

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEKLENER TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PLOXAL-S 150 mg/30 ml .V. infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

### 2. KALITATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her flakon (30 ml) 150.0 mg okzaliptatin içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

intravenöz infüzyon için konsantre çözelti  
Renksiz, berrak 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 kapesitabinle kombine kullanılması endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama ekli

##### Pozoloji:

YALNIZCA ERKEKLERDE KULLANILIR.

PLOXAL-S, 0.2 mg/ml- 0.70 mg/ml arasında bir konsantrasyona ulaşmak için, 250 ila 500 ml % 5'lik dekstroz çözeltisi içinde, 2 ile 6 saatlik bir intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır ; 0.70 mg/ml, 85 mg/m<sup>2</sup> PLOXAL-S dozunun klinik uygulaması için en yüksek konsantrasyondur.

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

##### Uygulama sıklığı ve süresi:

Adjuvan tedavide önerilen PLOXAL-S dozu, 12 kür boyunca (6 ay) 2 haftada bir intravenöz olarak tekrarlanan 85 mg/m<sup>2</sup>'dir.

Metastatik kolorektal kanserin tedavisinde önerilen okzaliplatin dozu, hastalının ilerlemesi veya kabul edilemez toksisite olana kadar iki haftada bir intravenöz olarak 85 mg/m<sup>2</sup> ve üç haftada bir intravenöz 100-130 mg/m<sup>2</sup> olarak uygulanabilir.

Verilen doz tolerabiliteye göre ayarlanmalıdır (Bkz. bölüm 4.4.).

#### **Uygulama ekli:**

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 dıına çıktıktıı takdirde, uygulamaya hemen son verilmelidir.

PLOXAL-S kullanımdan önce seyreltilmelidir. nfüzyon için konsantre çözeltiyi seyreltmek için sadece % 5'lik (50 mg/ml) dekstroz çözeltisi kullanılmalıdır (Bkz. bölüm 6.6).

#### **Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler:**

##### **Böbrek/Karaci er yetmezli i:**

5-FU/FA (FOLFOX4) ile kombine olarak okzaliplatin ile tedavi edilen (en fazla 12 kür boyunca iki haftada bir 2 saatlik intravenöz infüzyon) ve farklı derecelerde böbrek fonksiyon bozuklu u bulunan gastrointestinal kanserli hastalarda, okzaliplatin, ortalama kreatinin klerensi ile de erlendirilen böbrek fonksiyon bozuklu u üzerinde minimal klinik etki göstermi tir (Bkz. bölüm 5.2).

Güvenlilik sonuçları hasta grupları arasında benzer bulunmu tur. Bununla beraber böbrek fonksiyon bozuklu u olan hastalarda ilaca maruz kalma süresi daha kısa olmu tur. Ortalama maruziyet süresi, hafif, orta ve a ır böbrek fonksiyon bozuklu u olan hastalarda sırasıyla, 4, 6 ve 3 kürdür. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda ise ortalama maruziyet süresi 9 kürdür. Böbrek fonksiyon bozuklu u olan hasta gruplarında, advers etkiler nedeniyle daha fazla hasta tedaviyi bırakmı tur. A ır böbrek fonksiyon bozuklu u olan hastalarda, okzaliplatinin ba langıç dozu 65 mg/m<sup>2</sup>'ye dü ürülmü tür.

Böbrek fonksiyonları normal olan veya hafif-orta derecede böbrek fonksiyon bozuklu u bulunan hastalarda, önerilen okzaliplatin dozu 85 mg/m<sup>2</sup>'dir. A ır böbrek fonksiyon bozuklu u olan hastalarda, önerilen ba langıç dozu 65 mg/m<sup>2</sup>'ye dü ürülmelidir.

Farklı düzeylerde karaci er yetmezli i olan hastaların dahil edildi i bir Faz I çalı mada, hepatobiliyer bozuklukların sıklık ve iddeti, hastalının ilerleyici niteli iyle ve ba langıçtaki bozuk karaci er fonksiyon testleriyle ili kili bulunmu tur.

Klinik geli tirme çalı maları sırasında, karaci er fonksiyon testlerinde anormallikler olan hastalarda hiçbir özgül doz ayarlaması yapılmamı tur.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Okzaliplatinin çocuklarda kullanımına yönelik endikasyonu yoktur. Solid tümörlü pediyatrik popülasyonda tek ajan olarak okzaliplatinin etkinli i gösterilmemi tir (Bkz. Bölüm 5.1). Çocuklarda ve ergenlerde kullanılmamalıdır.

### **Geriyatrik popülasyon:**

Okzaliplatin 65 ya ın üzerindeki hastalarda tek ilaç olarak ya da 5-fluorourasil (5-FU) ile kombinasyon halinde kullanıldı ında a ır toksisitelerde hiçbir artı gözlenmemi tir. Dolayısıyla, ya lılarda hiçbir özgün doz ayarlamasına gerek yoktur.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Okzaliplatin a a ıdaki durumlarda kontraendikedir:

- Okzaliplatine kar ı bilinen a ırı duyarlılık öyküsü olanlarda,
- Emziren annelerde,
- İlk küre ba lanmadan önce, nötrofil sayısı  $< 2 \times 10^9/L$  ve/veya trombosit sayısı  $< 100 \times 10^9/L$  olan kemik ili i baskılanması görülen hastalarda,
- İlk küre ba lanmadan önce, fonksiyon bozuklu u ile birlikte periferik duyuşal nöropatisi olan hastalarda.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

**Okzaliplatin yalnızca, uzmanla mı onkoloji bölümlerinde kullanılmalı ve uzman bir onkolog gözetiminde uygulanmalıdır.**

A ır düzeyde böbrek fonksiyon bozuklu u olan hastalardaki güvenilirli ine ili kin bilginin sınırlı olması nedeniyle, uygulama ancak hasta için yarar/risk oranı de erlendirildikten sonra yapılmalıdır. Bu durumda, böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir ve okzaliplatinin tavsiye edilen ba langıç dozu  $65 \text{ mg/m}^2$ 'dir (Bkz. bölüm 4.2).

Platin bile iklerine kar ı alerjik reaksiyon öyküsü olan hastalar alerjik semptomlar yönünden takip edilmelidir. Alerjik reaksiyonlar herhangi bir kür esnasında meydana gelebilir. PLOXAL-S'e kar ı anafilaksi veya anafilaktoid benzeri bir reaksiyon geli mesi durumunda, infüzyon derhal durdurulmalı ve uygun semptomatik tedaviye ba lanmalıdır. Bu hastalarda PLOXAL-S uygulamasının yeniden ba latılması kontrendikedir (Bkz. bölüm 4.3). Bazen ölümcül de olabilen çapraz alerjik reaksiyonlar bütün platin bile iklerinde rapor edilmi tir.

PLOXAL-S'in damar dı ına çıkması durumunda, infüzyon derhal durdurulmalı ve ola an lokal semptomatik tedaviye ba lanmalıdır.

Okzaliplatinin doz sınırlayıcı toksisitesi nörolojiktir. Bu sıklıkla so u un tetikledi i kramplı ve krampsız olarak ekstremiteletin 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.

A rı ve/veya bir fonksiyonel bozuklu un ba laması ve bunların sürmesi doz ayarlamasını hatta tedavinin kesilmesini gerektirebilir.

nce hareketleri yapmakta güçlük biçiminde görülen bu fonksiyonel bozukluk, duyuşal bozuklu un bir sonucu olabilir. Kalıcı semptomların görülme riski  $850 \text{ mg/m}^2$ 'lik (10 kür) bir kümülatif doz için yakla ık %10 ve  $1020 \text{ mg/m}^2$ '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 görülmemi ya da hafif düzeyde semptomlara rastlanmıştır. 3 yıla varan bir izlemden sonra, hastaların %3'ünde ya orta iddette inatçı lokalize paresteziler (% 2.3) ya da fonksiyonel aktivitelere engel olabilen paresteziler (% 0.5) görülmüştür.

Akut nörosensoryel belirtiler (Bkz. bölüm 5.3) bildirilmiştir. Bu semptomlar genellikle 2 saatlik okzaliptatin 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 soğuk nesnelere teması, bu belirtilerin ortaya çıkmasını hızlandırabilir veya iddetini artırabilir. Bu belirtiler genellikle, geçici paraestezi, disestezi ve hipoestezi ekinde kendini gösterir. Hastaların %1-2'sinde bir akut faringolaringeal disestezi sendromu ortaya çıkar ve solunum güçlüdür (siyanoz ya da hipoksi yok), laringospazm ya da bronkospazmın (stridor ya da wheezing yok) nesnel bulguları olmaksızın, öznel disfaji veya dispne/böğürme hissi semptomlarıyla karakterizedir.

Ara sıra gözlenen ve özellikle kranial sinir disfonksiyonuyla ilgili pitozis, diplopi, bazen ses teli paralizi 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 semptomlar, tek başına veya birlikte ortaya çıkabilir. Bunlara ek olarak, çene spazmı, kas spazmları, istemsiz kas kasılmaları, kas seirmeleri, koordinasyon anormallikleri, yürümede anormallik, ataksi, denge bozuklukları, böğürme veya göğüs sıkışması, 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 sıklıkla bildirilmiştir. zole optik nörit vakaları bildirilmiştir.

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

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

Diğer nörolojik semptomlar (parestezi, disestezi) ortaya çıkarsa, bu semptomların süresi ve iddetine bağlı olarak PLOXAL-S doz ayarlamasının yapılması önerilir:

- Diğer semptomlar 7 günden uzun sürerse ve artırılsa, bir sonraki PLOXAL-S dozu, metastaz tedavisinde 85 mg/m<sup>2</sup>'den 65 mg/m<sup>2</sup>'ye, adjuvan tedavide ise 85 mg/m<sup>2</sup>'den 75 mg/m<sup>2</sup>'ye düşürülmelidir.
- Parestezi fonksiyon bozukluğu olmaksızın bir sonraki küre kadar devam ederse, bir sonraki PLOXAL-S dozu, metastaz tedavisinde 85 mg/m<sup>2</sup>'den 65 mg/m<sup>2</sup>'ye, adjuvan tedavide ise 85 mg/m<sup>2</sup>'den 75 mg/m<sup>2</sup>'ye düşürülmelidir.
- Parestezi fonksiyon bozukluğu ile birlikte bir sonraki küre kadar devam ederse, PLOXAL-S kesilmelidir.
- PLOXAL-S tedavisinin kesilmesinin ardından bu semptomlar düzelerse, tedavinin yeniden başlatılması düşünülebilir.

Hastalara, tedavinin sonlanmasından sonra periferik duyuşal nöropatinin kalıcı semptomlarının görölme olasılı ı olabilece ine dair bilgi verilmelidir. Adjuvan tedavide, lokalize orta iddette pareteziler ya da fonksiyonel aktiviteleri engelleyebilen pareteziler tedavinin kesilmesini takiben 3 yıl sonrasına kadar sürebilir.

Geri dönü ümlü (reverzibl) Posterior Lökoensefalopati Sendromunun (RPLS; Posterior Geri dönü ümlü Lökoensefalopati Sendromu olarak da adlandırılır) belirti ve semptomları, baş ağrısı, zihinsel i lev bozuklu u, nöbetler ve bulanık görmeden körlü e kadar gidebilen görme anormallikleridir; tabloya hipertansiyon e lik edebilir veya etmeyebilir (bkz. Bölüm 4.8). RPLS tanısı, semptomların beyin görüntüleme bulguları ile do rulanmasına dayanır.

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, iddetli diyare/kusma nedeniyle dehidratasyon, paralitık ileus, intestinal obstrüksiyon, hipokalemi, metabolik asidoz ve böbrek fonksiyon bozuklu u görülebilir.

E er bir tedavi kürünün ardından hematolojik toksisite ortaya çıkarsa (nötrofiller  $<1.5 \times 10^9/L$  veya trombositler  $<50 \times 10^9/L$ ) veya tedavi ba langıcından (ilk kür) önce kemik ili i baskılanması mevcutsa, bir sonraki kürün uygulanması, hematolojik de erler kabul edilebilecek düzeylere ula ana kadar ertelenmelidir. Tedaviye ba lanmadan ve sonraki her bir kürden önce formül lökositle birlikte tam kan sayımı yapılmalıdır.

Hastalara PLOXAL-S ve 5-fluorourasil (5-FU) uygulamasından sonra diyare/kusma, mukozit/stomatit ve nötropeni riski konusunda yeterli bilgi verilmelidir; böylelikle uygun bir yakla ım geli tirilmesi için tedavilerini yürütmekte olan hekimle acilen ba lantı kurabilirler. E er nötropeniyle birlikte ya da nötropenisiz olarak mukozit/stomatit görölürse, bir sonraki tedavi mukozit/stomatit 1. dereceye ya da daha dü ük bir düzeye inmek üzere iyile ene ve/veya nötrofil sayısı  $1.5 \times 10^9/L$  olana kadar ertelenmelidir.

PLOXAL-S, 5-fluorourasil (5-FU) ile kombine edildi inden (folinik asit (FA) ile ya da folinik asitsiz), 5-fluorourasille (5-FU) ilgili toksisiteler için ola an doz ayarlamaları burada da geçerlidir.

E er 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 PLOXAL-S dozu da, metastaz tedavisinde  $85 \text{ mg/m}^2$ 'den  $65 \text{ mg/m}^2$ 'ye, adjuvan tedavide ise  $85 \text{ mg/m}^2$ 'den  $75 \text{ mg/m}^2$ 'ye dü ürlmelidir.

Balgamsız öksürük, dispne, kreptan raller ya da radyolojik pulmoner infiltratlar gibi açıklanamayan solunumsal semptomlar söz konusu oldu unda, ba ka pulmoner incelemeler bir interstisyel akci er hastalı ı bulunmadı ını ortaya koyana kadar PLOXAL-S kesilmelidir.

Karaci er metastazlarına ba lı olmadı ı açıkça bilinen karaci er fonksiyon testi anormallikleri veya portal hipertansiyon ortaya çıkması durumunda, çok nadir vakalarda ilaca ba lı hepatik vasküler bozukluklar görülebilece i akılda tutulmalıdır.

Gebe kadınlardaki kullanımı için (Bkz. bölüm 4.6).

Klinik öncesi çalı malarda PLOXAL-S ile genotoksik etkiler gözlenmi tir. Dolayısıyla PLOXAL-S ile tedavi edilen erkek hastaların tedavi sırasında ve 6 aya kadar sonrasına kadar baba olmamaları ve PLOXAL-S geri dönü ümsüz olabilecek anti-fertilite etkisine sahip olabilece inden spermlerin korunması için gerekli tavsiyeyi almaları önerilmektedir.

Kadınlar PLOXAL-S ile tedavi sırasında gebe kalmamalı ve etkin bir korunma metodu kullanılmalıdır (Bkz. bölüm 4.6).

PLOXAL-S ile adjuvan tedavi sırasında a ırlık art ı ı (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. PLOXAL-S tedavisi laboratuar test sonuçlarını u ekilde de i tirir.

Çok yaygın:

Hepatik enzim art ı ı, serum alkale n fosfataz art ı ı, serum bilirubin art ı ı, serum laktat dehidrojenaz art ı ı

Yaygın:

Serum kreatinin art ı ı

#### **4.5. Di er tıbbi ürünler ile etkile imler ve di er etkile im ekileri**

Nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanımı:

Platin bile ikleri esas itibariyle böbreklerden elimine edildi inden, PLOXAL-S'in nefrotoksik ilaçlarla aynı anda kullanımı klerensini azaltabilir. Bununla birlikte, bu konuda yapılmı bir çalı ma yoktur.

Sitokrom P-450 enzim sistemi ile etkile en ilaçlarla birlikte kullanımı:

*In-vitro*, plazma proteinlerine PLOXAL-S ba lanmasında, a a ıdaki bile iklerle hiçbir önemli de i iklik gözlenmemi tir: Eritromisin, salisilatlar, granisetron, paklitaksel ve sodyum valproat. Bu yüzden, sitokrom P-450 enzim sistemi ile ili kili ilaç etkile imleri beklenmez.

5-fluorourasil (5-FU) ile birlikte kullanımı:

2 haftada bir, 5-FU uygulamasından hemen önce, 85 mg/m<sup>2</sup>'lik tek bir PLOXAL-S dozu verilen hastalarda, 5-FU'e maruziyet düzeyinde hiçbir de i im olmad ı ı gözlenmi tir.

3 haftada bir, 130 mg/m<sup>2</sup>'lik PLOXAL-S dozu verilen hastalarda, 5-FU plazma konsantrasyonları yakla ık % 20 düzeyinde artmı tir.

#### **Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler:**

Etkile im çalı ması yapılmamı tir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

PLOXAL-S sadece eri kinler içindir. Çocuklarda kullanımı bulunmamaktadır.

#### **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 uygulandıktan 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 fetusa yönelik risk bakımından hastanın uygun bir şekilde bilgilendirilmesi ve rızası ile değerlendirilmelidir.

### **Laktasyon dönemi**

PLOXAL-S'in insan ya da hayvan sütü ile atılmasına 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 kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi gözlenmiştir (Bkz. bölüm 5.3). PLOXAL-S'in anti-fertilite etkisi olabilir (Bkz. bölüm 4.4.).

### **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 artış 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**

PLOXAL-S 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 PLOXAL-S ve 5-FU/FA kombinasyonu ile, tek başına 5-FU/FA ile görülenden daha sık ve şiddetlidir.

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

Sıklıkla ilişkin bilgiler şöyle tanımlanmıştır: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $1/100$  ila  $<1/10$ ), yaygın olmayan ( $1/1000$  ila  $<1/100$ ), seyrek ( $1/10000$  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

- PLOXAL-S (2 haftada bir 85 mg/m<sup>2</sup>) 5-FU+/- folinik asit kombinasyonu ile, tek ba ına uygulamaya (3 haftada bir 130 mg/m<sup>2</sup>) kıyasla sıklık artar; örne in anemi (hastaların sırasıyla % 80'ine kar ılık % 60'ında), nötropeni (% 70'ine kar ılık % 15), trombositopeni (% 80'e kar ılık % 40)

- A ır anemi (hemogloblin < 8.0 g/dL) veya trombositopeni < 50 x 10<sup>9</sup>/L) < 8.0 g/dL), PLOXAL tek ba ına veya 5-FU ile birlikte uygulandı ında benzer sıklıkta (hastaların % 5'inden azında) ortaya çıkar

- A ır nötropeni (nötrofil < 1.0 x 10<sup>9</sup>/L), PLOXAL-S 5-FU ile kombine uygulandı ında, tek ba ına uygulamaya kıyasla daha yüksek sıklıkta görülür (sırasıyla % 40'a kar ılık < % 3)

Seyrek : Otoimmün trombositopeni, hemolitik anemi

Bilinmiyor : Hemolitik üremik sendrom

### **Ba ı ıklık sistemi hastalıkları**

Çok yaygın : Alerji/alerjik reaksiyonlar +

Yaygın : Bronkospazm da dahil anafilaktik reaksiyonlar, anjiyoödem, hipotansiyon, gö üste a rı hissi ve anafilaktik ok

### **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, ba a rısı

Yaygın : Ba dönmesi, motor nörit, menenjizm

Seyrek : Dizatri, derin tendon reflekslerinde kayıp, Lhermittes belirtisi, Geri dönü ümlü (reverzibl) Posterior Lokoensefalopati Sendromu (RPLS; Posterior Geri dönü ümlü Lokoensefalopati Sendromu olarak da adlandırılır)\*\*

Bilinmiyor : Konvülsiyonlar, laringospazm

### **Göz hastalıkları**

Yaygın : Konjonktivit, görme bozuklu u

Seyrek : Görme keskinli inde geçici azalma, görme alanı bozuklukları, optik nörit, tedavinin kesilmesi ile geri dönü lü geçici görme kaybı

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan : Ototoksisite

Seyrek : Sa ırlık



### **Kardiyovasküler hastalıklar**

- Çok yaygın : Epistaksis  
Yaygın : Hemoraji, ate basması, derin ven trombozu, pulmoner embolizm, hipertansiyon

### **Solunum, gö üs ve mediastin ile ilgili hastalıklar**

- Çok yaygın : Dispne, öksürük  
Yaygın : Hıçkırık  
Seyrek : nterstisiyel akci er hastalı ı (bazen fatal), pulmoner fibrozis \*\*

### **Gastrointestinal hastalıklar**

- Çok yaygın : Bulantı, diyare, kusma, stomatit/mukozit, karın a rısı, kabızlık  
Yaygın : Dispepsi, gastroözofajiyal reflü, gastrointestinal hemoraji, rektal hemoraji  
Yaygın olmayan : leus, barsak tıkanması  
Seyrek : Kolit (*Clostridium difficile* diyaresi dahil), pankreatit

### **Hepato-bilier hastalıkları**

- Çok seyrek : Karaci erin veno- oklüzif hastalı ı olarak da bilinen, karaci er sinüzoidal tıkanma sendromu veya peliosis, nodüler rejeneratif hiperplazi, perisinüzoidal fibroz ve portal hipertansiyon gibi, bu tür karaci er bozuklu una ba lı patolojik belirtiler

### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

- Çok yaygın : Deri bozuklu u, alopesi (okzaliplatin tek ba ına uygulandı ında < %5 )  
Yaygın : Deride pul pul dökülme (örn. el ve ayak sendromu), eritematöz döküntü, döküntü, terlemede artı , tırnak bozuklu u

### **Kas-iskelet bozuklukları, ba doku ve kemik hastalıkları**

- Çok yaygın : Sırt a rısı (böyle bir advers reaksiyon durumunda, seyrek bildirilen hemoliz ara tırılmalıdır)  
Yaygın : Artralji, iskelet a rısı

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

- Yaygın : Hematuri, dizüri, i eme sıklı ı anormalli i, böbrek fonksiyonlarında bozukluk  
Çok seyrek : Akut tübüler nekroziz, akut interstisiyel nefrit ve akut böbrek yetmezli i

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ili kin hastalıklar**

- Çok yaygın: Yorgunluk, ate ++, titreme (enfeksiyondan – febril nötropenili veya nötropenisiz- ya da immunolojik mekanizmadan dolayı) asteni, a rı, enjeksiyon yeri reaksiyonu+++, karaci er fonksiyon anomalileri ile ili kili olanlar dahil kan testi sonuçlarında de i iklikler

\*\* bkz. bölüm 4.4

- + Ço unlukla 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, gö üste a rı hissi ve anafilaktik ok  
++ Enfeksiyona (febril nötropenili ya da febril nötropenisiz) ba lı çok yaygın ate ya da immünolojik mekanizmalara ba lı olabilen bilinmeyen ate

+++ Lokal a rı, kızarıklık, i lik ve trombozu kapsayan enjeksiyon yeri reaksiyonları bildirilmi tir. Damar dı na çıkma, özellikle okzaliplatin periferik bir venden infüzyon halinde verildi inde, ciddi olabilen ve komplikasyonlara yol açabilecek nekroz dahil okal a rı ve inflamasyonla sonuçlanabilir (Bkz. Bölüm 4.4.).

### **Okzaliplatin ile 5-FU/FA (FOLFOX) ve BEVAS ZUMAB'ın kombine tedavisi**

Birinci basamak okzaliplatin ile 5-FU/FA ve bevasizumab kombinasyonun güvenlili i metastatik kolorektal kanserli 71 hastada incelenmi tir (TREE çalı ması).

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 iyile mesinde gecikme (% 5.6), gastrointestinal perforasyon (% 4.2) ve hipertansiyon (% 1.4; G3/4: %1.4) gibi yan etkiler rapor edilmi tir.

### üpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası üpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem ta ıtmaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sa lar. Sa lık mesle i mensuplarının herhangi bir üpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri 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 a ımı ve tedavisi**

PLOXAL-S'in bilinen bir antidotu yoktur. Doz a ımı vakalarında, istenmeyen etkilerin iddetlenmesi beklenebilir. Hematolojik parametrelerin takibine ba lanmalı ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu : Di er antineoplastik ajanlar, platin bile ikleri

ATC kodu : L01XA03

Etki mekanizması

Okzaliplatin etkin maddesi, platin atomunun 1,2-diaminosikloheksan ("DACH") ve bir okzalat grubu ile kompleks oldu u, platin esaslı yeni bir bile ik sınıfına dahil olan antineoplastik bir ilaçtır. Okzaliplatin tek bir enantiomerdir: (SP-4-2)  $-\text{[(1R,2R) - Sikloheksan -1,2-diamin-kN, kN'] [etanedioato (2-) -kO^1, kO^2] platinyum}$ .

Okzaliplatinin etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamı olsa da, bu konuda yapılan çalı malar, Okzaliplatinin biyotransformasyon sonucu ortaya çıkan sulu türevlerinin hem inter hem de intra çapraz ba lar olu turarak DNA ile etkile ti i ve bu eklede DNA sentezini bozarak sitotoksik ve antitümör etkilere yol açtı ını göstermi tir.

Farmakodinamik etkiler

Okzaliplatinin, insan kolorektal kanser modellerini de içeren çe itli tümör modeli sistemlerinde geni bir spektrumlu bir *in vitro* sitotoksikite ve *in vivo* antitümör etkinlik

göstermektedir. Okzaliptinin aynı zamanda sisplatine dirençli çe itli 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 PLOXAL-S'in (2 haftada bir tekrarlanan 85 mg/m<sup>2</sup>) etkinliği üç klinik çalışmada bildirilmiştir:

- Birinci basamak tedavide, karşılaştırmalı 2 kollu faz III EFC2962 çalışmasında 420 hasta ya da tek başına 5-FU/FA (LV5FU2, N=210) ya da PLOXAL-S 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 da tek başına 5-FU/FA'ya (LV5FU2, N=275), ya da tek ilaç olarak PLOXAL-S'e (N=275) ya da PLOXAL-S 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, PLOXAL-S ve 5-FU/FA kombinasyonu (FOLFOX4, N=57) tedavi edilen hastaları içermiştir.

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

#### LV5FU2'ye Karşılıklı FOLFOX4'le Tedaviye Yanıt Oranı

Yanıt oranı, % (%95 Güven Aralığı) başlımsız radyolojik değerlendirme ITT analizi	LV5FU2	FOLFOX4	Tek ilaç olarak PLOXAL-S
<b>Birinci basamak tedavi</b> EFC2962 8 haftada bir yanıt değerlendirilmesi	22 (16-27)	49 (42-46)	UD*
	P değeri = 0.0001		
<b>Daha önceden tedavi görmüş hastalar</b> EFC4584 (CPT-11+5-FU/FA'ya yanıt vermeyen) 6 haftada bir yanıt değerlendirilmesi	0.7 (0.0-2.7)	11.1 (7.6-15.5)	1.1 (0.2-3.2)
	P değeri < 0.0001		

<b>Daha önceden tedavi görmü hastalar</b> EFC2964 (5-FU/ FA'ya yanıt vermeyen) 12 haftada bir yanıt de erlendirmesi	UD*	23 (13-36)	UD*
--	-----	---------------	-----

\* UD: Uygulanabilir de ildir.

### LV5FU2'ye Kar ılık FOLFOX4'le

#### Medyan lerlemesiz Sa Kalım ( SK)/ lerlemeye Kadar Geçen Medyan Süre ( KS)

Medyan SK/ KS, ay(%95 Güven Aralı ı) ba ımsız radyolojik de erlendirme ITT analizi	LV5FU2	FOLFOX4	Tek ilaç olarak PLOXAL-S
<b>Birinci basamak tedavi</b> EFC2962 ( SK)	6.0 (5.5-6.5)	8.2 (7.2-8.8)	UD*
	Log-rank P de eri = 0.0003		
<b>Daha önceden tedavi görmü hastalar</b> EFC4584 ( KS) (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 de eri < 0.0001		
<b>Daha önceden tedavi görmü hastalar</b> EFC2964 (5-FU/FA'ya yanıt vermeyen)	UD*	5.1 (3.1-5.7)	UD*

\* UD: Uygulanabilir de ildir.

### LV5FU2'ye Kar ılık FOLFOX4'le

#### Medyan Genel Sa Kalım (GS)

Medyan GS, ay (% 95 Güven Aralı ı) ITT analizi	LV5FU2	FOLFOX4	Tek ilaç olarak PLOXAL-S
<b>Birinci basamak tedavi</b> EFC2962	14.7 (13.0-18.2)	16.2 (14.7-18.2)	UD*
	Log-rank P de eri = 0.12		
<b>Daha önceden tedavi görmü hastalar</b> 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 de eri = 0.09		
<b>Daha önceden tedavi görmü hastalar</b> EFC2964 (5-FU/ FA'ya yanıt vermeyen)	UD*	10.8 (9.3-12.8)	UD*

UD: Uygulanabilir de ildir.

Ba langıç düzeyinde semptomatik olan daha önceden tedavi görmü hastalarda ( EFC4584), tek ba ına 5-FU/FA ile tedavi edilenlere kıyasla PLOXAL-S ve 5-FU/FA ile tedavi edilenlerden daha büyük bir oranının hastalıkla ilgili semptomlarında anlamlı bir düzelme görülmü tür (% 14.6'ya kar ılık % 27.7, p=0.0033).

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

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

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

Bu çalı ma, PLOXAL-S ve 5-FU/FA kombinasyonunun (FOLFOX4), tek ba ına 5-FU/FA'ya (LV5FU2) kıyasla 3 yıllık hastaliksız sa kalım bakımından anlamlı bir genel avantajı oldu unu göstermi tir.

**EFC 3313 Hastalı m evresine göre 3 yıllık hastaliksız sa kalım (ITT analizi)\***

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

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

Genel sa kalım (ITT analizi):

MOSAIC ara tırmasının birincil sonlanım noktası olan 3 yıllık hastaliksız sa kalım analizi sırasında, LV5FU2 kolunda hastaların %83.8'i hala sa olmasına kar ılık FOLFOX4 kolunda hastaların %85.1'i hala sa dı. Bu sonuç, istatistiksel anlamlılı a ula mamakla birlikte, mortalite riskinde FOLFOX4 lehine %10'luk bir genel dü ü olarak de erlendirilir (hazard oranı=0.90).

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

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

PLOXAL-S'in 5-FU/FA (FOLFOX) ve bevacizumab ile kombinasyonun etkilili i, metastatik kolorektal kanser hastalarında, birinci basamak kemoterapi (TREE çalı ması) veya ikinci basamak kemoterapi (ECOG çalı ması) olarak, 2 klinik çalı mada de erlendirilmi tir.

- Randomize, kararlaştırılmamış 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) de değerlendirilmiştir. Tedavi edilmekte olan hasta popülasyonunda (randomize edilmiş ayrı ayrı tedavi edilen hastalar), objektif yanıt oranı sırasıyla % 52.1 ve % 40.8'dir.

Progresyona kadar geçen ortalama süre (TTP, progresyonsuz sağ kalım olarak tanımlanmıştır, PFS) sırasıyla 9.9 ve 8.7 aydır. Ortalama sağ kalım ise sırasıyla 26 ve 19.2 aydır.

- Randomize, kararlaştırılmamış 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 karşı % 8.6), ortalama progresyonsuz sağ kalım (PFS, 7.5'a karşı 4.5 ay) ve ortalama sağ kalım (OS, 13.0'a karşı 10.8 ay) de erlerinde anlamlı düzeltilmeler gözlemlenmiştir.

Pediyatrik popülasyonda tek ajan olarak okzalipatin 2 Faz I (69 hasta) ve 2 Faz II (166 hasta) çalışmaları de değerlendirilmiştir. Solid tümörleri olan ve yaşları 7 ay ile 22 yaş arasında de i en toplam 235 pediyatrik hasta tedavi edilmiştir. Tek ajan olarak uygulanan okzalipatinin tanımlanan pediyatrik popülasyonda etkili olduğu saptanmamıştır. Her iki Faz II çalışmaları da artı , tümör yanıtının olmaması nedeniyle durdurulmuştur.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Reaktif okzalipatin türevleri, plazma ultrafiltratında bağlanmamış platin kısmı olarak bulunmaktadır. Okzalipatin uygulamasını takiben, ultrafiltre edilebilen platin seviyelerinin azalması üç fazlıdır, nispeten kısa yarı ömür ( $t_{1/2} = 0.43$  saat,  $t_{1/2} = 16.8$  saat) ve uzun bir terminal eliminasyon fazı ( $t_{1/2} = 391$  saat) ile karakterizedir. PLOXAL-S'in 85 mg/m<sup>2</sup>'lik bir dozda 2 saatlik intravenöz infüzyonunu takiben elde edilen farmakokinetik parametreler, maksimum plazma konsantrasyonu 0.814 mcg/ml ve dağılım hacmi 440 L ekinde olmuştur.

### Emilim:

Etkin bileşenlerin ayrı ayrı farmakokinetiği belirlenmemiştir. 1 ila 5 kürü bir tedavide, 3 haftada bir 130 mg/m<sup>2</sup> PLOXAL-S'in ve 1 ila 3 kürü bir tedavide 2 haftada bir 85 mg/m<sup>2</sup> 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:

**iki haftada bir 85 mg/m<sup>2</sup> ya da üç haftada bir 130 mg/m<sup>2</sup>'lik çoklu PLOXAL-S dozlarının ardından ultra filtrattaki platin farmakokinetik parametre tahminlerinin özeti**

Doz	C <sub>maks</sub> µg/ml	EAA <sub>0-48</sub> µg.s/ml	EAA µg.s/ml	t <sub>1/2</sub> s	t <sub>1/2</sub> s	t <sub>1/2</sub> s	V <sub>ss</sub> l	Kl l/s
<b>85 mg/m<sup>2</sup></b> 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
<b>130 mg/m<sup>2</sup></b> 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 EAA<sub>0-48</sub> ve C<sub>maks</sub> de erleri 3. kürde (85 mg/m<sup>2</sup>) ya da 5. kürde (130 mg/m<sup>2</sup>) belirlenmi tir.

Ortalama EAA, V<sub>ss</sub>, Kl ve Kl<sub>R0-48</sub> de erleri 1. kürde belirlenmi tir.

C<sub>son</sub>, C<sub>maks</sub>, EAA, EAA<sub>0-48</sub>, V<sub>ss</sub> ve Kl de erleri kompartmanlı olmayan analiz kullanılarak belirlenmi tir.

t<sub>1/2</sub> , t<sub>1/2</sub> ve t<sub>1/2</sub> (1.-3. kürler bile ik olmak üzere) kompartmanlı analiz kullanılarak belirlenmi tir.

#### Da ılım:

2 saatlik bir infüzyonun sonunda, uygulanan platinin % 15'i sistemik dola ımda bulunur ve geri kalan % 85'i hızla dokulara da ılır veya idrarla atılır. Eritrositlere ve plazmaya geri dönü ümsüz ba lanma, bu matrislerde eritrositlerin ve serum albumininin do al yenilenmesine yakın bir yarı ömürle sonuçlanır. ki haftada bir 85 mg/m<sup>2</sup> veya üç haftada bir 130 mg/m<sup>2</sup>'lik uygulamayı takiben plazma ultra filtratında hiç bir birikim gözlenmemi ve bu matrisde kararlı duruma birinci kürde ula ılımı tir. Bireyler arası ve birey içi de i kenlik genellikle dü üktür.

#### Biyotransformasyon:

*In vitro* biyotransformasyonun enzimatik olmayan yıkılma sonucu oldu u kabul edilmektedir ve sitokrom P450'nin aracılık etti i diaminosikloheksan (DACH) halkası metabolizmasına dair hiçbir bulgu yoktur.

PLOXAL-S hastalarda geni çaplı bir biyotransformasyona u rar ve 2 saatlik bir infüzyonun sonunda plazma ultrafiltratında de i memi etkin madde tespit edilemez. Monokloro-, dikloro- ve diaqua-DACH platin türlerini içeren birçok sitotoksik biyotransformasyon ürünü, infüzyon sonrasında çe itli inaktif konjugatlarla birlikte sistemik dola ımda te his edilmis tir.

#### Eliminasyon:

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

5. günde, toplam dozun yakla ık % 54'ü idrarda % 3'ten azı feçesde saptanmı tir.

#### Do rusallık/Do rusal olmayan durum:

1 ila 5 kürlük bir tedavide, 3 haftada bir 130 mg/m<sup>2</sup> PLOXAL-S'in ve 1 ila 3 kürlük bir tedavide 2 haftada bir 85 mg/m<sup>2</sup> PLOXAL-S'in 2 saatlik bir infüzyonunu takiben, ba lanmamı aktif ve inaktif tüm platin türlerinin bir karı ımını temsil eden, platin ultrafiltratı için C<sub>maks</sub>, EAA<sub>0-48</sub> ve EAA de erleri doz ile orantılı olarak artmı tir.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Böbrek yetmezli i:

Okzaliplatinin da ılımı, farklı derecelerde böbrek fonksiyon bozuklu u olan hastalarda incelenmi tir. Okzaliplatinin eliminasyonu, kreatinin klirensiyle anlamlı bir korelasyon gösterir.

Platinin plazma ultrafiltratının (PUF) toplam vücut klirensi, böbrek fonksiyon bozuklu u olan hastalarda, böbrek fonksiyonları normal olan hastalara kıyasla (kreatinin klirensi > 80 mL/dk) azalmı tır; azalma oranları, böbrek fonksiyon bozuklu u hafif olan (kreatinin klirensi = 50 - 80 mL/dk) hastalarda %34, orta derecede olan (kreatinin klirensi = 30 - 49 mL/dk) hastalarda % 57, a ır olan (kreatinin klirensi <30 mL/dk) hastalarda % 79'dur.

Özellikle a ır fonksiyon bozuklu u olan hasta grubunda, böbrek fonksiyon bozuklu unun düzeyi arttıkça platin plazma ultra filtratının beta ve gama yarılanma ömürleri artma e ilimi göstermi tir. Bununla beraber, hastalar arası de i kenli in yüksek olması ve a ır böbrek fonksiyon bozuklu u olan hasta sayısının azlı ı (4 hasta) nedeniyle, kesin sonuçlara ula ılamamı tır. Böbrek fonksiyon bozuklu una ba lı olarak, platinin idrarla atılımı ve platin plazma ultrafiltratının böbrek klirensi de azalmı tır (Bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri :**

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

Kalp üzerindeki etkiler sadece köpeklerde gözlenmi tir ve öldürücü ventriküler fibrilasyon ile birlikte elektrofizyolojik anormallik içermektedir. Kardiyak toksisite, yalnızca köpeklerde görüldü ü için de il, köpeklerde öldürücü olana (150 mg/m<sup>2</sup>) benzer dozlar insanlarda iyi tolere edildi i için köpeklere özgü kabul edilmektedir. Sıçan duyuşal nöronları kullanılarak yapılan klinik öncesi çalı malar, PLOXAL-S'e ba lı, uyarıları merkeze ileten sinirlerle ilgili akut semptomların voltaj-geçitli Na<sup>+</sup> kanallarıyla etkile im sonucu ortaya çıkabilece ini dü ündürmektedir.

PLOXAL-S memeli hayvanlarda mutajenik ve klastojenik bulunmu tur ve sıçanlarda embriyo-fötal toksisite olu turmu tur. Karsinojenik çalı malar yapılmamı olmasına ra men, PLOXAL-S olası bir karsinojen sayılmaktadır.

## **6. FARMASÖT K ÖZELL KLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Konsantre hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Seyreltilmi tıbbi ürün di er ilaçlarla aynı infüzyon torbasında veya infüzyon setinde di er tıbbi ürünlerle karı tırlmamalıdır. PLOXAL-S, Bölüm 6.6. "Be eri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve di er özel önlemler" de belirtilen talimatlar do rultusunda, bir Y-kateter aracılı ıyla 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 di er etkin maddelerin trometamol tuzlarıyla KARI TIRILMAMALIDIR. Alkali tıbbi ürünler veya çözeltiler PLOXAL-S'in stabilitesini olumsuz yönde etkileyecektir (Bkz. bölüm 6.6).
- PLOXAL-S, % 0.9'luk sodyum klorür çözeltilisiyle veya klorür iyonları içeren (kalsiyum, potasyum veya sodyum klorür dahil olmak üzere) di er çözeltiler ile SEYRELT LMEMEL D R.



- Aynı infüzyon torbasında ya da infüzyon setinde diğer tıbbi ürünlerle KARI TIRILMAMALIDIR (Folinik asitle (FA) e zamanlı uygulamayla ilgili talimatlar için Bkz. bölüm 6.6).
- Alüminyum içeren enjeksiyon malzemesi KULLANILMAMALIDIR.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

infüzyon çözeltisi:

% 5 (50 mg/ml) dekstroz çözeltisi ile seyreltilmesi sonrasında, kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesinin 2°C-8°C'de 24 saat ve 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'nin altındaki oda sıcaklığında ve ıktan korumak için kutusunda saklayınız.

Dondurmayınız.

Seyreltilmiş konsantre çözeltinin saklama koşulları için Bkz. bölüm 6.3.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

30 ml effaf Tip I cam flakon, 20 mm gri teflon kaplamalı tıpa, 20 mm flipoff'lu kapak

Her kutuda 1 flakon bulunur.

### **6.6. Diğer tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

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

#### Hazırlama talimatları

Bu sitotoksik ilacın sağlıklı 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 e itilmi uzman personel tarafından, hastane politikasına uygun olarak, tıbbi ürünün do ru olarak hazırlanmasını ve bulunulan ortamın ve özellikle de ilaçları hazırlayan personelin korunmasını garanti altına alacak ko ullarda yürütülmelidir. Bu amaç için ayrılmı 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, çalı ma alanı için koruyucu örtüler, kaplar ve atık toplama torbaları sa lanmalıdır.

frazat ve kusmukla u ra ılırken dikkatli olunmalıdır.

Gebe kadınlar sitotoksik ilaçlarla u ra maktan kaçınmak konusunda uyarılmalıdırlar.

Herhangi bir kırık flakon için de aynı tedbirler uygulanmalı ve kontamine atık sayılmalıdır. Kontamine atıklar uygun biçimde etiketlenmi sert kaplarda yakılmalıdır. Bkz. a a ıdaki “Atıklar” bölümü.

E er PLOXAL-S konsantre çözeltisi ya da infüzyon çözeltisi cilde temas ederse, hemen suyla iyice yıkanmalıdır.

E er PLOXAL-S konsantre çözeltisi ya da infüzyon çözeltisi mukoz membranlara temas ederse, hemen suyla iyice yıkanmalıdır.

#### Özel uygulama tedbirleri

- Alüminyum içeren enjeksiyon gereçleri KULLANILMAMALIDIR.
- Seyreltilmeden UYGULANMAMALIDIR.
- Seyreltmek için sadece % 5’lik (50 mg/ml) dekstroz solüsyonu kullanılmalıdır. %0.9’luk sodyum klorür çözeltisiyle veya klorür içeren çözeltilerle SEYRELT LMEMEL D R.
- Herhangi di er bir tıbbi ürünle aynı infüzyon torbasında KARI TIRILMAMALI ya da aynı infüzyon setinden e zamanlı olarak uygulanmamalıdır.
- Alkali tıbbi ürünler ya da çözeltilerle, özellikle 5-fluorourasil (5-FU), trometamolü yardımcı madde olarak içeren folinik asit (FA) ürünleri ve di er etkin maddelerin trometamol tuzlarıyla KARI TIRILMAMALIDIR. 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/m<sup>2</sup> dozunda intravenöz infüzyon eklindeki PLOXAL-S, 2-6 saatte, enjeksiyon yerinin hemen öncesine yerle tirilmi bir Y-kateter kullanılarak, %5’lik (50 mg/ml) dekstroz çözeltisi içindeki folinik asit (FA) intravenöz infüzyonuyla e zamanlı uygulanabilir. Bu iki tıbbi ürün aynı infüzyon torbasında birle tirilmemelidir. 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 - örne in 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.

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

#### 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.

İnfüzyonla uygulanır.

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. a a'daki "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.

PLOXAL-S infüzyon çözeltisinin geçimliliği, PVC-bazlı örnek uygulama setleriyle test edilmiştir.

#### 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 SAH B**

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.  
Mahmutbey Mah. Kültür Sok. No:18  
Bağcılar / İstanbul  
Telefon : (0212) 410 39 50  
Faks : (0212) 447 61 65

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2016/542

**9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLENME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 19.07.2016  
Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**