

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1- BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TOMUDEX 2 mg IV İnfüzyon için Liyofilize Toz İçeren Flakon

### 2- KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

TOMUDEX, her bir flakonda etkin madde olarak 2 mg raltitreksed içerir.

### 3- FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz.

### 4- KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

'TOMUDEX', 5-florourasil ve folinik asit içeren tedavilerin uygun olmadığı veya tolere edilemediği, ileri evre kolorektal kanserlerin palyatif tedavisinde endikedir.

Malign plevral mezotelyomalı hastaların tedavisinde sisplatin ya da karboplatin ile kullanımı endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

##### Erişkinlerde

##### *TOMUDEX*

'TOMUDEX' dozu, vücut yüzey alanına göre hesaplanır. Önerilen doz, 50-250 ml serum fizyolojik (%0.9 NaCl) veya %5 dekstroz (glikoz) solüsyonu içerisinde kısa süreli bir intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmak üzere 3 mg/m<sup>2</sup>'dir. İnfüzyonun 15 dakikada tamamlanması önerilir. Diğer ilaçlar, 'TOMUDEX' ile aynı infüzyon ortamında karıştırılmamalıdır. Toksikite görülmezse tedavi, her 3 haftada bir tekrarlanabilir.

Yüksek dozlara yaşamı tehdit eden ya da ölümlü sonuçlanan toksisite insidansında artış eşlik etmiş olduğundan, dozun 3 mg/m<sup>2</sup>'nin üzerine çıkarılması önerilmez.

Tedaviye başlamadan önce ve sonraki her tedavi öncesinde tam kan sayımı (lökosit formülü ve trombosit sayısı dahil) yapılmalı, karaciğer transaminazları, serum bilirübin ve kreatinin düzeyleri ölçülmelidir. Tedavi öncesinde milimetreküpteki total lökosit sayısının 4000/mm<sup>3</sup>'den, nötrofil sayısının 2000/mm<sup>3</sup>'den ve trombosit sayısının 100.000/mm<sup>3</sup>'den yüksek olması gerekir. Toksikiteyle karşılaşırsa, tedavi programında yer alan bir sonraki doz, toksik etki belirtileri ortadan kayboluncaya kadar ertelenmelidir. Özellikle de gastrointestinal toksisite (diyare veya mukozit) ve hematolojik toksisite (nötropeni veya trombositopeni) belirtilerinin, bir sonraki dozdan önce tamamen ortadan kaybolmuş olması gerekir. Toksikite belirtileri görülen hastalarda, hematolojik toksisite izlenmesi açısından haftada en az 1 defa tam kan sayımı yapılmalıdır.

Bir önceki dozda en ağır gastrointestinal ve hematolojik toksisite gözlemlenmiş olan bir hastada, bunların tamamen ortadan kaybolmuş olması koşuluyla, sonraki dozların şu şekilde azaltılması önerilir:

- % 25 doz redüksiyonu: WHO derece 3 hematolojik toksisite (nötropeni veya trombositopeni) veya WHO derece 2 gastrointestinal toksisite (diyare veya mukozit) görülenler

- % 50 doz redüksiyonu: WHO derece 4 hematolojik toksisite (nötropeni veya trombositopeni) veya WHO derece 3 gastrointestinal toksisite (diyare veya mukozit) görülenler

Kullanılan doz bir defa azaltıldığında, daha sonraki dozların da aynı şekilde uygulanması gerekir.

Herhangi bir WHO derece 4 gastrointestinal toksisite (diyare veya mukozit) veya WHO derece 4 hematolojik toksisite eşliğinde WHO derece 3 gastrointestinal toksisite gelişen hastalarda tedavi durdurulmalıdır. Bu şekilde toksisite gelişen hastalar hemen, standart destek önlemleri ve bu arada intravenöz hidrasyon ve kemik iliği desteği uygulanarak tedaviye alınmalıdır. Ayrıca klinik-öncesi veriler, folinik asit kullanılmasını da düşünmek gerektiği izlenimini vermektedir. Diğer antifolatlarla olan tecrübelerle bakıldığında folinik asit, semptomlar ortadan kalkıncaya kadar her 6 saatte bir intravenöz olarak 25 mg/m<sup>2</sup> dozunda kullanılabilir. Bu gibi hastalarda tekrar 'TOMUDEX' kullanılması önerilmez.

Doz azaltma şemasına uyulması kesinlikle şarttır; eğer doz gereken şekilde azaltılmaz ve tedavi gerektiğinde durdurulmazsa, yaşamı tehlikeye sokan ve ölümlü sonuçlanabilecek toksisite potansiyeli artar.

### *Sisplatin*

TOMUDEX ile birlikte kullanıldığında, sisplatin her TOMUDEX infüzyonundan sonra uygulanmalıdır. Önerilen sisplatin dozu, 1-2 saatlik intravenöz infüzyonla 80 mg/m<sup>2</sup> dir. Toksikite görülmesi durumunda, TOMUDEX'te olduğu gibi sonraki doz programı, toksik etkiler ortadan kalkıncaya kadar durdurulmalıdır. Sisplatin almadan önce ve aldıktan sonra hastalar uygun hidrasyon almalıdır ve anti emetic tedaviye gereksinim duyabilirler. Sisplatinin pozoloji ve uygulama yolu ile ilgili bu ve diğer öneriler için bu tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgisine başvurunuz.

### *Okzaliplatin*

TOMUDEX ile birlikte kullanıldığında, okzaliplatin herbir TOMUDEX infüzyonundan 45 dakika sonra uygulanmalıdır. Önerilen sisplatin dozu, 2 saatlik intravenöz infüzyonla 130 mg/m<sup>2</sup> dir. Toksikite görülmesi durumunda, TOMUDEX'te olduğu gibi sonraki doz programı, toksik etkiler ortadan kalkıncaya kadar durdurulmalıdır. Özellikle herhangi bir disastezi/parastezi veya kusmanın, takip eden tedavilerden önce tamamen çözülmesi gerekmektedir. Bir önceki dozda en kötü toksisite derecesi gözlemlenmiş olan bir hastada, bu durumun tamamen ortadan kaybolmuş olması koşuluyla, sonraki dozların şu şekilde azaltılması önerilir:

- % 25 doz redüksiyonu: WHO derece 3 diyare, yeterli düzeydeki antiemetik tedaviye rağmen tekrar eden WHO derece 3 kusma, WHO derece 3 veya 4 hematolojik toksisite, 7 günden uzun bir sürede sonlanan ve ağrı veya fonksiyonel bozuklukla ilişkili disastezi/parastezi (ve gerekirse 80 mg/m<sup>2</sup> lık bir doza kadar indirgeme) veya ağrı veya fonksiyonel ağrı olmaksızın bir sonraki sıklusa kadar devam eden disastezi/parastezi.
- % 50 doz redüksiyonu: Yeterli düzeydeki antiemetik tedaviye rağmen tekrar eden WHO derece 4 kusması olan hastalarda.

Kullanılan doz bir defa azaltıldığında, daha sonraki dozların da aynı şekilde uygulanması gerekir.

Okzaliptatin uygulaması sırasında veya uygulamayı takip eden saatler içinde akut laringofarengeal disestezi geliştiren hastalar için bir sonraki okzaliptatin infüzyonu 6 saatlik infüzyonlarla uygulanmalıdır.

Herhangi bir WHO derece 4 gastrointestinal toksisite (diyare veya mukozit) veya bir sonraki siklusa kadar devam eden ağrı veya fonksiyonel ağrıya bağlı disestezi/parastezi gelişmesi durumunda okzaliptatin tedavisi durdurulmalıdır. Okzaliptatinin pozoloji ve uygulama yolu ile ilgili bu ve diğer öneriler için bu tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgisine başvurunuz.

### **Uygulama şekli:**

Kısa süreli intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Serum kreatinin düzeyi ilk dozdan ya da daha sonraki dozlardan önce yüksek bulunan hastalarda kreatinin klirensi ölçülmeli ya da hesaplanmalıdır. Serum kreatinin değerleri normal olan ancak yaş, kilo kaybı gibi faktörlere bağlı olarak serum kreatinin değeri ile kreatinin klirens değeri uygun olmayan hastalarda da aynı işlem uygulanmalıdır. Bulunan değer 65 ml/dakika altında ise, aşağıdaki doz değişikliklerinin yapılması önerilir: Böbrek Bozukluğu Olan Hastalarda Önerilen Doz Değişikliği

| Kreatinin klirensi | Doz, %3 mg/m <sup>2</sup> olarak | Doz aralığı   |
|--------------------|----------------------------------|---------------|
| >65 ml/dakika      | Tam doz                          | 3 haftada bir |
| 55-65 ml/dakika    | %75                              | 4 haftada bir |
| 25-54 ml/dakika    | %50                              | 4 haftada bir |
| <25 ml/dakika      | Kullanılmaz                      | Uygulanmaz    |

Ağır böbrek bozukluğundaki kullanım için bkz. Kontrendikasyonlar.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Hafif-orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda dozaj ayarlanması önerilmez. Ancak ilacın bir bölümünün vücuttan dışkı yoluyla uzaklaştırılması nedeniyle (bkz. Farmakokinetik Özellikleri) ve bu hastalar genellikle, prognozun kötü olmasını temsil ettiğinden, hafif-orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastaların dikkatle tedavi edilmesi gerekir (Bkz. Uyarılar ve Önlemler). 'TOMUDEX' ağır karaciğer bozukluğu, klinik sarılık veya dekompanse karaciğer hastalığı vakalarında incelenmediğinden, ilacın bu hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

TOMUDEX'in çocuklarda kullanımına dair ilgili bir endikasyon bulunmamaktadır.

İlaç emniyetinin ve etkinliğinin bu yaş grubunda henüz belirlenmemiş olması nedeniyle 'TOMUDEX'in çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

### **Geriyatrik popüasyon:**

Dozaj ve uygulama, erişkinlerdeki gibidir. Ancak, diğer sitotoksiklerde olduğu gibi 'TOMUDEX' de yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Uyarılar ve Önlemler).

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

'TOMUDEX', gebe kadınlarda, tedavi sırasında gebe kalabilecek olanlarda veya bebeğini emziren annelerde kullanılmamalıdır. 'TOMUDEX' tedavisine başlanmadan önce gebelik olasılığının kaldırılması gerekir (Bkz. Gebelik).

'TOMUDEX', ciddi böbrek bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir.

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

'TOMUDEX'in yalnızca kanser kemoterapisinde ve kemoterapiye bağlı toksisitelerin tedavisi konusunda deneyim sahibi bir doktor tarafından veya böyle bir doktorun gözetiminde uygulanması önerilir. Ortaya çıkabilecek, olası toksik etki veya advers reaksiyonların (özellikle diyare) erkenden fark ve tedavi edilebilmesi için, 'TOMUDEX' tedavisi gören hastalar gereken şekilde gözetim altında bulundurulmalıdır (Dozaj ve uygulamaya bkz.). Bu tip diğer sitotoksik ilaçlarda olduğu gibi kemik iliği fonksiyonu baskı altında olan, genel durumu iyi olmayan veya önceden radyoterapi gördüğü bilinen hastalarda dikkatli olmak gerekir.

İlerlemiş hastalığı için daha önceden 5-FU'ya dayalı tedaviler uygulanması sonucu hastalığı ilerleyenler, aynı zamanda TOMUDEX'e de direnç gösterebilirler.

Yaşlı hastalar, 'TOMUDEX'in toksik etkilerine daha duyarlıdır. Advers reaksiyonların ve özellikle de gastrointestinal toksisite belirtilerinin (diyare veya mukozit) yeterince izlenebilmesini garanti almak için her türlü çaba harcanmalıdır.

'TOMUDEX'in bir bölümü vücuttan dışı yoluyla uzaklaştırıldığından (Bkz. Farmakokinetik özellikler) hafif-orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalar, dikkatle tedavi edilmelidir.

Ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda 'TOMUDEX' tedavisi önerilmez.

Eğer eşlerden herhangi birisi TOMUDEX kullanıyorsa tedavi esnasında ve tedavi bittikten sonra da en az 6 ay boyunca gebeliğin önlenmesi önerilir (Bkz. Gebelik ve Laktasyon).

Extravazasyon ile herhangi bir klinik deney yoktur. Bununla birlikte hayvanlarda perivasküler tolerans çalışmaları herhangi bir iritan reaksiyon oluştuğunu göstermez.

'TOMUDEX', sitotoksik bir ilaçtır ve bu gibi ilaçlar için belirlenen şekilde kullanılmalıdır (Bkz. 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler).

### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

Folinik asit, folik asit veya bunları içeren vitamin preparatları, etkisini bozabilmeleri nedeniyle, 'TOMUDEX' tedavisi öncesinde veya sırasında verilmemelidir.

Raltitrekseid ile okzaliplatin arasındaki önemli derecedeki farmakokinetik etkileşimlere dair klinik çalışmalarda kanıt bulunmamıştır.

Raltitrekseid böbreklerde değişmeden elimine olmaktadır. Bundan dolayı sisplatin gibi nefrotik ilaçların birlikte kullanılması, gecikmiş raltitrekseid klerensi ile sonuçlanmaktadır. Bu kombinasyon dikkatle kullanılmalıdır. Gerekirse kreatinin klerensi yakından takip edilmelidir.

'TOMUDEX'in %93'ü plazma proteinlerine bağlanır. Proteinlere aynı şekilde yüksek oranda bağlanan diğer ilaçlarla etkileşim olasılığının mevcut olmasına rağmen warfarin ile in vitro böyle bir etkileşim gözlemlenmemiştir. Verilere göre aktif tübüler sekresyon, raltitrekseid'in böbrekler yoluyla uzaklaştırılmasına katkıda bulunabilir. Bu durumda ilacın, aynı şekilde vücuttan atılan diğer ilaçlarla, örneğın (NSAİ) grubuyla etkileşime girmesi mümkündür. Ancak klinik ilaç emniyeti veri tabanının incelenmesi sırasında, NSAİ, warfarin ya da sık kullanılan başka ilaçlarla birlikte 'TOMUDEX' alan hastalarda klinik önemi olan herhangi bir etkileşim kanıtı görülmemiştir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Veri yoktur.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Veri yoktur.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi X'tir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

TOMUDEX'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerindeki zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

TOMUDEX hamile sıçanlarda embriyöletalite ve fetal anomalilere neden olmuştur.

##### **Gebelik dönemi**

Eşlerden biri 'TOMUDEX' kullanmaktaysa, gebelikten sakınmak gerekir. Aynı önlemin, tedavi bittikten sonra en az 6 ay daha alınması önerilmektedir.

'TOMUDEX', gebelik sırasında ya da tedavi sırasında gebe kalan kadınlarda kullanılmamalıdır. 'TOMUDEX' tedavisine başlanmadan önce, gebelik olasılığı kesinlikle uzaklaştırılmalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

'TOMUDEX', bebeğini emziren annelerde kullanılmamalıdır.

##### **Üreme yeteneđi/Fertilite**

Sıçanlarda fertilite çalışmaları TOMUDEX'in erkek sıçanlarda fertilite yetmezliğine sebep olabileceğini göstermiştir. Dozun kesilmesinden üç ay sonra fertilite normale dönmüştür.

#### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

'TOMUDEX' infüzyonunundan sonra kırıklık veya asteni görülebildiğinden araç veya makine kullanma yeteneği, bu semptomlar devam ettiği sürece olumsuz yönde etkilenecektir.

## 4.8 İstenmeyen etkiler

Diğer sitotoksik ilaçlar gibi 'TOMUDEX'in kullanımına da belirli advers reaksiyonlar eşlik edebilir. Bunlar daha çok, hematopoetik sistem, karaciğer enzimleri ve gastrointestinal kanaldaki reversibl etkilerdir.

Aşağıdaki etkiler,  $\geq$  %2 insidansında ortaya çıkan olası advers ilaç reaksiyonları olarak rapor edilmiştir. İnsidanslar kolorektal kanser klinik çalışmalarında, klinisyenlerin nedensel değerlendirmeye bakmaksızın rapor ettikleri bütün vakaları içermektedir.

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir.

Çok yaygın ( $\geq$  1/10); yaygın ( $\geq$  1/100 ila  $<$ 1/10); yaygın olmayan ( $\geq$  1/1.000 ila  $<$ 1/100); seyrek ( $\geq$ 1/10.000 ila  $<$ 1/1.000); çok seyrek ( $\geq$  1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı (%57), diyare (%36), kusma (%35), iştahsızlık (%26), ciddi gastrointestinal (WHO derece 3 ve 4) yan etkiler bulantı ve kusma (%12), diyare (%12).

Yaygın: Mukozit (%2).

Yaygın olmayan: Ağızda ülserasyon, dispepsi ve kabızlık, tat alma bozuklukları

Seyrek: Mukozit ve/veya trombositopeninin eşlik ettiği gastrointestinal kanama.

Diyare genellikle hafif veya orta şiddetlidir (WHO derece 1 ve 2) ve TOMUDEX uygulamasını takiben herhangi bir zamanda oluşabilir. Ciddi diyare özellikle lökopeni olmak üzere hematolojik supresyonla birlikte görülebilir. Daha sonraki tedavinin, toksisite derecesine göre durdurulması ya da dozun azaltılması gerekebilir (Bkz. Dozaj ve Uygulama). Bulantı ve kusma genellikle hafiftir (WHO derece 1 ve 2) ve çoğunlukla TOMUDEX uygulamasını takip eden ilk hafta içerisinde oluşur ve genellikle antiemetiklere cevap vermektedir.

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Lökopeni (%21), anemi (% 16).

Yaygın: Trombositopeni (%5).

Genellikle hafif ya da orta şiddette olan bu etkiler, tedaviden sonraki ilk veya ikinci hafta en şiddetli düzeye ulaşır ve üçüncü hafta düzelir. Ciddi (WHO derece 3 ve 4) lökopeni (özellikle nütropeni) ve trombositopeni WHO derece 4 oluşabilir. Ciddi lökopeni %5 oranında veya trombositopeni %1 oranında gelişmiştir (WHO derece 4). Bu yan etkiler gastrointestinal toksisite belirtileriyle birlikte olduğunda hastanın yaşamını tehlikeye sokabilir ya da fatal olabilir ( Dozaj ve Uygulama Bölümüne bkz.)

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok yaygın: ALT ve AST değerlerinde reversibl yükselmeler. Bu gibi değişiklikler, arka plandaki habis hastalığın ilerlemesi eşlik etmediği sürece genellikle semptom vermemiş ve kendiliğinden düzelmiştir.

Yaygın olmayan: Kilo kaybı, su kaybı, periferik ödem, hiperbilirubinemi ve alkalin fosfataz artışı.

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Artralji ve hipertoni (genellikle kas krampları).

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok yaygın: Deri döküntüsü (hastaların %13'ünde) ve buna bazen kaşıntı eşlik etmiştir.

Yaygın olmayan: Deskuamasyon, alopesi, terleme.

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Konjunktivit

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın: Her ikisi de genellikle hafif-orta şiddette ve reversibl karakterde olan ve TOMUDEX uygulamasını takiben ilk haftada görülen, asteni (%46 ) ve ateş (%20).

Yaygın: Şiddetli asteni ve kırıklıkla, gribe benzer sendrom. Karın ağrısı (%23), ağrı (%8), baş ağrısı (%7) ve enfeksiyon (%5) oranlarına bildirilmiştir.

Yaygın olmayan: Sellülit ve sepsis.

### **Malign plevral mezotelyomalı (sisplatin ile birlikte)**

Malin plevral mezoteliomlu hastaların TOMUDEX ve sisplatin ile tedavi edildiği bir klinik çalışmada en çok görülen yan etkiler; bulantı (%85), kusma (%79), yorgunluk (%68), anoreksi (%52) ve kabızlık (%51). Daha az yaygın olarak görülen yan etkiler; duyuşal nöropati (%34), öksürük (%26), kellik (%24), dispne (%22), non-kardiyak, non-plöritik göğüs ağrısı (%20), plöritik ağrı (%18), diyare (%18), baş ağrısı (%18), stomatit/farinjit (%17), kulak çınlaması (%17), nütropeni yokluğunda ateş (%15), ödem (%12), nütropenisiz enfeksiyon (%12), halsizlik/baş dönmesi (%11). %5-10'luk bir insidansla görülen yan etkiler; terleme, abdominal ağrı, artralji, gastrit, duyma kaybı, kaşıntı/döküntü ve kilo kaybı.

Bu yan etkilerin çoğu ılımlı ile orta şiddettedir (derece 1 veya 2) ve hastaların  $\geq$ %5'inde ortaya çıkan sadece derece 3 veya 4 yan etkileri; bulantı, kusma, yorgunluk ve dispnedir. Hastaların  $\geq$ %5'inde ortaya çıkan derece 3 ve 4 anormallikleri; nütropeni (%16) ve lökopenidir (%7).

### **Malign pevral mezotelyomalı (okzaliplatin ile birlikte)**

Malin plevral mezoteliomlu hastaların TOMUDEX ve okzaliplatin ile tedavi edildiği bir klinik çalışmada en çok görülen yan etkiler; asteni (%75), parastezi (%71), bulantı (%74), kilo kaybı (%64), ALT artışı (%63), kusma (%54), anoreksi (%53) ve anemi (%49). Daha az yaygın görülen yan etkiler ( $\geq 12.5$ ); distal parastezi (%42), nötropeni (%35), lökopeni (%33), diyare (%29), ateş (%28), kabızlık (%26), AST artışı (%25), trombositopeni (%24), eklem spazmı (%18), disastezi (%15) ve abdominal ağrı (%13).

Bu yan etkilerin çoğu ılımlı ile orta şiddettedir (derece 1 veya 2) ve hastaların  $\geq 5$ 'inde ortaya çıkan sadece derece 3 veya 4 yan etkileri; asteni, anoreksi, ALT artışı, bulantı, nötropeni, lökopeni ve diyare.

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

'TOMUDEX'in klinik olarak kanıtlanmış antidotu yoktur. Kazara veya dikkatsizlik sonucu doz aşımı gerçekleştiğinde klinik-öncesi veriler, folinik asit verilmesinin düşünülmesi gerektiği izlenimini vermektedir. Diğer antifolatlar konusundaki klinik tecrübeler göre folinik asit, her 6 saatte bir 25 mg/m<sup>2</sup> dozunda verilebilir. 'TOMUDEX' kullanılmasıyla folinik asit verilmesi arasında geçen zaman uzadıkça, bu ilacın toksisite karşısındaki etkisi ortadan kalkabilir.

Doz aşımında beklenen belirtiler, ilacın verilmesine bağlı olarak gelişebilen advers ilaç reaksiyonlarının abartılmışı olsa gerektir. Bu nedenle hastalar, gastrointestinal ve hematolojik toksisite belirtileri açısından dikkatle izlenmelidir. Semptomatik tedavi ve bu tip toksisitelere uygulanan destek önlemleri uygulanmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup; Folik Asit Analogu.

ATC kodu; L01BA03

Raltitreded, antimetabolitler ailesine mensup bir folat analogudur ve timidilat sentetaz (TS) enzimine karşı güçlü bir inhibitör etkiye sahiptir. 5-florourasil veya metotreksat gibi diğer antimetabolitlerle karşılaştırıldığında, doğrudan etkili ve spesifik bir TS inhibitörüdür. TS, deoksiribonükleik asit (DNA) sentezi için kesinlikle gerekli bir nükleotid olan timidin trifosfatın (TTP) de novo sentezinde anahtar rolünü üstlenen enzimdir. Bu enzimin inhibisyonu, DNA parçalanmasıyla ve hücre ölümüyle sonuçlanır. Raltitreded hücrelere, indirgenmiş bir folat taşıyıcısı (RFC) tarafından sokulur ve bunu takiben de, folipoliglutamata sentetaz enzimi (FPGS) tarafından, hücrelerde kalan ve daha da güçlü TS inhibitörleri olan poliglutamata formlarına dönüştürülür. Raltitrededin poliglutamasyonu, TS inhibitör gücünü artırır ve hücrelerdeki TS inhibisyon süresini uzatarak daha iyi bir antitümör etki elde edilmesini sağlayabilir. Poliglutamasyon ayrıca, ilacın normal dokularda kalmasına yol açtığından dolayı toksisitedeki artışa da etkisi olabilir.

Klinik çalışmalarda, her 3 haftada bir intravenöz olarak verilen 3 mg/m<sup>2</sup> 'TOMUDEX'in, ilerlemiş kolorektal kanser vakalarında, kabul edilebilir bir toksisite profili eşliğinde klinik antitümör aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.

İlerlemiş kolorektal kanser vakalarında 'TOMUDEX'in kullanıldığı dört büyük çalışma yapılmıştır. Bunların karşılaştırmalı olan 3'ünden 2'si, hastaların sağ kalması bakımından 'TOMUDEX' ile 5-florourasil + folinik asit kombinasyonu arasında, istatistik anlamı olan herhangi bir fark göstermemiş; üçüncü çalışmada ise kombinasyon lehine anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır.

Malign mezotelyomalı hastaların kemoterapi tedavisinde TOMUDEX ile birlikte bir platin bileşiği kullanılarak iki klinik çalışma yapılmıştır. Bir Faz III çalışmasında hayatta kalma süresi, %24'lük bir objektif cevapla, TOMUDEX ile sisplatinin birlikte kullanılması, tek başına sisplatin kullanılmasına oranla önemli derecede yüksektir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

3.0 mg/m<sup>2</sup> 'lik dozun intravenöz olarak verilmesinden sonraki konsantrasyon-zaman profili, trifazik olarak şekillenmiş ve infüzyon sonundaki maksimum konsantrasyonları, konsantrasyonun önce hızla azalması izlenmiş; bunu yavaş eliminasyon fazı takip etmiştir. Başlıca farmakokinetik veriler aşağıda özetlenmektedir:

İntravenöz infüzyonla 3.0 mg/m<sup>2</sup> raltitreksed verilen hastalardaki ortalama farmakokinetik parametrelerin özeti

| Cmax<br>(ng/ml) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng.h/ml) | CL<br>(ml/dk) | CL <sub>r</sub><br>(ml/dk) | V <sub>ss</sub><br>(litre) | t <sub>1/2 β</sub><br>(saat) | t <sub>1/2 gama</sub><br>(saat) |
|-----------------|---------------------------------|---------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| 656             | 1856                            | 51.6          | 25.1                       | 548                        | 1.79                         | 198                             |

Cmax = Maksimum plazma konsantrasyonu; AUC = plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin altındaki alan; CL = klirens; CL<sub>r</sub> = Renal klirens; V<sub>ss</sub> = Kararlı düzeydeki dağılım hacmi; t<sub>1/2 β</sub> = İkinci fazdaki yarı-ömür; t<sub>1/2 gama</sub> = Terminal yarı-ömür.

### Dağılım:

Raltitreksedin maksimum plazma konsantrasyonu lineer olarak artarak test edilen klinik doz aralığının üstüne çıkmıştır.

3 haftalık aralarla tekrarlanan kullanım sırasında raltitreksedin, böbrek fonksiyonu normal olan insanların plazmasında klinik önem taşıyacak şekilde birikmemiştir.

### Biyotransformasyon:

Hücre içindeki beklenen poliglutamasyonun dışında raltitreksed vücuttan daha çok (yaklaşık %40-%50) değişmemiş şekilde ve idrar ile atılmaktadır. Raltitreksed ayrıca dışkı yoluyla da uzaklaştırılır ve radyoaktif olarak işaretlenmiş dozun %15'i, 10 gün içerisinde dışkıda saptanır.

### Eliminasyon:

Karbon-14 ile işaretlenmiş raltitreksed kullanılan çalışmada radyoaktivitenin yarısı, çalışma sırasında vücuttan uzaklaştırılmamıştır ve bu durum, dozun bir bölümünün, olasılıkla da raltitreksed poliglutamaların, ölçüm süresinden (29. günden) sonra da vücutta kaldığı izlenimini vermektedir. 29. gün, eritrositlerde eser miktarda radyoaktivite saptanmıştır.

Raltitreksed farmakokinetiği, yaşa ve cinsiyete göre değişmez. Çocuklardaki farmakokinetik değerlendirilmemiştir. Hafif-orta şiddette karaciğer bozukluğu, plazma klirensinde %25'ten daha küçük bir azalmaya yol açmıştır.

Hafif-orta şiddetteki böbrek bozukluğu (kreatinin klirensi 25-65 ml/dakika), raltitreksed plazma klirensinde önemli (yaklaşık %50) azalmaya neden olmuştur.

## 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Hayvanlarda yapılan prevasküler tolerans çalışmalarında herhangi bir önemli irritasyon görülmemiştir.

### **Akut toksisite**

Fare ve sıçanlarda LD50 değerleri yaklaşık olarak sırasıyla 875-1249 mg/kg ve > 500 mg/kg'dır. Farelerde 750 mg/kg'ın üzerindeki seviyeler genel intoksikasyon ve ölümlü sonuçlanır.

### **Kronik toksisite**

Sıçanlarda yapılan ve biri 1 aylık devamlı, diğeri 6 aylık aralıklı çalışma şeklinde gerçekleştirilen 2 çalışmada toksisitenin tamamen ilacın sitotoksik etkileri ile ilgili olduğu görülmüştür. Gastrointestinal kanal, kemik iliği ve testisler başlıca hedef organlardır. Köpeklerle yapılan buna benzer bir çalışmada, klinikte kullanılan yakını kümülatif doz düzeyleri yalnızca proliferasyon özelliği taşıyan dokularda ilacın farmakolojik etkisiyle ilgili değişikliklere neden olmuştur. Bu nedenle köpeklerde de farelerdeki aynı organların hedef organlar olduğu görülmüştür.

### **Mutajen etki**

TOMUDEX Ames testinde veya supplementer testte (E.Coli ve Çin hamsteri over hücrelerinde yapılan) mutajen etki göstermemiştir. İnsan lenfositlerinde yapılan bir invitro testte TOMUDEX kromozom hasarı düzeylerinin yükselmesine neden olmuştur. Ortama Timidin ilavesinin bu etkiyi ortadan kaldırması, söz konusu etkinin ilacın anti-metabolik tabiatına bağlı olduğunu doğrulamaktadır. Sıçanlardaki bir invivo mikronükleus testi sitotoksik doz düzeylerindeki TOMUDEX'in kemik iliğinde kromozom hasarı yapabildiğini göstermiştir.

### **Üreme toksikoloji**

Sıçanlardaki fertilité çalışmaları TOMUDEX'in erkeklerde fertilité bozukluğuna neden olabildiğini göstermektedir. Fertilité ilacın kullanımı sona erdikten 3 ay sonra normale dönmüştür. TOMUDEX gebe sıçanlarda embriyo ölümüne ve fetus anomalilerine neden olmuştur.

### **Karsinojenisite**

TOMUDEX'in karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Mannitol Ph Eur, USP  
Dibazik sodyum fosfat heptahidrat USP  
Sodyum hidroksit Ph Eur, USNF

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçimsizlikleriyle ilgili şimdilik hiçbir bilgi mevcut olmadığından 'TOMUDEX', başka hiçbir ilaçla karıştırılmamalıdır.

### **6.3 Raf ömrü**

TOMUDEX'in raf ömrü 25°C'nin altında ışıktan korunarak saklandığında 36 aydır. Rekonstitüsyondan sonra TOMUDEX 25°C'de çevresel ışıktaki kimyasal olarak 24 saat stabildir. Saklama Koşulları için Kullanıma Hazırlama ve İmha Talimatları bölümüne bakınız.

#### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Açılmamış flakonlar 25°C'nin altında saklanır.  
Flakon dış karton ambalajında saklanmalıdır.  
Rekonstitüsyondan sonra flakon 2-8°C'de buzdolabında saklanır.

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

TOMUDEX, 5 ml'lik berrak, tip I cam flakonlardadır. Flakonların ağızları bromobütül lastik tapalar ile kapatılır. Lastik tapalar plastik kapaklı alüminyum kapaşon ile sabitleştirilir. Flakonlar tek olarak ürünü ışıktan saklayacak karton kutular içinde saklanır.

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

2 mg raltitredes içeren her flakonun rekonstitüsyonunda, 0.5 mg/ml'lik bir solüsyon elde etmek üzere 4 ml steril enjeksiyonluk su kullanılmalıdır.

Solüsyonun uygun dozu, 50-250 ml %0.9 sodyum klorür veya %5 dekstroz (glikoz) solüsyonuyla seyreltilir ve 15 dakikada tamamlanan, kısa süreli bir infüzyonla hastaya verilir. 'TOMUDEX'te ya da rekonstitüsyonunda/seyreltilmesi için kullanılan materyallerde hiçbir koruyucu veya bakteriyostatik madde yoktur. Bu nedenle 'TOMUDEX'in rekonstitüsyonu ve seyreltilmesi, aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir; 'TOMUDEX' solüsyonlarının mümkün olduğu kadar kısa zamanda kullanılması önerilir. Rekonstitüsyon işleminden sonra 'TOMUDEX', buzdolabında (2-8°C) 24 saate kadar saklanabilir.

%0.9 sodyum klorür veya %5 dekstrozla seyreltilen 'TOMUDEX' solüsyonu, bundan sonra mümkün olan en kısa zamanda kullanılmalıdır. Seyreltilmiş solüsyon, 'TOMUDEX' flakonun rekonstitüsyonunu izleyen 24 saat içerisinde tamamen kullanılmalı ya da atılmalıdır.

Rekonstitüsyondan sonraki ve seyreltilen solüsyonların ışıktan korunmasına gerek yoktur.

Kısmen kullanılmış flakonları veya seyreltilmiş solüsyonlar atılmalıdır.

Kullanılmamış ilaç veya rekonstitüsyonu yapılmış ürün, sitotoksikler için gerekli koşullara uyularak atılmalıdır.

'TOMUDEX'in rekonstitüsyonu, eğitimli personel tarafından ve sitotoksik ilaçların hazırlanması için ayrılmış bir alanda gerçekleştirilmelidir. Gebe kadınların 'TOMUDEX' gibi sitotoksik preparatlara dokunmaması gerekir.

Rekonstitüsyon normalde, örneğin laminar hava akımı olan, kısmen ayrılmış bir yerde yapılmalı ve çalışma yüzeyleri, bir kullanımlık, sırtı plastik olan absorban kağıtla örtülmelidir. Koruyucu giysilerin ve normal, bir kullanımlık ameliyat eldivenlerinin ve gözlüklerinin kullanılması gerekir. Deriyle temas halinde temas bölgesi, suyla iyice yıkanmalıdır. İlaç göze sıçarsa, temiz suyla yıkanmalı ve göz kapakları en az 10 dakika boyunca birbirinden ayrı tutulmalıdır. Doktora başvurulması önerilir.

Sıçramış olabilecek ilaç damlaları, standart prosedür uyarınca temizlenmelidir.

Atık maddeler, sitotoksik ilaçlar için uygun bir şekilde imha edilmelidir.

#### **7.RUHSAT SAHİBİ**

ORNA İlaç Tekstil Kimyevi Maddeler

Sanayii ve Dış Ticaret Ltd. Şti.

Fatih Sultan Mehmet Cad. Yayabeyi Sokak Arın İş Merkezi No: 9/4-5-6

Kavacık- İstanbul

#### **8.RUHSAT / İZİN NUMARASI**

26.08.2009- 128/99

**9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 26.08.2009

Ruhsat yenileme tarihi: 26.08.2014

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

09.11.2010