

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PLOXAL-S 200 mg/40 ml İ.V. infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon
Steril-Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Okzaliplatin. 200 mg

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için. 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon için konsantre çözelti
Berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PLOXAL-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.

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

YALNIZCA ERİŞKİNLERDE KULLANILIR.

PLOXAL-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 PLOXAL-S dozunun klinik uygulaması için en yüksek konsantrasyondur.

PLOXAL-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 PLOXAL-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:

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

PLOXAL-S uygulaması hiperhidrasyon gerektirmez.

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

Damar dışına çıktığı takdirde, uygulamaya hemen son verilmelidir.

PLOXAL-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 PLOXAL-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:

PLOXAL-S 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

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

PLOXAL-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, PLOXAL-S'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 PLOXAL-S infüzyonu 6 saat boyunca uygulanmalıdır. Bu tür dizestezilerin önüne geçmek için hasta, soğuğa maruz kalmaması ve PLOXAL-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 PLOXAL-S doz ayarlamasının yapılması önerilir:

- Eğer semptomlar yedi günden uzun sürerse ve ağırlıysa, bir sonraki PLOXAL-S 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 PLOXAL-S 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, PLOXAL-S kesilmelidir.
- PLOXAL-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 Sendromunun (RPLS; Posterior Geri dönüşümlü Lökoensefalopati Sendromu olarak da adlandırılır) belirti ve semptomları, başağrısı, 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 PLOXAL-S 5-fluorourasille (5-FU) kombinasyon halinde kullanılırken, şiddetli diyare/kusma nedeniyle dehidratasyon, paralitik ileus, intestinal obstrüksiyon, hipokalemi, metabolik asidoz ve böbrek fonksiyon bozukluğu görülebilir.

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

Eğer bir tedavi kürünün ardından hematolojik toksisite ortaya çıkarsa (nötrofiller $<1,5 \times 10^9/\text{L}$ veya trombositler $<50 \times 10^9/\text{L}$) 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 herbir kürden önce formül lökositle birlikte tam kan sayımı yapılmalıdır. Okzaliptatin 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 PLOXAL-S 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.

PLOXAL-S, 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 $< 1,0 \times 10^9/L$), febril nötropeni (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 PLOXAL-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, 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 PLOXAL-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 mikroanjyopatik 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 sonlanımlar 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 PLOXAL-S ile genotoksik etkiler gözlenmiştir. Dolayısıyla PLOXAL-S ile tedavi edilen erkek hastaların tedavi sırasında ve 6 aya kadar sonrasına kadar baba olmamaları ve PLOXAL-S geri dönüşümsüz olabilecek anti-fertilite etkisine sahip olabileceğinden spermlerin korunması için gerekli tavsiyeyi almaları önerilmektedir. Kadınlar PLOXAL-S ile tedavi sırasında gebe kalmamalı ve etkin bir korunma metodu kullanmalıdır (bakınız bölüm 4.6).

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

Laboratuar testleri

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

Diğer uyarılar

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanımı:

Platin bileşikleri esas itibariyle böbreklerden elimine edildiğinden, PLOXAL-S'in nefrotoksik ilaçlarla aynı anda kullanımını klirensini azaltabilir. Bununla birlikte, bu konuda yapılmış bir çalışma yoktur.

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

İn-vitro, plazma proteinlerine PLOXAL-S 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 PLOXAL-S dozu verilen hastalarda, 5-FU'e maruziyet düzeyinde hiçbir değişim olmadığı gözlenmiştir.

3 haftada bir, 130 mg/m²'lik PLOXAL-S 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 hastalarda, PLOXAL-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 PLOXAL-S kullanımının emniyetine ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3). Dolayısıyla gebelik sırasında ve korunma önlemleri almayan ve gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda PLOXAL-S kullanılmamalıdır. PLOXAL-S kullanımı ancak fötusa yönelik risk bakımından hastanın uygun bir şekilde bilgilendirilmesi ve rızası ile düşünülmelidir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PLOXAL-S'in araç ve makine kullanımı üzerine etkisi konusunda çalışma yoktur. Sersemlik, bulantı ve kusma riskinde artışa ve dengeyi etkileyen diğer nörolojik semptomlara yol açan PLOXAL-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. Bu ilaç uygulanan hastalara araç sürmemeleri ve makine kullanmamaları konusunda uyarı yapılması gerekmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Okzaliptatin 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 okzaliptatin 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 (okzaliptatin + 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 Nötropenik sepsis	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 duyuşal nöropati, Duyusal bozukluk Disguzi Baş ağrısı	Baş dönmesi Motor nörit Menenjizm		Disartri Geri dönüşlü posterior lökoansefalopati 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	Sağrlık
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> diyaresi dahil kolit Pankreatit
Deri ve derialtı 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 bilirubin artışı Kanda laktat dehidrogenaz artışı Vücut ağırlığı artışı (adjuvan tedavide)	Kanda kreatinin artışı Vücut ağırlığında 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 okzaliptatin 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 sistemi hastalıkları

Hastaya (%) ve dereceye göre insidans

İki haftada bir 85 mg/m ² okzaliplatin 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 (DIK) (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/m ² okzaliplatin 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 sonlanımlar dahil)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Hastaya (%) ve dereceye göre insidans

İki haftada bir 85 mg/m ² okzaliplatin 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

Okzaliplatin'in doz sınırlayıcı toksisitesi nörolojiktir. Bu sıklıkla soğğun tetiklediği kramplı ve krampsız olarak ekstremiteletin disestezi ve/veya parestezi ile karakterize duysal 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 görölme 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 görölmemiş 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) görölmüştür.

Akut nörosensöriyel belirtiler bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). 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 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 nevralkji/yüz ağrısı/göz ağrısı, görme keskinliğinde azalma, görme alanı bozuklukları gibi diğer semptomlarla ilişkili olabilir.

Okzaliplatin 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 hastalıklar

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 hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Pazarlama sonrası deneyimde sıklığı bilinmeyen

Laringospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Hastaya (%) ve dereceye göre insidans

İki haftada bir 85 mg/m ² okzalipatin 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 Okzalipatin 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).

Hepatobilyer 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 hastalıkları, 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 nekrozis, akut interstisyel nefrit ve akut böbrek yetmezliği.

Deri ve derialtı doku hastalıkları

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

PLOXAL-S' 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 grubu : Diğer antineoplastik ajanlar, platin bileşikleri

ATC kodu : L01XA03

Etki mekanizması

PLOXAL-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

Okzaliptatinin, insan kolorektal kanser modellerini de içeren çeşitli tümör modeli sistemlerinde geniş bir spektrumlu bir *in vitro* sitotoksikite ve *in vivo* antitümör etkinlik göstermektedir. Okzaliptatinin 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 Okzaliptatinin (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 Okzaliptatine (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 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 Okzaliptin
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 Okzaliptin
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 iyi iken, 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 hastalısız sağ kalım (ITT analizi)*

Tedavi kolu	LV5FU2	FOLFOX4
3 yıllık hastalısız sağ kalım yüzdesi (%95 CI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)

Zarar 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)
Zarar 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 (zarar 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 (zarar oranı=0,87).

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

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

- Randomize, karşılaştırmalı olmayan faz II TREE çalışmasında, FOLFOX/bevasizumab kombinasyonu (iki haftada bir 5 mg/kg vücut ağırlığı bevasizumab standart dozu kullanılarak) (71 hasta) ve yalnızca FOLFOX kürü (49 hasta) değerlendirilmiştir. Tedavi edilmekte olan hasta popülasyonunda (randomize şekilde ayrılarak tedavi edilen hastalar), objektif yanıt oranı sırasıyla %52,1 ve %40,8'dir.

Progresyona kadar geçen ortalama süre (TTP, progresyonsuz sağkalım olarak tanımlanmıştır, PFS) sırasıyla 9,9 ve 8,7 aydır. Ortalama sağkalım ise sırasıyla 26 ve 19,2 aydır.

- Randomize, karşılaştırmalı faz III ECOG 3200 çalışmasında, FOLFOX/bevasizumab (iki haftada bir 10 mg/kg vücut ağırlığı bevasizumab) kombinasyonu (293 hasta), FOLFOX kürü (292 hasta) ile karşılaştırıldığında, FOLFOX/bevasizumab kombinasyonu kolunda objektif yanıt oranı (%22,2'ye karşılık %8,6), ortalama progresyonsuz sağkalım (PFS, 7,5'a karşılık 4,5 ay) ve ortalama sağkalım (OS, 13,0'a karşılık 10,8 ay) değerlerinde anlamlı düzeltilmeler görülmüştür.

Pediyatrik popülasyon:

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. PLOXAL-S'in 85 mg/m²'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/m² PLOXAL-S'in ve 1 ila 3 kürlük bir tedavide 2 haftada bir 85 mg/m² PLOXAL-S'in 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/m² ya da üç haftada bir 130 mg/m²'lik çoklu PLOXAL-S dozlarının ardından ultrafiltrattaki platin farmakokinetik parametre tahminlerinin özeti

Doz	C_{maks} µg/ml	EAA₀₋₄₈ µg.s/ml	EAA µg.s/ml	t_{1/2α} s	t_{1/2β} s	t_{1/2γ} s	V_{ss} l	Kl l/s
85 mg/m² Ortalama± SD	0,814± 0,193	4,19± 0,647	4,68± 1,40	0,43± 0,35	16,8± 5,74	391± 406	440± 199	17,4± 6,35
130 mg/m² Ortalama± SD	1,21± 0,10	8,20± 2,40	11,9± 4,60	0,28± 0,06	16,3± 2,90	273± 19,0	582± 261	10,1± 3,07

Ortalama EAA₀₋₄₈ ve C_{maks} değerleri 3. kürde (85 mg/m²) ya da 5. kürde (130 mg/m²) belirlenmiştir.

Ortalama EAA, V_{ss}, Kl ve KIR₀₋₄₈ değerleri 1. kürde belirlenmiştir.

C_{son}, C_{maks}, EAA, EAA₀₋₄₈, V_{ss} ve Kl 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 hiçbir birikim gözlenmemiş ve bu matrisde kararlı duruma birinci kürde ulaşılmıştır. Bireyler arası ve birey içi değişkenlik genellikle düşüktür.

Biyotransformasyon:

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

PLOXAL-S 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 klirensi esas olarak uygulamadan sonraki 48 saat içinde olur.

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

1 ila 5 kürlük bir tedavide, 3 haftada bir 130 mg/m² PLOXAL-S'in ve 1 ila 3 kürlük bir tedavide 2 haftada bir 85 mg/m² PLOXAL-S'in 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 özellikler

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 okzaliplatin biyoyararlanımı üzerindeki etkisi değişen derecelerde böbrek yetmezliği görülen hastalarda çalışılmıştır. Okzaliplatin, 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 azalmıŐtır.

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 azalmıŐtır.

Platin PUF için beta yarılanma ömrü, çoğunlukla Şiddetli böbrek yetmezliği görülen grupta böbrek yetmezliği derecesi arttıķca yükselmiŐtir. 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 ncesi güvenlilik verileri

Tek doz ve çoklu doz çalışmalarında preklinik 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 duyuusal nöronları kullanılarak yapılan klinik öncesi alıŐmalar, PLOXAL-S'e bağlı, uyarıları merkeze ileten sinirlerle ilgili akut semptomların voltaj-geçitli Na⁺ kanallarıyla etkileşim sonucu ortaya çıkabileceğini düŐündürmektedir.

PLOXAL-S memeli hayvanlarda mutajenik ve klastojenik bulunmuştur ve sıçanlarda embriyo-ftal toksisite oluŐturmuŐtur. Karsinojenik alıŐmalar yapılmamıŐ olmasına rağmen, PLOXAL-S olası bir karsinojen sayılmaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroklorik asit konsantresi

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Seyreltilmiş tıbbi ürün diğer ilaçlarla aynı infüzyon torbasında veya infüzyon setinde diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır. PLOXAL-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 PLOXAL-S'in stabilitesini olumsuz yönde etkileyecektir (Bkz. Bölüm 6.6).
- PLOXAL-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 ay'dır.

İnfüzyon çözeltisi:

% 5 (50 mg/ml) dekstroz çözeltisi ile seyreltilmesi sonrasında, kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesinin +2 °C - +8°C'de 24 saat, +25°C'de 6 saat devam ettiği gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, infüzyon çözeltisinin hemen kullanılması gerekir.

Hemen kullanılmadığında kullanım öncesi saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve 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 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

20 mm gri teflon kaplamalı tıpa ve 20 mm alüminyum kapaklı 40 ml'lik Tip I renksiz cam flakonlarda konsantre çözelti şeklinde 200 mg okzaliptatin.

Her kutuda 1 flakon bulunur.

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

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

Hazırlama talimatları

Bu sitotoksik ilacın sağlık personeli tarafından hazırlanması, bu işlemleri 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 PLOXAL-S konsantre solüsyonu ya da infüzyon çözeltileri cilde temas ederse, hemen suyla iyice yıkanmalıdır.

Eğer PLOXAL-S konsantre solüsyonu ya da infüzyon çözeltileri 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 çözeltileriyle 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 PLOXAL-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 PLOXAL-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- Fluorourasil ile kullanma talimatı

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

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

PLOXAL-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.

İntravenöz infüzyon için seyreltme

Flakon(lar)daki konsantre solüsyondan gereken miktar çekilip 0,2 mg/ml – 2 mg/ml arasında bir PLOXAL-S konsantrasyonuna ulaşmak üzere 250 ml ila 500 ml %5'lik (50 mg/ml) dekstroz çözeltisiyle seyreltilir. PLOXAL-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). PLOXAL-S infüzyon çözeltisinin PVC bazlı uygulama seti ile geçimliliği test edilmiştir.

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

İnfüzyon

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

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.
Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No:23
Bağcılar / İstanbul
Tel. : 0212 410 39 50
Faks. : 0212 447 61 68

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

223/68

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.02.2010
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ