

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RELİTREXED 100 mg i.v. infüzyonluk çözelti hazırlamada kullanılacak konsantre çözelti için toz

Steril, sitotoksik.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 100 mg pemetrekset baza eşdeğer miktarda 110,3 mg pemetrekset disodyum içerir. Sulandırıldıktan sonra (Bkz. Bölüm 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler) her bir flakon 25 mg/ml pemetrekset içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit (yeterli miktarda)
Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamada Kullanılacak Konsantre İçin Toz

Beyaz ila açık sarı ya da sarı-yeşil liyofilize toz.

% 0,9'luk sodyum klorür ile çözülerek hazırlanan çözelti berrak renksiz-sarı ya da yeşil-sarı arasında renklidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Malign plevral mezotelyoma

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

Non-skuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)

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

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

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

RELİTREXED sisplatinle combine olarak:

Önerilen RELİTREXED dozu, her 21 günlük kürün ilk gününde 10 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmak üzere, 500 mg/m^2 'dir. (Vücut yüzey alanı "VYA"nın metre karesi başına 500 mg). 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 Bilgisi'ne bakınız).

RELİTREXED tek ajan olarak:

Önceden kemoterapi almış non-skvamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri için tedavi edilen hastalarda, önerilen RELİTREXED 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 (350-1000 mikrogram) multivitamin kullanmalıdırlar. İlk pemetrekset dozundan önceki 7 günde en az 5 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/mm³ ve trombosit sayısı ≥ 100.000 hücre/mm³ olmalıdır. Kreatinin klerensi ≥ 45 ml/dak. olmalıdır.

Toplam bilirubin, normal değer üst limitinin ≤ 1.5 katı olmalıdır. Alkalen fosfataz (AP), aspartat amino transferaz (AST veya SGOT) ve alanin amino transferaz (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 ayarlaması:

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

TABLO 1 - RELİTREXED (tek ajan veya kombine olarak) ve sisplatin için doz ayarlama tablosu – Hematolojik toksisiteler

En düşük MNS <500/mm ³ ve en düşük trombosit ≥50.000 /mm ³	Önceki dozun % 75'i (hem RELİTREXED hem sisplatin)
En düşük MNS'ye bakmaksızın, en düşük trombosit ≤50.000/mm ³	Önceki dozun % 75'i (hem RELİTREXED hem sisplatin)
En düşük MNS'ye bakmaksızın, kanamalı ^a en düşük trombosit <50,000/mm ³	Önceki dozun % 50'si (hem RELİTREXED hem sisplatin)

Kısaltmalar: MNS: Mutlak nötrofil sayısı

^aBu 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 toksisite gelişirse, hastanın tedavi öncesi değerlerinden daha düşük veya eşit değerlere geri dönülünceye dek RELİTREXED uygulaması durdurulmalıdır. Tedavi, Tablo 2'deki kılavuzlara uygun olarak sürdürülmelidir.

TABLO 2 - RELİTREXED (tek ajan veya kombine olarak) ve sisplatin için doz ayarlama tablosu – Hematolojik olmayan toksisiteler^{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

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

^b Nörotoksikite hariç

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

TABLO 3 - RELİTREXED (tek ajan veya kombinasyon olarak) ve sisplatin için doz ayarlama tablosu – Nörotoksisite

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

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

RELİTREXED 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

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

RELİTREXED her 21 günlük periodun ilk gününde 10 dakikayı aşkın intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Uygulamadan önce RELİTREXED'in 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:

RELİTREXED'in 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, nötropeni, 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) ≥ 1.500 hücre/mm³ ve trombosit sayısı ≥ 100.000 hücre/mm³ düzeyine dönüncüye 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. Deksametazon (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'ler 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, 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. hipernatremi) için düzenli olarak izlenmelidir.

Plevral efüzyon veya asit gibi vücut boşluk sıvılarının pemetrekset üzerine olan etkileri tam olarak bilinmemektedir. 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 sistemi çoğunlukla baskılanmış durumdadır. Sonuç olarak, zayıflatılmış canlı aşularla birlikte kullanılması 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 hastalarda ve diğer radyosensitif ajanların kullanımında özellikle dikkat edilmesi gerekir.

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

Bu tıbbi ürün her flakonunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez". Sodyuma bağlı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

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 (örn. aminoglikozid, kıvrım diüretikleri, platin bileşikler, siklosporin) eş zamanlı olarak kullanılması, potansiyel olarak pemetreksetin klerensinin gecikmesine neden olabilir. Bu kombinasyon dikkatle kullanılmalıdır. Gerekiyorsa, kreatinin klerensi yakından izlenmelidir.

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

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda (kreatinin klerensi ≥ 80 ml/dak), yüksek dozlarda nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ, örn. ibuprofen > 1.600 mg/gün) ve daha yüksek dozda asetilsalisilik asit (günde $\geq 1,3$ g) pemetrekset atılımını azaltabilir ve sonuç olarak pemetrekset advers etkilerinin oluşumunu artırabilir. Bu nedenle, pemetrekset ile eş zamanlı olarak yüksek dozlarda NSAİİ ve asetilsalisilik asit alan normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda (kreatinin klerensi ≥ 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 (örn. ibuprofen) veya yüksek dozlarda asetilsalisilik asit 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.

Pemetreksetin hepatik metabolizması sınırlıdır. İnsan karaciğer mikroozomlarında 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 hastalarda tromboz riskinin artmış olması nedeniyle, antikoagülan tedavisi kullanımı sıklığıdır. Hastalık sırasında, koagülasyon durumunun bireysel olarak değişkenliğinin yüksek olması ve oral antikoagülanlar ile antikanser kemoterapisi arasındaki olası etkileşim, hastanın oral antikoagülanlar ile tedavisine karar verilmesi halinde 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: Zayıflatılmış canlı 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 pemtrekset ile tedavi sırasında etkin kontraseptif yöntemler kullanılmalıdır.

Pemtreksetin, 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

Pemtreksetin hamile kadınlarda kullanımına ait veri yoktur ancak pemtreksetin diğer anti-metabolitler gibi, gebelik döneminde uygulandığında ciddi doğum kusurlarına neden olmasından kuşulanılmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Pemtreksetin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. RELİTREXED, annenin ihtiyaçları ve fetus için riskin dikkatle değerlendirmesinden sonra, belirgin şekilde gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

Pemtreksetin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir ve emzirilen çocuk üstündeki istenmeyen etkileri göz ardı edilemez. RELİTREXED ile tedavi boyunca emzirme durdurulmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Pemtrekset 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

Pemtreksetin, 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

Pemtreksete 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, aminotransferaz düzeylerinde artış, alopesi, yorgunluk, dehidrasyon, döküntü, enfeksiyon/sepsis ve nöropatiyi içerir. Seyrek olarak görülen olaylar Stevens-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 grubunda da, daha önce kemoterapi almamış hastalara tam bir folik asit ve B₁₂ vitamini takviyesi verilmiştir.

Advers reaksiyonlar:

Sıklık derecesi: 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 içinde, istenmeyen etkiler ciddiyetindeki azalmaya göre sıralanmıştır.

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Olay*	Pemetrekset/Sisplatin		Sisplatin	
			(N=168)		(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
		Hemogloblin 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 türetilmiştir.
- *** 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 ve sisplatin ile olası bir ilişki olduğunu düşündüğü tüm olayların dahil edilmesi için % 5'lik bir sınır değer kullanılmıştır.

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

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

Aşağıdaki tablo tek ajan olarak pemetrekset 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		Dosetaksel	
			N=265		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
		Hemogloblin 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
Hepato-bilier 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
		Kaşınıtı	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
		Yaygın	Ateş	8,3	0,0	7,6

* Her toksisite gradei 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 GTK toksisite türleri: 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 toksisite türleri 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 toksisite türleri benzer olmuştur. Bu farklılıklar hasta popülasyondaki 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 tam bir folik asit ve vitamin B₁₂ desteği verilmiştir.

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Olay**	Pemetrekset		Dosetaksel	
			(N=839)		(N=830)	
			Tüm gradelerde toksisite (%)	Grade 3-4 toksisite (%)	Tüm gradelerde toksisite (%)	Grade 3-4 toksisite (%)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Hemogloblin 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	Bulantı	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	Çok yaygın	Alopesi	11,9*	0***	21,4*	0,5***

hastalıkları	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 pemtrekset/sisplatini gemcitabin/sisplatine karşılaştırma

** Her Grade toksisitesi için Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksikite Kriterlerine (GTK) (v2.0; NCI 1998) başvurunuz.

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

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

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

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

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

Aşağıdaki tabloda, tek ajan pemtrekset idame tedavisi (JMEN: N=663) ve pemtrekset devam idame tedavisi (PARAMOUNT: N=539) çalışmalarında rastgele tek ajan pemtrekset 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 tam folik asit ve B₁₂ vitamini takviyesi almıştır.

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Olay**	Pemtrekset***		Plasebo***	
			(N=800)		(N=402)	
			Tüm gradelerde toksisite (%)	Grade 3-4 toksisite (%)	Tüm gradelerde toksisite (%)	Grade 3-4 toksisite (%)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Hemogloblin 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 hastalıklar	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
		Ağrı	7.6	0.9	4.5	0.0
	Yaygın	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 pemtrekset 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 pemtrekset idame tedavisi (N=663) ve PARAMOUNT pemtrekset 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 pemtrekset 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 pemtrekset verilen hastaların $<$ 1'inde bildirilen herhangi bir dereceden klinik olarak ilgili CTC toksisitesi alerjik reaksiyon/hipersensitivite, eritema multiforme, supraventriküler aritmi ve pulmoner embolizmi içermektedir.

Pemtrekset almak üzere randomize edilen hastalarda (N=800) güvenilirlik değerlendirilmiştir. Advers reaksiyon insidansı \leq 6 siklus boyunca pemtrekset idame tedavisi alan hastalarda (N=519) değerlendirilmiş ve $>$ 6 siklus boyunca pemtrekset alan hastalarla (N=281) karşılaştırılmıştır. Daha uzun süre maruz kalmayla birlikte advers reaksiyonlarda (her gradede) artış gözlenmiştir. Pemtreksete daha uzun süre maruz kalındığında, muhtemelen ilaçla ilgili Grade 3/4 nötropeni insidansında anlamlı bir artış gözlenmiştir (\leq 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.

Pemtreksetin genellikle diğer bir sitotoksik ajan ile kombine olarak verildiği klinik çalışmalarda, miyokard enfarktüsü, angina pectoris, serebrovasküler olay ve geçici iskemik atak dahil yaygın

olmayan ciddi kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar bildirilmiştir.

Bu olayların gözlemlendiği 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.

Pemetreksetin tek başına veya diğer kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanıldığında yaygın olmayan akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pemetrekset tedavisi sırasında, sonrasında veya tedaviden önce radyasyon tedavisi gören hastalarda yaygın olmayan radyasyon pnömonisi bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Daha önce radyoterapi gören hastalarda seyrek olarak radyasyon anımsatma dermatiti (radyasyon recall) vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Bazen ekstremitelerde nekroza yol açan yaygın olmayan periferik iskemik vakaları rapor edilmiştir.

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

Pemetrekset ile tedavi edilen hastalarda immün yanıt sonucu gelişen hemolitik anemi seyrek olarak bildirilmiştir.

Seyrek olarak anafilaktik şok bildirilmiştir.

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, sensoriyel 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 düşünülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu : Folik asit analogları
ATC kodu : L01BA04

RELİTREXED (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 sağkalım avantajına sahip olduklarını göstermiştir.

Çalışma sırasında toksisiteyi düşürmek için hastaların tedavisine düşük dozda folik asit ve B₁₂ vitamini eklenmiştir. 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 desteği alan hastalarda alt grup analizi gerçekleştirilmiştir. Bu etkililik analizlerinin sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Malın pleural mezotelyomada pemetrekset - sisplatin kombinasyonuna karşılık sisplatin etkililiği

Etkililik parametresi	Randomize ve tedavi edilmiş hastalar		Tam takviye almış hastalar	
	Pemetrekset/sisplatin (N=226)	Sisplatin (N=222)	Pemetrekset/Sisplatin (N=168)	Sisplatin (N=163)
Medyan genel sağkalım (ay) (GA % 95)	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 süre (ay) (GA % 95)	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) (GA % 95)	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 ** (GA % 95)	% 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 karşılaştırmayı gösterir

** 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, malın pleural 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, pemetrekset/sisplatin kolunda akciğer fonksiyonunda iyileşme ve kontrol kolunda ise zaman içinde akciğer fonksiyonunda kötüleşme ile gösterilmiştir.

Yalnız pemetrekset ile tedavi edilen malın mezotelyomalı hastalara ait çok sınırlı veri bulunmaktadır. Pemetrekset 500 mg/m² dozunda malın pleural mezotelyomalı 64 kemonaiif 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, pemetrekset ile dosetakselin karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize, açık etiketli faz 3 çalışma sonuçlarında medyan sağkalım süresi, pemetrekset ile tedavi edilen hastalarda 8,3 ay (tedavi denenen popülasyon (ITT) n=283), dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda 7,9 ay (ITT n=288)'dir. Önceki kemoterapiler pemetrekset içermemektedir. KHDAK histolojisine göre tedavinin genel sağkalım üzerindeki etkisi ile ilgili bir analiz, baskın olarak skuamöz hücreli karsinom histolojisine sahip olanlar dışındaki KHDAK hastalarında, dosetaksele karşı pemetreksetin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde üstün olduğunu gösterirken (399 hasta, 9,3 aya karşılık, 8,0 ay

düzeltilmiş HR=0,78; % 95 GA =0,61-1,00, p=0,047), skuamöz hücreli karsinom histolojisine sahip hastalarda ise dosetaksel lehinedir (172 hasta, 7,4 aya karşılık 6,2 ay, düzeltilmiş HR=1,56; % 95 GA =1,08-2,26, p=0,018). Histolojik alt gruplar arasında pemtreksetin güvenilirlik 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 sağkalım, progresyonsuz sağkalım) 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
Sağkalım süresi (ay)	(n=283)	(n=288)
▪ Medyan (m)	8,3	7,9
▪ Medyan için GA % 95	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
▪ HR		0,99
▪ HR için GA % 95		(0,82-1,20)
▪ Non-inferiorite p-değeri (HR)		0,226
Progresyon olmayan sağkalım (ay)	(n=283)	(n=288)
▪ Medyan	2,9	2,9
▪ HR (GA % 95I)		0,97(0,82-1,16)
Tedavi başarısızlığına dek geçen süre (TTTF-ay)	(n=283)	(n=288)
▪ Medyan	2,3	2,1
▪ HR (GA % 95)		0,84(.71-.997)
Yanıt (n: yanıt için uygun)	(n=264)	(n=274)
▪ Yanıt oranı (%) (GA % 95)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
▪ Stabil hastalık (%)	45,8	46,4

Kısaltmalar: GA=güven aralığı HR=tehlike oranı ITT=tedavi amacına yönelik 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 gemitabin artı sisplatin tedavisi ile karşılaştırmış ve pemtrekset artı sisplatinin tedavi amacına yönelik [ITT] popülasyonunda (862 hasta) primer sonlanım noktasını karşılayarak genel sağkalım açısından gemitabin artı sisplatin ile benzer klinik etkililik 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 etkililiğinin gemitabin/sisplatin etkililiğinden az olmadığını desteklemektedir.

Progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel yanıt oranı tedavi gruplarında benzer olmuştur: Medyan PFS artı sisplatin için 4,8 ay iken gemitabin artı sisplatin için 5,1 ay (düzeltilmiş HR 1,04; % 95 GA 0,94-1,15), genel yanıt oranı pemtrekset artı sisplatin için %30,6 (% 95 GA 27,3-33,9) iken gemitabin artı sisplatin için % 28,2 (% 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.

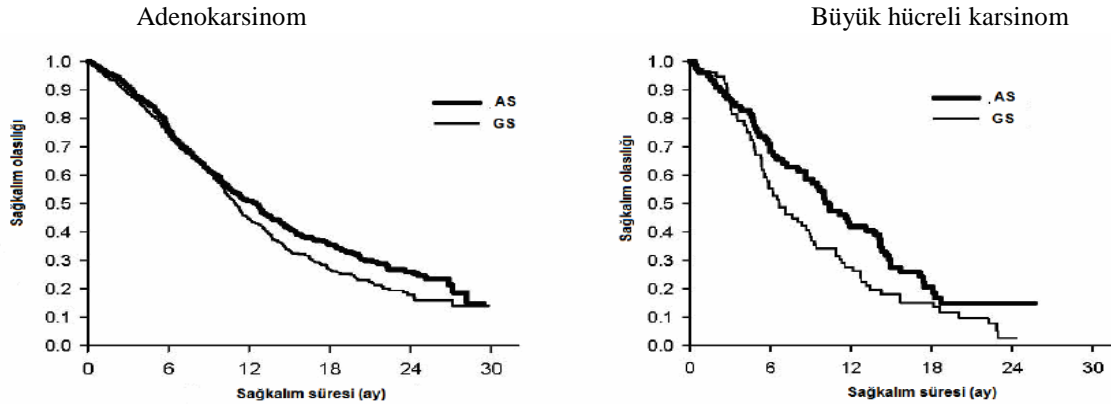
KHDAK'nin Birinci Basamak Tedavisinde Pemetrekset + Sisplatin ile Gemsitabin + Sisplatinin Etkililiklerinin Karşılaştırması – ITT Popülasyonu ve Histolojik Alt Gruplar

ITT Popülasyon ve Histolojik Alt Gruplar	Ay Olarak Medyan Genel Sağkalım (GA % 95)				Düzeltilmiş Tehlike Oranı (HR) (GA % 95)	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
Skvamöz 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 amacına yönelik; N = toplam popülasyon büyüklüğü

^aHR 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 Sağkalım İçin Kaplan Meier Eğrileri



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

Pemetrekset artı 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 transfüzyonu (% 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) ≥ 6 kür, toplam 103 hasta (% 23,4) ≥ 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) (HR=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 (Overall Survival-Genel Sağkalım) (n=663), pemetrekset kolunda 13,4 ay ve plasebo kolunda 10,6 ay olmuştur; HR=0,79 (% 95 GA =0,65-0,95, p=0,01192).

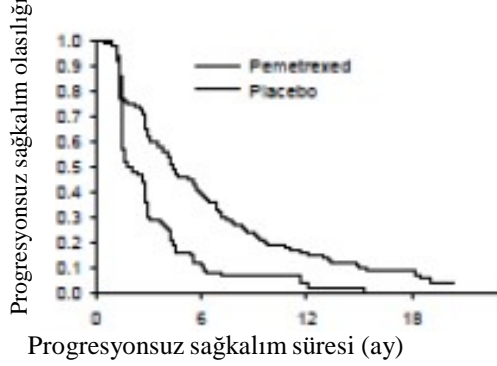
Diğer pemetrekset çalışmalarıyla tutarlı bir şekilde, JMEN'de de KHDAK histolojisine göre etkililik farkı gözlenmiştir. Ağırlıklı olarak skuamöz hücre histolojisi olanlar dışındaki KHDAK hastalarında (n=430, bağımsız olarak incelenen popülasyon) medyan PFS, pemetrekset kolu için 4,4 ay ve plasebo kolu için 1,8 ay olmuştur; HR=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; HR=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; HR=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.

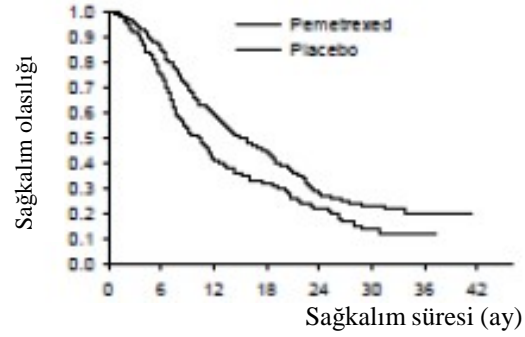
Histoloji alt gruplarında pemetreksetin güvenlilik profili açısından klinik olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

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

Progresyonsuz sağkalım



Genel Sağkalım



PARAMOUNT

Birinci basamak 4 kür pemtrekset/sisplatin ikili tedavisinden sonra progrese olmayan skuamöz hücre histolojisi olanlar dışındaki lokal ileri (Evre IIIB) veya metastatik (Evre IV) KHDAK hastalarında pemtrekset 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). Pemtrekset artı sisplatin indüksiyonu ile tedavi edilen 939 hastadan 539'u pemtrekset veya plasebo ile idame tedavisine randomize edilmiştir. Randomize edilen hastaların % 44,9'u Pemtrekset 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. Pemtrekset artı sisplatin indüksiyon tedavisinin başlangıcından idame tedavisinin başlangıcına kadar geçen medyan süre hem pemtrekset 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, pemtrekset ve plasebo kolunda medyan 4 kür boyunca idame tedavisi görmüştür. Toplam 169 hasta (% 47,1) pemtrekset ile ≥ 6 kür idame tedavisini tamamlamıştır, bu da pemtrekset için en az toplam 10 kürdür.

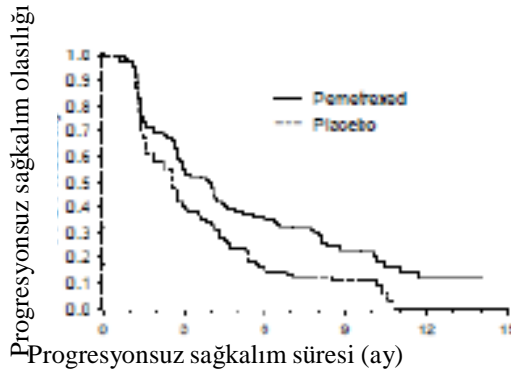
Çalışma primer sonlanım noktasını karşılamış ve pemtrekset kolunda plasebo koluna göre PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir (n=472, bağımsız olarak incelenen popülasyon; sırasıyla medyan 3,9 ay ve 2,6 ay) (HR=0,64, % 95 GA=0,51-0,81, p=0,0002). Hasta taramalarının bağımsız incelemesi araştırmacının PFS değerlendirmesi bulgularını doğrulamıştır. Randomize edilen hastalarda, pemtrekset artı sisplatin birinci basamak indüksiyon tedavisinin başlangıcında ölçülen, araştırmacı tarafından değerlendirilen medyan PFS, pemtrekset kolu için 6,9 ay ve plasebo kolu için 5,6 ay olmuştur (HR=0,59 % 95 GA=0,47-0,74).

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

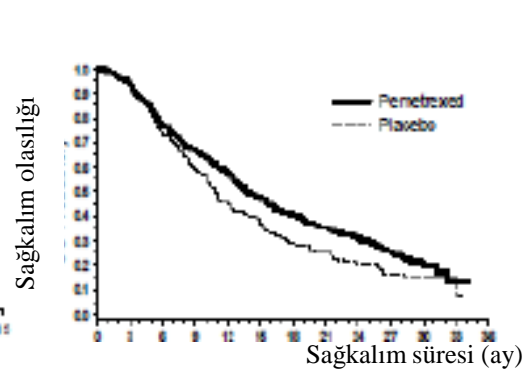
OS ve PFS analizlerinde gözlenenlere benzer olmuştur. Pemetrekset grubundaki hastalarda 1 yıllık ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 58 ve % 32 olup, plasebo grubunda bu oranlar sırasıyla % 45 ve % 21 olmuştur. Pemetrekset artı sisplatin birinci basamak indüksiyon tedavisinin başlangıcında, hastalardaki medyan OS, pemetrekset kolu için 16,9 ay ve plasebo kolu için 14,0 ay olmuştur (HR=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)

Progresyonsuz sağkalım



Genel Sağkalım



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

5.2. Farmakokinetik 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/Doğrusalolmayan durum:

Pemetreksetin 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 sisplatinden 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 yarık damak oluşmasıyla sonuçlanmıştır.

Erkek farelere pemetrekset uygulanması, fertilitte 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 fertilitisini azaltabileceğini göstermektedir. Dişi fertilitesi 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
Enjeksiyonluk su

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 tıbbi ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon:
24 ay

Sulandırılmış infüzyon çözeltileri:

Tarif edildiği şekilde seyreltilen RELİTREXED infüzyon çözeltileri antibakteriyel koruyucu içermemektedir. Pemetrekset infüzyon çözeltilerinin kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi 2°C-8°C sıcaklıkta 24 saattir. Mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa, kullanmadan önceki saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve 2°C-8°C arasında 24 saatten fazla olmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış flakon:
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Rekonstitüe edilmiş infüzyon çözeltileri:

Rekonstitüe tıbbi ürünlerin saklama koşulları için Bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kauçuk tıpa ve flip-off alüminyum kapak ile kapatılmış renksiz 10 ml'lik Tip I cam flakonda 100 mg pemetrekset içeren liyofilize toz bulunur.

1 flakonluk ambalajda kullanma talimatı ile birlikte piyasaya sunulmaktadır.

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

1. Pemetreksetin intravenöz infüzyon uygulaması için rekonstitüsyonu ve daha fazla seyreltilmesi sırasında uygun aseptik teknikleri kullanınız.
2. Gerekli olan doz ve RELİTREXED flakon sayısını hesaplayınız. Her flakon, etikette belirtilen miktarın rahatça çekilebilmesi için bir miktar fazla pemetrekset içermektedir.
3. Her bir 10 ml'lik flakon ise 4,2 ml 9 mg/ml (% 0,9'luk) koruyucusuz sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile çözülerek 25 mg/ml pemetrekset içeren bir çözelti elde edilir. Toz tamamen çözünene kadar flakonları hafifçe çalkalayınız. Elde edilen çözelti berrak ve ürün kalitesi üzerinde olumsuz etkisi olmaksızın renksiz-sarı veya yeşil-sarı arasında renklidir. 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; infüzyon cam şişeleri, 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. Eğer partikül madde gözlenirse ürün kullanılmamalıdır.
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 antikanser ajanlarda olduğu gibi, pemtrekset infüzyon çözeltilerinin hazırlanması ve kullanımında dikkatli olunmalıdır. Eldiven kullanılması önerilir. Eğer pemtrekset çözeltisi cilt ile temas ederse, cilt hemen sabun ve suyla iyice yıkanmalıdır. Eğer pemtrekset çözeltisi muköz membranlar ile temas ederse su püskürtülerek iyice yıkanmalıdır. Pemtrekset, vezikan bir madde değildir. Pemtreksetin ekstrevasyonu için spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Pemtrekset ekstrevasyonu için bildirilen birkaç vaka, araştırmacı tarafından ciddi olarak değerlendirilmemiştir. Ekstrevasyon için diğer non-vezikanlarda olduğu gibi yerel standart pratikler uygulanmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Dem İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Dem Plaza İnönü Mah. Kayışdağı Cad. No: 172
34755 Ataşehir- İSTANBUL
Tel: 0216 428 40 29
Faks: 0216 428 40 86

8. RUHSAT NUMARASI

2020/250

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

27.11.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ