KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CURATİNOX 50 mg/10 ml I.V. infüzyonluk konsantre çözelti

Steril

Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Okzaliplatin 50 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Intravenöz infüzyon için konsantre çözeltisi

Berrak, renksiz ila açık sarı çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

CURATİNOX, 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.

CURATİNOX'un daha önce adjuvant kemoterapi kullanmamış olan metastatik kolorektal kanserli hastalarda birinci basamakta bevasizumab ile birlikte 5-FU/FA ya da kapesitabinle kombine kullanılması endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

YALNIZCA ERİŞKİNLERDE KULLANILIR.

CURATİNOX, 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 CURATİNOX dozunun klinik uygulaması için en yüksek konsantrasyondur.

CURATİNOX, 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 CURATİNOX dozu, 12 kür boyunca (6 ay) iki haftada bir intravenöz olarak tekrarlanan 85 mg/m²'dir.
Metastatik kolorektal kanserin tedavisinde okzaliplatin 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:
CURATİNOX ya bir merkezi venöz kateter ya da periferik ven yoluyla intravenöz infüzyonla uygulanır.
CURATİNOX uygulaması hiperhidrasyon gerektirmez.

CURATİNOX infüzyonu her zaman 5-fluorourasil (5-FU) infüzyonundan önce uygulanmalıdır.
Damar dışına çıktığı takdirde, uygulamaya hemen son verilmelidir. CURATİNOX 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 okzaliplatin uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 5.2).
Hafif ila orta şiddette böbrek bozukluğu olan hastalarda önerilen CURATİNOX 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, hepatobiliyer 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:

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

Geriyatrik popülasyon:

CURATİNOX 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 $<2x10^9$/L ve/veya trombosit sayısı $<100x10^9$/L olan kemik iliği baskılanması olan hastalar,
- İlk küre başlanmadan önce, fonksiyon bozukluğu ile birlikte periferik duyusal 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 onkologun gözetimi altında uygulanmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Hafif ila orta şiddette böbrek bozukluğu 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. CURATİNOX'a karşı anafilaksi veya anafilaktoid benzeri bir reaksiyon gelişmesi durumunda, infüzyon derhal durdurulmalı ve uygun semptomatik tedaviye başlanmalıdır. Bu hastalarda CURATİNOX uygulamasının yeniden başlatılması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). Bazen ölümcül de olabilen çapraz alerjik reaksiyonlar bütün platin bileşiklerinde rapor edilmiştir.

CURATİNOX'un 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, CURATİNOX'un 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 CURATİNOX infüzyonu 6 saat boyunca uygulanmalıdır. Bu tür dizestezilerin önüne geçmek için hasta, soğuğa maruz kalmaması ve CURATİNOX uygulaması sırasında ya da uygulamayı izleyen saatlerde, serin/soğuk yiyecekler ve/veya içecekler almaktan kaçınması konusunda bilgilendirilmelidir.

Periferal nöropati

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

- Eğer semptomlar yedi günden uzun sürerse ve ağrılıysa, bir sonraki CURATİNOX 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 CURATİNOX 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, CURATİNOX kesilmelidir.

- CURATİNOX tedavisinin kesilmesinin ardından bu semptomlar düzelirse, tedavinin yeniden başlatılması düşünülebilir.

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

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

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

Eğer bir tedavi kürünün ardından hematolojik toksisite ortaya çıkarsa (nötrofiller $<1.5x10^9$/L veya trombositler $<50x10^9$/L) veya tedavi başlangıcından (ilk kür) önce kemik iliği baskılanması mevcutsa, bir sonraki kürün uygulanması, hematolojik değerler kabul edilebilecek düzeylere ulaşana kadar ertelenmelidir. Tedaviye başlanmadan ve sonraki herbir kürden önce formül lökositle birlikte tam kan sayımı yapılmalıdır. Okzaliplatin 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 CURATİNOX 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.

CURATİNOX, 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 x 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 CURATİNOX 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 interstisiyel akciğer hastalığı bulunmadığını ortaya koyana kadar CURATİNOX 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 mikroanjiyopatik 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 keslimeli 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 artimilerin 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 ülsere 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 CURATİNOX ile genotoksik etkiler gözlenmiştir. Dolayısıyla CURATİNOX ile tedavi edilen erkek hastaların tedavi sırasında ve 6 ay sonrasına kadar baba olmamaları ve CURATİNOX geri dönüşümsüz olabilecek anti-fertilite etkisine sahip olabileceğinden spermlerin korunması için gerekli tavsiyeyi almaları önerilmektedir.

Kadınlar CURATİNOX ile tedavi sırasında gebe kalmamalı ve etkin bir korunma metodu kullanmalıdır (bakınız Bölüm 4.6.).

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

Laboratuvar testleri
CURATİNOX tedavisi sırasında, beyaz kan hücreleri sayımının (hemoglobin, trombosit sayımı ve kan kimyası dahil) standard takibi önerilir.

Diğer uyarılar
Okzaliplatin intraperitonal olarak uygulanırsa (endikasyon dışı uygulama yolu) peritonal kanama meydana gelebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanımı:
Platin bileşikleri esas itibariyle böbreklerden elimine edildiğinden, CURATİNOX'un nefrotoksik ilaçlarla aynı anda kullanımı klerensini azaltabilir. Bununla birlikte, bu konuda yapılmış bir çalışma yoktur.
Sitokrom P-450 enzim sistemi ile etkileşen ilaçlarla birlikte kullanımı:
İn-vitro, plazma proteinlerine CURATİNOX 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/m^2'lik tek bir Oksaliplatin dozu verilen hastalarda, 5-FU'e maruziyet düzeyinde hiçbir değişim olmadığı gözlenmiştir.
3 haftada bir, 130 mg/m^2'lik Oksaliplatin 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 durumda, 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 çağında olan hastalarda, CURATİNOX 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 CURATİNOX kullanımının emniyetine ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3). Dolayısıyla gebelik sırasında ve korunma önlemleri almayan ve gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda CURATİNOX kullanılmamalıdır. CURATİNOX kullanımı ancak fetusa yönelik risk bakımından hastanın uygun bir şekilde bilgilendirilmesi ve rızası ile düşünülmelidir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite:

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CURATİNOX'un araç ve makine kullanımı üzerine etkisi konusunda çalışma yoktur. Sersemlik, bulantı ve kusma riskinde artışa ve dengeyi etkileyen diğer nörolojik semptomlara yol açan CURATİNOX 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

Oksaliplatin 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 duyusal nöropati) olaylardır. Genel olarak, bu advers olaylar Oksaliplatin 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 (Oksaliplatin +5-FU/FA tedavi kollarında sırasıyla, 416 ve 1108 hasta içeren) klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimden elde edilmiştir.

<u>Advers olayların tablo halinde listesi</u>

Sıklığa ilişkin bilgiler şöyle tanımlanmıştır: çok yaygın (≥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)

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 Trombositopen i	Febril nötropeni		Otoimmün trombositopeni Hemolitik anemi

	Lökopeni Lenfopeni			
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 duyusal 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	Sağırlık
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	*Clostridium difficile* 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	Yorgunluk Ateş+++ Asteni			

bölgesine ilişkin hastalıklar	Ağrı Enjeksiyon yeri reaksiyonu++++			
Araştırmalar	Hepatik enzim artışı Kanda alkalin 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 Oksaliplatin 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 sistem hastalıkları

Hastaya (%) ve dereceye göre insidans

İki haftada bir 85 mg/m² Oksaliplatin 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/m² Oksaliplatin 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/m² Oksaliplatin 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

Oksaliplatininun doz sınırlayıcı toksisitesi nörolojiktir. Bu sıklıkla soğuğun tetiklediği kramplı ve krampsız olarak ekstremitelerin disestezi ve/veya parestezisi ile karakterize duyusal 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, duyusal bozukluğun bir sonucu olabilir. Kalıcı semptomların görülme riski 850 mg/m^2'lik (10 kür) bir kümülatif doz için yaklaşık %10 ve 1020 mg/m^2'lik bir kümülatif doz (12 kür) içinse %20'dir.

Vakaların çoğunda nörolojik bulgular ve semptomlar, tedavi kesildiğinde düzelir ya da tamamen iyileşir. Kolon kanserinin adjuvan tedavisinde, tedaviye son verildikten 6 ay sonra, hastaların %87'sinde ya hiç semptom görülmemiş ya da hafif düzeyde semptomlara rastlanmıştır. 3 yıla varan bir izlemden sonra, hastaların %3'ünde ya orta şiddette inatçı lokalize paresteziler (%2,3) ya da fonksiyonel aktivitelere engel olabilen paresteziler (%0,5) görülmüştür.

Akut nörosensoriyel belirtiler bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Bu semptomlar genellikle 2 saatlik Oksaliplatin 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 nesnelerle 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 nevralji/yüz ağrısı/göz ağrısı, görme keskinliğinde azalma, görme alanı bozuklukları gibi diğer semptomlarla ilişkili olabilir.
Oksaliplarin 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 bozukluklar
Pazarlama sonrası deneyimde sıklığı bilinmeyen:
QT uzaması fatal olabilen Torsade de Pointes dahil ventriküler artimilerin riskinde artışa yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.4)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Pazarlama sonrası deneyimde sıklığı bilinmeyen
Laringospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Hastaya (%) ve dereceye göre insidans

İki haftada bir 85 mg/m² Oksaliplatin 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 Oksaliplatin 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).

Hepatobiliyer 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 bozukluklar, 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 nekroz, akut interstisyel nefrit ve akut böbrek yetmezliği.

Deri ve derialtı doku bozuklukları
Pazarlama sonrası deneyimde sıklığı bilinmeyen
Aşırı duyarlılık vasküliti.

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 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 aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antineoplastik ajanlar, platin bileşikleri
ATC kodu: L01XA03

Etki mekanizması

CURATİNOX berrak renksiz sıvı şeklindedir. Etkin maddesi okzaliplatin, platin atomunun 1,2-diaminosiklohekzan ("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) –[(1*R*,2*R*) – Siklohekzan -1,2-diamin-k*N*, k*N*'] [etanedioato (2-) –kO^1, kO^2] 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

Okzaliplatinin, insan kolorektal kanser modellerini de içeren çeşitli tümör modeli sistemlerinde geniş bir spektrumlu bir *in vitro* sitotoksisite ve *in vivo* antitümör etkinlik göstermektedir. Okzaliplatinin 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 asidle (5-FU/FA) kombinasyon halinde Oksaliplatinin (2 haftada bir tekrarlanan 85 mg/m^2) 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 Oksaliplatin 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 Oksaliplatine (N=275) ya da Oksaliplatinve 5-FU/FA kombinasyonuna (FOLFOX4, N=271) rastgele dağıtılmıştır.
- Son olarak, kontrollü olmayan faz II EFC2964 çalışması tek başına 5-FU/FA yanıt vermeyen, Oksaliplatin ve 5-FU/FA kombinasyonuyla (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) Oksaliplatin 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 Oksaliplatin**
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 Oksaliplatin**
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 Oksaliplatin**
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 Oksaliplatin ve 5-FU/FA ile tedavi edilenlerden daha büyük bir oranının hastalıkla ilgili semptomlarında anlamlı bir düzelme görülmüştür (%14.6'ya karşılık %27.7, p=0.0033).

Daha önceden tedavi görmemiş hastalarda (EFC2962), yaşam kalitesi boyutlarından herhangi biri bakımından iki tedavi grubu arasında hiçbir istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bununla birlikte, yaşam kalitesi puanları genel olarak kontrol grubunda genel sağlık durumu ve ağrı ölçümleri açısından daha iyiyken, Oksaliplatin 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 Oksaliplatin ve 5-FU/FA kombinasyonuna [FOLFOX4, N=1123 (B2/C=451/672)] rastgele dağıtılmıştır.

EFC 3313 Genel popülasyonda 3 yıllık hastalıksız sağ kalım (ITT analizi)*

Tedavi kolu	**LV5FU2**	**FOLFOX4**
3 yıllık hastalıksız sağ kalım yüzdesi (%95 CI)	73.3 (70.6-75.9)	78.7 (76.2-81.1)
Hazard oranı (%95 CI)	0.76 (0.64-0.89)	
Katmanlı log rank testi	P = 0.0008	

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

Bu çalışma, Oksaliplatin ve 5-FU/FA kombinasyonunun (FOLFOX4), tek başına 5-FU/FA'ya (LV5FU2) kıyasla 3 yıllık hastalıksız sağ kalım bakımından anlamlı bir genel avantajı olduğunu göstermiştir.

EFC 3313 Hastalığın evresine göre 3 yıllık hastalıksız sağ kalım (ITT analizi)*

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

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

Genel sağ kalım (ITT analizi):
MOSAIC araştırmasının birincil sonlanım noktası olan 3 yıllık hastalıksız sağ kalım analizi sırasında, LV5FU2 kolunda hastaların %83.8'i hala sağ olmasına karşılık FOLFOX4 kolunda hastaların %85.1'i hala sağdı. Bu sonuç, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, mortalite riskinde FOLFOX4 lehine %10'luk bir genel düşüş olarak değerlendirilir (hazard oranı=0.90). FOLFOX4 ve LV5FU2 için değerler Evre II (Duke's B2) alt popülasyonunda sırasıyla, %92.2'ye karşılık %92.4 iken (hazard oranı=1.01), evre III (Duke's C) alt popülasyonunda sırasıyla, %80.4'e karşılık % 78.1'dir (hazard oranı=0.87).

Metastatik kolorektal kanseri (okzaliplatin/5-FU/FA/bevasizumab):
Oksaliplatinin 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 ağrılığı 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 düzelmeler görülmüştür.

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Reaktif okzaliplatin türevleri, plazma ultrafiltratında bağlanmamış platin karışımı olarak bulunmaktadır. Okzaliplatin 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. Oksaliplatinin 85 mg/m^2'lik bir dozda 2 saatlik intravenöz infüzyonunu takiben elde edilen farmakokinetik parametreler, maksimum plazma konsantrasyonu 0.814 mcg/ml ve dağılım hacmi 440 L şeklinde olmuştur.

Emilim:
Etkin bileşiklerin ayrı ayrı farmakokinetiği belirlenmemiştir. 1 ila 5 kürlük bir tedavide, 3 haftada bir 130 mg/m^2 Oksaliplatinin ve 1 ila 3 kürlük bir tedavide 2 haftada bir 85 mg/m^2 Oksaliplatinin 2 saatlik bir infüzyonunu takiben, bağlanmamış aktif ve inaktif tüm platin türlerinin bir karışımını temsil eden, platin ultrafiltratının farmakokinetiği aşağıdaki tabloda görülmektedir:

İki haftada bir 85 mg/m^2 ya da üç haftada bir 130 mg/m^2'lik çoklu Oksaliplatin dozlarının ardından ultrafiltrattaki platin farmakokinetik parametre tahminlerinin özeti

Doz	**C_{maks} μg/ml**	**EAA_{0-48} μg.s/ml**	**EAA μg.s/ml**	**$t_{1/2}\alpha$ s**	**$t_{1/2}\beta$ s**	**$t_{1/2}\gamma$ s**	**V_{ss} l**	**Kl l/s**
85 mg/m^2 Ortalama± 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/m^2 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_{0-48} ve C_{maks} değerleri 3. kürde (85 mg/m^2) ya da 5. kürde (130 mg/m^2) belirlenmiştir.

Ortalama EAA, V_{ss}, Kl ve Kl_{R0-48} değerleri 1. kürde belirlenmiştir.

C_{son}, C_{maks}, EAA, EAA_{0-48}, V_{ss} ve Kl değerleri kompartmanlı olmayan analiz kullanılarak belirlenmiştir.

$t_{1/2}\alpha$, $t_{1/2}\beta$ ve $t_{1/2}\gamma$ (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/m^2 veya üç haftada bir 130 mg/m^2'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 diaminosiklohekzan (DACH) halkası metabolizmasına dair hiçbir bulgu yoktur.

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

Eliminasyon:

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

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

1 ila 5 kürlük bir tedavide, 3 haftada bir 130 mg/m^2 Oksaliplatinin ve 1 ila 3 kürlük bir tedavide 2 haftada bir 85 mg/m^2 Oksaliplatinin 2 saatlik bir infüzyonunu takiben, bağlanmamış aktif ve inaktif tüm platin türlerinin bir karışımını temsil eden, platin ultrafiltratı için C_{maks}, EAA $_{0-48}$ ve EAA değerleri doz ile orantılı olarak artmıştır.

Hastaların karakteristik özellikleri

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/m^2 dozunda ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi < 30 ml/dak., n = 5) 65 mg/m^2 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 Vss 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 Vss 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 azalmıştır.

Platin PUF için renal klirens normal böbrek fonksiyonu olan hastalara kıyasla hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda %30, orta böbrek yetmezlikği olan hastalarda %65 ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda %84 azalmıştır.
Platin PUF için beta yarılanma ömrü, çoğunlukla şiddetli böbrek yetmezliği görülen grupta böbrek yetmezliği derecesi arttıkça yükselmiştir. 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 öncesi 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 ürünlerinkiyle uyumludur.

Kalp üzerindeki etkiler sadece köpeklerde gözlenmiştir ve öldürücü ventriküler fibrilasyon ile birlikte elektrofizyolojik anormallik içermektedir. Kardiyak toksisite, yanlızca köpeklerde görüldüğü için değil, köpeklerde öldürücü olana (150 mg/m^2) benzer dozlar insanlarda iyi tolere edildiği için köpeklere özgü kabul edilmektedir. Sıçan duyusal nöronları kullanılarak yapılan klinik öncesi çalışmalar, CURATİNOX'a bağlı, uyarıları merkeze ileten sinirlerle ilgili akut

semptomların voltaj-geçitli Na^+ kanallarıyla etkileşim sonucu ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

İnfüzyon çözeltisi:
%5 (50 mg/ml) dekstroz çözeltisi ile seyreltilmesi sonrasında, kimyasal ve fiziksel 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 ve 25°C'de 6 saatten fazla saklanmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
Dondurmayınız.
25ºC'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.
Seyreltilmiş konsantre çözeltinin saklama koşulları için bkz. "6.3 Raf ömrü".

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
Polipropilen başlıklı alüminyum kapakla kapatılmış ve kauçuk tıpalı renksiz cam flakon (tip I). Her kutuda 1 flakon bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Diğer potansiyel toksik bileşiklerle olduğu gibi, CURATİNOX solüsyonlarının hazırlanması ve uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır.

<u>Hazırlama talimatları</u>
Bu sitotoksik ilacın sağlık personeli tarafından hazırlanması, bu işlemi yapanın ve bulunduğu ortamın korunmasını garanti altına almak amacıyla her türlü tedbirin alınmasını gerektirir.
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak atılmalıdır.

Sitotoksik ilaçların enjektabl çözeltilerinin hazırlanması, kullanılan ilaçlar hakkında bilgi sahibi olan eğitilmiş uzman personel tarafından, hastane politikasına uygun olarak, tıbbi ürünün doğru olarak hazırlanmasını ve bulunulan ortamın ve özellikle de ilaçları hazırlayan personelin korunmasını garanti altına alacak koşullarda yürütülmelidir. Bu amaç için ayrılmış bir hazırlama yeri olması gerekir. Bu alanda sigara içmek, yemek ya da içmek yasaklanmalıdır.

Personele uygun hazırlama malzemesi, özellikle uzun kollu önlükler, koruyucu maskeler, kepler, koruyucu gözlükler, steril tek kullanımlık eldivenler, çalışma alanı için koruyucu örtüler, kaplar ve atık toplama torbaları sağlanmalıdır.

İfrazat ve kusmukla uğraşılırken dikkatli olunmalıdır.

Gebe kadınlar sitotoksik ilaçlarla uğraşmaktan kaçınmak konusunda uyarılmalıdırlar.

Herhangi bir kırık flakon için de aynı tedbirler uygulanmalı ve kontamine atık sayılmalıdır. Kontamine atıklar uygun biçimde etiketlenmiş sert kaplarda yakılmalıdır. Bkz. aşağıdaki "Atıklar" bölümü.

Eğer CURATİNOX konsantre solüsyonu ya da infüzyon çözeltisi cilde temas ederse, hemen suyla iyice yıkanmalıdır.

Eğer CURATİNOX konsantre solüsyonu ya da infüzyon çözeltisi mukoz membranlara temas ederse, hemen suyla iyice yıkanmalıdır.

Özel uygulama tedbirleri

• Alüminyum içeren enjeksiyon gereçleri KULLANILMAMALIDIR.

• Seyreltilmeden UYGULANMAMALIDIR.

• Seyreltmek için sadece %5'lik (50 mg/ml) dekstroz solüsyonu kullanılmalıdır. %0.9'luk sodyum klorür çözeltisiyle veya klorür içeren çözeltilerle SEYRELTİLMEMELİDİR.

• Herhangi diğer bir tıbbi ürünle aynı infüzyon torbasında KARIŞTIRILMAMALI ya da aynı infüzyon setinden eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır.

• Alkali tıbbi ürünler ya da çözeltilerle, özellikle 5-fluorourasil (5-FU), trometamolü yardımcı madde olarak içeren folinik asit (FA) ürünleri ve diğer etkin maddelerin trometamol tuzlarıyla KARIŞTIRILMAMALIDIR. Alkali tıbbi ürünler veya çözeltiler CURATİNOX'un 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^2 dozunda intravenöz infüzyon şeklindeki CURATİNOX, 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

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

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

CURATİNOX 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 CURATİNOX konsantrasyonuna ulaşmak üzere 250 ml ila 500 ml %5'lik (50 mg/ml) dekstroz çözeltisiyle seyreltilir. CURATİNOX'un fiziko-kimyasal stabilitesinin kanıtlandığı konsantrasyon aralığı 0.2 mg/ml ila 2.0 mg/ml'dir.

IV infüzyonla uygulanır.

% 5 dekstroz (glukoz) çözeltisinde seyreltildikten sonra 2ºC ila 8ºC'da 24 saat ve 25ºC'de 6 saat süreyle kimyasal ve fiziksel açıdan stabil olduğu gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan infüzyon preparatı hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde kullanım öncesi saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

Kullanımdan önce gözle incelenir. Sadece berrak ve partikül içermeyen çözeltiler kullanılmalıdır.
Bu tıbbi ürün tek kullanımlıktır. Kullanılmayan infüzyon çözeltisi atılmalıdır. (Bkz. aşağıdaki "Atıklar" bölümü). CURATİNOX infüzyon çözeltisinin PVC bazlı uygulama seti ile geçimliliği test edilmiştir.
Seyreltme için ASLA sodyum klorür çözeltisi veya klorür içeren çözeltiler kullanılmaz.

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

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş
Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak
42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134
Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2024/501

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.12.2024
Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ün YENİLENME TARİHİ