

## **OXALİMEDAC® 50 mg / 10 ml İV İnfüzyon İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon**

### **Formülü:**

Bir flakon liyofilize toz etken madde olarak 50 mg Oxaliplatin içerir. Sulandırılan flakonun 1ml'si 5 mg oxaliplatin içerir.

**Yardımcı Madde:** Laktoz monohidrat.

### **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER:**

#### **Farmakodinamik özellikler:**

Oxaliplatin, platin atomunun oxalat grubu ve 1,2-diaminosikloheksan (DACH) ile kompleks olduğu platin bazlı bileşiklerin yeni bir sınıfına ait antineoplastik bir ilaçtır.

Oxaliplatin tek bir enantiyomerdir. Kimyasal adı cis-[(1R,2R)-sikloheksandiamin-N,N'] [Oxalato (2-)-0,0']-platinum'dur.

Oxaliplatin insan kolorektal kanser modelleri dahil tümör model sistemlerinde in vivo antitümör aktivite ve in vitro sitotoksikite geniş spektrumunu gösterir. Oxaliplatin aynı zamanda değişik cisplatin rezistan modellerinde in vitro ve in vivo aktivite göstermiştir.

İn vivo ve in vitro olarak 5-fluorourasil ile kombinasyonda sinerjistik sitotoksik etki gözlenmiştir.

Tam olarak açıklanamamasına rağmen oxaliplatininin etki mekanizması üzerine yapılan çalışmalarda oxaliplatininin biyotransformasyonu sonucunda oluşan sulu türevlerinin DNA ile etkileşime girerken sarmal içi ve sarmallar arası çapraz bağlar oluşturduğu ve DNA replikasyonu ve transkripsiyonunu önleyerek sitotoksik etki ile antitümör aktiviteyi gösterdiği ortaya konulmuştur.

### Farmakokinetik özellikler:

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

Tablo: Oxaliplatinin her iki haftada bir 85 mg/ m<sup>2</sup> ya da her üç haftada bir 130 mg/ m<sup>2</sup> çoklu dozlarda platin farmakokinetik parametrelerin ultrafiltratdaki değerlendirilmesinin özeti:

Doz	C <sub>maks</sub>	EAA0-48	EAA	t <sub>1/2α</sub>	t <sub>1/2β</sub>	t <sub>1/2γ</sub>	VSS	CL
	µg/ml	µg*saat/ml	µg*saat/ml	saat	saat	saat	L	L/saat
85 mg/m <sup>2</sup> ortalama	0.814	4.19	4.68	0.43	16.8	391	440	17.4
SD	0.193	0.647	1.40	0.35	5.47	406	199	6.35
130 mg/m <sup>2</sup> ortalama	1.21	8.20	11.9	0.28	16.3	273	582	10.1
SD	0.10	2.40	4.60	0.06	2.90	19.0	261	3.07

Ortalama EAA0-48 ve C<sub>maks</sub> değerleri 3. kürde (85 mg/ m<sup>2</sup>) ve 5. kürde (130 mg/ m<sup>2</sup>) tespit edildi.

Ortalama EAA, VSS, CL, CL RO-48 değerleri 1.kürde tespit edildi.

C<sub>son</sub>, C<sub>maks</sub>, EAA, EAA0-48, VSS ve CL değerleri bölümsel olmayan analizlerle tespit edildi.

t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub>, t<sub>1/2γ</sub> bölümsel analizlerle tayin edildi. (1-3 kürler kombine edildi).

#### Emilim:

Uygulama yeri açısından (intravenöz) ilaç doğrudan kana karışır.

#### Dağılım:

2 saatlik infüzyonunun sonunda, uygulanan platinin %15'i sistemik dolaşımında mevcut olarak bulunmuştur. Geriye kalan %85'i hızla dokulara dağılmış ya da idrarla atılmıştır. Eritrositlere ve plazmaya geri dönüşümsüz bağlanma yarı ömrünün buralarda olması ile sonlanır ki bu da doğal eritrosit ve serum albumin döngüsüne yakındır. Her iki haftada bir uygulanan 85 mg/ m<sup>2</sup> 'lık dozun ya da her üç haftada bir uygulanan 130 mg/ m<sup>2</sup> 'lık dozun uygulanmasını takiben ve plazma ultrafiltratında birikim gözlenmemiştir ve bu matrikste 1. kürde kararlı duruma ulaşılmıştır. Kişide ve kişiler arasında değişkenlik genellikle düşüktür.

#### Metabolizma:

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

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

#### Eliminasyon:

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

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

#### Böbrek Yetmezliği:

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

#### **ENDİKASYONLAR:**

Folinik asit (FA) ve 5-florourasil (5-FU) ile kombinasyonda oxaliplatin;

- Primer tümörün tam rezeksiyonu sonrası III. basamak kolon kanserinin (Duke's C) ek tedavisinde,
- Metastatik kolorektal kanserin tedavisinde endikedir.

### **KONTRENDİKASYONLAR:**

Oxaliplatin şu kişilerde kontrendikedir:

- Oxaliplatine karşı aşırı hassasiyeti olduğu bilinen kişiler,
- Emziren anneler,
- Platelet sayısı  $< 100 \times 10^9/l$  ve/veya temel nötrofil değeri  $< 2 \times 10^9/l$  olan ve ilk tedaviye başlamadan önce kemik iliği baskılanması olan kişilerde,
- Başlangıçta işlevsel yetmezlikle birlikte periferik duyuşal nöropatili kişiler.
- Şiddetli böbrek işlev bozukluğu olanlarda (kreatinin klerensi 30 ml/dk'dan daha düşük olanlar).

### **UYARILAR VE ÖNLEMLER:**

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

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

Platin bileşiklerinde alerji hikayesi olan hastalar alerjik septomları için gözlenmelidir.

Oxaliplatin ile anafilaksi görülmesi halinde infüzyon hemen sonlandırılmalı ve uygun septomatik tedavi başlatılmalıdır. Oxaliplatinin tekrar denenmesi kontrendikedir. Oxaliplatin damar dışına çıkması durumunda infüzyon hemen durdurulmalı ve lokal semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

Oxaliplatinin nörolojik toksititesi özellikle beraberinde spesifik nörolojik toksititesi olan ilaçlar verildiğinde dikkatle gözlenmelidir. Her uygulamadan önce ve sonra periyodik

olarak mutlaka nörolojik muayene yapılmalıdır. 2 saatlik infüzyon sırasında veya uygulamayı takip eden saatlerde akut laringofaringeal duyu yitimi gelişen hastalarda sonraki oxaliplatin uygulaması 6 saatten uzun sürecek şekilde yapılmalıdır.

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

Eğer semptomlar 7 günden daha uzun sürerse ve rahatsız ediciyse sonraki oxaliplatin dozu 85 mg/ m<sup>2</sup>'den 65 mg/ m<sup>2</sup>'ye (metastatik tedaviye) ya da 75 mg/ m<sup>2</sup>'ye (adjuvan tedavide) düşürülmelidir.

Eğer bir dahaki küre kadar işlev bozukluğu olmadan parestezi mevcutsa takip eden oxaliplatin dozu 85 mg/ m<sup>2</sup>'den 65 mg/ m<sup>2</sup>'ye (metastatik tedavide) ya da 75 mg/ m<sup>2</sup>'ye (adjuvan tedavide) düşürülmelidir.

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

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

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

Bulantı ve kusmayla kendini gösteren gastroentestinal toksisite profilaktik ya da tedavi edici antiemetik tedavi ile tolere edilebilir.

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

Eğer hematolojik toksisite olursa (nötrofil sayısı  $< 5 \times 10^9/L$  ya da trombosit sayısı  $< 50 \times 10^9/L$ ) tedavinin bir sonraki kürü, hematolojik değerler uygun düzeylere gelene kadar ertelenmelidir. Lökosit değişiklikleri ile birlikte tam kan sayımı tedavinin başlangıcından önce ve devam eden her kürden önce yapılmalıdır.

Hastaların oxaliplatin ve 5-fluorourasil uygulamasından sonra diyare/kusma, mukozit/stomatit ve nötropeni riski hakkında yeterince bilgilendirilmeleri tedavi eden hekimleriyle uygun tedavi için acilen ilişki kurabilmeleri için gereklidir. Eğer nötropeni ile birlikte ya da nötropeni olmaksızın mukozit/stomatit olursa sonraki tedavi mukozit/stomatit 1.evreye ya da daha azma gerileyene kadar veya nötrofil sayısı  $1.5 \times 10^9/L$  olana kadar ertelenmelidir, oxaliplatin ile 5-fluorourasil kombinasyonunda (Folinik asitle beraber veya değil) 5-fluorourasil ile ilişkilendirilmiş toksisiteler için alışılmış doz ayarlaması uygulanmalıdır.

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

İlerlemeyen öksürük, nefes darlığı, hışırtılı solunum ya da radyolojide pulmoner infiltratlar gibi açıklanamayan solunum semptomlarının olması durumunda ileri pulmoner tetkikler interstisyel akciğer hastalığı atlatılana kadar oxaliplatin tedavisine ara verilmelidir.

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

Oxaliplatin ile kombine tedavide transaminazlar ve alkalen fosfatazlardaki artma ile belirgin karaciğer toksisitesi görülebilmektedir. Karaciğer biyopsisinde purpura, nodüler rejenerativ hiperplazi veya sinüzodial değişiklikler, perisinüzodal fibroz ve veno okuluzif lezyonlar görülmüştür.

## **HAMİLELİK VE EMZİRMEDE KULLANIM:**

Gebelik Kategorisi: D

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

Oxaliplatinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

Emziren anneler:

Oxaliplatinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. OXALIMEDAC, emzirme döneminde kontrendikedir.

## **Araç ve makine kullanımı üzerine etkisi:**

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

## YAN ETKİLER / ADVERS ETKİLER:

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

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

Bu tablodaki sıklıklar aşağıdaki standartlarla belirlenmiştir; çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ), çok seyrek ( $< 1/10000$ ), bilinmiyor(eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo: Sistem organ sınıflamasına göre advers etkiler.

Sistem organ sınıflaması	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Kan ve lenf sistemi bozuklukları	Burun kanaması	Hemoraji, hematüri, derin tromboflebit, pulmoner emboli, rektal hemoraji		
Bağışıklık sistemi bozuklukları	Enfeksiyon			
Metabolizma ve beslenme bozuklukları		Dehidratasyon	Metabolik asidoz	
Psikiyatrik bozukluklar		Depresyon, uykusuzluk	Sinirlilik	
Göz bozuklukları		Konjunktivit, anormal görme		Görme keskinliğinde kısa süreli düşme
Kulak ve iç kulak bozuklukları			Ototoksisite	Sağırlık
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozuklukları	Dispne, öksürük	Rinit, üst solunum yolu enfeksiyonu		Interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner fibroz
Gastrointestinal bozukluklar	İshal, bulantı, kusma, stomatit/mukozit, kabızlık, anoreksi	Hazımsızlık, gastroözofageal reflü, hıçkırık	Ileus, bağırsak tıkanıklığı	Clostridium difficile diyaresinin dahil olduğu kolit
Deri ve deri altı doku bozuklukları	Cilt bozuklukları, saç dökülmesi	Ciltte dökülme (örn. El ve ayak sendromu), deri		

		döküntüleri, eritematöz döküntüler, terlemenin artması, tırnak bozuklukları		
Kas-iskelet bozuklukları, baş doku ve kemik bozuklukları	Bel ağrısı	Artralji, iskelet ağrısı		
Böbrek ve idrar yolu bozuklukları		Disüri, idrar yapma sıklığında anormal artış		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Ateş+++; yorgunluk, alerji/alerjik reaksiyon++, asteni, ağrı, kilo artışı (adjuvan tedavide), Tat bozuklukları, Enjeksiyon yerinde reaksiyon+ <b>Laboratuvar anormallikleri</b> <b>Hematolojik</b> Anemi, nötropeni, trombositopeni, lökopeni, lenfopeni <b>Laboratuvar anormallikleri</b> <b>Kimyasal</b> Alkalen fosfataz yükselmesi, kan glikozunda anormallikler, LDH yükselmesi, hipokalemi, hepatik enzimlerde (SGPT/ALT, SGOT/AST) yükselme, natremi anormallikleri	Göğüs ağrısı, kilo azalması (metastatik tedavilerde), <b>Laboratuvar anormallikleri</b> <b>Hematolojik</b> Febril nötropeni/nötropenik sepsiz (örn. 3.-4. derece) nötropeni gösterilmiş enfeksiyonlar <b>Laboratuvar anormallikleri</b> <b>Kimyasal</b> Kreatinin yükselmesi		Immunoalerjik trombositopeni, hemolitik anemi
Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyuşal nöropati, baş ağrısı, duyuşal bozukluk	Yüz kızarıklığı, baş dönmesi, motor nörit, meninjit		Dizartri

- + Damar dışına sızıntı, özellikle oxaliplatin doğrudan ven içine verildiğinde şiddetli olabilen ve komplikasyonlara neden olabilen yerel ağrı ve inflamasyon ile sonlanabilir.
- ++Deri döküntüleri gibi (özellikle ürtiker), konjunktivit, rinit gibi yaygın alerjik reaksiyonlar. Bronkospazm, anjiyoödem, hipotansiyon ve anafilaktik şokun da dahil olduğu yaygın anafilaktik reaksiyonlar.
- +++Enfeksiyondan kaynaklanan (Febril nötropeni ile birlikte veya febril nötropensiz) ya da immunolojik mekanizmalı ateşten dolayı çok yaygın ateş.

## Hematolojik toksisite

Tablo : Hastaya ve dereceye göre hematolojik toksisite sıklığı (%)

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

## Sindirim toksisitesi

Tablo : Hastaya ve dereceye göre hematolojik toksisite sıklığı (%)

Her iki haftada bir 85 mg/m <sup>2</sup> Oxaliplatin ve 5- FU/FA	Metastatik ayarlama			Adjuvan ayarlama		
	Tüm derece	Derece 3	Derece 4	Tüm derece	Derece 3	Derece 4
Bulantı	69.9	8	<1	73.7	4.8	0.3
Diyare	60.8	9	2	56.3	8.3	2.5
Kusma	49.0	6	1	47.2	5.3	0.5
Mukozit/stomatit	39.9	4	<1	42.1	2.8	0.1

Güçlü antiemetiklerle profilaksi ve/veya tedavi endikedir.

Özellikle oxaliplatin ile 5-fluorourasil kombine edildiğinde şiddetli diyare/bulantı dehidratasyon, paralitik ileus, bağırsak tıkanıklığı, hipokalemi, metabolik asidoz ve böbrek yetmezliğe neden olabilir. Tek bir vakada pankreatit bildirilmiştir.

Sinir sistemi ile ilgili toksisite:

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

Ağrının ve/veya işlevsel bozukluğunun başlaması, semptomların süresine bağlı olarak doz ayarlaması için ve hatta tedavinin kesilmesi için belirtilerdir.

Bu işlevsel bozukluklar ince hareketlerin yapılmasındaki zorlukları ve duyuusal yetmezliğin olası sonuçlarını içerir. Kalıcı semptomların oluşma riski 850 mg/m<sup>2</sup> kümülatif doz (10 kür) için tahminen %10, 1020 mg/m<sup>2</sup> kümülatif doz (12 kür) için %20'dir.

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

Akut nöro-duyuusal şikayetler rapor edilmiştir.

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

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

Alerjik reaksiyonlar

Tablo: Hastaya ve dereceye göre alerjik reaksiyon sıklığı (%)

Her iki haftada bir 85 mg/m <sup>2</sup> Oxaliplatin ve 5- <b>FU/FA</b>	Metastatik ayarlama			Adjuvan ayarlama		
	Tüm derece	Derece 3	Derece 4	Tüm derece	Derece 3	Derece 4
Alerjik reakisyonlar/ alerji	9.1	1	<1	10.3	2.3	0.6

**“BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.”**

### **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ ve DİĞER ETKİLEŞMELER:**

5-fluorourasil uygulanmasından hemen önce tek doz 85 mg/m<sup>2</sup> oxaliplatin almış hastalarda maruz kalınan 5-fluorourasile düzeyinde değişiklikler gözlenmemiştir.

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

### **Geçimsizlikler**

- Alkali ilaçlarla ve solüsyonlarla kullanılmamalıdır (Özellikle 5-fluorourasil, temel solüsyonlar, trometamol ve yardımcı madde olarak trometamol içeren folinik asit ürünleri).
- İnfüzyon solüsyonu serum fizyolojik ile hazırlanmalı, dilue edilmemelidir.
- Aynı infüzyon torbasında ya da infüzyon yolunda diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.
- Alüminyum içeren enjeksiyon malzemesi kullanılmamalıdır.

### **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:**

#### **Pozoloji**

SADECE ERİŞKİNLER İÇİNDİR.

Oxaliplatin için önerilen doz 12 kür boyunca (6 ay) her iki haftada tekrarlanmak üzere intravenöz olarak 85 mg/m<sup>2</sup>dir.

Metastatik kolorektal kanser tedavisinde oxaliplatin için önerilen doz her iki haftada tekrarlanmak üzere intravenöz olarak 85 mg/m<sup>2</sup>'dir.

Verilen dozaj toleransa göre ayarlanmalıdır.

Oxaliplatin infüzyonu daima 5-fluorourasil infüzyonundan daha önce olmalıdır.

Oxaliplatin daima floropirimidinlerden önce uygulanmalıdır.

Oxaliplatin 250-500 ml % 5'lik glukoz solüsyonu içinde 2-6 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır.

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

## **Özel Popülasyonlar**

### **Böbrek Yetmezliği:**

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda oxaliplatin kullanımı çalışılmamıştır. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda tedavi normal önerilen dozlarda başlatılabilir. Hafif böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapmaya gerek yoktur.

### **Karaciğer Yetmezliği:**

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

## **Yaşlı Hastalar:**

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

Uygulama metodu:

Oxaliplatin intravenöz infüzyonla uygulanır.

Oxaliplatin uygulaması öncesinde hastanın hidrate edilmesi gerekmez.

250-500 ml % 5'lik glikoz solüsyonu ile konsantrasyonu 0.2mg/ml'den az olmayacak şekilde dilüe edilmiş oxaliplatin periferik ven ya da santral venöz yoldan 2-6 saatlik sürede verilmelidir.

Oxaliplatin 5-fluorourasil ile uygulandığında oxaliplatin infüzyonu 5-fluorourasilden önce olmalıdır.

Damar dışına sızma:

1-Enjeksiyon/infüzyon hemen durdurulmalıdır.

2-İnfüzyon yolunu ya da enjektörü 5 ml tek kullanımlık enjektörle değiştirip damar dışına çıkmış olan ilaç olabildiğince yavaş aspire edilmelidir. Ekstravazasyon (sızma gerçekleşen) bölgesine basınç uygulanmamalıdır.

3-Damar yolu aspirasyon sırasında çıkarılmalıdır.

4-Düzenli kontroller yapılmalıdır.

## **Kullanım talimatları:**

Oxaliplatin sulandırılmalı ve ayrıca kullanım öncesi seyreltilmelidir. Sulandırmak için sadece önerilen seyrelticiler kullanılmalı ve sonra dondurulmuş, kurutulmuş ürün seyreltilmelidir.

Diğer potansiyel toksik bileşikler gibi dikkatle hazırlanmalı ve kullanılması gereklidir.

Elle işlemler için talimatlar;

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

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

Dışkı ve kusmuk ile temasta dikkatli olunmalıdır.

Gebe kadınlar sitotoksik ajanlarla temastan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır.

Herhangi bir kırılmış şişe aynı önlemlerle muamele edilmeli ve kontamine atık olarak kabul edilmelidir. Kontamine atıklar uygun işaretlenmiş sert kaplarda yakılmalıdır. Eğer oxaliplatin konsantresi, seyreltme için solüsyon ya da infüzyon için solüsyon cilt ya da mukoz membranlara temas ederse hemen bol su ile yıkanmalıdır.

Uygulama için özel uyarılar:

- Alüminyum içeren enjeksiyon malzemesi kullanmayınız.
- Seyreltmeden uygulamayınız.

- Seyreltmek için çözelti ve infüzyon için çözelti hazırlanmasında serum fizyolojik kullanmayınız. Aynı infüzyon torbasında başka bir ilaçla karıştırmayınız ya da aynı infüzyon yolunu başka bir ilaçla (özellikle 5-fluorourasil, temel solüsyonlar, trometamol ve yardımcı madde olarak trometamol içeren folinik asit ürünleri) birlikte kullanmayın.

Oxaliplatin enjeksiyon yerine, uygulamadan hemen önce yerleştirilmiş Y hattı kullanılarak folinik asitle birlikte uygulanabilir. İlaçlar aynı infüzyon torbasında kombine edilmemelidir. Folinik asit %5 glikoz solüsyonu gibi izotonik infüzyon solüsyonu kullanılarak dilüe edilmelidir, sodyum klorür solüsyonu veya alkali solüsyonlar kullanılmamalıdır.

Oxaliplatin infüzyonundan sonra hat yıkanmalıdır.

- Sadece önerilen çözücüleri kullanınız.
- Çökme belirtisi gösteren sulandırılmış solüsyon kullanılmamalıdır ve zararlı atıkların imha edilmesi için yasal gereklere uygun olarak ortadan kaldırılmalıdır.

Orijinal flakondaki çözeltinin hazırlanması:

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

Mikrobiyolojik ve kimyasal açıdan, hazırlanan çözelti derhal %5 glikoz ile seyreltilmelidir. Kullanmadan önce göz ile kontrol edilmelidir. Sadece partikülsüz, berrak solüsyonlar kullanılmalıdır.

Tıbbi ürün tek kullanım içindir. Kullanılmayan solüsyon atılmalıdır.

İnfüzyondan önce seyreltme:

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

IV infüzyon ile uygulama:

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

İnfüzyon

Oxaliplatin uygulaması öncesinde hastanın hidrate edilmesi gerekmez.

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

İmha etme

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

## **DOZ AŞIMI VE TEDAVİSİ**

Doz aşılması halinde belirti olarak yan etkilerde alevlenmeler beklenebilir.

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

### **SAKLAMA KOŞULLARI**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayız.

Orijinal flakonu içinde sulandırılan solüsyon: Mikrobiyolojik ve kimyasal açıdan sulandırılan solüsyon hemen seyreltilmelidir.

İnfüzyon hazırlama: Kullanım sırasında kimyasal ve fiziksel stabilite 2°C-8°C'de 24 saat boyunca gösterilmiştir.

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

Kullanım öncesi görsel olarak muayene edilmelidir. Sadece partikülsüz berrak solüsyonlar kullanılmalıdır. Tıbbi ürün sadece tek kullanımlık içindir. Kullanılmayan solüsyon atılmalıdır.

### **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ İÇERİĞİ:**

**Oxalimedac® 50 mg/10 ml İV İnfüzyon İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon:**

### **PİYASADA MEVCUT DİĞER FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKİLLERİ:**

**Oxalimedac® 100 mg/20ml İV İnfüzyon İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon**

**RUHSAT SAHİBİ:**

**BİEM Tıbbi Cihaz ve İlaç San. Tic. Ltd. Şti.**

Turgut Reis Cad. No:21 06570 Tandoğan-ANKARA

**Ruhsat Numarası: 129/80**

**Üretici: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Theaterstrasse  
6, D-22880 Wedel Almanya.**

**Reçete ile satılır.**

**®Tescilli marka.**