

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALIMTA infüzyon çözeltisi için toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir 50 ml'lik flakon 500 mg pemetrekset baza eşdeğer miktarda pemetrekset disodyum heptahidrat içerir.

Sulandırıldıktan sonra (bkz. bölüm 6.6.) her bir 50 ml'lik flakon 25 mg/ml pemetrekset içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir 50 ml'lik flakon 54 mg sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

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

ALIMTA, 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).

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

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

ALIMTA sisplatinle kombine olarak:

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

ALIMTA tek ajan olarak:

Önceden kemoterapi almış non-skuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri için tedavi edilen hastalarda, önerilen ALIMTA 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).

Toksisiteyi 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 yedi günde en az beş doz folik asit alınmalı ve bu doz uygulaması tüm tedavi kürü boyunca ve son pemetrekset dozundan sonra da 21 gün daha devam ettirilmelidir. Hastalara ilk pemetrekset dozundan önceki haftada ve bunun ardından her üç kürde bir intramusküler B₁₂ vitamini (1000 mikrogram) enjeksiyonu yapılmalıdır. Pemetrekset uygulaması ile aynı günde B₁₂ vitamini enjeksiyonları da uygulanabilir.

Monitorizasyon:

Pemetrekset uygulanan hastalar, her dozdan önce diferansiyel lökosit ve trombosit sayımını da içeren, tam kan sayımı ile izlenmelidir. Her kemoterapi uygulamasından önce, renal ve hepatic fonksiyonları değerlendirmek için kan biyokimya testleri yapılmalıdır. Herhangi bir kemoterapi kürüne başlamadan önce hastanın aşağıdaki değerlere sahip olması gereklidir: Mutlak nötrofil sayısı (MNS) $\geq 1500 \text{ hücre/mm}^3$ ve trombosit sayısı $\geq 100,000 \text{ hücre/mm}^3$ olmalıdır. Kreatinin klerensi $\geq 45 \text{ ml/dak}$ 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 ayarlamaları:

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, ALIMTA’nın tek ajan veya sisplatin ile kombinasyon halinde kullanımı için geçerli olan Tablo 1, 2 ve 3’teki kılavuzlara göre yeniden tedavi edilmelidir.

TABLO 1 - ALIMTA (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 ALIMTA hem sisplatin)
En düşük MNS'ye bakmaksızın, en düşük trombosit ≤ 50,000 /mm ³	Önceki dozun %75'i (hem ALIMTA hem sisplatin)
En düşük MNS'ye bakmaksızın, kanamalı ^a en düşük trombosit < 50,000 /mm ³	Önceki dozun %50'si (hem ALIMTA hem sisplatin)

Kısaltmalar: MNS: Mutlak nötrofil sayısı

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

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

TABLO 2 - ALIMTA (tek ajan veya kombine olarak) ve sisplatin için doz ayarlama tablosu – Hematolojik olmayan toksisiteler^{a, b}		
	ALIMTA Dozu (mg/m²)	Sisplatin Dozu (mg/m²)
Mukozit haricinde her türlü Grade 3 veya 4 toksisiteler	Önceki dozun %75'i	Önceki dozun %75'i
Hospitalizasyon gerektiren tüm diyareler (düzeyine bakılmaksızın) veya Grade 3 veya 4 diyare	Önceki dozun %75'i	Önceki dozun %75'i
Grade 3 veya 4 mukozit	Önceki dozun %50'si	Önceki dozun %100'ü

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

^b Nörotoksosite hariç

Nörotoksosite gelişmesi halinde, ALIMTA ve sisplatin için önerilen doz ayarlamaları Tablo 3'te verilmiştir. Eğer Grade 3 veya 4 nörotoksosite gözlenirse, hastalarda tedavi kesilmelidir.

TABLO 3 - ALIMTA (tek ajan veya kombinasyon olarak) ve sisplatin için doz ayarlama tablosu – Nörotoksosite		
GTK* Grade	Pemetrekset Dozu (mg/m²)	Sisplatin Dozu (mg/m²)
0 – 1	Önceki dozun %100'ü	Önceki dozun %100'ü
2	Önceki dozun %100'ü	Önceki dozun %50'si

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

ALIMTA 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 nörotoksosite görülmesi halinde ise derhal kesilmelidir.

Uygulama Şekli:

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

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

ALIMTA'nın 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 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/mm³ ve trombosit sayısı $\geq 100,000$

hücre/mm³ düzeyine dönünceye kadar pemetrekset uygulanmamalıdır. Bir sonraki kürler için doz azaltılması bir önceki kürde gözlenen en düşük MNS, trombosit sayısı ve hematolojik olmayan maksimum toksisiteye dayanarak ayarlanır (bkz. bölüm 4.2).

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

Kortikosteroid ile premedikasyon görmemiş hastalarda cilt reaksiyonları bildirilmiştir. 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 pemetrekset'in 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 kaçınılmalıdır (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).

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

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

Pemetrekset'in, 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 sisteminin baskılandığı durum yaygındır. Sonuç olarak, canlı atenüe aşuların beraber kullanımını önerilmez (bkz. bölüm 4.3 ve 4.5).

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

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

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

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

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 (ör. aminoglikozid, kıvrım diüretikleri, platin bileşikleri, siklosporin) eş zamanlı olarak kullanılması, potansiyel olarak pemetrekset'in klerensinin gecikmesine neden olabilir. Bu kombinasyon dikkatle kullanılmalıdır. Gerekirse, kreatinin klerensi yakından izlenmelidir.

Pemetrekset'in, tübüler olarak salınan maddeler (ör. 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, ör. ibuprofen > 1600 mg/gün) ve daha yüksek dozda aspirin (günde ≥ 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 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 (ör. ibuprofen) veya yüksek dozlarda aspirin ile pemetrekset'in eş zamanlı uygulamasından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Pemetrekset'in, piroksikam veya rofekoksib gibi uzun yarılanma ömürlü NSAİİ ile potansiyel etkileşimine ilişkin veri bulunmadığından hafif ya da orta derecede böbrek

yetmezliği olan hastalarda bunların, pemetrekset'in 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).

Pemetrekset sınırlı hepatik metabolizmaya maruz kalır. İnsan karaciğer mikrozomlarında yapılan *in vitro* çalışmaların sonuçları, pemetrekset'in 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, antikoagölan tedavisi kullanımı sıklıdır. Hastalık boyunca, koagölasyon durumunun kişideki yüksek değişkenliği ve eğer hastanın oral antikoagölanlar ile tedavisine karar verildiyse, oral antikoagölanlar ve antikanser kemoterapisi arasındaki olası etkileşim daha sık INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Değer) izlenmesini gerektirir.

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

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

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popölasyon:

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.

Pemetrekset'in, 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

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

Laktasyon dönemi

Pemetrekset'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir ve memedeki çocuğun üstündeki istenmeyen etkileri göz ardı edilemez. ALIMTA ile tedavi boyunca emzirme durdurulmalıdır. (bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneği / Fertilité

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Pemetrekset'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

Güvenlilik profili özeti

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

Advers reaksiyonların tablolananmış listesi

Mezotelyoma çalışması:

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

Advers reaksiyonlar:

Sıklık 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 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	Konjunktivit	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 Hastalıklar	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 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.

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

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

Aşağıdaki tablo tek ajan olarak pemetrekset ve beraberinde folik asit ve B₁₂ vitamini takviyesi uygulanmak üzere randomize edilmiş 265 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 gradelerde toksisite (%)	Grade 3-4 toksisite (%)	Tüm gradelerde 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
Hepato-bilier 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

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Olay*	Pemetrekset N=265		Dosetaksel N=276	
			Tüm gradelerde toksisite (%)	Grade 3-4 toksisite (%)	Tüm gradelerde toksisite (%)	Grade 3-4 toksisite (%)
	Yaygın	Ateş	8.3	0.0	7.6	0.0

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

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

Pemetrekset kullanmak üzere randomize olan hastaların \geq %1 ve \leq %5'inde bildirilmiş olan klinik olarak anlamlı 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.

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

Sistem Organ sınıfı	Sıklık	Olay**	Pemetrekset / Sisplatin		Gemsitabin/Sisplatin	
			(N=839)		(N=830)	
			Tüm Gradelerde Toksikite (%)	Grade 3-4 Toksikite (%)	Tüm Gradelerde Toksikite (%)	Grade 3-4 Toksikite (%)
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/sisplatinle gemsitabin/sisplatinle 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 tat alma bozukluğu ve alopesi yalnız Grade 1 ve 2 olarak rapor edilmelidir.

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

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

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

Pemetrekset klinik çalışmalarında, genellikle diğer bir sitotoksik ajan ile kombine olarak verildiği durumlarda, miyokard enfarktüsü, angina pectoris, serebrovasküler araz ve geçici iskemik atak dahil yaygın olmayan 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:

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

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

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

Bazen ekstremitelerde nekrolize yol açan yaygın olmayan periferik iske mi vakaları rapor edilmiştir.

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

Pemetrekset ile tedavi edilen hastalarda hemolitik anemi seyrek olarak bildirilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bildirilmiş doz aşımı semptomları nötro peni, anemi, trombositopeni, mukozit, sensoriyel polinöropati ve döküntüyü içermektedir. Doz aşımının beklenen komplikasyonları kendini nötro peni, 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

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

In vitro çalışmalar pemetrekset'in, 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, ALIMTA ve sisplatin kombinasyonuna karşılık sisplatinin karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize, tek kör, Faz 3 çalışması EMPHACIS, ALIMTA (226 hasta) + sisplatin (222 hasta) kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların yalnızca sisplatin verilen hastalara kıyasla klinik

olarak anlamlı 2.8 aylık bir medyan sağ kalım avantajına sahip olduklarını göstermiştir. ALIMTA ile medyan genel sağkalım süresi 12.1 ay iken (%95CI:10.0-14.4) sisplatin (log-sıra $p=0.020$) ile 9.3 aydır (%95CI:7.8-10.7). Genel cevap oranı sırasıyla %41.3 (%95CI:34.8-46.1) ve %16.7 (%95CI:12.0-22.2) olmuştur (Fisher tam $p<0.001$). Tümör progresyonuna kadar medyan zaman sırasıyla 5.7 ay ve 3.9 ay ($p=0.001$) ve tedavi başarısızlığına kadar geçen zaman sırasıyla 4.5 ve 2.7 aydır ($p=0.001$) Toksikiteyi azaltmak için hastaların tedavisine düşük doz folik asit ve vitamin B₁₂ takviyesi eklenmiştir. Alimta+sisplatin ile tedavi edilen ve takviye alan hastaların (ALIMTA için 168 ve sisplatin için 163 hasta) alt grup analizleri, takviye almayanlarla benzer sağkalım avantajı (ALIMTA ve sisplatinde sırasıyla 13.3 ve 10.0 ay; $p=0.051$) göstermiştir

Tek başına sisplatin koluna (218 hasta) kıyasla ALIMTA/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.

Çalışma kolları arasındaki ayrışma ALIMTA/sisplatin kolundaki akciğer fonksiyonundaki iyileşme ve kontrol kolundaki akciğer fonksiyonunun zamanla kötüleşmesi ile sağlanmıştır.

İkinci basamak küçük hücreli dışı akciğer kanseri:

Lokal olarak ilerlemiş veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında, daha önce alınan kemoterapi sonrasında, ALIMTA ile dosetakselin karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize, açık etiketli faz 3 çalışması sonuçlarında, Tedavi denenen popülasyonda (ITT) medyan sağ kalım ALIMTA kolunda (283 hasta) 8.3 ay iken dosetaksel kolunda 7.9 aydır, HR 0.97 (0.82-1.16). Her iki kolda progresyonsuz sağ kalım (PFS) oranı medyan 2,9 aydır, HR 0.97 (95%CI: 0.82-1.16). ALIMTA kolu için genel cevap oranı (ORR) 9.1 ay iken dosetaksel kolunda 8.8 aydır. Önceki kemoterapiler ALIMTA içermemektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) histolojisine göre tedavinin genel sağ kalım üzerindeki etkisi ile ilgili bir analiz, baskın olarak skuamöz hücreli karsinom histolojisine sahip olanlar dışındaki KHDAK hastalarında, dosetaksele karşı ALIMTA'nın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde üstün olduğunu gösterirken (399 hasta, 8.0 aya karşılık 9.3 ay, düzeltilmiş HR = 0.78; %95 CI =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 CI =1.08-2.26, $p=0.018$). Histolojik alt gruplar arasında ALIMTA'nın güvenilirlik profili açısından klinik olarak önemli hiçbir fark gözlenmemiştir.

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 ALIMTA artı sisplatin tedavisini gemsitabin artı sisplatin tedavisi ile karşılaştırmış ve ALIMTA artı sisplatinin IIT popülasyonunda (862 hasta) primer sonlanım noktasını karşılayarak genel sağkalım açısından gemsitabin artı sisplatin ile benzer klinik etkinlik göstermiştir. Bu çalışmaya alınan tüm hastaların ECOG performans durumu 0 veya 1'dir. Progresyonsuz sağkalım ve genel yanıt oranı tedavi gruplarında benzer olmuştur: medyan PFS ALIMTA artı sisplatin için 4.8 ay iken gemsitabin artı sisplatin için 5.1 ay (düzeltilmiş HR 1.04; %95 CI0.94-1.15), genel yanıt oranı ALIMTA artı sisplatin için %30.6 (%95 CI 27.3- 33.9) iken gemsitabin artı sisplatin için %28.2 'dir(%95 CI 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.

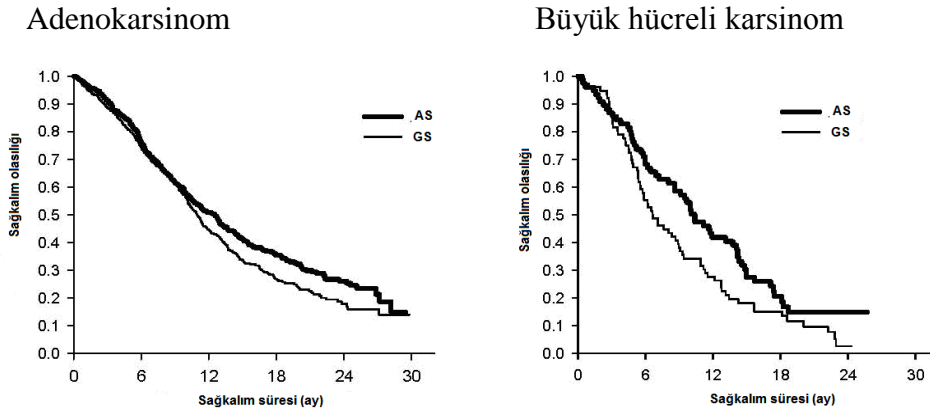
KHDAK'nin Birinci Basamak Tedavisinde ALIMTA + Sisplatin ile Gemsitabin + Sisplatinin Etkililiklerinin Karşılaştırması – IIT Popülasyonu ve Histolojik Alt Gruplar

IIT Popülasyon ve Histolojik Alt Gruplar	Ay Olarak Medyan Genel Sağ Kalım (%95 CI)				Düzeltilmiş Tehlike Oranı (HR) (%95 CI)	Üstünlük için p değeri
	ALIMTA + Sisplatin		Gemsitabin + Sisplatin			
IIT 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: CI = güven aralığı; ITT = tedavi denenen; N = toplam popülasyon büyüklüğü

^a HR oranı için tüm güven aralığı 1.17645 non-inferiorite sınırının oldukça altında olacak şekilde, non-inferiorite için istatistiksel olarak anlamlılık vardır. (p<0.0001)

Histolojiye Göre Genel Sağkalım İçin Kaplan Meier Eğrileri



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

ALIMTA artısisplatin ile tedavi edilen hastalarda daha az transfüzyon (%28.9'a karşılık %16.4, p<0.001), eritrosit transfüzyonu (%27.3'e karşılık %16.1, p<0.001) ve trombosit trasfüzyonu (%4.5'e karşılık %1.8, p=0.002) gerekmiştir. Ayrıca bu hastalara daha az eritropoietin/darbopoietin (%18.1'e karşılık %10.4, p<0.001), G-CSF/GM-CSF (%6.1'e

karşılık %3.1, p=0.004) ve demir preparatı (%7.0'a karşılık %4.3, p=0.021) verilmesi gerekmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Pemetrekset'in farmakokinetik özellikleri, çeşitli solid tümörü bulunan 426 kanser hastasında tek ajan olarak 0.2-838 mg/m² arası dozlarda, 10 dakikalık infüzyon sonrası değerlendirilmiştir. Pemetrekset'in toplam eğri altı alanı (EAA) ve doruk plazma konsantrasyonu dozla doğru orantılı olarak artar. Pemetrekset'in farmakokinetiği, tekrarlayan tedavi kürleri boyunca değişmemektedir.

Dağılım:

Pemetrekset'in kararlılık durumundaki dağılım hacmi 9 L/m²'dir. *In vitro* çalışmalar, pemetrekset'in 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 pemetrekset'in organik anyon taşıyıcısı olan OAT3 tarafından aktif olarak sekrete edildiğini göstermektedir. Pemetrekset'in toplam sistemik klerensi 91.8 ml/dak ve normal böbrek fonksiyonlarına (kreatinin klerensi 90 ml/dak) sahip olan hastalarda plazmadan atılım yarılanma ömrü 3.5 saattir. Klerensteki hastalar arası değişkenlik %19.3 ile orta düzeydedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

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

Pemetrekset'in karsinojenik potansiyelini değerlendiren çalışma yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Hidroklorik asit
Sodyum hidroksit

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon:
36 ay

Sulandırılmış infüzyon çözeltileri:

Tarif edildiği şekilde sulandırılan ALIMTA 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

500 mg pemetrekset içeren kauçuk tıpa ile kapatılmış Tip 1 cam flakonda toz.
1 flakonluk ambalajda.
Tüm dozaj formları pazarlanmamış olabilir

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

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

2. Gerekli olan doz ve ALIMTA flakon sayısını hesaplayınız. Her flakon, etikette belirtilen miktarın rahatça çekilebilmesi için bir miktar fazla pemetrekset içermektedir.
3. 50 ml'lik flakon ise 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 flakonları 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 antikanser ajanlarda olduğu gibi, pemetrekset infüzyon çözeltilerinin hazırlanması ve kullanımında dikkatli olunmalıdır. Eldiven kullanılması önerilir. Eğer pemetrekset çözeltisi cilt ile temas ederse, cilt hemen sabun ve suyla iyice yıkanmalıdır. Eğer pemetrekset çözeltisi müköz membranlar ile temas ederse su püskürtülerek iyice yıkanmalıdır. Pemetrekset, vezikan bir madde değildir. Pemetrekset'in ekstrevasyonu için spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Pemetrekset ekstrevasyonu için bildirilen birkaç vaka, araştırmacı tarafından ciddi olarak değerlendirilmemiştir. Ekstrevasyon için diğer non-vezikanlarda olduğu gibi yerel standart pratikler uygulanmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Lilly İlaç Ticaret Limited Şirketi
Kuşbakışı Cad. Rainbow Plaza No:4 Kat:3
34662 Altunizade – İstanbul

Tel : 0 216 554 00 00
Faks : 0 216 474 71 99

8. RUHSAT NUMARASI

122/54

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22 Mayıs 2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ :