Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/101/pemtrex-500-mg-iv-inf-icin-liyofilize-toz-iceren-fla
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/L01BA04

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PEMTREX 500 mg IV infüzyon için liyofilize toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir 30 ml'lik flakon 500,000 mg pemetrekset baza eşdeğer miktarda 554,043 mg pemetrekset disodyum içerir.

Sulandırıldıktan sonra (bkz. bölüm 6.6.) her bir 30 ml'lik flakon 25 mg/ml pemetrekset içerir.

Yardımcı madde(ler):
Her bir 30 ml'lik flakon 54 mg sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi için toz

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

Sulandırmanın ardından oluşan çözelti berrak renksiz-sarı ya da yeşil-sarı arasında renklidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Malign plevral mezotelyoma

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

Non-skuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri

Pemetrekset lokal ileri hastalık ya da metastatik evredeki küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların, sadece non-skuamöz histolojik alt gruplarında olanlarında platinle kombine olarak başlangıç tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 5.1).

PEMTREX non-skuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların ikinci basamak tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 5.1)

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

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

PEMTREX sisplatinle kombine olarak:

Önerilen PEMTREX dozu, her 21 günlük kürün ilk gününde 10 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmak üzere, 500 mg/m^2 vücut yüzey alanıdır. 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 vücut yüzey alanıdır. Hastalara sisplatin verilmeden önce ve/veya sonra yeterli antiemetik tedavi ve uygun hidrasyon uygulanmalıdır (Özel dozlama için ayrıca sisplatin Kısa Ürün Bilgisine bakınız).

PEMTREX tek ajan olarak:

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

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).

Hastalar ilacın kullanımı ve vitamin destekleri konusunda bilgilendirilmelidir.

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 ≥ 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 transaminaz (AST veya SGOT) ve alanin 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 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. Düzelme sağlandıktan sonra hastalar, PEMTREX'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 – PEMTREX (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 PEMTREX hem sisplatin)
En düşük MNS'ye bakmaksızın, en düşük trombosit ≤ 50,000 / mm^3	Önceki dozun %75'i (hem PEMTREX hem sisplatin)
En düşük MNS'ye bakmaksızın, kanamalı[a] en düşük trombosit < 50,000 / mm^3	Önceki dozun %50'i (hem PEMTREX hem sisplatin)

Kısaltmalar: MNS: Mutlak nötrofil sayısı

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

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

TABLO 2 - PEMTREX (tek ajan veya kombine olarak) ve Sisplatin için Doz Ayarlama Tablosu – Hematolojik Olmayan Toksisiteler[a,b]

	PEMTREX Dozu(mg/m^2)	**Sisplatin Dozu (mg / m^2)**
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 Toksisite Kriterleri (GTK) (v2.0; NCI 1998)
[b] Nörotoksisite hariç

Nörotoksisite gelişmesi halinde, PEMTREX ve sisplatin için önerilen doz ayarlamaları Tablo 3'te verilmiştir. Eğer Grade 3 veya 4 nörotoksisite gözlenirse, hastalarda tedavi kesilmelidir.

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

GTK[*] Grade	**PEMTREX 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)

PEMTREX 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.

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 transaminazları 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:
Bu hasta grubunda güvenlilik ve etkililiği araştırılmamış olduğundan PEMTREX'in 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Klinik çalışmalarda, 65 yaş veya üzerindeki hastaların 65 yaşın altındaki hastalarla karşılaştırıldığında artmış bir istenmeyen etki riski altında bulunduklarına dair bir bulgu saptanmamıştır. Önerilenler dışında, genel olarak tüm hastalar için, doz azaltılması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Pemetrekset veya ilacın 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) ≥ 1500 hücre/mm^3 ve trombosit sayısı ≥ 100,000 hücre/mm^3 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).

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 antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ) almaktan kaçınmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Pemetrekset tedavisi için düşünülen tüm hastalar, uzun atılım yarılanma ömürlü NSAİİ'leri pemetrekset uygulamasının en az 5 gün öncesinden itibaren, uygulama gününde ve

uygulama gününden sonra en az 2 gün süresince kullanmaktan kaçınmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Pemetreksetin tek başına ya da diğer kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanıldığında akut böbrek yetmezliği dahil ciddi böbrek olayları bildirilmiştir. Bu hastaların çoğu, dehidrasyon veya önceden var olan hipertansiyon veya diyabet dahil böbrek olaylarının gelişimi için altta yatan risk faktörlerine sahiptir.

Plevral efüzyon veya asit gibi vücut boşluk sıvılarının pemetrekset üzerine olan etkileri bilinmemektedir. Klinik olarak anlamlı vücut boşluk sıvısı bulunan hastalarda, pemetrekset uygulaması öncesinde efüzyonun direne edilmesine önem verilmelidir.

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 gözlendiği hastaların çoğu önceden var olan kardiyovasküler risk faktörlerine sahiptir (bkz. bölüm 4.8).

Kanser hastalarında bağışıklık sistemin baskılandığı durum yaygındır. Sonuç olarak, canlı atenüe aşıların 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 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 flakon başına yaklaşık 54 mg sodyum içerir. Kontrollü sodyum diyeti yapan hastalarca 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. Gerekiyorsa, 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. Gerekiyorsa, kreatinin klerensi yakından izlenmelidir.

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda (kreatinin klerensi ≥ 80 ml/dak), yüksek dozlarda nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ, örneğin: ibuprofen > 1600 mg/gün) ve daha yüksek dozda aspirin (günde ≥ 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 ≥ 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: İbuprofen) 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 bunların, pemetrekset uygulamasının en az 5 gün öncesinden itibaren, uygulama gününde ve uygulamadan sonra en az 2 gün süreyle eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Pemetrekset sınırlı hepatik metabolizmaya maruz kalır. İnsan, karaciğer mikrozomlarında 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 sıktır. Hastalık boyunca, koagülasyon durumunun kişideki yüksek değişkenliği ve eğer hastanın oral antikoagülanlar ile tedavisine karar verildiyse, oral antikoagülanlar ve anti-kanser kemoterapisi arasındaki olası etkileşim daha sık INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Değer) izlemesini gerektirir.

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

Önerilmeyen eş zamanlı kullanım: Canlı atenüe aşılar (eş zamanlı kullanımı kontrendike olan sarıhumma dışında): sistemik, olasılıkla fatal hastalık riski. Altta yatan hastalıklarıyla 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.

Gebelik dönemi
Pemetreksetin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. PEMTREX, annenin ihtiyaçları ve fetüs için riskin dikkatle değerlendirmesinden sonra, belirgin şekilde gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

Pemetreksetin insan ya da hayvan sütüyle atıldığına ilişkin yetersiz bilgi mevcuttur. Pemetrekset'in süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. PEMTREX emzirme döneminde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). 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. 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

PEMTREX'in 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

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.

Advers reaksiyonlar:

Sıklık ölçeği : çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100), seyrek (≥1/10000 ila <1/1000), çok seyrek (<1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık grubu içerisinde, istenmeyen etkiler azalan önem sırasına göre verilmiştir.

Sistem organ sınıfı	**Sıklık**	**Olay***	**Pemetrekset/Sisplatin (N= 168)**		**Sisplatin (N= 163)**	
			Tüm gradlarda toksisite (%)	**Grade 3-4 toksisite (%)**	**Tüm gradlarda toksisite (%)**	**Grade 3-4 toksisite (%)**
Kan ve lenf sistemi bozuklukları	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 bozuklukları	Yaygın	Dehidrasyon	6,5	4,2	0,6	0,6
Sinir sistemi bozuklukları	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 bozuklukları	Yaygın	Konjonktivit	5,4	0,0	0,6	0,0
Gastrointestinal bozukluklar	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 bozuklukları	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	Çok yaygın	Yorgunluk	47,6	10,1	42,3	9,2

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

** "renal/genitoüriner diğer" teriminden türetilen

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

Sisplatin ve pemetrekset kullanmak üzere randomize olan hastaların ≥ %1 ve ≤ % 5'inde bildirilmiş olan klinik olarak anlamlı Genel Toksisite 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.

İkinci basamak çalışması:

Aşağıdaki tablo tek ajan olarak pemetrekset uygulanmak üzere randomize edilmiş 265 hasta 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 gradlarda toksisite (%)	**Grade 3-4 toksisite (%)**	**Tüm gradlara toksisite (%)**	**Grade 3-4 toksisite (%)**
Kan ve lenf sistemi bozuklukları	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 bozukluklar	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
Hepatobiliyer bozukluklar	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 bozuklukları	Çok yaygın	Döküntü /kepeklenme	14,0	0,0	6,2	0,0
	Yaygın	Kaşıntı	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopesi	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Genel bozukluklar	Çok yaygın	Yorgunluk	34,0	5,3	35,9	5,4
	Yaygın	Ateş	8,3	0,0	7,6	0,0

* Her toksisite gradesi için Ulusal Kanser Enstitüsü GTK 2. baskı referans alınmıştır.

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

Pemetrekset kullanmak üzere randomize olan hastaların ≥ %1 ve ≤ % 5'inde bildirilmiş olan klinik olarak anlamlı Genel Toksisite 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.

Üç tek ajan pemetrekset ile yapılan 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 transaminaz 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.

Birinci basamak çalışması:
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.

Sistem organ sınıfı	**Sıklık**	**Olay****	**Pemetrekset/Sisplatin (N= 839)**		**Gemsitabin/Sisplatin (N= 830)**	
			Tüm gradlarda toksisite (%)	**Grade 3-4 toksisite (%)**	**Tüm gradlara toksisite (%)**	**Grade 3-4 toksisite (%)**
Kan ve lenf sistemi bozuklukları	Çok yaygın	Hemoglobin	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Nötrofil/Granülosit	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Lökosit	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Trombosit	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Sinir sistemi bozuklukları	Yaygın	Sensoriyel nöropati	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Tat alma bozukluğu	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Gastrointestinal bozukluklar	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 bozuklukları	Çok yaygın	Alopesi	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Yaygın	Döküntü/ kepeklenme	6,6	0,1	8,0	0,5
Böbrek ve idrar yolu bozuklukları	Çok yaygın	Kreatinin	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Çok yaygın	Yorgunluk	42,7	6,7	44,9	4,9

* P-değerleri <0,05 Fischer Kesin testi kullanarak Pemetrekset/sisplatini Gemsitabin/sisplatinle karşılaştırma

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

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

Sisplatin ve pemetrekset kullanmak üzere randomize olan hastaların ≥ %1 ve ≤ % 5'inde (yaygın) bildirilmiş olan klinik olarak anlamlı toksisiteler: artmış AST ve ALT, enfeksiyon, febril nötropeni, böbrek yetmezliği, yüksek ateş, sıvı kaybı, konjonktivit ve kreatinin klerensinde azalmayı içermektedir.

Sisplatin ve pemetrekset kullanmak üzere randomize olan hastaların ≤%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 popülasyonuyla benzer olmuştur.

Pemetrekset klinik çalışmalarında, genellikle diğer bir sitotoksik ajan ile kombine olarak verildiği durumlarda, miyokardiyal enfarktüs, angina pektoris, serebrovasküler araz ve geçici iskemik atak dahil yaygın olmayan 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 fatal 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 fatal 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.

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

Pemetreksetin tek başına veya diğer kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanıldığında akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Pemetrekset tedavisi sırasında, sonrasında veya tedaviden önce radyasyon tedavisi gören hastalarda radyasyon pnömonisi bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

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

Ekstremitede nekrolize yol açan periferal iskemi vakaları bildirilmiştir.

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.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu : Folik asit analogları
ATC kodu : L01BA04

PEMTREX (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, folilpoliglutamat sentetaz enzimi tarafından hızla ve etkin bir şekilde poliglutamat formlarına dönüştürülür. Poliglutamat 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.

Bu çalışmanın primer analizi, randomize olarak bir tedavi grubuna ayrılan ve çalışma ilacı verilen (randomize olan ve tedavi edilen) tüm hasta popülasyonunda gerçekleştirilmiştir. Bu etkililik analizlerinin sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Malign plevral mezotelyomada pemetrekset-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.

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 faz 3 çalışması, pemetrekset ile tedavi edilen hastalarda 8.3 aylık (Tedavi denenenler (TD) popülasyonu; n=283), dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda 7.9 aylık (TD n=288) klinik olarak anlamlı medyan sağ kalım süreleri göstermiştir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri histolojisinin genel sağ kalım üzerindeki etkisi ile ilgili bir analiz, baskın olarak skuamöz hücreli karsinom histolojisine sahip olanlar dışındaki küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında, pemetreksetin dosetaksele istatistiksel olarak anlamlı düzeyde üstün olduğunu göstermiştir (n=399, 8.0 aya karşılık 9.3 ay, düzeltilmiş TO = 0.78; %95 GA=0.61-1.00, p=0.047), skuamöz hücreli karsinom histolojisine sahip hastalarda ise dosetaksel lehindedir (n=172, 7.4 aya karşılık 6.2 ay, düzeltilmiş TO = 1.56; %95 GA =1.08-2.26, p=0.018). Histolojik alt gruplar arasında pemetreksetin güvenlilik profili açısından klinik olarak önemli hiçbir fark gözlenmemiştir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde- TD popülasyonunda pemetreksetin dosetaksele karşı etkililiği

	Pemetrekset	Dosetaksel
Sağ kalım süresi (ay) ▪ Medyan (m) ▪ Medyan için % 95 GA ▪ TO ▪ TO için % 95 GA ▪ Non-inferiorite p-değeri (TO)	(n=283) 8.3 (7.0-9.4) 0.99 (.82-1.20) .226	(n=288) 7.9 (6.3-9.2)
Progresyon olmayan sağ kalım (ay) ▪ Medyan ▪ TO (%95 GA)	(n=283) 2.9 0.97 (.82-1.16)	(n=288) 2.9
Tedavi başarısızlığına dek geçen süre (TTTF-ay) ▪ Medyan ▪ TO (% 95 GA)	(n=283) 2.3 0.84 (.71-.997)	(n=288) 2.1
Yanıt (n: yanıt için uygun) ▪ Yanıt oranı (%) (% 95 GA) ▪ Stabil hastalık (%)	(n=264) 9.1 (5.9-13.2) 45.8	(n=274) 8.8 (5.7-12.8) 46.4

Kısaltmalar: GA=güven aralığı TO=tehlike oranı TD=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) küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında yapılan çok merkezli, randomize, açık etiketli bir Faz 3 çalışma pemetrekset artı sisplatin tedavisini gemsitabin artı sisplatin tedavisi ile karşılaştırmış ve pemetrekset artı sisplatinin (Tedavi Denenen [TD] popülasyon n = 862) primer sonlanım noktasına ulaştığını ve genel sağ kalım açısından (düzeltilmiş tehlike oranı 0.94; %95 GA 0.84-1.05) gemsitabin artı sisplatin (TD n=863) ile benzer klinik etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaya alınan tüm hastaların ECOG performans durumu 0 veya 1'dir.

Progresyonsuz sağkalım ve genel yanıt oranı tedavi gruplarında benzer olmuştur: medyan progresyonsuz sağkalım pemetrekset artı sisplatin için 4.8 ay iken gemsitabin artı sisplatin için 5.1 ay (düzeltilmiş tehlike oranı 1.04; %95 GAI 0.94-1.15), genel yanıt oranı pemetrekset artı sisplatin için %30.6 (%95 GA 27.3- 33.9) iken gemsitabin artı sisplatin için %28.2 (%95 CI 25.0-31.4). Progresyonsuz sağkalım verileri bağımsız bir değerlendirme ile kısmen desteklenmiştir (1725 hastadan 400'ü değerlendirme için rastgele seçilmiştir).

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri histolojisinin genel sağ kalım üzerindeki etkisi ile ilgili analiz histolojiye göre klinik olarak farklılıklar göstermektedir, bakınız aşağıdaki tablo.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Birinci Basamak Tedavisinde Pemetrekset + Sisplatin ile Gemsitabin + Sisplatinin Etkililiklerinin Karşılaştırması – Tedavi Denenen Popülasyon ve Histolojik Alt Gruplar

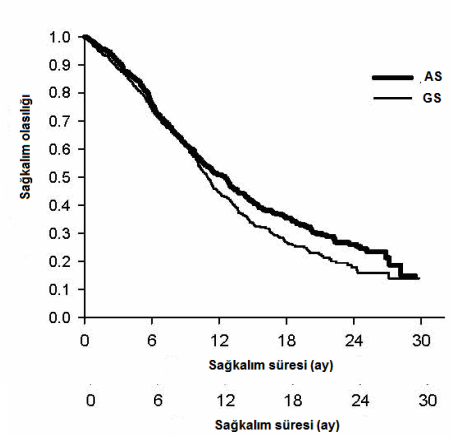
TD Popülasyon ve Histolojik Alt Gruplar	Ay Olarak Medyan Genel Sağ Kalım (%95 GA)				Düzeltilmiş Tehlike Oranı (TO) (%95 GA)	Üstünlük için p değeri
	Pemetrekset + Sisplatin		Gemsitabin + Sisplatin			
TD Popülasyon (N=1725)	10.3 (9.8-11.2)	N=862	10.3 (9.6-10.9)	N=863	0.94a (0.84-1.05)	0.259
Adenokarsinom (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	10.4	N=76	6.7	N=77	0.67	0.027
(N=153)	(8.6- 14.1)		(5.5- 9.0)		(0.48-0.96)	

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

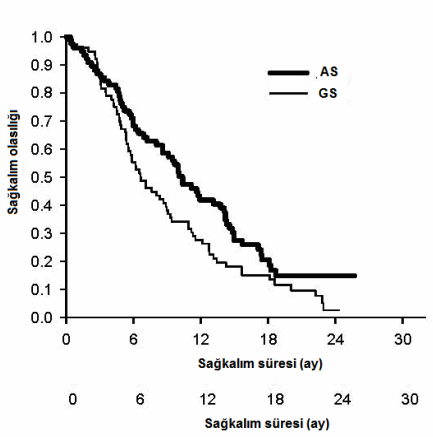
Kısaltmalar: GA = güven aralığı; TD = tedavi denenen; N = toplam popülasyon büyüklüğü
[a] TO oranı için tüm güven aralığı 1.17645 non-inferiorite sınırının oldukça altında olacak şekilde, non-inferiorite için istatistiksel olarak anlamlılık vardır.

Histolojiye Göre Genel Sağ Kalım İçin Kaplan Meier Eğrileri

Adenokarsinoma



Büyük hücreli karsinoma



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 preperatı (%7.0'a karşılık %4.3, p=0.021) verilmesi gerekmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Pemetreksetin farmakokinetik özellikleri, çeşitli solid tümörü bulunan 426 kanser hastasında tek ajan olarak 0,2-838 mg/m^2 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/m^2'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. 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:

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.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Erkek farelere pemetrekset uygulanması, fertilite 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 fertilitesini 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
Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Pemetrekset, laktatlı Ringer enjeksiyonu ve Ringer enjeksiyonu dahil kalsiyum içeren tüm seyrelticiler 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 PEMTREX infüzyon çözeltileri antibakteriyel koruyucu içermemektedir. Pemetrekset infüzyon çözeltilerinin kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi buzdolabında veya 25°C sıcaklıkta 24 saattir. Mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa, kullanmadan önceki saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve sulandırma/seyreltme işlemleri kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında gerçekleştirilmediği sürece normalde 2°C-8°C arasında 24 saatten fazla olmamalıdır.

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

PEMTREX, PVC separatör içinde 1 adet 30 ml'lik flakon ve 1 adet 20 ml'lik çözücü ampul içeren karton kutularda sunulmaktadır.

500 mg pemetrekset içeren 30 ml'lik Tip I renksiz cam flakonun ağzı gri renkte liyofilize tıpa ve flipofflu alüminyum kapak ile kapatılmıştır.

Çözücü ampul olarak 20 ml %0.9'luk NaCl çözeltisi içeren Tip I renksiz cam ampul kullanılmıştır.

Tüm dozaj formları pazarlanmamış olabilir.

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

1. Pemetreksetin intravenöz infüzyon uygulaması için sulandırılması sırasında uygun aseptik teknikleri kullanınız.

2. Gerekli olan doz ve PEMTREX flakon sayısını hesaplayınız. Her flakona, etikette belirtilen miktarın rahatça çekilebilmesi için fazladan pemetrekset eklenmiştir.

3. 30 ml'lik 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. Son 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, 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 mukoza ile temas ederse akan su ile iyice yıkanmalıdır. Pemetrekset, vezikan bir madde değildir. PEMTREX'in ekstravazasyonu için spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Pemetrekset ekstravazasyonu için bildirilen birkaç vaka, araştırıcı tarafından ciddi olarak değerlendirilmemiştir. Ekstravazasyon için diğer non-vezikanlarda olduğu gibi yerel standart pratikler uygulanmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cad. No: 40

Üsküdar / İstanbul

Tel. : 0 216 492 57 08

Fax : 0 216 334 78 88

8. RUHSAT/İZİN NUMARASI(LARI)

230/7

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.03.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ