

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 okzaliptatin içerir.

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

Yardımcı maddeler:

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

OXEBEWE, 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.

OXEBEWE'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.

OXEBEWE, 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 OXEBEWE dozunun klinik uygulaması için en yüksek konsantrasyondur.

OXEBEWE, 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 OXEBEWE 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:

OXEBEWE çözüldükten ve seyreltikten sonra ya bir merkezi venöz kateter ya da periferik ven yoluyla intravenöz infüzyonla uygulanır.

OXEBEWE uygulaması hiperhidrasyon gerektirmez.

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

Damar dışına çıktığı takdirde, uygulamaya hemen son verilmelidir. OXEBEWE kullanımdan önce çözündürülmeli ve sonra 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/Karaciğer yetmezliği:**

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

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

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

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

OXEBEWE 65 yaşın üzerindeki hastalarda tek ilaç olarak ya da 5-fluorourasil (5-FU) ile kombinasyon halinde kullanıldığında ağır toksisitelerde hiçbir artış gözlenmemiştir. Dolayısıyla, yaşlılarda hiçbir özgün doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Okzaliptatine 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,

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Ağır düzeyde böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki güvenilirliğine ilişkin bilginin sınırlı olması nedeniyle, uygulama ancak hasta için yarar/risk oranı değerlendirildikten sonra yapılmalıdır. Bu durumda, böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir ve okzaliplatinin tavsiye edilen başlangıç dozu 65 mg/m^2 'dir (bkz. bölüm 4.2)

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

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

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

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

İnce hareketleri yapmakta güçlük biçiminde görülen bu fonksiyonel bozukluk, duyuşal bozukluğun bir sonucu olabilir. Kalıcı semptomların görülme riski 850 mg/m^2 'lik (10 kür) bir kümülatif doz için yaklaşık %10 ve 1020 mg/m^2 'lik bir kümülatif doz (12 kür) içinse %20'dir.

Vakaların çoğunda nörolojik bulgular ve semptomlar, tedavi kesildiğinde düzelir ya da tamamen iyileşir. Kolon kanserinin adjuvan tedavisinde, tedaviye son verildikten 6 ay sonra, hastaların % 87'sinde ya hiç semptom görülmemiş ya da hafif düzeyde semptomlara rastlanmıştır. 3 yıla varan bir izlemden sonra, hastaların %3'ünde ya orta şiddette inatçı lokalize paresteziler (% 2.3) ya da fonksiyonel aktivitelere engel olabilen paresteziler (% 0.5) görülmüştür.

Akut nörosensoriyel belirtiler (bkz. bölüm 5.3) bildirilmiştir. Bu semptomlar genellikle 2 saatlik okzaliplatin infüzyonunun sonunda veya infüzyonu takip eden birkaç saat içinde gelişir, sonraki birkaç saat veya gün içinde spontan olarak azalır ve sıklıkla sonraki kürlerde tekrar ortaya çıkar. Ortam sıcaklığının düşük olması veya soğuş nesnelere temas, bu belirtilerin ortaya çıkmasını hızlandırabilir veya şiddetini artırabilir. Bu belirtiler genellikle, geçici paraestezi, disestezi ve hipoestezi şeklinde kendini gösterir. Hastaların

%1-2'sinde bir akut faringolaringeal disestezi sendromu ortaya çıkar ve solunum güçlüğü (siyanoz ya da hipoksi yok), laringospazm ya da bronkospazmın (stridor ya da wheezing yok) nesnel bulguları olmaksızın, öznel disfaji veya dispne/boğulma hissi semptomlarıyla karakterizedir.

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

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

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

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

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

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

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

Geri dönüşümlü (reverzibl) Posterior Lokoensefalopati Sendromunun (RPLS; Posterior Geri dönüşümlü Lokoensefalopati 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 ve kusma olarak ortaya çıkan gastrointestinal toksisite, profilaktik ve/veya terapötik antiemetik tedaviyi gerekli kılar.

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

Eğer bir tedavi kürünün ardından hematolojik toksisite ortaya çıkarsa (nötrofiller $<1.5 \times 10^9/L$ 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 başlamadan ve sonraki herbir kürden önce formül lökositlerle birlikte tam kan sayımı yapılmalıdır.

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

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

Eğer 4. derece diyare, 3.-4. derece nötropeni (nötrofiller $<1.0 \times 10^9/L$), 3.-4. derece trombositopeni (trombositler $<50 \times 10^9/L$) ortaya çıkarsa, 5-fluorourasilin (5-FU) dozunun azaltılmasının gerekmesinin yanı sıra OXEBEWE dozu da, metastaz tedavisinde 85 mg/m^2 'den 65 mg/m^2 'ye, adjuvan tedavide ise 85 mg/m^2 'den 75 mg/m^2 'ye düşürülmelidir.

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

Karaciğer metastazlarına bağlı olmadığı açıkça bilinen karaciğer fonksiyon testi anormallikleri veya portal hipertansiyon ortaya çıkması durumunda, çok nadir vakalarda ilaca bağlı hepatik vasküler bozukluklar görülebileceği akılda tutulmalıdır.

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

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

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

Laboratuvar testleri

OXEBEWE tedavisi sırasında, beyaz kan hücreleri sayımının (hemoglobin, trombosit sayımı ve kan kimyası dahil) standard takibi önerilir. OXEBEWE tedavisi laboratuvar test sonuçlarını şu şekilde değiştirir.

Çok yaygın:

Hafif veya orta derecede hepatik enzim artışı, serum alkalen fosfataz artışı, serum bilirubin artışı, serum laktat dehidrojenaz artışı

Yaygın:

Serum kreatinin artışı

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 ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanımı:

Platin bileşikleri esas itibariyle böbreklerden elimine edildiğinden, OXEBEWE'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 OXEBEWE 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 OXEBEWE dozu verilen hastalarda, 5-FU'e maruziyet düzeyinde hiçbir değişim olmadığı gözlenmiştir.

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Diğer sitotoksik ajanlarda da olduğu gibi, doğurganlık çağında olan hastalarda, OXEBEWE 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 OXEBEWE 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 OXEBEWE kullanılmamalıdır. OXEBEWE kullanımı ancak fetusa yönelik risk bakımından hastanın uygun bir şekilde bilgilendirilmesi ve rızası ile düşünülmelidir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği /Fertilite

Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3). OXEBEWE'in anti-fertilite etkisi olabilir.(bkz. bölüm 4.4.).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

OXEBEWE ve 5-fluorourasil/folinik asid (5-FU/FA) kombinasyonu ile en sık görülen advers olaylar gastrointestinal (diyare, bulantı, kusma ve mukozit), hematolojik (nötropeni, trombositopeni) ve nörolojik (akut ve doza bağlı kümülatif periferik duyuşal nöropati) olaylardır. Genel olarak, bu advers olaylar OXEBEWE 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 (OXEBEWE +5-FU/FA tedavi kollarında sırasıyla, 416 ve 1108 hasta içeren) klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimden elde edilmiştir.

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

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Çok yaygın:

Enfeksiyon

Yaygın:

Rinit, üst solunum yolu enfeksiyonu, febril nötropeni/ nötropenik sepsis

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın:

Anemi, nötropeni, trombositopeni, lökopeni, lenfopeni

- OXEBEWE (2 haftada bir 85 mg/m^2) 5-FU+/- folinik asit kombinasyonu ile, tek başına uygulamaya (3 haftada bir 130 mg/m^2) kıyasla sıklık artar; örneğin anemi (hastaların sırasıyla %80'ine karşılık %60'ında), nötropeni (%70'e karşılık %15), trombositopeni (%80'e karşılık %40)

- Ağır anemi (hemoglobün $< 8.0 \text{ g/dL}$) veya trombositopeni (trombosit $< 50 \times 10^9/\text{L}$) $< 8.0 \text{ g/dL}$), OXEBEWE tek başına veya 5-FU ile birlikte uygulandığında benzer sıklıkta (hastaların %5'inden az) ortaya çıkar

- Ağır nötropeni (nötrofil $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$), OXEBEWE 5-FU ile kombine uygulandığında, tek başına uygulamaya kıyasla daha yüksek sıklıkta görülür (sırasıyla %40'a karşılık $< \%3$)

Seyrek:

İmmüno-allerjik hemolitik anemi ve trombositopeni

Bilinmiyor:

Hemolitik üremik sendrom

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok yaygın:

Alerji/alerjik reaksiyonlar +

Yaygın:

Bronkospazm da dahil anafilaktik reaksiyonlar, anjiyoödem, hipotansiyon, göğüste ağrı hissi ve anafilaktik şok

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın:

Anoreksi, glisemi anormallikleri, hipokalemi, natremi anormallikleri

Yaygın:

Dehidratasyon

Yaygın olmayan:

Metabolik asidoz

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın:

Depresyon, uykusuzluk

Yaygın olmayan:

Sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın:

Periferik duyuşal nöropati, duyuşal bozukluk, tad sapması, baş ağrısı

Yaygın:

Baş dönmesi, motor nörit, menenjizm

Seyrek:

Dizatri, derin tendon reflekslerinde kayıp, Lhermittes belirtisi, Geri dönüşümlü (reverzibl)

Posterior Lokoensefalopati Sendromu (RPLS; Posterior Geri dönüşümlü Lokoensefalopati

Sendromu olarak da adlandırılır)**

Bilinmiyor:

Konvülsiyonlar

Laringospazm

Göz hastalıkları

Yaygın:

Konjonktivit, görme bozukluğu

Seyrek:

Görme keskinliğinde geçici azalma, görme alanı bozuklukları, optik nörit, tedavinin kesilmesi ile geri dönüşlü geçici görme kaybı

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan:

Ototoksisite

Seyrek:

Sağırlık

Kardiyovasküler hastalıklar

Çok yaygın:

Epistaksis

Yaygın:

Hemoraji, ateş basması, derin ven trombozu, tromboembolik olaylar, pulmoner embolizm, hipertansiyon

Solunum, göğüs ve mediastin ile ilgili hastalıklar

Çok yaygın:

Dispne, öksürük

Yaygın:

Hıçkırık

Seyrek:

İnterstisiyel akciğer hastalığı (bazen fatal), pulmoner fibrozis **

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın:

Bulantı, diyare, kusma, stomatit/mukozit, karın ağrısı, kabızlık

Yaygın:

Dispepsi, gastroözofajiyal reflü, gastrointestinal hemoraji, rektal hemoraji

Yaygın olmayan:

İleus, barsak tıkanması

Seyrek:

Kolit (*Clostridium difficile* diyaresi dahil), pankreatit

Hepato-bilier hastalıkları

Çok seyrek

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

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Çok yaygın:

Deri bozukluğu, alopesi (okzaliplatin tek başına uygulandığında < %5)

Yaygın:

Deride pul pul dökülme (örn. el ve ayak sendromu), eritematöz döküntü, döküntü, terlemede artış, tırnak bozukluğu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın:

Sırt ağrısı (Böyle bir advers reaksiyon durumunda, seyrek bildirilen hemoliz araştırılmalıdır)

Yaygın:

Artralji, iskelet ağrısı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın:

Hematuri, dizüri, işeme sıklığı anormalliği, böbrek fonksiyonlarında bozukluk

Çok seyrek:

Akut tübüler nekrozis, akut interstisiyel nefrit ve akut böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın:

Yorgunluk, ateş++, titreme (enfeksiyondan – febril nötropenili veya nötropenisiz- ya da immunolojik mekanizmadan dolayı) asteni, ağrı, enjeksiyon yeri reaksiyonu+++ , karaciğer

fonksiyon anomalileri ile ilişkili olanlar dahil kan testi sonuçlarında değişiklikler

** bkz. bölüm 4.4

+ Çoğunlukla infüzyon sırasında meydana gelen, bazen ölümcül olabilen deri döküntüsü, özellikle ürtiker, konjonktivit, rinit gibi yaygın alerjik reaksiyonlar.

Bronkospazm da dahil anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyonlar, anjioödem, hipotansiyon, göğüste ağrı hissi ve anafilaktik şok

++ Enfeksiyona (febril nötropeni ya da febril nötropenisiz) bağlı çok yaygın ateş ya da immünolojik mekanizmalara bağlı olabilen bilinmeyen ateş

+++ Lokal ağrı, kızarıklık, şişlik ve trombozu kapsayan enjeksiyon yeri reaksiyonları bildirilmiştir. Damar dışına çıkma, özellikle okzaliplatin periferik bir venden infüzyon halinde verildiğinde, ciddi olabilen ve komplikasyonlara yol açabilecek nekroz dahil lokal ağrı ve inflamasyonla sonuçlanabilir (Bkz. Bölüm 4.4.).

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

Birinci basamak okzaliplatin ile 5-FU/FA ve bevasizumab kombinasyonunun güvenliliği metastatik kolorektal kanserli 71 hastada incelenmiştir (TREE çalışması).

FOLFOX küründen beklenen yan etkilerin yanı sıra FOLFOX/bevasizumab kombinasyonu ile; kanama (%45.1; G3/4: %2.8), proteinüri (%11.3; G3/4: %0), yara iyileşmesinde gecikme (%5.6), gastrointestinal perforasyon (%4.2) ve hipertansiyon (%1.4; G3/4: %1.4) gibi yan etkiler rapor edilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Diğer antineoplastik ajanlar, platin bileşikleri

ATC kodu : L01XA03

Etki mekanizması

OXEBEWE berrak renksiz sıvı şeklindedir. Etkin maddesi okzaliplatin, platin atomunun 1,2-diaminosikloheksan ("DACH") ve bir okzalat 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 aydınlatılmamış 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* sitotoksik ve *in vivo* antitümör etkinlik göstermektedir. Okzaliplatinin aynı zamanda sisplatinle 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 OXEBEWE'in (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 okzaliptatin 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 OXEBEWE'e (N=275) ya da okzaliptatin 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, okzaliptatin ve 5-FU/FA kombinasyonu ile (FOLFOX4, N=57) tedavi edilen hastaları içermiştir.

Rastgele yöntemle gruplanmış iki klinik araştırmada, birinci basamak tedavide EFC2962 ve daha önceden tedavi görmüş hastalarda EFC4584'de, tek başına 5-FU/FA ile tedaviye kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bir yanıt oranı ve uzamış bir ilerlemesiz sağ kalım (İSK)/ilerlemeye kadar geçen süre (İKS) görülmüştür. Daha önceden tedavi görmüş ama tedaviye yanıt vermemiş hastalarla yürütölen 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 okzaliptatin
Birinci basamak tedavi EFC2962 8 haftada bir yanıt değerlendirmesi	22 (16-27)	49 (42-46)	UD*
P değeri = 0.0001			
Daha önceden tedavi görmüş hastalar EFC4584 (CPT-11+5-FU/FA'ya yanıt vermeyen) 6 haftada bir yanıt değerlendirmesi	0.7 (0.0-2.7)	11.1 (7.6-15.5)	1.1 (0.2-3.2)
P değeri < 0.0001			
Daha önceden tedavi görmüş hastalar EFC2964 (5-FU/FA'ya yanıt vermeyen) 12 haftada bir yanıt değerlendirmesi	UD*	23 (13-36)	UD*

* UD: Uygulanabilir değildir.

**LV5FU2'ye Karşılık FOLFOX4'le
Medyan İlerlemesiz Sağ Kalım (İSK)/İlerlemeye Kadar Geçen Medyan Süre (İKS)**

Medyan İSK/İKS, ay(%95 Güven Aralığı) bağımsız radyolojik değerlendirme ITT analizi	LV5FU2	FOLFOX4	Tek ilaç olarak okzaliptatin
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 okzaliptatin
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 EFC2964 (5-FU/FA'ya yanıt vermeyen)	UD*	10.8 (9.3-12.8)	UD*

UD: Uygulanabilir değildir.

Başlangıç düzeyinde semptomatik olan daha önceden tedavi görmüş hastalarda (EFC4584), tek başına 5-FU/FA ile tedavi edilenlere kıyasla okzaliptatin 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, okzaliptatin 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 okzaliptatin 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, okzaliptatin 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)	
	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 (okzaliptatin/5-FU/FA/bevasizumab):

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

- Randomize, karşılaştırmalı olmayan faz II TREE çalışmasında, FOLFOX/bevasizumab kombinasyonu (iki haftada bir 5 mg/kg vücut ağırlığı bevasizumab standart dozu kullanılarak) (71 hasta) ve yalnızca FOLFOX kürü (49 hasta) değerlendirilmiştir. Tedavi edilmekte olan hasta popülasyonunda (randomize şekilde ayrılarak tedavi edilen hastalar), objektif yanıt oranı sırasıyla %52.1 ve

%40.8'dir. Progresyona kadar geçen ortalama süre (TTP, progresyonsuz sağkalım olarak tanımlanmıştır, PFS) sırasıyla 9.9 ve 8.7 aydır. Ortalama sağkalım ise sırasıyla 26 ve 19.2 aydır.

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

Pediyatrik popülasyonda tek ajan olarak okzalipatin 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 pediyatrik hasta tedavi edilmiştir. Tek ajan olarak uygulanan okzalipatinin tanımlanan pediyatrik popülasyonda etkili olduğu saptanmamıştır. Her iki Faz II çalışmada artış, tümör yanıtının olmaması nedeniyle durdurulmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Reaktif okzalipatin türevleri, plazma ultrafiltratında bağlanmamış platin karışımı olarak bulunmaktadır. Okzalipatin 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. Okzalipatinin 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 okzalipatinin ve 1 ila 3 kürlük bir tedavide 2 haftada bir 85 mg/m^2 okzalipatinin 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 ye da üç haftada bir 130 mg/m^2 'lik çoklu okzalipatin 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 EAA_{0-48} 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, EAA 0-48, V_{ss} ve K_l değerleri kompartmanlı olmayan analiz kullanılarak belirlenmiştir.

t_{1/2α}, t_{1/2β} ve t_{1/2γ} (1.-3. kürler bileşik olmak üzere) kompartmanlı analiz kullanılarak belirlenmiştir.

Dağılım:

2 saatlik bir infüzyonun sonunda, uygulanan platinin %15'i sistemik dolaşımda bulunur ve geri kalan % 85'i hızla dokulara dağılır veya idrarla atılır. Eritrositlere ve plazmaya geri dönüşümsüz bağlanma, bu matrislerde eritrositlerin ve serum albumininin doğal yenilenmesine yakın bir yarı ömürle sonuçlanır. İki haftada bir 85 mg/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.

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

Eliminasyon:

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

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

1 ila 5 kürlük bir tedavide, 3 haftada bir 130 mg/m² okzaliptatinin ve 1 ila 3 kürlük bir tedavide 2 haftada bir 85 mg/m² okzaliptatinin 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:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tek doz ve çoklu doz çalışmalarında 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 toksisite, 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, okzaliptinin bağı, uyarıları merkeze ileten sinirlerle ilgili akut semptomların voltaj-geçitli Na⁺ kanallarıyla etkileşim sonucu ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

6.2. Geçimsizlikler

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

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 tedbirler

Tıbbi ürün: 25°C altındaki oda sıcaklıklarında ve ışıktan koruyarak 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 okzaliplatin içeren 1 adet flakon bulunur.

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

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

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

5- Fluorourasil ile kullanma talimatı

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

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

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

Intravenöz infüzyon için seyreltme

Flakon(lar)daki konsantre solüsyondan gereken miktar çekilip 0.2 mg/ml – 2 mg/ml arasında bir OXEBEWE konsantrasyonuna ulaşmak üzere 250 ml ila 500 ml %5'lik (50 mg/ml) dekstroz çözeltisiyle seyreltilir. OXEBEWE'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 2-8°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 (bkz. Aşağıdaki "Atıklar" bölümü). Sodyum klorür solüsyonu çözeltilerin hazırlanmasında kullanılmamalıdır.

OXEBEWE infüzyon çözeltisinin PVC bazlı uygulama seti ile geçimliliği test edilmiştir.

İnfüzyon

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

FU) verilmeden önce uygulanmalıdır.

Atıklar

Ürünün atıklarının yanısıra seyreltilmesi ve uygulanmasında kullanılan tüm malzemeler, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” nin tehlikeli atıkların ortadan kaldırılmasıyla ilgili gereklerine göre, sitostatik ajanlar için uygulanan standart hastane prosedürlerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Küçükbakkalköy Mh. Şehit Şakir Elkovan Cad. N:2
34750 Kadıköy – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

127/27

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.04.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ