

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

- ▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NELARAMAX 250 mg/50 ml IV infüzyonluk çözelti
Steril-Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir ml çözelti 5 mg nelarabin içerir.
Her flakonda 50 ml çözelti içinde 250 mg nelarabin bulunur.

Yardımcı maddeler:

Her 50 ml'lik flakon 88,51mg sodyum içerir.
Yardımcı maddelerin tam listesi için, bakınız bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi
Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonları

NELARAMAX, hastalığı en az iki kemoterapi rejimiyle tedaviye yanıt vermeyen veya tekrarlayan T hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL) ve T hücreli lenfoblastik lenfoma (T-LBL) hastalarının tedavisi için endikedir.

Bu hastalıklarda az hasta popülasyonu bulunması nedeniyle, bu endikasyonları destekleyecek bilgiler sınırlı verilere dayanmaktadır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

NELARAMAX yalnızca sitotoksik ajanların kullanımında deneyimli bir doktorun gözetimi altında uygulanmalıdır.

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Trombositler dahil tam kan sayımı düzenli olarak izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Pozoloji:**Yetişkin ve ergenlerde (16 yaş ve üzeri)**

Yetişkinler ve 16 yaş ve üzeri ergenler için önerilen nelarabin dozu 1500 mg/m²'dir. 1.,3. ve 5.günde ve tekrarlanan her 21 günde iki saatten fazla olacak şekilde intravenöz olarak uygulanır.

Çocuklar ve ergenler (21 yaş ve altı)

Çocuklar ve ergenler (21 yaş ve altı) için önerilen nelarabin dozu, 650 mg / m²'dir. Birbirini takip eden 5 gün süre ile damar içine günde bir saatten fazla olacak şekilde uygulanır, her 21 günde bir tekrar edilir.

Klinik çalışmalarda, 650 mg/m² ve 1500 mg/m² doz olan her iki doz da yaş aralığı 16 ile 21 yaş hastalarda kullanılmıştır. Etkinlik ve güvenlik, her iki doz için de benzerdir. Reçeteyi yazan hekim, bu yaş aralığındaki hastaları tedavi ederken hangi dozun uygun olabileceğini karar vermelidir.

4 yaşın altındaki hastalar için sınırlı klinik farmakoloji verileri mevcuttur (bkz. Bölüm 5.2).

Uygulama yöntemi:

NELARAMAX, yalnızca intravenöz kullanım içindir ve uygulamadan önce seyreltilmemelidir. Uygun nelarabin dozu, polivinilklorür (PVC) veya etil vinil asetat (EVA) infüzyon torbalarına veya cam kaplara aktarılmalı ve yetişkin hastalarda iki saatlik infüzyon olarak ve pediatrik hastalarda bir saatlik infüzyon olarak intravenöz olarak uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek yetmezliği:**

Nelarabin, böbrek yetmezliği olan kişilerde çalışılmamıştır. Nelarabin ve 9-β-D-arabinofuranosylguanine (ara-G) kısmen böbreklerden atılır (bkz. Bölüm 5.2). Kreatinin Cl renal klirensi Cl_{Cr} 50 ml/dk'dan az olan hastalarda doz ayarlama önerisi için yeterli veri bulunmamaktadır. Böbrek yetmezliği olan hastalar nelarabin ile tedavi edildiklerinde toksisite açısından yakından izlenmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Nelarabin, karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Bu hastalar dikkatle tedavi edilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda nelarabin kullanımı ile ilgili yeterli sayıda veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üstü hastalarda yeterli sayıda veri bulunmamaktadır. (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Nelarabin veya ilacın formülasyonunda bulunan herhangi bir içeriğe karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde kullanılmamalıdır.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nelarabin kullanımıyla nörolojik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar arasında şiddetli uyku hali, zihin bulanıklığı ve koma dahil değişen zihinsel durumlar, nöbetler, ataksi ve status epileptikus dahil merkezi sinir sistemi etkileri ile uyuşma ve paresteziden motor güçsüzlüğe ve felce kadar değişen hipoestezi dahil olmak üzere periferik nöropati yer almaktadır. Ayrıca Guillain-Barré Sendromuna benzer şekilde demiyelinizasyon ve artan periferik nöropatiler ile ilişkili reaksiyonlar bildirilmiştir. (bkz. Bölüm 4.8).

Nörotoksisite, nelarabinin doz sınırlayıcı toksisitesidir. Bu reaksiyonlardan tam iyileşme her zaman nelarabinin kesilmesi ile gerçekleşmemiştir. Bu nedenle, nörolojik reaksiyonların yakından izlenmesi şiddetle tavsiye edilir ve yüksek nörolojik reaksiyonların ilk belirtisinde nelarabin kesilmelidir.

Daha önce veya aynı anda intratekal kemoterapi gören veya daha önce kraniospinal radyasyon tedavisi gören hastalar, potansiyel olarak nörolojik advers olaylar açısından yüksek risk altındadır (bkz. bölüm 4.2-doz modifikasyonu) ve bu nedenle eşzamanlı intratekal tedavi ve / veya kraniospinal radyasyon tedavisi tavsiye edilmez.

Canlı organizma aşısı kullanılarak yapılan bağışıklama, bağışıklığı zayıflamış konakçılarda enfeksiyona neden olma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, canlı organizma aşuları ile aşılama tavsiye edilmez.

Lökopeni, trombositopeni, anemi ve nötropeni (ateşli nötropeni dahil) nelarabin tedavisi ile ilişkilendirilmiştir. Trombositler dahil tam kan sayımı düzenli olarak izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Nelarabin alan hastalardan, tümör lizis sendromu riski olan hastalarda hiperüriseminin kontrol altına alınabilmesi için standart tıbbi uygulamaya göre intravenöz hidrasyon almaları önerilir. Hiperürisemi riski taşıyan hastalar için allopurinol kullanımı düşünülmelidir.

Özel popülasyonlar

Geriyatrik popülasyon:

Nelarabin ile ilgili klinik çalışmalar, 65 yaş ve üstü yeterli sayıda hasta sayısını içermemektedir. Keşif çalışmaları kapsamındaki analizlerde, artan nörolojik advers olay oranları ile artan yaş, özellikle 65 yaş ve üstü ilişkili görünmektedir.

Kanserojenite ve mutajenite

Nelarabin için kanserojenlik testi yapılmamıştır. Ancak nelarabin, memeli hücrelerinde genotoksik olduğu bilinmektedir (bkz. bölüm 5.3).

Sodyum içeriği:

Bu tıbbi ürün flakon (50 ml) başına 88,51 mg sodyum (ve 4,50 mg sodyum klorür) içerir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalarda dikkate alınmalıdır.

4.5.Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nelarabin ve ara-G, *in vitro* olarak majör hepatik sitokrom P450 (CYP) izoenzimleri CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 veya CYP3A4'ün aktivitelerini önemli ölçüde inhibe etmemiştir.

Pentostatin gibi adenozin deaminaz inhibitörleri ile kombinasyon halinde nelarabinin birlikte uygulanması tavsiye edilmemektedir. Eşzamanlı uygulama, nelarabinin etkinliğini azaltabilir ve / veya her iki aktif maddenin advers olay profilini değiştirebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hem cinsel olarak aktif erkekler hem de kadınlar, NELARAMAX ile tedavi sırasında etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır. Eşleri hamile olan veya hamile olabilecek erkeklerin, nelarabin tedavisi sırasında ve tedavinin kesilmesini izleyen en az üç ay boyunca prezervatif kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda nelarabin kullanımına ilişkin veri yoktur.

Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir, ancak hamilelik sırasında maruz kalınması muhtemelen fetüste anomalilere ve malformasyonlara neden olabilir.

Nelarabin, gerekli olmadıkça hamilelik sırasında kullanılmamalıdır. Nelarabin tedavisi sırasında bir hasta hamile kalırsa, fetüsün için olası riskleri konusunda bilgilendirilmelidir

Laktasyon dönemi

Nelarabin veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yenidoğan / bebek için bir risk göz ardı edilemez. NELARAMAX ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Nelarabinin insanlarda doğurganlık üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Bileşiğin farmakolojik etkisine bağlı olarak, doğurganlık üzerinde istenmeyen etkiler olabilir. Buna bağlı olarak uygun aile planlaması hastalarla görüşülmelidir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Nelarabin, araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde büyük etkiye sahiptir.

Nelarabin ile tedavi edilen hastalarda, tedavi sırasında ve tedaviden sonraki birkaç gün boyunca uyku hali görülebileceğinden hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8.İstenmeyen etkiler

Nelarabin merkezi klinik çalışması tavsiye edilen dozlarda yetişkinlerde (1500 mg/m²) ve çocuklarda (650 mg/m²), sırasıyla 103 yetişkin ve 84 çocuk hastaya ait verilere dayanmaktadır. En sık meydana gelen yan etkiler yorgunluk; gastrointestinal bozukluklar; hematolojik bozukluklar; solunum bozuklukları; sinir sistemi bozuklukları (uyku hali, periferik nörolojik bozukluklar [duyusal ve motor], baş dönmesi, hipoestezi, parestezi, baş ağrısı); ve yüksek ateştir. Nörotoksisite, nelarabin tedavisi ile ilişkili doz sınırlayıcı toksisitedir (bkz. Bölüm 4.4).

Tüm ilaçlarda olduğu gibi, NELARAMAX'ın içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

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 ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Advers Reaksiyonlar	Yetişkinler (1500 mg/m²) N=103	Çocuklar (650 mg/m²) N=84
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		
Enfeksiyon (bunlarla sınırlı olmamak üzere; sepsis, bakteremi, pnömoni, mantar enfeksiyonu dahil)	Çok yaygın: 40 (%39)	Çok yaygın: 13 (%15)
İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)		
Tümör lizis sendromu (acil durumda kullanılan ve merkezi olmayan çalışmalardan elde edilen verilere bakın)	Yaygın: 1 (%1)	Yok
Kan ve lenf sistem hastalıkları		
Febril nötropeni	Çok yaygın: 12 (%12)	Yaygın: 1 (%1)
Nötropeni	Çok yaygın: 83 (%81)	Çok yaygın: 79 (%94)
Lökopeni	Yaygın: 3 (%3)	Çok yaygın: 32 (%38)
Trombositopeni	Çok yaygın: 89 (%86)	Çok yaygın: 74 (%88)
Anemi	Çok yaygın: 102 (%99)	Çok yaygın: 80 (%95)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		
Hipoglisemi	Yok	Yaygın: 5 (%6)
Hipokalsemi	Yaygın: 3 (%3)	Yaygın: 7 (%8)
Hipomagnezemi	Yaygın: 4 (%4)	Yaygın: 5 (%6)
Hipokalemi	Yaygın: 4 (%4)	Çok yaygın: 9 (%11)
Anoreksi	Yaygın: 9 (%9)	Yok
Psikiyatrik hastalıkları		
Kafa karışıklığı durumu	Yaygın: 8 (% 8)	Yaygın: 2 (% 2)
Sinir sistemi hastalıkları		
Nöbetler (konvülsiyonlar, grand mal konvülsiyonlar, status epileptikus dahil)	Yaygın: 1 (% 1)	Yaygın: 5 (% 6)
Amnezi	Yaygın: 3 (%3)	Yok
Uyuklama	Çok yaygın: 24 (%23)	Yaygın: 6 (%7)
Periferik nörolojik bozukluklar (duyusal ve motor)	Çok yaygın: 22 (%21)	Çok yaygın: 10 (%12)
Hipoestezi	Çok yaygın: 18 (%17)	Yaygın: 5 (%6)
Parestezi	Çok yaygın: 15 (%15)	Yaygın: 3 (%4)
Ataksi	Yaygın: 9 (%9)	Yaygın: 2 (%2)

Denge bozukluğu	Yaygın: 2 (%2)	Yok
Titreme	Yaygın: 5 (%5)	Yaygın: 3 (%4)
Baş dönmesi	Çok yaygın: 22 (%21)	Yok
Baş ağrısı	Çok yaygın: 15 (%15)	Çok yaygın: 14 (%17)
Disguzi	Yaygın: 3 (%3)	Yok
Göz hastalıkları		
Bulanık görme	Yaygın: 4 (%4)	Yok
Vasküler hastalıkları		
Hipotansiyon	Yaygın: 8 (%8)	Yok
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		
Plevral efüzyon	Yaygın: 10 (%10)	Yok
Solunum güçlüğü	Yaygın: 5 (%5)	Yok
Dispne	Çok yaygın: 21 (%20)	Yok
Öksürük	Çok yaygın: 26 (%25)	Yok
Gastrointestinal hastalıkları		
İshal	Çok yaygın: 23 (%22)	Yaygın: 2 (%2)
Stomatit	Yaygın: 8 (%8)	Yaygın: 1 (%1)
Kusma	Çok yaygın: 23 (%22)	Yaygın: 8 (%10)
Karın ağrısı	Yaygın: 9 (%9)	Yok
Kabızlık	Çok yaygın: 22 (%21)	Yaygın: 1 (%1)
Mide bulantısı	Çok yaygın: 42 (%41)	Yaygın: 2 (%2)
Hepatobilyer hastalıkları		
Hiperbilirübinemi	Yaygın: 3 (%3)	Yaygın: 8 (%10)
Transaminazlarda artış	Yok	Çok yaygın: 10 (%12)
Aspartat aminotransferaz artışı	Yaygın: 6 (%6)	Yok
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		
Kas Güçsüzlüğü	Yaygın: 8 (%8)	Yok
Miyalji	Çok yaygın: 13 (%13)	Yok
Artralji	Yaygın: 9 (%9)	Yaygın: 1 (%1)
Sırt ağrısı	Yaygın: 8 (%8)	Yok
Kol ve bacaklarda ağrı	Yaygın: 7 (%7)	Yaygın: 2 (%2)
Rabdomiyoliz, kan kreatin fosfokinaz artışı (bkz. "Pazarlama sonrası veriler")	Nadir: Yok	Nadir: Yok
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		
Kan kreatinin artışı	Yaygın: 2 (%2)	Yaygın: 5 (%6)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		
Ödem	Çok yaygın: 11 (%11)	Yok

Anormal yürüyüş	Yaygın: 6 (%6)	Yok
Periferik ödem	Çok yaygın: 15 (%15)	Yok
Yüksek ateş	Çok yaygın: 24 (%23)	Yaygın: 2 (%2)
Ağrı	Çok yaygın: 11 (%11)	Yok
Yorgunluk	Çok yaygın: 51 (%50)	Yaygın: 1 (%1)
Asteni	Çok yaygın: 18 (%17)	Yaygın: 5 (%6)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yetişkin popülasyonda biyopsi ile doğrulanmış progresif multifokal lökoensefalopati ile ilgili tek bir ek rapor bulunmaktadır.

Nelarabin tedavisi alan hastalarda bazen ölümcül fırsatçı enfeksiyonlara dair raporlar alınmıştır.

Sinir sistemi bozuklukları

Guillain-Barré sendromuna benzer görünümde demiyelinizasyon ve yükselen periferik nöropatiler ile ilişkili olaylar bildirilmiştir.

İki pediyatrik hastada ölümcül nörolojik olay meydana gelmiştir.

ABD Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) çalışmaları / acil durumda kullanım programı ve faz I çalışmalarından elde edilen veriler

Merkezi klinik çalışmalarda görülen advers reaksiyonlara ek olarak, ABD Ulusal Kanser Enstitüsü çalışmaları/acil durumda kullanım programı (694 hasta) ve Faz I (181 hasta) olmak üzere nelarabin çalışmalarından 875 hastadan veri elde edilmiştir. Bu verilere dayanarak aşağıdaki ek yan etkiler görülmüştür:

- İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kistler ve polipler dahil); tümör lizis sendromu (7 vakada görülmüştür (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4))

Pazarlama sonrası veriler

Nelarabinin onay sonrası kullanımı sırasında rabdomiyoliz ve kan kreatin fosfokinazında artış tespit edilmiştir. Bu, aniden gelişen vakalara ait raporlar, devam eden çalışmalardan kaynaklanan ciddi advers olayları içerir.

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

Doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

Nelarabin için klinik araştırmalarda günlük doz 75 mg/kg (yaklaşık 2250 mg/m²) kadar uygulanmıştır.

Pediyatrik bir hastaya 5 gün boyunca günlük, 60 mg/kg doza kadar (yaklaşık olarak 2400 mg/m²), 5 yetişkin hasta için 5 gün, günlük 2900 mg/m² ye kadar, 1, 3 ve 5. günde 2 yetişkin daha dahil edilerek uygulanmıştır.

Nelarabin doz aşımının şiddetli nörotoksisite (muhtemelen felç, koma dahil), miyelosupresyon ve potansiyel olarak ölüme neden olması muhtemeldir. 2200 mg/m² dozda 2 gün 1, 3 ve 5, her 21 gün ara ile verilen 2 hastada 3. sınıf artan duyuşsal nöropati gelişmiştir. İki hastanın MRG incelemeleri servikal omurgada bir demiyelinizasyon sürecini kanıtlayan bulgular göstermiştir.

Nelarabin doz aşımı için bilinen bir antidot yoktur. İyi klinik uygulamaları ile uyumlu destekleyici bakım sağlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, antimetabolitler, pürin analogları
ATC kodu: L01BB07

Etki mekanizması

Nelarabin, deoksiguanozin analogu ara-G'nin bir ön ilacıdır. Nelarabin, adenosin deaminaz (ADA) ara-G'ye ve daha sonra deoksiguanozin ile hücre içi olarak fosforilekinaz ve deoksisitidin kinazı 5'-monofosfat metabolitine dönüştürür. Monofosfat metaboliti daha sonra aktif 5'-trifosfat formu olan ara-GTP'ye dönüştürülür. Lösemik blastlarda ara-GTP birikimi, ara-GTP'nin deoksiribonükleik aside (DNA) tercihli katılımına izin vererek, DNA sentezinin inhibisyonuna yol açar. Bu da hücre ölümüyle sonuçlanır. Diğer mekanizmalar nelarabinin sitotoksik etkilerine katkıda bulunabilir. *In vitro*, T hücreleri, nelarabinin sitotoksik etkilerine B hücrelerinden daha duyarlıdır.

Klinik Çalışmalar

Nükseden veya tedavisi zor T-ALL ve T-LBL'de yetişkinlerde klinik çalışma

Kanser ve Lösemi Grup B ve Güneybatı Onkoloji Grubu tarafından yürütölen açık etiketli bir çalışmada, nelarabinin güvenliliği ve etkinliliği T hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL) veya lenfoblastik lenfoma (T-LBL) olan 39 yetişkinde değerlendirilmiştir. En az iki başlangıç dozunda, yaşları 16 ile 65 arasında değişen (ortalama 34) yetişkinin 39 yetişkinin 28'inde tekrar etmiştir. 1500 mg/m²/gün dozunda Nelarabin, 21 günlük bir döngünün 1, 3 ve 5. günlerinde iki saat boyunca intravenöz olarak uygulanmıştır. Nelarabin ile tedavi edilen

28 hastadan 5'i (%18) [%95 CI: % 6-% 37] tam bir yanıt elde etmiştir (kemik iliği blast sayıları \leq % 5, başka hastalık kanıtı bulunmamaktadır ve periferik kan sayımlarında tam iyileşme gözlenmiştir). Toplam 6 hastada (%21) [% 95 CI:% 8 -% 41] hematolojik iyileşme olmaksızın yanıt elde edilmiştir. Uygulamaya her iki cevap sınıflandırmasında da tam yanıt süresi 2,9 ila 11,7 hafta arasında değişmiştir. Yanıt süresi (her iki cevap sınıflandırmasında (n=5) aralık 15 ile 195+ hafta arasında değişmiştir. Ortalama toplam sağkalım 20,6 haftadır [%95 CI: 10,4-36,4]. Bir yılda sağkalım %29 [%95 CI: %12-%45].

Nükseden veya tedavisi zor T-ALL ve T-LBL'de pediyatrik klinik çalışma

Çocuk Onkoloji Grubu tarafından yürütülen açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada, nelarabin 149'unda tekrarlayan veya tedavisi zor T hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL) veya T hücreli lenfoblastik lenfoma (T-LBL) olan \leq 21 yaşındaki 151 fazla intravenöz olarak uygulanmıştır.

84 hastadan 39'u önceden iki veya daha fazla başlangıç dozu almış ve önceden bir başlangıç dozu almış olan 31 hasta, her 21 günde bir 5 ardışık gün boyunca günde 1 saatin üzerinde intravenöz olarak uygulanan 650 mg/m²/gün nelarabin ile tedavi edilmiştir.

Önceden iki veya daha fazla başlangıç dozu almış 39 hastadan 5'i (% 13) [% 95 CI: % 4 - % 27] tam bir yanıt elde edilmiştir (kemik iliği blast sayımları \leq % 5, başka hastalık kanıtı yok ve periferik kan sayımlarında tam iyileşme) ve 9 hastada da (% 23) [% 95 CI: % 11-% 39] tam hematolojik iyileşme olmadan tedaviye karşı yanıt elde edilmiştir. Her iki sınıflandırmada da tedaviye yanıt süresi 4,7 ile 36,4 hafta arasında değişmiştir ve medyan sağkalım süresi 13,1 haftadır [% 95 CI:8.7-17,4] ve bir yılda sağkalım % 14 [% 95 CI: %3 - % 26] dür.

Önceki bir başlangıç dozu ile tedavi edilen 31 hastanın 13'ünde (%42) tedaviye karşı tam yanıt alınmıştır. Bu 31 hastadan dokuzu önceki başlangıç dozuna yanıt vermemiştir (tedaviye dirençli hastalar). Dokuz tedaviye dirençli hastanın da dördünden (%44) yanıt alınmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Nelarabin, deoksiguanozin analogu ara-G'nin bir ön ilacıdır. Nelarabin, adenosin deaminaz (ADA) ara-G'ye ve daha sonra deoksiguanozin ile hücre içinde fosforile kinaz ve deoksisitidin kinazı 5'-monofosfat metabolitine dönüştürür. Monofosfat metaboliti daha sonra ara-GTP'den aktif 5'-trifosfata dönüştürülür. Lösemik blastlarda ara-GTP birikimi, ara-GTP'nin deoksiribonükleik aside (DNA) tercihli katılımına izin vererek DNA sentezinin inhibisyonuna yol açar. Bu, hücre ölümüyle sonuçlanır. Diğer mekanizmalar nelarabinin sitotoksik etkilerine katkıda bulunabilir. *In vitro*, T hücreleri, nelarabinin sitotoksik etkilerine B hücrelerinden daha duyarlıdır.

Dört Faz I çalışmasından elde edilen verileri kullanan bir çapraz çalışma analizinde, nelarabin ve ara-G'nin farmakokinetiği, 18 yaşın altındaki hastalarda ve tedaviye dirençli lösemi veya lenfomalı yetişkin hastalarda karakterize edilmiştir.

Emilim:

Plazma ara-G C_{maks} değerleri genellikle nelarabin infüzyonunun sonunda meydana gelir ve genellikle nelarabin C_{maks} değerlerinden daha yüksektir. Bu da nelarabinin ara-G'ye yayılmasını ve hızlı dönüşümünü gösterir.

Yetişkin hastalarda iki saat boyunca 1500 mg/m^2 nelarabin infüzyonundan sonra nelarabin plazma C_{maks} ve AUC_{inf} değerleri sırasıyla $13,9 \text{ uM}$ (%81) ve $13,5 \text{ mcM.sa}$ (%56) dir. Ortalama plazma ara-G C_{maks} ve AUC_{inf} değerleri sırasıyla 115 mcM (%16) ve 571 mcM.sa (%30) dir. Ara-GTP için hücre içi C_{maks} , 1. günde 3 ila 25 saat içinde gözlenmiştir. Ortalama (%CV) hücre içi ara-GTP C_{maks} ve AUC değerleri bu dozda $95,6 \text{ mcM}$ (%139) ve 2214 mcM.sa (%263) dür.

6 pediyatrik hastada bir saat boyunca 400 veya 650 mg/m^2 nelarabin infüzyonundan sonra, 650 mg/m^2 doza ayarlanmış nelarabin ortalama (% CV) plazma C_{maks} ve AUC_{inf} değerleri sırasıyla 45 mcM (%40) ve 38 mcM.sa (% 39) dir. Ortalama plazma ara-G C_{maks} ve AUC_{inf} değerleri sırasıyla $60,1 \text{ mcM}$ (%17) ve 212 mcM.sa (%18) dir.

Dağılım:

Nelarabin ve ara-G, 104 ila 2900 mg/m^2 nelarabin dozlarında vücuda tamamen dağıldığı Faz I farmakokinetik verileriyle belirlenmiştir. Özellikle, nelarabin için ortalama (% CV) V_{ss} değerleri yetişkin ve pediyatrik hastalarda sırasıyla 115 L/m^2 (%159) ve $89,4 \text{ L/m}^2$ (%278) dir. Ara-G için ortalama V_{ss} / F değerleri yetişkin ve pediyatrik hastalarda sırasıyla $44,8 \text{ L/m}^2$ (%32) ve $32,1 \text{ L/m}^2$ (%25) dir.

Nelarabin ve ara-G, *in vitro* olarak insan plazma proteinlerine (%25'ten az) önemli ölçüde bağlanmaz ve bağlanma, 600 mcM 'ye kadar nelarabin veya ara-G konsantrasyonlarından bağımsızdır.

Günlük veya 1, 3, 5. gün uygulama programında nelarabin uygulamasından sonra plazmada nelarabin veya ara-G birikimi gözlenmemiştir.

Lösemik blastlardaki hücre içi ara-GTP konsantrasyonları, nelarabin uygulamasından uzun bir süre sonra ölçülebilmştir.

Tekrarlanan nelarabin uygulaması ile hücre içi ara-GTP birikmiştir. 1, 3 ve 5. gün uygulama programında, 3. gündeki C_{maks} ve $AUC_{(0-t)}$ değerleri, 1. gündeki C_{maks} ve $AUC_{(0-t)}$ dir.

Biyotransformasyon:

Nelarabin için ana metabolizma yolu, guanin oluşturmak için hidrolize giren ara-G'yi oluşturmak için adenosin deaminaz tarafından O-demetilasyondur. Ek olarak, bir miktar nelarabin, guanin oluşturmak için O-demetile olan metilguanini oluşturmak için hidrolize edilir. Guanin, ürik asit elde etmek için daha fazla oksitlenen ksantin oluşturmak için N-deamine edilir.

Eliminasyon:

Nelarabin ve ara-G, sırasıyla yaklaşık 30 dakika ve 3 saatlik yarı ömürle plazmadan hızla elimine edilir. Bu bulgular, 1500 mg/m² (yetişkinler) veya 650 mg/m² (pediatri) dozu verilmiş tedaviye dirençli lösemili veya lenfomalı hastalarda tespit edilmiştir.

104 ila 2900 mg/m² nelarabin dozlarında birleştirilmiş Faz 1 farmakokinetik verileri, nelarabin için 1. günde ortalama (% CV) klirens (Cl) değerlerinin yetişkin ve pediatrik hastalarda sırasıyla 138 L/sa/m² (%104) ve 125 L/sa/m² (%214) (n = 65 yetişkin, n = 21 pediatrik hasta) olduğunu göstermektedir. 1. günde görünen ara-G (Cl/F) klirensi iki grup arasında [yetişkin hastalarda 9,5 l/sa/m² (%35) ve pediatrik hastalarda 10,8 L/sa/m² (%36)] karşılaştırılabilir.

Nelarabin ve ara-G böbreklerden kısmen atılır. 28 yetişkin hastada, 1. günde nelarabin infüzyonundan 24 saat sonra, nelarabin ve ara-G'nin ortalama üriner atılımı sırasıyla uygulanan dozun %5,3 ve %23,2'sidir. 21 erişkin hastada renal klirens, nelarabin için ortalama 9 L/sa/m² (%151) ve ara-G için ortalama 2,6 L/sa/m² (%83) dir.

Hücre içi ara-GTP'nin süresi uzadığından, eliminasyon yarı ömrü tam olarak tahmin edilememiştir.

Pediatrik popülasyon

4 yaşın altındaki hastalar için sınırlı klinik farmakoloji verileri mevcuttur.

104 ila 2.900 mg/m² nelarabin dozları için birleştirilmiş Faz 1 farmakokinetik verileri, nelarabin ve ara-G için klirens (Cl) ve V_{ss} değerlerinin iki grup arasında karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir.

Pediatrik popülasyonda nelarabin ve ara-G farmakokinetiği ile ilgili daha fazla veri diğer alt bölümlerde verilmiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Özel popülasyonlardaki farmakokinetik özellikler

Cinsiyetin nelarabin veya ara-G plazma farmakokinetiği üzerinde etkisi yoktur. Aynı doz seviyesindeki hücre içi ara-GTP C_{maks} ve $AUC_{(0-t)}$ değerleri yetişkin kadınlarda yetişkin erkek hastalara göre ortalama 2–3 kat daha yüksektir.

İrkin nelarabin ve ara-G farmakokinetiği üzerindeki etkisi özel olarak çalışılmamıştır. Bir farmakokinetik / farmakodinamik çapraz çalışma analizinde, ırkın nelarabin, ara-G veya hücre içi ara-GTP farmakokinetiği üzerinde görünür bir etkisi bulunmamıştır.

Geriatric popülasyon

Yaşın nelarabin veya ara-G'nin farmakokinetiği üzerinde etkisi yoktur. Yaşlılarda daha sık görülen böbrek fonksiyonunda azalma, ara-G klirensini azaltabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği

Nelarabin ve ara-G'nin farmakokinetiği, böbrek yetmezliği veya hemodiyaliz hastalarında özel olarak çalışılmamıştır. Nelarabin böbrek tarafından az miktarda atılır (uygulanan dozun %5-10'u).

Klinik çalışmalarda yetişkinler ve çocuklar böbrek yetmezliğine göre Cl_{cr} 80 ml/dk'dan ($n=56$) daha yüksek, hafif Cl_{cr} ile 50 ila 80 ml/dk ($n=12$) ve Cl_{cr} ile 50 ml /dk'dan az ($n=2$) olarak üç gruba ayrılmıştır. Ara-G'nin ortalama görünür klirensi (Cl/F), hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda, normal böbrek fonksiyonu olan hastalara göre yaklaşık %7 daha düşüktür (bkz. Bölüm 4.2). Cl_{cr} 'si 50 ml / dk'dan az olan hastalar için doz tavsiyesi için veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik çalışmalarda gözlenmeyen, ancak klinik maruziyet seviyelerine benzer maruziyet seviyelerinde ve klinik kullanımla olası ilişkili olan hayvanlarda görülen advers reaksiyonlar aşağıdaki gibidir:

İnsan terapötik maruziyetinin altındaki maruziyetlerde 23 gün boyunca günlük nelarabin tedavisinden sonra maymunlarda nelarabinin neden olduğu merkezi sinir sistemindeki histopatolojik değişiklikler (beyaz madde vakuolazasyonu ve serebrum, serebellum ve omurilikte dejeneratif değişiklikler) görülmüştür. Nelarabin, monositlere ve makrofajlara karşı *in vitro* sitotoksite göstermiştir.

Karsinojenite

Nelarabin için karsinojenite testi yapılmamıştır.

Mutajenisite

Nelarabin, metabolik aktivasyon içeren ve içermeyen L5178Y/TK fare lenfoma hücrelerine mutajeniktir.

Üreme toksisitesi

Kontrollerle karşılaştırıldığında nelarabin, organogenez periyodu sırasında mg/m² bazında yetişkin insan dozunun yaklaşık %24'ü verildiğinde tavşanlarda fetal malformasyonlar, anomaliler ve varyasyon vakalarında artışa neden olmuştur.

Yetişkin insan dozunun yaklaşık olarak 2 katı bir doz verilen tavşanlarda yarık damak görülmüştür, yetişkin insan dozunun yaklaşık %79'u doz verilen tavşanlarda her dozda safra kesesi oluşmamış, ek akciğer lobları, kaynaşmış veya ekstra göğüs kemiği ve geç kemikleşme görülmüştür. Maternal vücut ağırlığı artışı ve fetal vücut ağırlıkları tavşanlara yetişkin insan dozunun yaklaşık 2 katı doz verilmiştir.

Safra kesesi yokken verilen insan dozunda, ek akciğer lobları, kaynaşmış veya ekstra göğüs kemiği ve geç kemikleşme görülmüştür. Yetişkin insan dozunun yaklaşık 2 katı bir doz verilen tavşanlarda annenin vücut ağırlığı artışı ve fetüsün vücut ağırlığı azalmıştır.

FertiliteNelarabinin fertilite üzerindeki etkilerini değerlendirmek için hayvanlarda hiçbir çalışma yapılmamıştır.

Bununla birlikte, mg/m² bazında 30 ardışık gün boyunca yetişkin insan dozunun yaklaşık %32'sine kadar olan dozlarda intravenöz olarak nelarabin verilen maymunların testis veya yumurtalıklarında istenmeyen etkiler görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Hidroklorik asit
Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay
Flakon açıldıktan sonra, 30°C`ye kadar 8 saat dayanıklıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Tıbbi ürünün ilk açılmasından sonraki saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.
NELARAMAX'ı, 25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bromobutil kauçuk tıpa, kırmızı alüminyum flip offlu kapak ve Tip I renksiz cam flakon içerisinde 50 ml çözelti; 1 veya 6 flakon içeren karton kutu da ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Personel tıbbi ürünün nasıl kullanılacağı ve nakledileceği konusunda eğitilmelidir.

- Hamile personel bu tıbbi ürünle çalışmaktan uzak tutulmalıdır.
- Kullanım / nakil sırasında bu tıbbi ürünü kullanan personel, maske, gözlük ve eldiven dahil koruyucu giysiler giymelidir.
- Eldivenler de dahil olmak üzere tüm uygulama veya temizleme öğeleri, yüksek sıcaklıkta yakılmak üzere yüksek riskli atık poşetlerine yerleştirilmelidir. İnfüzyon için nelerabin solüsyonunun hazırlanmasından kaynaklanan herhangi bir sıvı atık, bol miktarlarda su ile yıkanmalıdır.
- Deri veya gözlerle temas halinde derhal bol miktarda su ile temas eden bölge yıkanmalıdır.

6.7 RUHSAT SAHİBİ

TOBIO® NOVELFARMA İlaç San ve Tic. A.Ş.
Ümraniye/İSTANBUL

6.8 RUHSAT NUMARASI

2022/320

6.9 İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.06.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

6.10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ