliplatinin tekrar denemesi kontrendikedir.

Oksaliplatinin damar dışına çıkması durumunda infüzyon hemen durdurulmalı ve lokal semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

Oksaliplatin'in nörolojik toksisitesi özellikle beraberinde spesifik nörolojik toksisitesi olan ilaçlar verildiğinde dikkatle gözlenmelidir. Her uygulamadan önce ve sonra periyodik olarak mutlaka nörolojik muayene yapılmalıdır. 2 saatlik infüzyon sırasında veya uygulamayı takip eden saatlerde akut laringofaringeal duyu yitimi (bkz. bölüm 4.8 "istenmeyen etkiler") gelişen hastalarda sonraki oksaliplatin uygulaması 6 saatten uzun sürecek şekilde yapılmalıdır.

Eğer nörolojik semptomlar (parestezi, duyu yitimi) olursa takip eden oksaliplatin dozunun, semptomların şiddetine ve süresine göre ayarlanması önerilir.

Eğer semptomlar 7 günden daha uzun sürerse ve rahatsız ediciyse sonraki oksaliplatin dozu 85 mg/m² den 65 mg/m²'ye (metastatik tedavide) ya da 75 mg/m²'ye (adjuvan tedavide) düşürülmelidir.

Eğer bir dahaki küre kadar işlev bozukluğu olmadan parestezi mevcutsa takip eden oksaliplatin dozu 85 mg/m² den 65 mg/m²'ye (metastatik tedavide) ya da 75 mg/m²'ye (adjuvan tedavide) düşürülmelidir.

Eğer bir dahaki küre kadar işlevsel bozuklukla birlikte parestezi mevcutsa oksaliplatin kesilmelidir.

Eğer bu semptomlar oksaliplatin tedavisinin kesilmesinden sonra düzelme gösterirse tedavinin devam etmesi düşünülebilir.

Hastalar, tedavi bittikten sonra periferik duyuşal nöropati semptomlarının devam etme olasılığına karşı uyarılmalıdır. Orta şiddette lokalize parestezi ya da işlevsel aktiviteleri kısıtlayabilen parestezi adjuvan tedavinin kesilmesinden 3 yıl sonraya kadar devam edebilir.

Bulantı ve kusmayla kendini gösteren gastroentestinal toksisite profilaktik ya da tedavi edici antiemetik tedavi ile tolere edilebilir (Bkz. 4.8. İstenmeyen etkiler)

Oksaliplatin 5-fluorourasil ile birlikte kullanıldığında şiddetli kusma ve diyare, dehidratasyon, paralitik ileus, barsak tıkanması, hipokalemi, metabolik asidoz ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. Tek bir pankreatit vakası bildirilmiştir.

Eğer hematolojik toksisite olursa (nötrofil sayısı $<1.5 \times 10^9/L$ ya da trombosit sayısı $<50 \times 10^9/L$) tedavinin bir sonraki kürü, hematolojik değerler uygun düzeylere gelene kadar ertelenmelidir. Lökosit değişiklikleri ile birlikte tam kan sayımı tedavinin başlangıcından önce ve devam eden her kürden önce yapılmalıdır.

Hastalar oksaliplatin ve 5-fluorourasil uygulamasından sonra diyare/kusma, mukozit/stomatit ve nötropeni riski hakkında yeterince bilgilendirilmeleri tedavi eden hekimleriyle uygun tedavi

için acilen ilişki kurabilmeleri için gereklidir. Eğer nötropeni ile birlikte ya da nötropeni olmaksızın mukozit/stomatit olursa sonraki tedavi mukozit/stomatit 1. evreye ya da daha azına gerileyene kadar veya nötrofil sayısı $1.5 \times 10^9/L$ olana kadar ertelenmelidir.

Oksaliplatin ile 5-fluorourasil kombinasyonunda (Folinik asitle beraber veya değil) 5-fluorourasil ile ilişkilendirilmiş toksisiteler için alışılmış doz ayarlaması uygulanmalıdır.

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

İlerlemeyen öksürük, nefes darlığı, hışırtılı solunum ya da radyolojide pulmoner infiltratlar gibi açıklanamayan solunum semptomlarının olması durumunda ileri pulmoner tetkikler interstisyel akciğer hastalığı atlatılana kadar oksaliplatin tedavisine ara verilmelidir (Bkz. bölüm 4.8. istenmeyen etkiler).

OXEBEWE'nin içeriğinde bulunan laktoz monohidrata karşı aşırı duyarlılık öyküsü yoksa, uygulama yolu nedeniyle bu yardımcı maddeye bağlı olumsuz bir etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

5-Fluorourasil uygulanmasından hemen önce tek doz 85 mg/m^2 oksaliplatin almış olan hastalarda maruz kalınan 5-fluorourasil düzeyinde değişiklikler gözlenmemiştir.

İn-vitro olarak eritromisin, salisilatlar, granizetron, paklitaksel ve sodyum valproat ile oksaliplatinin plazma proteinlerine bağlandığı yerde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

OXEBEWE 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)

Oksaliplatinin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Oksaliplatinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

OXEBEWE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Sadece, fetus üzerindeki riskine rağmen hastaya tedavinin tam uygunluğunun tespitinden sonra ve hastanın izniyle düşünülebilir.

Laktasyon dönemi

Oksaliplatinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

OXEBEWE, emzirme döneminde kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Üreme yeteneği üzerindeki etkisine ait güvenlik bilgisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

OXEBEWE'nin araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerine ilişkin bir veri yoktur. Bu ilaç, hastaya bağlı olarak araç veya makine kullanma kabiliyetini bozabilir, dikkat edilmesi gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Oksaliplatinin 5-fluorourasil / folinik asit ile kombinasyonunda (5FU/FA) en sık görülen advers olaylar gastrointestinal (ishal, bulantı, kusma ve mukozit), hematolojik (nötropeni, trombositopeni) ve nörolojiktir (akut ve kümülatif doza bağlı periferik duyuşal nöropati). Bütün olarak bu advers olaylar oksaliplatin ve 5-FU/FA kombinasyonunda 5-FU/FA'nın yalnız uygulanmasına göre daha sık ve şiddetlidir.

Aşağıdaki tabloda adjuvan ve metastatik düzendeki klinik çalışmalardan (416 ve 1108 hastanın sırasıyla oksaliplatin+5-FU/FA tedavi kollarına dahil olduğu) ve ruhsatlanma sonrası deneyimlerden elde edilmiş advers olaylar ve sıklıkları gösterilmiştir.

Bu tablodaki sıklıklar aşağıdaki standartlarla belirlenmiştir: 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).

İleri detaylar tablodan sonra verilmiştir.

Tablo 1: Sistem organ sınıflamasına göre advers etkiler

Sistem organ sınıflaması	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Burun kanaması	Hemoraji, hematüri, derin tromboembofilebit, pulmoner embolizm, rektal hemoraji		
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Enfeksiyon			
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Dehidratasyon	Metabolik asidoz	
Psikiyatrik bozuklukları		Depresyon, uykusuzluk	Sinirlilik	
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik duyuşal nöropati, başağrısı, duyuşal bozukluk	Yüz kızarıklığı, baş dönmesi, motor nörit, meninjitizm		Dizartri
Göz hastalıkları		Konjunktivit, anormal görme		Görme keskinliğinde kısa süreli düşme
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Ototoksisite	Sağırılık
Solunum göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Dispne, öksürük	Rinit, üst solunum yolu enfeksiyonu		İnterstitiyel akciğer hastalığı, pulmoner fibroz**
Gastrointestinal	İshal, bulantı,	Hazımsızlık,	İleus,	Clostridium

hastalıkları*	kusma, stomatit/mukozit, karın ağrısı, kabızlık, anoreksi	gastroözofageal reflü, hıçkırık	barsak tıkanıklığı	difficile diyaresinin dahil olduğu kolit
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Cilt bozuklukları, saç dökülmesi	Ciltte dökülme (örn. El ve ayak sendromu), deri döküntüleri, eritematöz döküntüler, terlemenin artması, tırnak bozuklukları		

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Bel ağrısı	Artralji iskelet ağrısı		
Böbrek ve idrar hastalıkları		Disüri, idrar yapma sıklığında anormal artış		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Ateş+++ , yorgunluk, alerji/alerjik reaksiyon++, asteni, ağrı, kilo artışı (adjuvan tedavide), Tat bozuklukları, Enjeksiyon yerinde reaksiyon+ Laboratuvar anormallikleri Hematolojik* Anemi, nötropeni, trombositopeni, lökopeni, lenfopeni Laboratuvar anormallikleri Kimyasal Alkalen fosfataz yükselmesi, bilirübin yükselmesi, kan glikozunda anormallikler, LDH yükselmesi, hipokalemi, hepatik enzimlerde (SGPT/ALT, SGOT/AST) yükselme, natremi anormallikleri	Göğüs ağrısı, kilo azalması (metastatik tedavide), Laboratuvar anormallikleri Hematolojik* Febril nötropeni/nötro penik sepsis (örn. 3.-4. derece nötropeni ve gösterilmiş enfeksiyonlar Laboratuvar anormallikleri Kimyasal Kreatinin yükselmesi	İmmünoalerjik trombositopeni, hemolitik anemi	

+ Ekstravazasyon özellikle oksaliplatin doğrudan periferik ven içine verildiğinde şiddetli olabilen ve komplikasyonlara neden olabilen lokal ağrı ve inflamasyon ile sonlanabilir (Bkz. bölüm 4.4. özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

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

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

*Aşağıdaki ayrıntılı bölüme bakınız.

** Bkz. bölüm 4.4. özel kullanım uyarıları ve önlemleri.

Hematolojik toksisite

Tablo 2: Hastalara (%) ve dereceye göre insidans

Oksaliplatin ve 5-FU/FA iki haftada bir 85mg/m ²	Metastatik tedavi			Adjuvan tedavi		
	Tüm evreler	Evre 3	Evre 4	Tüm evreler	Evre 3	Evre 4
Anemi	82.2	3	< 1	75.6	0.7	0.1
Nötropeni	71.4	28	14	78.9	28.8	12.3
Trombositopeni	71.6	4	< 1	77.4	1.5	0.2
Febril nötropeni	5.0	3.6	1.4	0.7	0.7	0.0
Nötropenik sepsis	1.1	0.7	0.4	1.1	0.6	0.4

Sindirim ile ilgili toksisite

Tablo 3: Hastalara (%) ve dereceye göre insidans

Oksaliplatin ve 5-FU/FA her iki haftada bir 85mg/m ²	Metastatik tedavi			Adjuvan tedavi		
	Tüm evreler	Evre 3	Evre 4	Tüm evreler	Evre 3	Evre 4
Bulantı	69.9	8	< 1	73.7	4.8	0.3
Diyare	60.8	9	2	56.3	8.3	2.5
Kusma	49.0	6	1	47.2	5.3	0.5
Mukozit/stomatit	39.9	4	< 1	42.1	2.8	0.1

Güçlü antiemetiklerle profilaksi ve/veya tedavi endikedir.

Özellikle oksaliplatin ile 5-fluorourasil kombine edildiğinde şiddetli diyare/bulantı dehidratasyon, parolitik ileus, barsak tıkanıklığı, hipokalemi, metabolik asidoz ve böbrek yetmezliğine neden olabilir (Bkz. 4.4. özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Tek bir vakada pankreatit bildirilmiştir.

Sinir sistemi ile ilgili toksisite

Oksaliplatinin doz kısıtlayıcı toksisitesi nörolojiktir. Bu sıklıkla soğukla tetiklenen, kramplı veya krampsız, ekstremitelerde duyu yitimi ve/veya parestezi ile karakterize duyuşal periferik nöropatiyi kapsar. Bu semptomlar tedavi edilen hastaların %95'ine kadarında görülür. Genellikle tedavi kürleri arasında gerileyen bu semptomların süresi tedavi kürlerinin sayısı ile artar.

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

Bu işlevsel bozukluklar ince hareketlerin yapılmasındaki zorlukları ve duyuşal yetmezliğin olası sonuçlarını içerir. Kalıcı semptomların oluşma riski 850 mg/m² kümülatif doz (10 kür) için tahminen %10, 1020 mg/m² kümülatif doz (12 kür) için %20 dir.

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

Akut nörosensoral şikayetler rapor edilmiştir (Bkz. bölüm 5.3 klinik öncesi güvenlilik verileri).

Bunlar genellikle ilacın verilmesinden sonra saatler içinde ve soğuğa maruz kalma sonucu oluşur. Bu durumlar geçici parestezi, duyu yitimi, duyu azlığı veya akut paralarengal duyu yitimi şeklinde görülebilirler. Tahmin edilen insidansı %1 ve 2 arasında görülen akut paralarengal duyu yitimi sendromu herhangi bir solunum distressi kanıtı olmadan subjektif disfazi veya nefes darlığı hissi (siyanoz ve hipoksi olmadan) veya laringospazm ya da bronkospazm şeklinde (stridor ve wizing olmadan); çene spazmı, anormal dil sensasyonu, dizartri ve göğüste baskı hissi de gözlenmiştir. Bu tür vakalarda antihistaminik ve bronkodilatatörler verilmesine karşın semptomlar herhangi bir tedavi olmadan da gerilemektedir. Uzun infüzyon yapılması bu tür sendromların insidansının düşürülmesine yardımcı olur (Bkz bölüm 4.4. özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

Alerjik reaksiyonlar

Tablo 4: Hastalara (%) ve dereceye göre insidans

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı

Doz aşılması halinde belirti olarak advers olaylarda şiddetlenme beklenebilir.

Tedavisi

Tedavi için oksaliplatinin bilinen bir antidotu yoktur. Hematolojik değerlerin gözlenmesi başlatılmalı ve semptomatik tedavi yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

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

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

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

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

Oksaliplatinin etki mekanizması tam olarak açıklanmamış olmasına rağmen çalışmalar oksaliplatinin biyotransformasyonu sonucu ortaya çıkan sulu türevleri ile gösterilmiştir ki oksaliplatin DNA zincirlerinin arasındaki ve içindeki çapraz bağlarda DNA sentezinin bozulmasına neden olur, böylelikle sitotoksik ve antitümör etki oluşturmaktadır.

Metastatik kolorektal kanserli hastalarda 3 klinik çalışmada oksaliplatinin (Her iki haftada bir tekrarlanan 85 mg/m²) 5-fluorourasil/folinik asit (5-FU/FA) ile kombinasyonunun etkinliği bildirilmiştir.

- Birinci sıra tedavi, 2 kolun karşılaştırıldığı faz III çalışmada (de Gramont, A ve ark., 2000) 420 hasta sadece 5-FU/FA (LV5FU2, N=210) ya da oksaliplatin ile 5-FU/FA kombinasyon (FOLFOX4, N=210) koluna randomize edilmiştir.
- Daha önceden tedavi edilmiş hastalarda, 3 kolun karşılaştırıldığı faz III çalışmada (Rothenberg, ML ve ark., 2003) irinotekan (CPT-11) + 5-FU/FA kombinasyonuna dirençli 821 hasta sadece 5-FU/FA (LV5FU2, N=275), tek ajan olarak oksaliplatin (N=275) ya da oksaliplatin ile 5-FU/FA kombinasyon (FOLFOX4, N=271) koluna randomize edilmiştir.
- Son olarak kontrolsüz, faz II çalışmada (Andre T. ve ark., 1999) 5-FU/FA tedavisine dirençli olan hastalar alınmış ve oksaliplatin ve 5-FU/FA kombinasyonu ile tedavi edilmişlerdir (FOLFOX4 N=57).

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

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

Cevap Oranı (%95 GA) Bağımsız Radyolojik Değerlendirme ITT Analizi	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin tek ajan olarak
Birinci sıra tedavi (de Gramont A. ve ark. 2000) her 8 haftada yanıt değerlendirilmesi	22 (16-27)	49 (42-46)	YOK
	P değeri= 0,0001		
Daha önceden tedavi edilmiş hastalarda (Rothenberg ML ve ark. 2003) CPT 11 + 5-FU/FA'ya dirençli her 6 haftada yanıt değerlendirilmesi	0,7 (0,0- 2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
	P değeri= 0,0001		
Önceden tedavi edilmiş hastalar (Andre T. ve ark., 1999) 5-FU/FA'ya dirençli her 12 haftada yanıt değerlendirilmesi	YOK	23 (13-36)	YOK

Tablo 6: Medyan ilerleme olmadan sağ kalım (PFS)/Medyan ilerlemeye kadar geçen süre (TTP) FOLFOX4 ile LV5FU2 karşılaştırılması

Medyan PFS/TTP, Aylar (95% CI), Bağımsız radyolojik değerlendirme ITT analizi	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin tek ajan olarak
Birinci sıra tedavi (de Gramont A. ve ark. 2000) (PFS)	6,0 (5.5-6.5)	8.2 (7.2-8.8)	YOK
	Log. değ. P değeri = 0,0003		
Daha önceden tedavi edilmiş hastalarda (Rothenberg ML. ve ark. 2003) (TTP) (CTP-11+5-FU/FA'ya dirençli)	2,6 (1,8- 2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Log. değ. P değeri = 0,0001		
Önceden tedavi edilmiş hastalar (Andre T. ve ark., 1999) (5-FU/FA'ya Dirençli)	YOK	5,1 (3,1-5,7)	YOK

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

Medyan OS, Aylar (95% CI) ITT analizi	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliptatin tek ajan olarak
Birinci sıra tedavi (de Gramont A. ve ark. 2000)	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,2-18,2)	YOK
	Log. değ. P değeri = 0,12		
Daha önceden tedavi edilmiş hastalarda (Rothenberg ML. ve ark. 2003) (TTP) (CTP-11+5-FU/FA'ya dirençli)	8,8 (7,3- 9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Log. Değ. P değeri = 0,09		
Önceden tedavi edilmiş hastalar (Andre T. ve ark., 1999) (5-FU/FA'ya Dirençli)	YOK	10,8 (9,3-12,8)	YOK

Başlangıçta semptomları olan, önceden tedavi edilmiş hastalarda (Rothenberg ML. ve ark., 2003), oksaliptatin ve 5-FU/FA ile tedavi edilenlerin büyük çoğunluğunda hastalığa bağlı semptomlarda sadece 5-FU/FA ile tedavi edilenlere göre (%27.7 ye karşı %14.6, p=0.0033) belirgin bir düzelme görülmüştür.

Önceden tedavi edilmemiş hastalarda (de Gramont A. ve ark., 2000) iki tedavi grubu arasında herhangi bir yaşam kalitesi boyutunda istatistiksel olarak belirgin bir fark görülmemiştir. Bununla birlikte yaşam kalitesi skorları genellikle, genel sağlık durumu ve ağrı açısından kontrol grubunda daha iyi olmuş ve bulantı ve kusma açısından oksaliptatin grubunda daha kötü bulunmuştur.

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

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

Tedavi kolu	LV5FU2	FOLFOX4
3 yıl hastaliksız sağ kalım yüzdesi (%95 CI)	73.3 (70.6-75.6)	78.7 (76.2-81.1)
Risk oranı (%95 CI)	0.76 (0.64-0.89)	
Stratified log rank test	P=0.0008	

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

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

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

Hasta evresi	Evre II (Duke's B2)		Evre III (Duke's C)	
	LV5FU2	FOLFOX 4	LV5FU2	FOLFOX 4
Tedavi kolu				
3 yıl hastaliksız sağ kalım yüzdesi (%95 CI)	84.3 (80.9-87.7)	87.4 (84.3-90.5)	65.8 (62.1-69.5)	72.8 (69.4-76.2)
Risk oranı (%95 CI)	0.79 (0.57-1.09)		0.75 (0.62-0.90)	
Stratified log rank test	P= 0.151		P= 0.002	

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

Genel sağkalım (ITT analizi)

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

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Aktif bileşiğin kendi başına farmakokinetiği henüz saptanmamıştır. Ultrafiltre edilebilen platinin farmakokinetiği karışım olarak bağlı olmayan, aktif ve inaktif platin şeklinde görülen 1.'den 5.'ye kadar kürler için her üç haftada bir 2 saatlik 130 mg/m² oksaliplatin infüzyonunu takiben ve 1.'den 3.'ye kadar kürler için her iki haftada bir 2 saatlik 85 mg/m² oksaliplatin infüzyonunu takiben aşağıdaki gibidir:

Tablo 10: Oksaliplatin'in her iki haftada bir 85 mg/m² ya da her üç haftada bir 130 mg/m² çoklu dozlarda platin farmakokinetik parametrelerinin ultrafiltratdaki değerlendirilmesinin özeti

Doz	C _{maks}	EAA ₀₋₄₈	EAA	t _{1/2α}	t _{1/2β}	t _{1/2γ}	V _{ss}	CL
	µg/ml	µg*saat/ml	µg*saat/ml	saat	saat	saat	L	L/saat
85mg/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	5.47	406	199	6.35
130mg/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 3. kürde (85mg/m²) ve 5. kürde (130 mg/m²) tespit edildi.

Ortalama EAA, V_{ss}, CL, CL_{R0-48} değerleri 1. kürde tespit edildi.

C_{son}, C_{maks}, EAA, EAA₀₋₄₈, V_{ss} ve CL değerleri bölümsel olmayan analizlerle tespit edildi.

t_{1/2α}, t_{1/2β}, t_{1/2γ} bölümsel analizlerle tayin edildi (1-3 kürler kombine edildi).

Emilim:

Uygulama yeri açısından (intravenöz) ilaç direkt kana karışır.

Dağılım:

2 saatlik infüzyonun sonunda, uygulanan platinin %15'i sistemik dolaşımında mevcut olarak bulunmuştur. Geriye kalan %85'i hızla dokulara dağılmış ya da idrar ile atılmıştır. Eritrositlere ve plazmaya geri dönüşümsüz bağlanma yarı ömrünün buralarda olması ile sonlanır ki bu da doğal eritrosit ve serum albümin döngüsüne yakındır. Her iki haftada bir uygulanan 85 mg/m²'lik dozun ya da her 3 haftada bir uygulanan 130 mg/m²'lik dozun uygulanmasını takiben ve plazma ultrafiltratında birikim gözlenmemiştir ve bu matriksde 1. kürde kararlı duruma ulaşılmıştır. Kişide ve kişiler arasında değişkenlik genel olarak düşüktür.

Biyotransformasyon:

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

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

Eliminasyon:

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

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

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliğinde klerenste 1 saatte 17.6±2.18'den 9.95±1.91'e anlamlı bir düşüş ile birlikte dağılım hacminde 330±40.9 dan 241±36.11'e istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülür. Böbrek yetmezliğinin platin klerensi üzerine etkisi değerlendirilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kemik iliği, gastrointestinal sistem, böbrek, testisler, sinir sistemi, ve kalbin de dahil olduğu hedef organlar klinik öncesi türlerde (fare, sıçan, köpek ve/veya maymun) tek ve çoklu doz çalışmalarında belirlenmiştir. Hayvanlarda gözlenen hedef organ toksisiteleri insan kanserlerinin tedavisinde kullanılan diğer platin içeren ilaçlar ve DNA hasarı yapan sitotoksik ilaçların, kalp üzerindeki hariç olmak üzere diğer toksik etkileri ile tutarlıdır. Elektrofizyolojik bozukluklar ve öldürücü ventriküler fibrilasyonu da kapsayan kardiyak etkiler sadece köpekte gözlenmiştir. Kardiyotoksikite sadece köpeklerde gözlendiği için değil ayrıca benzer dozlar köpeklerde (150 mg/m²) öldürücü kardiyotoksikite oluşturduğu halde insanlarda iyi tolere edildiğinden, köpeklere özgü olarak düşünülmektedir. Sıçan duyuşal sinirleri kullanılarak yapılan klinik öncesi çalışmalar oksaliplatine bağlı akut nörosensoral semptomların sodyum kanal kapağı voltajındaki etkileşiminin de karışmasıyla olacağı izlenimini vermiştir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat.

6.2 Geçimsizlikler

- Alkali ilaçlarla ve solüsyonlarla kullanılmamalıdır (Özellikle 5-fluorourasil, temel solüsyonlar, trometamol ve yardımcı madde olarak trometamol içeren folinik asit ürünleri).
- İnfüzyon solüsyonu serum fizyolojik ile hazırlanmamalı, dilüe edilmemelidir.
- Aynı infüzyon torbasında ya da infüzyon yolunda diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır (Bkz. bölüm 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler).
- Alüminyum içeren enjeksiyon malzemesi kullanılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Tıbbi ürün raf ömrü: 24 ay.

Orijinal şişede hazırlanmış solüsyon:

Mikrobiyolojik ve kimyasal nedenlerden dolayı hemen seyreltilmelidir.

İnfüzyon solüsyonu:

Kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesinin 2-8°C de 24 saat olduğu gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik nedenlerden dolayı infüzyon solüsyonu oda sıcaklığında bekletilmeden hemen kullanılmalıdır veya 2-8°C de en fazla 24 saat bekletilebilir.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

Tıbbi ürün: 25°C altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız.

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

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

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünün ambalajında; klorobutil elastomer tıpalı Tip I camdan yapılmış, içinde 100 mg oksaliplatin içeren 1 adet flakon bulunur.

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

Diğer potansiyel toksik bileşikler gibi dikkatle hazırlanması ve kullanılması gereklidir.

Hazırlama talimatları

Sitotoksik maddenin enjektabl solüsyonunun hazırlanması ilacı kullanma bilgilerine sahip, eğitilmiş, uzman personel tarafından, çevre koruma önlemlerinin ve özellikle bu ilaç ile temas edecek personelin korunmasına yönelik önlemlerin alındığı durumlarda uygulanmalıdır. Bu iş için bir hazırlama alanının ayrılması gereklidir. Bu alanda sigara içmek, yemek ya da içmek yasaklanmalıdır.

Personel için uygun hazırlama materyali, özellikle uzun kollu önlük, maske, koruyucu gözlük, kep, steril tek kullanımlık eldiven, çalışma alanı için koruyucu örtüler, atıklar için atık torbası ve kutuları temin edilmelidir.

Dışkı ve kusmuk ile temasta dikkatli olunmalıdır.

Gebe kadınlar sitotoksik maddelerle temastan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır.

Herhangi bir kırılmış şişe aynı önlemlerle muamele edilmeli ve kontamine atık olarak kabul edilmelidir. Kontamine atıklar uygun işaretlenmiş sert kaplarda yakılmalıdır.

Eğer oksaliplatin konsantresi, çözelti için solüsyonu ya da infüzyon için solüsyonu cilt veya mukoz membranlara temas ederse hemen bol su ile yıkanmalıdır.

Uygulama için özel önlemler

- Aluminyum içeren enjeksiyon malzemesi kullanmamalıdır.
- Seyreltmeden uygulanmamalıdır.
- Seyreltmek için çözelti ve infüzyon için çözelti hazırlanmasında serum fizyolojik kullanılmamalıdır. Aynı infüzyon torbasında başka bir ilaçla karıştırılmamalı ya da aynı infüzyon yolunu başka bir ilaçla (özellikle 5-fluorourasil, temel solüsyonlar, trometamol ve yardımcı madde olarak trometamol içeren folinik asit ürünleri) birlikte kullanılmamalıdır.

Oksaliplatin enjeksiyon yerine, uygulamadan hemen önce yerleştirilmiş Y hattı kullanılarak folinik asitle birlikte uygulanabilir. İlaçlar aynı infüzyon torbasında kombine edilmemelidir.

Folinik asit %5 glikoz solüsyonu gibi izotonik infüzyon solüsyonu kullanılarak dilüe edilmelidir, sodyum klorür solüsyonu veya alkali solüsyonlar kullanılmamalıdır.

Oksaliplatin infüzyonundan sonra hat yıkanmalıdır.

- Sadece önerilen çözücüler kullanılmalıdır (Aşağıya bakınız).

Presipitasyon kanıtı gösteren herhangi bir dilüsyon hazırlama çözeltisi kullanılmamalıdır ve zararlı atıklar imha edilmesi için yasal gereklere uygun olarak ortadan kaldırılmalıdır (Aşağıya bakınız).

Orijinal flakondaki çözeltinin hazırlanması

- Çözeltinin hazırlanması için enjeksiyonluk su ya da %5 glikoz solüsyonu çözücü olarak kullanılır.
- 50 mg'lık şişe için: 10 ml çözücü ilavesiyle 5mg/ml'lik konsantrasyon elde edilir.
- 100 mg'lık şişe için: 20 ml çözücü ilavesiyle 5mg/ml'lik konsantrasyon elde edilir.

Mikrobiyolojik ve kimyasal açıdan, hazırlanan çözelti derhal %5 glikoz ile seyreltilmelidir.

Kullanmadan önce göz ile kontrol edilmelidir. Sadece partikülsüz, berrak solüsyonlar kullanılmalıdır.

Tıbbi ürün tek kullanım içindir. Kullanılmayan herhangi bir solüsyon atılmalıdır.

İnfüzyondan önce seyreltme

Gerekli miktardaki çözelti flakondan çekilir ve 250-500 ml %5 glikoz solüsyonu ile oksaliplatin konsantrasyonu 0.2mg/ml'den az olmayacak şekilde seyreltilir.

İV infüzyon ile uygulama

Kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesinin 2-8°C de 24 saat olduğu gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan bu infüzyon solüsyonu oda sıcaklığında bekletilmeden hemen kullanılmalıdır ve dilüsyon, kontrol edilmiş ve valide edilmiş aseptik koşullarda olmadıkça normalde 2-8°C'de 24 saatten fazla bekletilmemelidir. Kullanılmadan önce göz ile kontrol edilmelidir. Sadece partikülsüz, berrak solüsyonlar kullanılmalıdır. Tıbbi ürün tek kullanım içindir. Kullanılmayan herhangi bir solüsyon atılmalıdır. Sodyum klorür solüsyonu çözeltilerin hazırlanmasında kullanılmamalıdır.

İnfüzyon

Oksaliplatin uygulaması öncesinde hastanın hidrate edilmesi gerekmez.

250-500 ml %5 glikoz solüsyonu ile konsantrasyonu 0.2 mg/ml'den az olmayacak şekilde dilüe edilmiş oksaliplatin periferik ven ya da santral venöz yoldan 2-6 saatlik sürede verilmelidir. Oksaliplatin 5-fluorourasil ile uygulandığında oksaliplatin infüzyonu 5-fluorourasilden önce olmalıdır.

Damar dışına sızma:

- 1- Enjeksiyon/infüzyon hemen durdurulmalıdır.
- 2- İnfüzyon yolunu ya da enjektörü 5 ml tek kullanımlık enjektörle değiştirip damar dışına çıkmış olan ilaç olabildiğince yavaş aspire edilmelidir. Ekstravazasyon (sızma gerçekleşen) bölgesine basınç uygulanmamalıdır.
- 3- Damar yolu aspirasyon sırasında çıkarılmalıdır.
- 4- Düzenli kontroller yapılmalıdır.

Geçimsizlikler:

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

İmha etme

Hem tıbbi ürünün artanı hem de seyreltilmek için ya da infüzyon için hazırlanmış çözeltinin tamamı hastanenin sitotoksik maddelere uygulanan standart prosedürlerine göre ve zararlı atıkların imha edilmesi için yürürlükte olan yasal gereklere uygun olarak ortadan kaldırılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

EBV Sağlık Ürünleri Sanayi ve Tic. Ltd. Şti.
Rüzgarlıbahçe Mah. Kavak Sok. No: 12 Kavacık Beykoz İstanbul
Tel: 0216 5378941
Faks: 0216 5378950

8. RUHSAT NUMARASI

127/ 27

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi : 09.04.2009

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ