

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PEMETU® 500 mg IV İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamada Kullanılacak Konsantre İçin Toz
Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir liyofilize toz içeren flakon 500 mg pemetreksete eşdeğer 604,2 mg Pemetrekset disodyum hemipentahidrat içerir. Sulandırıldıktan sonra her bir 1 ml'lik çözelti 25 mg pemetrekset (30,21 mg pemetrekset disodyum hemipentahidrat) içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit y.m

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamada Kullanılacak Konsantre İçin Toz
Beyaz açık sarı ya da yeşilimsi liyofilize toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Malign plevral mezotelyoma

PEMETU, daha önce kemoterapi almamış, rezeke edilemeyen malign plevral mezotelyoması olan hastaların tedavisinde platin ile kombine olarak endikedir.

Non-skumöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)

PEMETU, lokal ileri hastalık ya da metastatik evredeki küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların, sadece non-skumöz histolojik alt gruplarında olanlarında sisplatinle kombine olarak başlangıç tedavisinde endikedir (Bkz. bölüm 5.1).

PEMETU, birinci seri platin bazlı kemoterapiden sonra hastalığı progrese olmamış relaps veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinin sadece non-skumöz histolojik alt tiplerinde idame tedavisinde tek başına endikedir (Bkz. bölüm 5.1).

PEMETU, daha önce pemetrekset bazlı tedavi kullanmamış relaps veya metastatik non-skumöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının ikinci basamak tedavisinde endikedir. (Bkz. Bölüm 5.1)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

PEMETU sadece, antikanser kemoterapi uygulamasında deneyimli bir hekimin gözetimi altında uygulanmalıdır.

PEMETU sisplatinle kombine olarak:

Önerilen PEMETU dozu, her 21 günlük kürün ilk gününde 10 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmak üzere, 500 mg/m^2 (vücut yüzey alanı "VYA"nın metre karesi başına 500 mg)'dır. Önerilen sisplatin dozu, her 21 günlük kürün ilk gününde pemetrekset infüzyonunun tamamlanmasından yaklaşık 30 dakika sonra, iki saatlik bir süreyle infüzyon ile uygulanmak üzere, 75 mg/m^2 'dir Hastalara sisplatin verilmeden önce ve/veya sonra yeterli antiemetik tedavi ve uygun hidrasyon uygulanmalıdır (Özel dozlama için ayrıca sisplatin Kısa Ürün Bilgisine bakınız).

PEMETU tek ajan olarak:

Önceden kemoterapi almış non-skuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri için tedavi edilen hastalarda, önerilen PEMETU dozu her 21 günlük kürün ilk gününde 10 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmak üzere 500 mg/m^2 'dir.

Premedikasyon rejimi:

Cilt reaksiyonlarının sıklık ve şiddetini azaltmak için, pemetrekset uygulamasından 1 gün önce, uygulama gününde ve uygulamadan sonraki günde kortikosteroid verilmelidir. Verilen kortikosteroid oral olarak günde iki kez uygulanan 4 mg deksametazona eşdeğer olmalıdır (Bkz. bölüm 4.4).

Toksisteyi azaltmak için pemetrekset ile tedavi edilen hastalara vitamin desteği de verilmelidir (bkz. bölüm 4.4). Hastalar günlük olarak, oral folik asit veya folik asit içeren ($350\text{-}1000$ mikrogram) multivitamin kullanmalıdırlar. İlk pemetrekset dozundan önceki yedi günde en az beş doz folik asit alınmalı ve bu doz uygulaması tüm tedavi kürü boyunca ve son pemetrekset dozundan sonra da 21 gün daha devam ettirilmelidir. Hastalara ilk pemetrekset dozundan önceki haftada ve bunun ardından her üç kürde bir intramusküler B12 vitamini (1000 mikrogram) enjeksiyonu yapılmalıdır. Pemetrekset uygulaması ile aynı günde B12 vitamini enjeksiyonları da uygulanabilir.

Monitorizasyon:

Pemetrekset uygulanan hastalar, her dozdan önce diferansiyel lökosit ve trombosit sayımını da içeren, tam kan sayımı ile izlenmelidir. Her kemoterapi uygulamasından önce, renal ve hepatik fonksiyonları değerlendirmek için kan biyokimya testleri yapılmalıdır. Herhangi bir kemoterapi kürüne başlamadan önce hastanın aşağıdaki değerlere sahip olması gereklidir:

Mutlak nötrofil sayısı (MNS) ≥ 1500 hücre/ mm^3 ve trombosit sayısı $\geq 100,000$ hücre/ mm^3 olmalıdır. Kreatinin klerensi ≥ 45 ml/dak olmalıdır.

Toplam bilirubin, normal değer üst limitinin ≤ 1.5 katı olmalıdır. Alkalen fosfataz (AP), aspartat amino transaminaz (AST veya SGOT) ve alanin amino transaminaz (ALT veya SGPT) normal değer üst limitinin ≤ 3 katı olmalıdır. Eğer karaciğerde tümör metastazı varsa, alkalen fosfataz, AST veya ALT'nin normal değer üst limitinin ≤ 5 katı olması kabul edilebilir.

Doz ayarlamaları:

Bir sonraki kürün başlangıcındaki doz ayarlaması, bir önceki tedavi küründeki en düşük hematolojik sayımlara veya maksimum hematolojik olmayan toksisteye dayanarak yapılmalıdır. Laboratuvar bulguları düzelene kadar tedavi ertelenebilir. Düzeltme sağlandıktan sonra hastalar, PEMETU'nun tek ajan veya sisplatin ile kombinasyon halinde kullanımı için geçerli olan Tablo 1, 2 ve 3'teki kılavuzlara göre yeniden tedavi edilmelidir.

TABLO 1 – PEMETU (tek ajan veya kombine olarak) ve Sisplatin için Doz Ayarlama Tablosu – Hematolojik Toksikite

En düşük MNS < 500 /mm ³ ve en düşük trombosit ≥ 50,000 / mm ³	Önceki dozun % 75'i (hem PEMETU hem sisplatin)
En düşük MNS'ye bakmaksızın, en düşük trombosit ≤ 50,000 / mm ³	Önceki dozun % 75'i (hem PEMETU hem sisplatin)
En düşük MNS'ye bakmaksızın, kanamalı ^a en düşük trombosit < 50,000 / mm ³	Önceki dozun % 50'si (hem PEMETU hem sisplatin)

Kısaltmalar: MNS: Mutlak nötrofil sayısı

^a Bu kriter Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksikite Kriterleri (GTK) (v2.0; NCI 1998) ≥ GTK Grade 2 kanama tanımına uyar

Eğer hastalarda (nörotoksikite hariç) ≥ Grade 3 hematolojik olmayan toksikite gelişirse, hastanın tedavi öncesi değerlerinden daha düşük veya eşit değerlere geri dönülünceye dek PEMETU uygulaması durdurulmalıdır. Tedavi, Tablo 2'deki kılavuzlara uygun olarak sürdürülmelidir.

TABLO 2 - PEMETU (tek ajan veya kombine olarak) ve Sisplatin için Doz Ayarlama Tablosu – Hematolojik Olmayan Toksikite^{a,b}

	Pemetrekset Dozu (mg/m²)	Sisplatin Dozu (mg / m²)
Mukozit haricinde her türlü Grade 3 veya 4 toksisiteler	Önceki dozun %75'i	Önceki dozun %75'i
Hospitalizasyon gerektiren tüm diyareler (düzeyine bakılmaksızın) veya Grade 3 veya 4 diyare	Önceki dozun %75'i	Önceki dozun %75'i
Grade 3 veya 4 mukozit	Önceki dozun %50'si	Önceki dozun %100'ü

^a Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksikite Kriterleri (GTK) (v2.0; NCI 1998)

^b Nörotoksikite hariç

Nörotoksikite gelişmesi halinde, PEMETU ve sisplatin için önerilen doz ayarlamaları Tablo 3'te verilmiştir. Eğer Grade 3 veya 4 nörotoksikite gözlenirse, hastalarda tedavi kesilmelidir.

TABLO 3 - PEMETU (tek ajan veya kombinasyon olarak) ve Sisplatin için Doz Ayarlama Tablosu – Nörotoksikite

GTK* Grade	Pemetrekset Dozu (mg/m²)	Sisplatin Dozu (mg/m²)
0-1	Önceki dozun % 100'ü	Önceki dozun % 100'ü
2	Önceki dozun % 100'ü	Önceki dozun % 50'si

* Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksikite Kriterleri (GTK) (v2.0; NCI 1998)

PEMETU tedavisi, hastanın iki doz azaltılması sonrasında herhangi bir hematolojik veya hematolojik olmayan Grade 3 veya 4 toksisite görülmesi halinde bırakılmalı veya Grade 3 veya 4 nörotoksisite görülmesi halinde ise derhal kesilmelidir.

Uygulama Şekli:

PEMETU çözeltisi bölüm 6.6'da verilen talimatlara uygun olarak hazırlanmalıdır.

PEMETU her 21 günlük periodun ilk gününde 10 dakikayı aşkın intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Uygulamadan önce PEMETU'nun sulandırılması ve seyreltme talimatları için bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

(Standard Cockcroft ve Gault formülü veya Tc99m-DPTA serum klerens metodu ile ölçülen Glomerüler Filtrasyon Oranı): Pemetrekset esas olarak değişmemiş halde böbrek yoluyla atılır. Klinik çalışmalarda, kreatinin klerensi ≥ 45 ml/dak olan hastalar, tüm hastalar için önerilenler dışında bir doz ayarlamasına gereksinim duymamışlardır. Kreatinin klerensi 45 ml/dak'nın altında olan hastalarda pemetrekset kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir; bu nedenle bu hastalarda pemetrekset kullanılması önerilmemektedir (Bkz. bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

AST (SGOT), ALT (SGPT) veya toplam bilirubin ve pemetrekset farmakokinetiği arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bununla beraber, bilirubin değeri normal değer üst limitinin > 1.5 katı ve/veya aminotransferaz normal değer üst limitinin > 3.0 katı (hepatik metastazın olmadığı) veya normal değer üst limitinin > 5.0 katı (hepatik metastazın olduğu) olan karaciğer yetmezliği bulunan hastalar spesifik olarak araştırılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

PEMETU'nun malign plevral mezotelyoma ve küçük hücreli dışı akciğer kanserinde pediyatrik popülasyonda kullanımı yoktur. 18 yaş altındaki hastalarda önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Klinik çalışmalarda, 65 yaş veya üzerindeki hastaların 65 yaşın altındaki hastalarla karşılaştırıldığında artmış bir istenmeyen etki riski altında bulduklarına dair bir bulgu saptanmamıştır. Genel olarak tüm hastalar için, önerilenler dışında, doz azaltılması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Pemetrekset veya ilacın bölüm 6.1'de içerdiği maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda kontrendikedir.

Pemetrekset ile tedavi sırasında emzirme kesilmelidir (Bkz. bölüm 4.6).

Sarıhumma aşısı ile birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Pemetrekset, nötrojeni, trombositopeni ve anemi (veya pansitopeni) ile kendini gösteren kemik iliği inhibisyonu yapabilir (Bkz. bölüm 4.8). Miyelosupresyon genellikle doz kısıtlayıcı toksisitedir. Hastalar tedavi süresince miyelosupresyon açısından izlenmeli ve hastalara, mutlak nötrofil sayıları (MNS) ≥ 1500 hücre/mm³ ve trombosit sayısı $\geq 100,000$ hücre/mm³

düzeyine dönünceye kadar pemetrekset uygulanmamalıdır. Bir sonraki kürler için doz azaltılması bir önceki kürde gözlenen en düşük MNS, trombosit sayısı ve hematolojik olmayan maksimum toksisiteye dayanarak ayarlanır (Bkz. bölüm 4.2).

Folik asit ve B12 vitamini ile premedikasyon uygulandığında, daha az toksisite ve nötropeni, febril nötropeni ve Grade 3/4 nötropeni ile birlikte enfeksiyon gibi Grade 3/4 hematolojik ve hematolojik olmayan toksisitelerde azalma bildirilmiştir. Bu nedenle pemetrekset ile tedavi edilen tüm hastalar, tedaviyle ilişkili toksisiteyi azaltabilmek için profilaktik olarak folik asit ve B12 vitamini almaları konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Kortikosteroid ile premedikasyon görmemiş hastalarda cilt reaksiyonları bildirilmiştir. Dekametazon (veya eşdeğeri) ile premedikasyon cilt reaksiyonlarının sıklık ve şiddetini azaltabilir (Bkz. bölüm 4.2).

Kreatinin klerensi 45 ml/dak'nın altında olan araştırılmış hasta sayısı yeterli değildir. Bu nedenle, kreatinin klerensi 45 ml/dak'nın altında olan hastalarda pemetreksetin kullanımı önerilmemektedir (Bkz. bölüm 4.2).

Hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği bulunan hastalar (kreatinin klerensi 45-79 ml/dak), pemetrekset uygulamasının 2 gün öncesinden itibaren, uygulama gününde ve uygulamadan sonra 2 gün süreyle ibuprofen ve aspirin (günlük > 1.3 g) gibi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) almaktan kaçınmalıdır (Bkz. bölüm 4.5).

Pemetrekset tedavisi için düşünülen orta ya da hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda, eliminasyon yarılanma ömrü uzun olan NSAİİ'leri pemetrekset uygulamasının en az 5 gün öncesinden itibaren, uygulama gününde ve uygulama gününden sonra en az 2 gün süresince kesilmelidir (Bkz. bölüm 4.5).

Pemetreksetin tek başına ya da diğer kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanıldığında akut böbrek yetmezliği dahil ciddi böbrek bozuklukları bildirilmiştir. Bu hastaların çoğunda böbrek bozukluklarının gelişmesine neden olabilecek dehidrasyon veya önceden var olan hipertansiyon veya diyabet gibi risk faktörleri mevcuttur. Pazarlama sonrası dönemde tek başına pemetreksetle ya da diğer kemoterapötik ajanlarla birlikte nefrojenik diyabetes insipidus ve renal tübüler nekroz bildirilmiştir. Bu olayların çoğu pemetreksetin bırakılmasından sonra çözülmüştür. Hastalar akut tübüler nekroz, azalan böbrek fonksiyonu ve nefrojenik diyabetes insipidusun belirti ve semptomları (örn, hipematremi) için düzenli olarak izlenmelidir.

Plevral efüzyon veya asit gibi vücut boşluklarındaki sıvıların pemetrekset üzerine olan etkileri tam olarak tanımlanmamıştır. Sıvı birikimi olan 31 solid tümör hastasında yapılan bir faz 2 çalışmada, sıvı birikimi olmayan hastalarla kıyaslandığında pemetreksetin plazma konsantrasyonu ya da klerensi bir farklılık göstermemiştir. Bu nedenle pemetrekset tedavisi öncesinde toplanmış sıvı birikimlerinin drenajı değerlendirilmelidir ama gerekli olmayabilir.

Pemetreksetin, sisplatin ile kombine olarak verildiğindeki gastrointestinal toksisitesine bağlı olarak şiddetli dehidrasyon gözlenmiştir. Bu nedenle, hastalara tedavi öncesinde ve/veya sonrasında yeterli antiemetik tedavi ve uygun hidrasyon uygulanmalıdır.

Pemetrekset klinik çalışmalarında, genellikle diğer bir sitotoksik ajan ile kombine verildiği durumlarda, yaygın olmayan miyokardiyal enfarktüs ve serebrovasküler olaylar dahil ciddi

kardiyovasküler olaylar bildirilmiştir. Bu olayların gözlemlendiği hastaların çoğu önceden var olan kardiyovasküler risk faktörlerine sahiptir (Bkz. bölüm 4.8).

Kanser hastalarında bağışıklık sisteminin baskılandığı durum yaygındır. Sonuç olarak, canlı atenüe aşuların beraber kullanımı önerilmez (Bkz. bölüm 4.3 ve 4.5).

Pemetreksetin, genetik olarak hasar verici etkileri olabilir. Cinsel olgunluktaki erkeklere, tedavi sırasında ve sonraki 6 aya kadar çocuk sahibi olmamaları önerilir. Kontraseptif yöntemler veya ilişkiden kaçınma tavsiye edilir. Pemetrekset tedavisinin geri dönüşümsüz infertiliteye sebep olabilme ihtimalinden dolayı erkeklere, tedaviye başlamadan önce sperm saklanması hakkında danışmanlık almaları önerilir.

Doğum yapma potansiyeli olan kadınlarda pemetrekset ile tedavi sırasında etkin kontraseptif yöntemler kullanılmalıdır (Bkz. bölüm 4.6).

Pemetrekset tedavisi sırasında, tedavisini takiben veya tedaviden önce radyasyon tedavisi gören hastalarda radyasyon pnömönisi bildirilmiştir. Bu hastalara ve diğer radyosensitif ajanların kullanıldığı hastalarda özellikle dikkat edilmesi gerekir.

Haftalar veya yıllar öncesi radyasyon tedavisi gören hastalarda radyasyon çağrışımı reaksiyonu (radyasyon recall) vakaları bildirilmiştir.

Her bir 500 mg'lık flakon 54 mg sodyum içerir. Kontrollü sodyum diyeti uygulayan hastalarda dikkate alınmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Pemetrekset büyük bir oranda değişmeden tübüler sekresyon ve daha az olarak da glomerüler filtrasyon ile böbrek yoluyla atılır. Nefrotoksik ilaçların (örneğin: aminoglikozid, kıvrım diüretikleri, platin bileşikleri, siklosporin) eş zamanlı olarak kullanılması, potansiyel olarak pemetreksetin klerensinin gecikmesine neden olabilir. Bu kombinasyon dikkatle kullanılmalıdır. Gerekliyse, kreatinin klerensi yakından izlenmelidir.

Pemetreksetin, tübüler olarak salınan maddeler (örneğin: probenesid, penisilin) ile de eş zamanlı olarak kullanılması potansiyel olarak klerensinin gecikmesine neden olabilir. Bu ilaçlar pemetrekset ile kombine kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Gerekliyse, kreatinin klerensi yakından izlenmelidir.

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda (kreatinin klerensi \geq 80 ml/dak), yüksek dozlarda nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ, örneğin: ibuprofen $>$ 1600 mg/gün) ve daha yüksek dozda aspirin (günde \geq 1.3 g) pemetrekset atılımını azaltabilir ve sonuç olarak pemetrekset advers etkilerinin oluşumunu arttırabilir. Bu nedenle, pemetrekset ile eş zamanlı olarak yüksek dozlarda NSAİİ ve yüksek dozda aspirin alan normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda (kreatinin klerensi \geq 80 ml/dak) dikkatli olunmalıdır.

Hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (kreatinin klerensi 45-79 ml/dak), pemetrekset uygulamasının 2 gün öncesinden itibaren, uygulama gününde ve uygulamadan sonra en az 2 gün süreyle NSAİİ (örneğin: ibuprofen) veya yüksek dozlarda aspirin ile pemetreksetin eş zamanlı uygulamasından kaçınılmalıdır (Bkz. bölüm 4.4).

Pemetreksetin, piroksikam veya rofekoksib gibi uzun yarılanma ömürlü NSAİİ ile potansiyel etkileşimine ilişkin veri bulunmadığından hafif ya da orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda bunların, pemetreksetin uygulamasının en az 5 gün öncesinden itibaren, uygulama gününde ve uygulamadan sonra en az 2 gün süreyle eş zamanlı kullanımı kesilmelidir (Bkz. bölüm 4.4). Eğer NSAİİ ile eş zamanlı kullanım gerekli ise hastalar özellikle miyelosupresyon ve gastrointestinal toksisite nedeniyle yakından izlenmelidir.

Pemetrekset sınırlı hepatik metabolizmaya maruz kalır. İnsan karaciğer mikrozoamlarında yapılan *in vitro* çalışmaların sonuçları, pemetreksetin CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 ve CYP1A2 ile metabolize edilen ilaçların metabolik klerenslerinde klinik olarak anlamlı bir inhibisyona neden olmasının beklenmediğine işaret etmektedir.

Tüm sitotoksiklerde görülen etkileşimler:

Kanserli hastalardaki artmış trombotik riskten dolayı, antikoagülan tedavisi kullanımı sıklığıdır. Hastalık boyunca, koagülasyon durumunun kişideki yüksek değişkenliği ve eğer hastanın oral antikoagülanlar ile tedavisine karar verildiyse, oral antikoagülanlar ve antikanser kemoterapisi arasındaki olası etkileşim daha sık INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Değer) izlenmesini gerektirir.

Kontrendike eş zamanlı kullanım: Sarıhumma aşısı: ölümcül jeneralize aşı hastalığı riski (Bkz. bölüm 4.3).

Önerilmeyen eş zamanlı kullanım: Canlı atenüe aşılarda (eş zamanlı kullanımı kontrendike olan sarıhumma dışında): sistemik, olasılıkla ölümcül hastalık riski. Altta yatan hastalıkları nedeniyle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde risk artmaktadır. Bulunabilirse bir inaktif aşı kullanılır (çocuk felci) (Bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğum yapma potansiyeli olan kadınlarda pemetrekset ile tedavi sırasında etkin kontraseptif yöntemler kullanılmalıdır.

Pemetreksetin, genetik olarak zarar verici etkileri olabilir. Cinsel olgunluktaki erkeklere, tedavi sırasında ve sonraki 6 aya kadar çocuk sahibi olmamaları önerilir. Kontraseptif yöntemler veya ilişkiden kaçınma tavsiye edilir.

Gebelik dönemi

Pemetreksetin hamile kadınlarda kullanımına ait veri yoktur ancak pemetreksetin diğer anti-metabolitler gibi, gebelik döneminde uygulandığında ciddi doğum kusurlarına neden olmasından şüphelenilir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. bölüm 5.3). Pemetreksetin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan

üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. PEMETU, annenin ihtiyaçları ve fetüs için riskin dikkatle değerlendirilmesinden sonra, belirgin şekilde gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır (Bkz. bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

Pemetreksetin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir ve memedeki çocuğun üstündeki istenmeyen etkileri göz ardı edilemez. PEMETU ile tedavi boyunca emzirme durdurulmalıdır. (Bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneği / Fertilité

Pemetrekset tedavisinin geri dönüşümsüz infertiliteye sebep olabilme ihtimalinden dolayı erkeklere, tedaviye başlamadan önce sperm saklanması konusunda danışmanlık almaları önerilir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PEMETU' nun araç ve makine kullanma yeteneği üzerine olan etkileri ile ilgili bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Bununla birlikte, yorgunluğa neden olabileceği bildirilmiştir. Bu etkinin ortaya çıkması durumunda, hastalar araç sürme veya makine kullanma konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Pemetreksete ilişkin en yaygın bildirilen istenmeyen etkiler, ister monoterapi olarak ya da kombine olarak kullanılsın, kendini anemi, nötropeni, lökopeni, trombositopeni ile belli eden kemik iliği baskılanması; ve kendini anoreksi, bulantı, kusma, diyare, konstipasyon, farenjit, mukozit ve stomatit ile gösteren gastrointestinal toksisitelere; Diğer istenmeyen etkiler renal toksisiteler, yükselmiş-aminotransferazlar, alopesi, yorgunluk, dehidrasyon, döküntü, enfeksiyon/sepsis ve nöropatiyi içerir. Seyrek olarak görülen olaylar Steven-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizi içerir.

Advers reaksiyonların tablolanmış listesi

Mezotelyoma çalışması:

Aşağıdaki tablo, sisplatin ve pemetrekset uygulanmak üzere randomize edilmiş mezotelyomalı 168 hasta ve tek ajan sisplatin uygulanmak üzere randomize edilmiş mezotelyomalı 163 hastanın % 5'inden fazlasında bildirilmiş olan istenmeyen etkilerin sıklık ve şiddetlerini göstermektedir. Her iki tedavi kolunda da, daha önce kemoterapi almamış hastalara tam bir folik asit ve B12 vitamini takviyesi verilmiştir.

Advers reaksiyonlar:

Sıklık ölçeği : 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).

Her bir sıklık grubu içerisinde, istenmeyen etkiler ciddiyetindeki azalmaya göre sıralanmıştır.

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Olay*	Pemetrekset/Sisplatin (N= 168)		Sisplatin (N= 163)	
			Tüm gradelerde toksisite (%)	Grade 3-4 toksisite (%)	Tüm gradelerde toksisite (%)	Grade 3-4 toksisite (%)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Nötrofil/Granülosit azalması	56,0	23,2	13,5	3,1
		Lökosit azalması	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobin azalması	26,2	4,2	10,4	0,0
		Trombosit azalması	23,2	5,4	8,6	0,0
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	Dehidrasyon	6,5	4,2	0,6	0,6
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Sensoriyel nöropati	10,1	0,0	9,8	0,6
	Yaygın	Tat alma bozukluğu	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Göz hastalıkları	Yaygın	Konjunktivit	5,4	0,0	0,6	0,0
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Diyare	16,7	3,6	8,0	0,0
		Kusma	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatit/Farenjit	23,2	3,0	6,1	0,0
		Bulantı	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anoreksi	20,2	1,2	14,1	0,6
	Konstipasyon	11,9	0,6	7,4	0,6	
Yaygın	Dispepsi	5,4	0,6	0,6	0,0	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın	Döküntü	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopesi	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Çok yaygın	Kreatinin yükselmesi	10,7	0,6	9,8	1,2
		Kreatinin klerensinde azalma**	16,1	0,6	17,8	1,8
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Yorgunluk	47,6	10,1	42,3	9,2

* Her toksisite grade'i için, "kreatinin klerensinde azalma"*** terimi dışındakiler için Ulusal Kanser Enstitüsü GTK 2. baskı referans alınmıştır.

** "renal/genitoüriner diğer" teriminden türetilen

*** Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksikite Kriterlerine (GTK) (v2.0; NCI 1998) göre tat alma bozukluğu ve alopesi yalnız Grade 1 ve 2 olarak rapor edilmelidir.

Sisplatin ve pemetrekset kullanmak üzere randomize olan hastaların \geq %1 ve \leq % 5'inde bildirilmiş olan klinik olarak anlamlı Genel Toksikite Kriterleri (GTK) toksisiteleri: böbrek yetmezliği, enfeksiyon, yüksek ateş, febril nötropeni, artmış AST, ALT ve GGT, ürtiker ve göğüs ağrısını içermektedir.

Sisplatin ve pemetrekset kullanmak üzere randomize olan hastaların $<$ % 1'inde bildirilmiş olan klinik olarak anlamlı GTK toksisiteleri aritmi ve motor nöropatiyi içermektedir.

Aşağıdaki tablo tek ajan olarak pemetrekset ve beraberinde folik asit ve B12 vitamini takviyesi uygulanmak üzere randomize edilmiş 265 hastanın %5'inden fazlasında ve tek ajan dosetaksel uygulanmak üzere randomize edilmiş 276 hastanın % 5'inden fazlasında bildirilmiş olan istenmeyen etkilerin sıklık ve şiddetlerini göstermektedir. Tüm hastalara lokal olarak ilerlemiş veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konmuş olup, daha önce kemoterapi almışlardır.

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Olay*	Pemetrekset (N= 265)		Dosetaksel (N= 276)	
			Tüm gradelerde toksisite (%)	Grade 3-4 toksisite (%)	Tüm gradelerde toksisite (%)	Grade 3-4 toksisite (%)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Nötrofil/Granülosit azalması	10,9	5,3	45,3	40,2
		Lökosit azalması	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobin azalması	19,2	4,2	22,1	4,3
	Yaygın	Trombosit azalması	8,3	1,9	1,1	0,4
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Diyare	12,8	0,4	24,3	2,5
		Kusma	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatit/Farenjit	14,7	1,1	17,4	1,1
		Bulantı	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anoreksi	21,9	1,9	23,9	2,5
	Yaygın	Konstipasyon	5,7	0,0	4,0	0,0
Hepatobilyer hastalıklar	Yaygın	SGPT (ALT) yükselmesi	7,9	1,9	1,4	0,0
		SGOT (AST) yükselmesi	6,8	1,1	0,7	0,0
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın	Döküntü /deskuamasyon (pul pul dökülme)	14,0	0,0	6,2	0,0
		Kaşıntı	6,8	0,4	1,8	0,0
	Yaygın	Alopesi	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Yorgunluk	34,0	5,3	35,9	5,4
		Ateş	8,3	0,0	7,6	0,0

* Her toksisite grade'i için Ulusal Kanser Enstitüsü GTK 2. baskı referans alınmıştır.

** Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksikite Kriterlerine (GTK) (v2.0; NCI 1998) göre alopesi yalnız Grade 1 ve 2 olarak rapor edilmelidir.

Pemetrekset kullanmak üzere randomize olan hastaların \geq %1 ve \leq % 5'inde bildirilmiş olan klinik olarak anlamlı Genel Toksikite Kriterleri (GTK) toksisiteleri: nötropeni olmaksızın enfeksiyon, febril nötropeni, alerjik reaksiyon/aşırı duyarlılık, artmış kreatinin, motor nöropati, sensoriyel nöropati, eritema multiforme ve abdominal ağrıyı içermektedir.

Pemetrekset kullanmak üzere randomize olan hastaların < % 1'inde bildirilmiş olan klinik olarak anlamlı GTK toksisiteleri supraventriküler aritmiyi içermektedir.

Tek ajan olarak pemetrekset ile yapılan üç Faz 2 çalışmasının (n=164) birleştirilmiş sonuçları ve yukarıda tanımlanan tek ajan pemetrekset ile Faz 3 çalışması arasında nötropeni (sırasıyla % 12.8'e karşılık % 5.3) ve alanin aminotransferaz yükselmesi (sırasıyla %15.2'ye karşılık % 1.9) dışında klinik olarak anlamlı Grade 3 ve Grade 4 laboratuvar toksisiteleri benzer olmuştur. Bu farklılıklar hasta popülasyonundaki farklılığa bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir, çünkü Faz 2 çalışmaları hem daha önce kemoterapi almamış hem de daha önce yoğun şekilde tedavi uygulanmış, önceden mevcut karaciğer metastazları ve/veya anormal başlangıç karaciğer fonksiyon testleri bulunan meme kanseri hastalarını içermiştir.

Aşağıdaki tabloda, çalışmaya randomize edilen, sisplatin ile pemetrekset alan 839 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastasında ve sisplatin ile gemsitabin alan 830 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastasında, % 5'den daha büyük sıklıkla bildirilen ve çalışma ilacı ile muhtemelen ilişkili olduğu düşünülen istenmeyen etkilerin sıklık ve şiddeti verilmektedir. Hastaların tümü lokal olarak ilerlemiş veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri için başlangıç tedavisi olarak çalışma tedavisini almıştır ve her iki gruptaki hastalara da tam bir folik asit ve vitamin B12 desteği verilmiştir.

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Olay**	Pemetrekset/Sisplatin (N= 839)		Gemsitabin/Sisplatin (N= 830)	
			Tüm gradelerde toksisite (%)	Grade 3-4 toksisite (%)	Tüm gradelerde toksisite (%)	Grade 3-4 toksisite (%)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Hemoglobin azalması	33,0*	5,6	45,7*	9,9*
		Nötrofil/Granülosit azalması	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Lökosit azalması	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Trombosit azalması	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Sensoriyel nöropati	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Tat alma bozukluğu	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Bulanti	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Kusma	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anoreksi	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Konstipasyon	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatit/Farenjit	13,5	0,8	12,4	0,1
		Kolostomi olmadan diyare	12,4	1,3	12,8	1,6
	Yaygın	Dispepsi/mide yanması	5,2	0,1	5,9	0,0
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın	Alopesi	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Yaygın	Döküntü/Pul pul dökülme	6,6	0,1	8,0	0,5
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Çok yaygın	Kreatinin yükselmesi	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Yorgunluk	42,7	6,7	44,9	4,9

* P-değerleri < 0.05 Fischer Kesin testi kullanarak Pemetrekset/sisplatinle Gemsitabin/sisplatinle karşılaştırma

** Her grade toksisitesi için Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksikite Kriterleri'ne (GTK) (v2.0; NCI 1998) başvurunuz.

*** Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksikite Kriterlerine (GTK) (v2.0; NCI 1998) göre tat alma bozukluğu ve alopesi yalnız Grade 1 ve 2 olarak rapor edilmelidir.

Bu tablonun amacı doğrultusunda, raportörün pemetrekset ile olası bir ilişki olduğunu düşündüğü tüm olayların dahil edilmesi için %5'lik bir sınır değeri kullanılmıştır.

Sisplatin ve pemetrekset kullanmak üzere randomize olan hastaların \geq %1 ve \leq % 5'inde bildirilmiş olan klinik olarak anlamlı toksisiteler: artmış AST ve ALT, enfeksiyon, febril nötropeni, böbrek yetmezliği, yüksek ateş, sıvı kaybı, konjunktivit ve kreatinin klerensinde azalmayı içermektedir.

Sisplatin ve pemetrekset kullanmak üzere randomize olan hastaların \leq % 1'inde (yaygın olmayan) bildirilmiş olan klinik olarak anlamlı toksisiteler: GGT artışı, göğüs ağrısı, aritmi ve motor nöropatiyi içermektedir.

Pemetrekset ile birlikte sisplatin alan hastalarda, cinsiyete göre klinik açıdan önemli toksisiteler, genel hasta popülasyonu ile benzer olmuştur.

Aşağıdaki tabloda, tek ajan pemetrekset idame tedavisi (JMEN: N=663) ve pemetrekset devam idame tedavisi (PARAMOUNT: N=539) çalışmalarında rastgele tek ajan pemetrekset alacak şekilde randomize edilen 800 hastanın ve rastgele plasebo alacak şekilde randomize edilen 402 hastanın $>$ %5'inde bildirilen ve muhtemelen çalışma ilacıyla ilgili olduğu değerlendirilen istenmeyen etkilerin sıklığı ve şiddeti sunulmaktadır. Tüm hastalara Evre IIIB veya IV KHDAK tanısı konmuş ve tüm hastalar daha önce platin bazlı kemoterapi görmüştür. Her iki çalışma kolundaki hastalar folik asit ve B12 vitamini takviyesi almıştır.

Sistem Organ sınıfı	Sıklık*	Olay **	Pemetrekset*** (N =800)		Plasebo*** (N =402)	
			Tüm Gradelerde Toksosite (%)	Grade 3-4 Toksosite (%)	Tüm Gradelerde Toksosite (%)	Grade 3-4 Toksosite (%)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Hemoglobin azalması	18.00	4.5	5.2	0.5
	Yaygın	Lökositlerde azalma	5.8	1.9	0.7	0.2
		Nötrofillerde azalma	8.4	4.4	0.2	0.0
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Sensoriyel nöropati	7.4	0.6	5.0	0.2
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Bulantı	17.3	0.8	4.0	0.2
		Anoreksi	12.8	1.1	3.2	0.0
	Yaygın	Kusma	8.4	0.3	1.5	0.0
		Mukozit /stomatit	6.8	0.8	1.7	0.0
Hepato-bilier bozukluklar	Yaygın	ALT (SGPT) yükseltmesi	6.5	0.1	2.2	0.0
		AST (SGOT) yükseltmesi	5.9	0.0	1.7	0.0
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü/ Pul pul dökülme	8.1	0.1	3.7	0.0
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın	Böbrek hastalıkları ****	7.6	0.9	1.7	0.0
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Yorgunluk	24.1	5.3	10.9	0.7
	Yaygın	Ağrı	7.6	0.9	4.5	0.0
		Ödem	5.6	0.0	1.5	0.0

Kısaltmalar: ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; CTCAE: Advers Olay için Yaygın Terminoloji Kriteri; NCI: Ulusal Kanser Enstitüsü; SGOT: serum glutamik oksaloasetik aminotransferaz, SGPT: serum glutamik piruvik aminotransferaz

* Sıklık terimlerinin tanımı: Çok yaygın - \geq %10; Yaygın - $>$ %5 ve $<$ %10. Bu tablonun amacı doğrultusunda, raportörün pemetrekset ile olası bir ilişki olduğunu düşündüğü tüm olayların dahil edilmesi için %5'lik bir sınır değeri kullanılmıştır.

** Her bir toksisite derecesi için NCI CTCAE Kriterlerine (Versiyon 3.0; NCI 2003) bakınız. Gösterilen rapor oranları CTCAE versiyon 3.0 doğrultusundadır.

*** Birleştirilmiş advers reaksiyonlar tablosu JMEN pemetrekset idame tedavisi (N=663) ve PARAMOUNT pemetrekset devam idame tedavisi (N=539) çalışmalarının sonuçlarını birleştirmektedir.

**** Birleştirilmiş terimler serum/kan kreatinin artışı, glomerüler filtrasyon hızında azalma, böbrek yetmezliği ve renal/genitoüriner - diğer olayları içermektedir.

Rastgele pemetrekset verilen hastaların \geq % 1 ve \leq % 5'inde bildirilen herhangi bir grade klinik olarak ilgili Yaygın Terminoloji Kriteri (CTC) toksisitesi febril nötropeni, enfeksiyon, platelet sayısında azalma, ishal, kabızlık, alopesi, prurit/kaşıntı, ateş (nötropeni olmadan),

oküler yüzey hastalığı (konjonktivit dahil), gözyaşı salgılanmasında artış, baş dönmesi ve motor nöropatidir.

Rastgele pemetrekset verilen hastaların < % 1'inde bildirilen herhangi bir dereceden klinik olarak ilgili CTC toksisitesi alerjik reaksiyon/hipersensitivite, eritema multiforme, supraventriküler aritmi ve pulmoner embolizmi içermektedir.

Pemetrekset almak üzere randomize edilen hastalarda (N=800) güvenlilik değerlendirilmiştir. Advers reaksiyon insidansı ≤ 6 siklus boyunca pemetrekset idame tedavisi alan hastalarda (N=519) değerlendirilmiş ve > 6 siklus boyunca pemetrekset alan hastalarla (N=281) karşılaştırılmıştır. Daha uzun süre maruz kalmayla birlikte advers reaksiyonlarda (her gradede) artış gözlenmiştir. Pemetreksete daha uzun süre maruz kalındığında, muhtemelen ilaçla ilgili Grade 3/4 nötropeni insidansında anlamlı bir artış gözlenmiştir (≤ 6 siklus: % 3,3, > 6 siklus: % 6,4; p=0,046). Daha uzun süre maruz kalma ile, başka herhangi bir bireysel Grade 3/4/5 advers reaksiyonda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Pemetrekset'in, genellikle diğer bir sitotoksik ajan ile kombine olarak verildiği klinik çalışmalarda, miyokard enfarktüsü, angina pektoris, serebrovasküler olay ve geçici iskemik atak dahil yaygın olmayan ciddi kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar bildirilmiştir. Bu olayların gözlendiği hastaların çoğu önceden var olan kardiyovasküler risk faktörlerine sahiptir.

Pemetrekset klinik çalışmalarında, potansiyel olarak ciddi hepatit vakaları seyrek olarak bildirilmiştir.

Pemetrekset klinik çalışmalarında yaygın olmayan pansitopeni bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda, pemetrekset ile tedavi edilen hastalarda (bazen ölümcül olan intestinal ve rektal kanama, intestinal perforasyon, intestinal nekroz ve tiflit dahil) yaygın olmayan kolit vakaları bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda, pemetrekset ile tedavi edilen hastalarda nadir olarak bazen ölümcül olan solunum yetmezliği ile seyreden interstisyel pnömoni vakaları bildirilmiştir.

Pemetrekset ile tedavi edilen hastalarda yaygın olmayan ödem vakaları bildirilmiştir.

Pemetrekset ile yapılan klinik çalışmalarda yaygın olmayan ösofajit/radyasyon ösofajiti bildirilmiştir.

Pemetrekset ile yapılan klinik çalışmalarda bazen ölümcül olabilen sepsis yaygın olarak bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası araştırmalara göre pemetrekset ile tedavi edilen hastalarda aşağıdaki advers etkiler bildirilmiştir:

Yaygın olarak hiperpigmentasyon bildirilmiştir.

Pemetrekset'in tek başına veya diğer kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanıldığında yaygın olmayan akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir (Bkz. bölüm 4.4). Pazarlama sonrası

araştırmalarda nefrojenik diyabetes insipidus ve renal tübüler nekroz bilinmeyen sıklıkla bildirilmiştir.

Pemetrekset tedavisi sırasında, sonrasında veya tedaviden önce radyasyon tedavisi gören hastalarda yaygın olmayan radyasyon pnömonisi vakaları bildirilmiştir (Bkz. bölüm 4.4).

Daha önce radyoterapi gören hastalarda seyrek olarak radyasyon çağrışımı reaksiyonu (radyasyon recall) vakaları bildirilmiştir (Bkz. bölüm 4.4).

Bazen ekstremitelerde nekrolize yol açan yaygın olmayan periferel iskemi vakaları rapor edilmiştir bildirilmiştir.

Bazı vakalarda ölümcül olan toksik epidermal nekroliz ve Steven –Johnson sendromunu içeren büllöz durumlar seyrek olarak bildirilmiştir.

Pemetrekset ile tedavi edilen hastalarda hemolitik anemi seyrek olarak bildirilmiştir.

Seyrek olarak anafilaktik çok bildirilmiştir.

Başlıca alt ekstremitelerde eritematöz dem bilinmeyen sıklıkla bildirilmiştir. Dermisin, hipodermisin ve/veya derialtı dokusunun enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan bozuklukları (rneğin, akut bakteriyel dermo-hipodermis, psdoselllit, dermatit), bilinmeyen bir sıklıkta rapor edilmiştir.

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

Bildirilmiş doz aşımı semptomları nötropeni, anemi, trombositopeni, mukozit, duysal polinöropati ve döküntüyü içermektedir. Doz aşımının beklenen komplikasyonları kendini nötropeni, trombositopeni ve anemi ile belli eden kemik iliği baskılanmasıdır. Ayrıca ateş ile birlikte veya ateş olmaksızın enfeksiyon, diyare ve/veya mukozit görülebilir. Doz aşımından şüphelenildiğinde, hastalar kan sayımı ile izlenmeli ve gereken destek tedaviler uygulanmalıdır. Pemetrekset doz aşımında kalsiyum folinat/folinik asit kullanımı dşnlmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu : Folik asit analogları

ATC kodu : L01BA04

PEMETU (pemetrekset) etkisini, hücre çoğalması için temel teşkil eden folata bağımlı metabolik süreçleri bozmak suretiyle gösteren çok hedefli, antikanser, antifolat bir ajandır.

In vitro çalışmalar pemetreksetin, timidin ve pürin nükleotidlerinin *de novo* biyosentezi için folata bağımlı önemli enzimler olan timidilat sentaz (TS), dihidrofolat redüktaz (DHFR) ve glisinamid ribonükleotid formiltransferazı (GARFT) inhibe etmek suretiyle çok-hedefli bir antifolat olduğunu göstermiştir. Pemetrekset, indirgenmiş folat taşıyıcı ve membran folat bağlayıcı protein taşıma sistemlerinin her ikisi tarafından hücre içine taşınmaktadır. Hücre içine girdiğinde pemetrekset, folilpoliglutamata sentetaz enzimi tarafından hızla ve etkin bir şekilde poliglutamata formlarına dönüştürülür. Poliglutamata formları hücre içinde tutulur ve daha da kuvvetli TS ve GARFT inhibitörleridirler. Poliglutamasyon, tümör hücrelerinde ve daha az olarak da normal dokularda meydana gelen, zaman ve konsantrasyona bağımlı bir süreçtir. Poliglutamata dönüştürülmüş metabolitlerin hücre içi yarılanma ömrü artmış olup, bu da malign hücrelerde ilaç etkisinin daha uzun sürmesini sağlamaktadır.

Klinik Etkililik:

Mezotelyoma:

Malign plevral mezotelyomalı, daha önce kemoterapi almamış hastalarda, pemetrekset ve sisplatin kombinasyonuna karşılık sisplatinin karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize, tek kör, Faz 3 çalışması (EMPHACIS), pemetrekset + sisplatin kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların yalnızca sisplatin verilen hastalara kıyasla klinik olarak anlamlı 2.8 aylık bir medyan sağ kalım avantajına sahip olduklarını göstermiştir.

Çalışma sırasında düşük dozda folik asit ve B12 vitamini suplemmanı toksisiteyi düşürmek için hastanın tedavisine dahil edilmiştir. Bu çalışmanın primer analizi, randomize olarak bir tedavi grubuna ayrılan ve çalışma ilacı verilen (randomize olan ve tedavi edilen) tüm hasta popülasyonunda gerçekleştirilmiştir. Çalışma tedavisi süresince folik asit ve B12 vitamini suplemmanı alan hastalarda alt grup analizi gerçekleştirilmiştir. Bu etkililik analizlerinin sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Malign plevral mezotelyomada pemetreksset-sisplatin kombinasyonuna karşılık sisplatin etkililiği

	Randomize ve tedavi edilmiş hastalar		Tam takviye almış hastalar	
Etkinlik parametresi	Pemetrekset /Sisplatin (N=226)	Sisplatin (N=222)	Pemetrekset /Sisplatin (N=168)	Sisplatin (N=163)
Medyan genel sağ kalım (ay)(% 95 GA)	12.1 (10.0-14.4)	9.3 (7.8-10.7)	13.3 (11.4-14.9)	10.0 (8.4-11.9)
Log Rank p-değeri*	0.020		0.051	
Tümör progresyonuna dek geçen medyan süre (ay) (% 95 GA)	5.7 (4.9-6.5)	3.9 (2.8-4.4)	6.1 (5.3-7.0)	3.9 (2.8-4.5)
Log Rank p-değeri*	0.001		0.008	
Tedavi başarısızlığına dek geçen süre (ay) (% 95 GA)	4.5 (3.9-4.9)	2.7 (2.1-2.9)	4.7 (4.3-5.6)	2.7 (2.2-3.1)
Log Rank p-değeri*	0.001		0.001	
Genel yanıt oranı** (% 95 GA)	% 41.3 (34.8-48.1)	% 16.7 (12.0-22.2)	% 45.5 (37.8-53.4)	% 19.6 (13.8-26.6)
Fisher kesin p-değeri*	< 0.001		< 0.001	

Kısaltmalar: GA=güven aralığı

*p-değeri kollar arasında karşılaştırma

** Pemetrekset/sisplatin kolunda, randomize ve tedavi edilmiş (N=225) ve tam takviye almış (N=167)

Tek başına sisplatin koluna (218 hasta) kıyasla Pemetrekset/sisplatin kolunda (212 hasta) Akciğer Kanseri Semptom Ölçeği (Lung Cancer Symptom Scale) kullanılarak, malign plevral mezotelyoma ile ilişkili klinik olarak önemli semptomlarda (ağrı ve dispne) istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir. Pulmoner fonksiyon testlerinde de istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir. Tedavi kolları arasındaki ayırım, PEMETU/sisplatin kolunda akciğer fonksiyonunda iyileşme ve kontrol kolunda ise zaman içinde akciğer fonksiyonunda kötüleşme ile gösterilmiştir.

Yalnız PEMETU ile tedavi edilen malign mezotelyomalı hastalara ait çok sınırlı veri bulunmaktadır. PEMETU 500 mg/m² dozunda malign plevral mezotelyomalı 64 kemonoif hastada tek ajan olarak çalışılmıştır. Tüm cevap oranı % 14.1'dir.

İkinci basamak küçük hücreli dışı akciğer kanseri:

Lokal olarak ilerlemiş veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında, daha önce alınan kemoterapi sonrasında, pemetreksset ile dosetakselin karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize, açık etiketli faz 3 çalışma, sonuçlarında medyan sağ kalım süresi pemetreksset ile tedavi edilen hastalarda 8.3 ay (tedavi denenen popülasyonu (ITT) n=283), dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda 7.9 ay (ITT n=288)dır Önceki kemoterapiler pemetreksset içermemektedir. KHDAK histolojisine göre tedavinin genel sağ kalım üzerindeki etkisi ile ilgili bir analiz, baskın olarak skuamöz hücreli karsinom histolojisine sahip olanlar

dışındaki KHDAK hastalarında, dosetaksele karşı pemtreksetin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde üstün olduğunu göstermiştir (399 hasta, 9.3 aya karşılık, 8.0 ay düzeltilmiş TO= 0.78; %95 GA=0.61-1.00, p=0.047), skuamöz hücreli karsinom histolojisine sahip hastalarda ise dosetaksel lehindedir (172 hasta, 7.4 aya karşılık 6.2 ay, düzeltilmiş TO= 1.56; %95 GA=1.08-2.26, p=0.018). Histolojik alt gruplar arasında pemtreksetin güvenlilik profili açısından klinik olarak önemli hiçbir fark gözlenmemiştir.

Ayrı bir randomize, Faz 3, kontrollü çalışmadan elde edilen sınırlı klinik veriler pemtreksete yönelik etkililik verilerinin (genel sağ kalım, progresyonsuz sağ kalım) daha önce dosetaksel ile tedavi edilen hastalar (n = 41) ve daha önce dosetaksel tedavisi almayan hastalar (n = 540) arasında benzer olduğunu göstermektedir.

KHDAK'inde pemtreksetin dosetaksele karşı etkililiği - ITT popülasyonu

	Pemtrekset	Dosetaksel
Sağ kalım süresi (ay)	(n=283)	(n=288)
▪ Medyan (m)	8.3	7.9
▪ Medyan için % 95 GA	(7.0-9.4)	(6.3-9.2)
▪ TO		0.99
▪ TO için % 95 GA		(0.82-1.20)
▪ Non-inferiorite p-değeri (TO)		0.226
Progresyon olmayan sağ kalım (ay)	(n=283)	(n=288)
▪ Medyan	2.9	2.9
▪ TO (% 95 GA)		0.97 (0.82-1.16)
Tedavi başarısızlığına dek geçen süre (TTTF-ay)	(n=283)	(n=288)
▪ Medyan	2.3	2.1
▪ TO (% 95 GA)		0.84 (0.71-0.997)
Yanıt (n: yanıt için uygun)	(n=264)	(n=274)
▪ Yanıt oranı (%) (% 95 GA)	9.1 (5.9-13.2)	8.8 (5.7-12.8)
▪ Stabil hastalık (%)	45.8	46.4

Kısaltmalar: GA=güven aralığı TO=tehlike oranı ITT=tedavi denenen n=toplam popülasyon büyüklüğü

Birinci basamak küçük hücreli dışı akciğer kanseri:

Daha önce kemoterapi almamış, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik (Evre IIIb veya IV) KHDAK hastalarında yapılan çok merkezli, randomize, açık etiketli bir Faz 3 çalışma pemtrekset artı sisplatin tedavisini gemsitabin artı sisplatin tedavisi ile karşılaştırmış ve pemtrekset artı sisplatinin IIT popülasyonunda (862 hasta) primer sonlanım noktası karşılayarak genel sağ kalım açısından gemsitabin artı sisplatin ile benzer klinik etkinlik göstermiştir. Bu çalışmaya alınan tüm hastaların ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group- Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu) performans durumu 0 veya 1'dir. Primer etkililik analizi, ITT popülasyonuna dayalıdır. Ayrıca ana etkililik sonlanım noktalarının duyarlılık analizleri Protokole Uygun (PQ) popülasyonda değerlendirilmiştir. PQ popülasyonu kullanılarak yapılan etkililik analizleri ITT popülasyonuna yönelik analizlerle tutarlıdır ve Pemtrekset/Sisplatin (AC) etkinliğinin Gemsitabin/Sisplatin (GC)'den az olmadığını desteklemektedir.

Progresyonsuz sağkalım ve genel yanıt oranı tedavi gruplarında benzer olmuştur: medyan PFS pemtrekset artı sisplatin için 4.8 ay iken gemsitabin artı sisplatin için 5.1 ay (düzeltilmiş TO 1.04; % 95 GAI GA 0.94-1.15), genel yanıt oranı pemtrekset artı sisplatin için % 30.6 (% 95 GA 27.3- 33.9) iken gemsitabin artı sisplatin için % 28.2'dir (% 95 GA

25.0-31.4). PFS verileri bağımsız bir değerlendirme ile kısmen doğrulanmıştır (1725 hastadan 400'ü değerlendirme için rastgele seçilmiştir).

KHDAK histolojisinin genel sağkalım üzerindeki etkisi ile ilgili analiz histolojiye göre klinik olarak farklılıklar göstermektedir, bakınız aşağıdaki tablo.

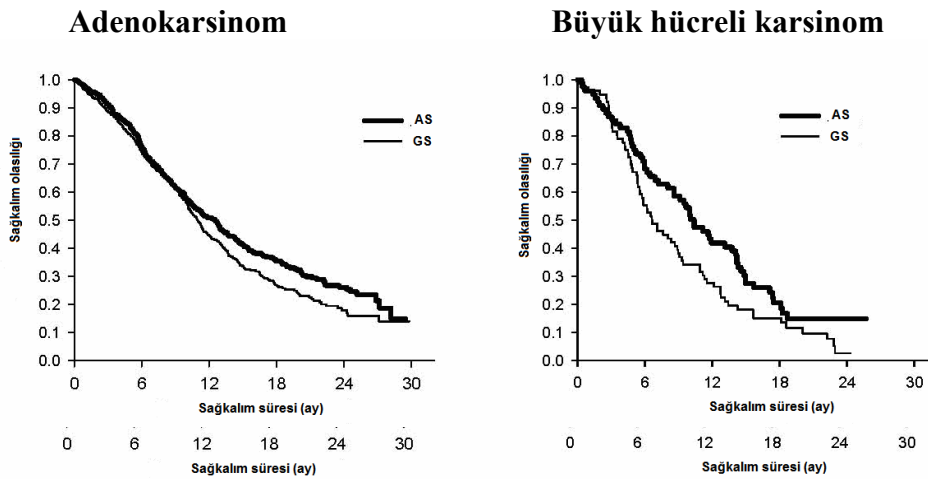
KHDAK'nin Birinci Basamak Tedavisinde Pemetrekset + Sisplatin ile Gemsitabin + Sisplatinin Etkililiklerinin Karşılaştırması – ITT Popülasyonu ve Histolojik Alt Gruplar

ITT Popülasyon ve Histolojik Alt Gruplar	Ay Olarak Medyan Genel Sağ Kalım (%95 GA)				Düzeltilmiş Tehlike Oranı (TO) (%95 GA)	Üstünlük için p değeri
	Pemetrekset + Sisplatin		Gemsitabin + Sisplatin			
ITT Popülasyon (N=1725)	10.3 (9.8-11.2)	N=862	10.3 (9.6-10.9)	N=863	0.94 ^a (0.84-1.05)	0.259
Adenokarsinom (N=847)	12.6 (10.7-13.6)	N=436	10.9 (10.2-11.9)	N=411	0.84 (0.71-0.99)	0.033
Büyük Hücreli (N=153)	10.4 (8.6- 14.1)	N=76	6.7 (5.5- 9.0)	N=77	0.67 (0.48-0.96)	0.027
Diğer (N=252)	8.6 (6.8- 10.2)	N=106	9.2 (8.1- 10.6)	N=146	1.08 (0.81-1.45)	0.586
Skuamöz Hücreli(N=473)	9.4 (8.4- 10.2)	N=244	10.8 (9.5- 12.1)	N=229	1.23 (1.00-1.51)	0.050

Kısaltmalar: GA= güven aralığı; ITT= tedavi denenen; N = toplam popülasyon büyüklüğü

^a TO oranı için tüm güven aralığı 1.17645'den daha az etkili olmama sınırının oldukça altında olacak şekilde, daha az etkili olmama sınırı için istatistiksel olarak anlamlılık vardır. (p<0.0001)

Histolojiye Göre Genel Sağ Kalım İçin Kaplan Meier Eğrileri



Histoloji alt gruplarında pemetrekset artı sisplatinin güvenlilik profilinde klinik olarak ilişkili bir farklılık gözlenmemiştir.

Pemetrekset ve sisplatin ile tedavi edilen hastalarda daha az transfüzyon (% 28.9'a karşılık % 16.4, p<0.001), eritrosit transfüzyonu (% 27.3'e karşılık % 16.1, p<0.001) ve

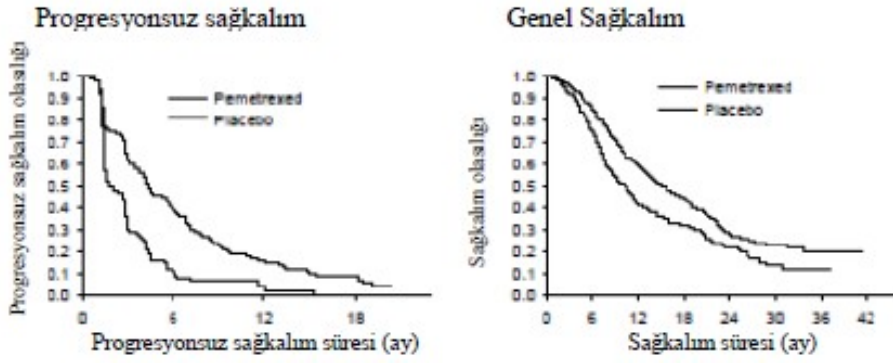
trombosit trasfüzyonu (% 4.5'e karşılık % 1.8, p=0.002) gerekmiştir. Ayrıca bu hastalara daha az eritropoietin/darbopoietin (% 18.1'e karşılık % 10.4, p<0.001), G-CSF/GM-CSF (% 6.1'e karşılık % 3.1, p=0.004) ve demir preparatı (% 7.0'a karşılık % 4.3, p=0.021) verilmesi gerekmiştir.

KHDAK, idame tedavisi:

JMEN

Gemcitabin, paklitaksel veya dosetaksel ile kombine sisplatin veya karboplatin içeren birinci basamak 4 kür ikili tedaviden sonra progrese olmayan lokal ileri (Evre IIIB) veya metastatik (Evre IV) KHDAK hastalarında Pemetrekset artı en iyi destekleyici bakım (BSC) (n=441) ile plasebo artı BSC (n=222) idame tedavisinin etkililiğini ve güvenliliğini karşılaştıran çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü Faz 3 çalışmadır (JMEN). Pemetrekset içeren birinci basamak ikili tedavi çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ECOG performans durumu 0 veya 1'dir. Hastalar, hastalık ilerleyene kadar idame tedavisi almıştır. Etkililik ve güvenlilik randomizasyon tarihinden birinci basamak (indüksiyon) tedavi tamamlanana kadar ölçülmüştür. Hastalar, Pemetrekset ile medyan 5 kür, plasebo ile medyan 3,5 kür idame tedavisi görmüştür. Toplam 213 hasta (% 48,3) \geq 6 kür, toplam 103 hasta (% 23,4) \geq 10 kür Pemetrekset tedavisini tamamlamıştır. Çalışma primer sonlanım noktasını karşılamış ve Pemetrekset kolunda plasebo koluna göre PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir (n=581, bağımsız olarak incelenen popülasyon; sırasıyla medyan 4,0 ay ve 2,0 ay) (TO=0,60, %95 GA=0,49-0,73, p < 0,00001). Hasta taramalarının bağımsız incelemesi araştırmacının PFS değerlendirmesi bulgularını doğrulamıştır. Genel popülasyon için medyan OS (n=663), Pemetrekset kolunda 13,4 ay ve plasebo kolunda 10,6 ay olmuştur; TO=0,79 (% 95 GA=0,65-0,95, p=0,01192). Diğer Pemetrekset çalışmalarıyla tutarlı bir şekilde, JMEN'de de KHDAK histolojisine göre etkililik farkı gözlenmiştir. Ağırlıklı olarak skuamöz hücre histolojisi olanlar dışındaki KHDAK hastalarında (n=430, bağımsız olarak incelenen popülasyon) medyan PFS, Pemetrekset kolu için 4,4 ay ve plasebo kolu için 1,8 ay olmuştur; TO=0,47 (% 95 GA=0,37-0,60, p=0,00001). Ağırlıklı olarak skuamöz hücre histolojisi olanlar dışındaki KHDAK hastalarında medyan OS (n=481) Pemetrekset kolu için 15,5 ay ve plasebo kolu için 10,3 ay olmuştur; TO=0,70 (% 95 GA=0,56-0,88, p=0,002). Ağırlıklı olarak skuamöz hücre histolojisi olanlar dışındaki KHDAK hastalarında, indüksiyon fazı dahil medyan OS, PEMETREKSET kolu için 18,6 ay ve plasebo kolu için 13,6 ay olmuştur; TO=0,71 (% 95 GA=0,56-0,88, p=0,002). Skuamöz hücre histolojisi olan hastalardaki PFS ve OS sonuçları Pemetrekset için plaseboya göre herhangi bir avantaj göstermemiştir. Histoloji alt gruplarında Pemetrekset'in güvenlilik profili açısından klinik olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

JMEN: Ağrılı olarak skuamöz hücre histolojisi olanlar dışındaki KHDAK hastalarında plaseboya göre Pemetrekset ile progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım için Kaplan Meier grafikleri:



PARAMOUNT

Birinci basamak 4 kür pemetrekset/sisplatin ikili tedavisinden sonra progrese olmayan skuamöz hücre histolojisi olanlar dışındaki lokal ileri (Evre IIIB) veya metastatik (Evre IV) KHDAK hastalarında pemetrekset artı BSC (n=359) ve plasebo artı BSC (n=180) devam idame tedavisinin etkililiğini ve güvenliliğini karşılaştıran çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü Faz 3 çalışmadır (PARAMOUNT). Pemetrekset artı sisplatin indüksiyonu ile tedavi edilen 939 hastadan 539'u pemetrekset veya plasebo ile idame tedavisine randomize edilmiştir. Randomize edilen hastaların % 44,9'u pemetrekset artı sisplatin indüksiyonuna tam/kısmi yanıt verirken % 51,9'u stabil hastalık yanıtı vermiştir. İdame tedavisine randomize edilen hastaların ECOG performans durumu 0 veya 1'dir. Pemetrekset artı sisplatin indüksiyon tedavisinin başlangıcından idame tedavisinin başlangıcına kadar geçen medyan süre hem pemetrekset hem de plasebo kolunda 2,96 ay olmuştur.

Randomize edilen hastalar, hastalık ilerleyene kadar idame tedavisi almıştır. Etkililik ve güvenlilik randomizasyon tarihinden birinci basamak (indüksiyon) tedavi tamamlanana kadar ölçülmüştür. Hastalar, pemetrekset ve plasebo kolunda medyan 4 kür boyunca idame tedavisi görmüştür. Toplam 169 hasta (% 47,1) pemetrekset ile ≥ 6 kür idame tedavisini tamamlamıştır, bu da pemetrekset için en az toplam 10 kürdür.

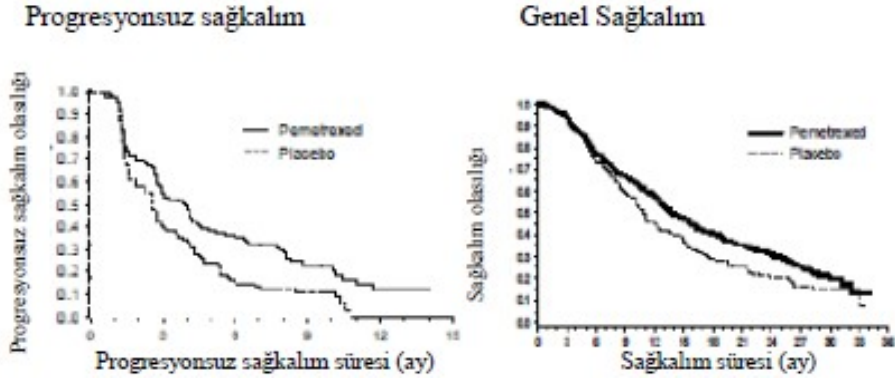
Çalışma primer sonlanım noktasını karşılamış ve pemetrekset kolunda plasebo koluna göre PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir (n=472, bağımsız olarak incelenen popülasyon; sırasıyla medyan 3,9 ay ve 2,6 ay) (TO=0,64, % 95 GA=0,51-0,81, p=0,0002). Hasta taramalarının bağımsız incelemesi araştırmacının PFS değerlendirmesi bulgularını doğrulamıştır.

Randomize edilen hastalarda, pemetrekset artı sisplatin birinci basamak indüksiyon tedavisinin başlangıcında ölçülen, araştırmacı tarafından değerlendirilen medyan PFS, pemetrekset kolu için 6,9 ay ve plasebo kolu için 5,6 ay olmuştur (TO=0,59 % 95 GA=0,47-0,74).

Pemetrekset artı sisplatin indüksiyonunun ardından (4 kür), pemetrekset ile tedavi, OS açısından plaseboya göre istatistiksel olarak üstün olmuştur (medyan 13,9 ay ve 11,0 ay, TO=0,78, % 95 GA=0,64-0,96, p=0,0195). Bu son sağkalım analizi sırasında, pemetrekset kolundaki hastaların % 28,7'si hayattadır veya takip edilememiştir, bu oran plasebo kolunda % 21,7 olmuştur. Pemetreksetin rölatif tedavi etkisi, alt gruplar arasında (hastalık evresi, indüksiyon yanıtı, ECOG PS, sigara içme durumu, cinsiyet, histoloji ve yaş dahil) tutarlı olup,

ayarlanmamış OS ve PFS analizlerinde gözlenenlere benzer olmuştur. Pemetrekset grubundaki hastalarda 1 yıllık ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %58 ve %32 olup, plasebo grubunda bu oranlar sırasıyla % 45 ve % 21 olmuştur. Pemetrekset artı sisplatin birinci basamak indüksiyon tedavisinin başlangıcında, hastalardaki medyan OS, Pemetrekset kolu için 16,9 ay ve plasebo kolu için 14,0 ay olmuştur (TO=0,78 %95 GA=0,64-0,96). Çalışma sonrası tedavi gören hasta yüzdesi pemetrekset için % 64,3 ve plasebo için % 71,7'dir.

PARAMOUNT: Skuamöz hücre histolojisi olanlar dışındaki KHDAK hastalarında plaseboya göre devam pemetrekset idamesi için PFS ve OS Kaplan Meier grafiği (randomizasyondan itibaren ölçülen)



Pemetrekset idame tedavisinin JMEN ve PARAMOUNT çalışmalarında elde edilen güvenlik profilleri benzerdir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Pemetreksetin farmakokinetik özellikleri, çeşitli solid tümörü bulunan 426 kanser hastasında tek ajan olarak 0,2-838 mg/m² arası dozlarda, 10 dakikalık infüzyon sonrası değerlendirilmiştir. Pemetreksetin toplam eğri altı alanı (EAA) ve doruk plazma konsantrasyonu dozla doğru orantılı olarak artar. Pemetreksetin farmakokinetiği, tekrarlayan tedavi kürleri boyunca değişmemektedir.

Dağılım:

Pemetreksetin kararlılık durumundaki dağılım hacmi 9 L/m²'dir. *In vitro* çalışmalar, pemetreksetin yaklaşık % 81 oranında plazma proteinlerine bağlandığını göstermiştir. Değişik evrelerdeki böbrek bozuklukları bu bağlanmayı anlamlı şekilde etkilememiştir.

Biyotransformasyon:

Pemetrekset sınırlı hepatik metabolizmaya maruz kalır.

Eliminasyon:

Pemetrekset esas olarak idrar ile atılmakta olup, uygulamayı takiben 24 saat içinde uygulanan dozun % 70 ile % 90 kadarı idrarda değişmemiş halde saptanmaktadır. *In vitro* çalışmalar pemetreksetin organik anyon taşıyıcısı olan OAT3 tarafından aktif olarak sekrete edildiğini göstermektedir. Pemetreksetin toplam sistemik klerensi 91,8 ml/dak ve normal böbrek fonksiyonlarına (kreatinin klerensi 90 ml/dak) sahip olan hastalarda plazmadan atılım yarılanma ömrü 3,5 saattir. Klerensteki hastalar arası değişkenlik % 19,3 ile orta düzeydedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Pemetrekset'in toplam eğri altı alanı (EAA) ve doruk plazma konsantrasyonu dozla doğru orantılı olarak artar. Pemetreksetin farmakokinetiği, tekrarlayan tedavi kürleri boyunca değişmemektedir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

Pemetreksetin farmakokinetik özellikleri, eş zamanlı uygulanan sisplatinle etkilenmemektedir. Oral folik asit ve intramüsküler B12 vitamini takviyesi pemetrekset farmakokinetiğini etkilememektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Gebe farelere pemetrekset uygulanması, fetal yaşama kabiliyetinde düşüş, fetal ağırlıkta azalma, bazı iskelet yapılarının kemikleşmesinde tamamlanamama ve yarı damak oluşmasıyla sonuçlanmıştır.

Erkek farelere pemetrekset uygulanması, fertilité oranında azalma ve testiküler atrofi ile karakterize olan üreme toksisitesiyle sonuçlanmıştır. 9 ay boyunca intravenöz bolus enjeksiyonu yapılan av köpeklerinde gerçekleştirilen bir çalışmada testiküler bulgular (seminifer epitelyumun dejenerasyonu/nekrozu) gözlenmiştir. Bu pemetreksetin erkek fertilitésini azaltabileceğini göstermektedir. Dişi fertilitésini araştırılmamıştır.

Çin hamsteri over hücrelerinde yapılan in vitro kromozom anormallik testinde ya da Ames testinde pemetreksetin mutajenik bir etkisi gözlenmemiştir. Farelerde in vivo mikronükleus testinde pemetreksetin klastojenik olduğu gösterilmiştir.

Pemetreksetin karsinojenik potansiyelini değerlendiren çalışma yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Hidroklorik asit
Sodyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

Pemetrekset, laktatlı Ringer enjeksiyonu ve Ringer enjeksiyonu dahil kalsiyum içeren tüm seyrelticileri ile fiziksel olarak geçimsizdir. Pemetreksetin diğer ilaçlar ve seyrelticiler ile diğer geçimlilik çalışmaları olmadığından, bu ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon:
24 ay

Sulandırılmış infüzyon çözeltileri:

Tarif edildiği şekilde sulandırılan PEMETU infüzyon çözeltileri antibakteriyel koruyucu içermemektedir. PEMETU infüzyon çözeltisinin son konsantrasyonu 25 mg/mL olacak şekilde; 2-8°C ve 25°C' de %0.9 İzotonik Sodyum Klorür IV İnfüzyon için Çözelti içerisinde 24 saat boyunca kimyasal ve mikrobiyolojik açıdan stabildir.

Mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa, kullanmadan önceki saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış flakon:

Bu tıbbi ürünün saklanması için özel bir gereklilik yoktur.

Sulandırılmış infüzyon çözeltileri:

Sulandırılmış tıbbi ürünlerin saklama koşulları için Bkz. bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

500 mg pemetrekset içeren 20 mm bromobütil çift çentikli liyofilize tıpa (Gamma Sterilizasyon Sonrası), 20 mm alüminyum flip off kırmızı kapak, 50H (60 mL tam kapasite) şeffaf Tip I cam flakonda (ağız 20 mm) ambalajlanmıştır.

1 flakonluk ambalajda.

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

1. Pemetreksetin intravenöz infüzyon uygulaması için sulandırılması ve daha fazla seyreltilmesi sırasında uygun aseptik teknikleri kullanınız.

2. Gerekli olan doz ve PEMETU flakon sayısını hesaplayınız. Her flakona, etikette belirtilen miktarın rahatça çekilebilmesi için bir miktar fazla pemetrekset içermektedir.

3. Her flakon 20 ml 9 mg/ml (%0.9'luk) koruyucusuz sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile sulandırılarak 25 mg/ml pemetrekset içeren bir çözelti elde edilir. Toz tamamen çözünene kadar flakonu hafifçe çalkalayınız. Hazırlanmış çözeltinin pH'ı 6.6-7.8 arasındadır. **Daha fazla seyreltme gereklidir.**

4. Hazırlanan pemetrekset çözeltisinin uygun hacmi, 9 mg/ml (% 0.9'luk) koruyucusuz sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile 100 ml'ye seyreltilmelidir ve 10 dakika süreyle intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

5. Yukarıda tarif edildiği şekilde hazırlanan pemetrekset infüzyon çözeltileri, polivinil klorür ve poliolefin kaplı uygulama setleri ve infüzyon torbaları ile uyumludur.

6. Parenteral ilaç ürünleri uygulamadan önce partikül içeriği ve renk bozuklukları açısından görsel olarak kontrol edilmelidir.

7. Pemetrekset çözeltileri tek kullanım içindir. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi atıkların kontrol yönetmeliği" ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

Hazırlama ve uygulama önlemleri: Diğer potansiyel olarak toksik anti-kanser ajanlarda olduğu gibi, pemetrekset infüzyon çözeltilerinin hazırlanması ve kullanımında dikkatli olunmalıdır. Eldiven kullanılması önerilir. Eğer pemetrekset çözeltisi cilt ile temas ederse, cilt hemen sabun ve suyla iyice yıkanmalıdır. Eğer pemetrekset çözeltisi müköz membranlar ile temas ederse su püskürtülerek iyice yıkanmalıdır. Pemetrekset, vezikan bir madde değildir. PEMETU' nun ekstrevasyonu için spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Pemetrekset ekstrevasyonu için bildirilen birkaç vaka, araştırmacı tarafından ciddi olarak

değerlendirilmemiştir. Ekstravazasyon için diğer non-vezikanlarda olduğu gibi yerel standart pratikler uygulanmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Onko İlaç San. Ve Tic. A.Ş.

Gebze OSB2 Mah. 1700. Sok. No:1703/2

Çayırova/KOCAELİ

Telefon: 08502506656

Email: info@onkokocsel.com

8. RUHSAT/İZİN NUMARASI(LARI)

2022/115

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.03.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ