KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RELİTREXED 100 mg I.V. infüzyonluk çözelti hazırlamada kullanılacak konsantre 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) 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 için toz

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

% 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/uygulama sıklığı ve süresi:
RELİTREXED sadece, antikanser kemoterapi uygulamasında deneyimli bir hekimin gözetimi altında uygulanmalıdır.

RELİTREXED sisplatinle kombine 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 Bilgisine bakınız).

RELİTREXED tek ajan olarak:
Önceden kemoterapi almış non-skuamöz 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 (~~B~~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 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 B_{12} vitamini (1000 mikrogram) enjeksiyonu yapılmalıdır. Pemetrekset uygulaması ile aynı günde B_{12} vitamini enjeksiyonları da uygulanabilir.

Monitorizasyon:
Pemetrekset uygulanan hastalar, her dozdan önce diferansiyel lökosit ve trombosit sayımını da içeren, tam kan sayımı ile izlenmelidir. Her kemoterapi uygulamasından önce, renal ve hepatik fonksiyonları değerlendirmek için kan biyokimya testleri yapılmalıdır. Herhangi bir kemoterapi kürüne başlamadan önce hastanın aşağıdaki değerlere sahip olması gereklidir:
Mutlak nötrofil sayısı (MNS) ≥1500 hücre/mm^3 ve trombosit sayısı ≥100.000 hücre/mm^3 olmalıdır. Kreatinin klerensi ≥45 ml/dak olmalıdır.

Toplam bilirubin, normal değer üst limitinin ≤1.5 katı olmalıdır. Alkalen fosfataz (AP), aspartat amino 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. Düzelme 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
[a]Bu kriter Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksisite Kriterleri (GTK) (v2.0; NCl 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 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/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, RELİTREXED ve sisplatin için önerilen doz ayarlamaları Tablo 3'te verilmiştir. Eğer Grade 3 veya 4 nörotoksisite gözlenirse, hastalarda tedavi kesilmelidir.

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

[a]Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksisite Kriterleri (GTK v2.0; NCl 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 intravenöz kullanım içindir. RELİTREXED her 21 günlük periodun ilk gününde 10 dakikayı aşkın intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır.

RELİTREXED'i hazırlamadan veya uygulamadan önce alınması gereken önlemler ve 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.

Geriyatrik popülasyon:
Klinik çalışmalarda, 65 yaş veya üzerindeki hastaların 65 yaşın altındaki hastalarla karşılaştırıldığında artmış bir advers reaksiyon riski altında bulunduklarına 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/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).

Folik asit ve B_{12} 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 B_{12} 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).

Araştırmalara katılmış, kreatinin klerensi 45 ml/dak'nın altında olan 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 asetilsalisilik asit (günlük > 1,3 g) gibi nonsteroidal antienflamatuar 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 gözlendiği hastaların çoğu önceden var olan kardiyovasküler risk faktörlerine sahiptir (bkz. Bölüm 4.8).

Kanser hastalarında bağışıklık sistemi çoğunlukla baskılanmış durumdadır. Sonuç olarak, zayıflatılmış canlı aşılarla 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 ve tedavinin tamamlanmasını takiben 6 ay boyunca 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 (radyasyona duyarlaştırıcı) ajanların kullanıldığı hastalarda özellikle dikkat edilmesi gerekir.

Haftalar veya yıllar öncesi radyasyon tedavisi gören hastalarda radyasyon anımsatma dermatiti 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 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 (örn. 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 antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ, örn. ibuprofen > 1.600 mg/gün) ve daha yüksek dozda asetilsalisilik asit (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 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 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 beklenmediğini göstermiştir.

Tüm sitotoksiklerde görülen etkileşimler:
Kanserli hastalarda tromboz riskinin artmış olması nedeniyle, antikoagülan tedavisi kullanımı sıktır. 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 (~~B~~bkz. Bölüm 4.3).

Önerilmeyen eş zamanlı kullanım: Zayıflatılmış canlı aşılar (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 kullanılmalıdır (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 ve tedavinin tamamlanmasını takiben 6 ay boyunca etkin kontraseptif yöntemler kullanılmalıdır.

Pemetreksetin, genetik olarak zarar verici etkileri olabilir. Cinsel olgunluktaki erkeklere, tedavi sırasında ve sonraki 3 aya kadar çocuk sahibi olmamaları önerilir.

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

Laktasyon dönemi
Pemetreksetin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir ve emzirilen çocuk üstündeki advers reaksiyonları göz ardı edilemez. RELİTREXED ile tedavi boyunca emzirme durdurulmalıdır. (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite
Pemetrekset tedavisinin geri dönüşümsüz infertiliteye sebep olabilme olasılığı nedeniyle erkeklere, tedaviye başlamadan önce sperm saklanması konusunda danışmanlık almaları önerilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Pemetreksetin, araç ve makine kullanma yeteneği üzerine olan etkileri ile ilgili bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Bununla birlikte, yorgunluğa neden olabileceği bildirilmiştir. Bu etkinin ortaya çıkması durumunda, hastalar araç sürme veya makine kullanma konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti
Pemetreksete ilişkin en yaygın bildirilen istenmeyen etkiler, ister monoterapi olarak ya da kombine olarak kullanılsın, kendini anemi, nötropeni, lökopeni, trombositopeni ile belli eden kemik iliği baskılanması; ve kendini anoreksi, bulantı, kusma, diyare, konstipasyon, farenjit, mukozit ve stomatit ile gösteren gastrointestinal toksisitelerdir. 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
Tablo 4, pivotal ruhsatlandırma çalışmalarından (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN ve PARAMOUNT) ve pazarlama sonrası dönemden elde edilen monoterapi veya sisplatin ile kombinasyon halinde kullanılan pemetrekset tedavisi ile ilişkili nedenselliğe bakılmaksızın advers ilaç olaylarını listeler.

Advers ilaç reaksiyonları MedDRA vücut sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Sıklık sınıflandırması için izleyen kural kullanılmıştır: çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 4. Pivotal ruhsatlandırma çalışmalarından [JMEI (ALIMTA vs dosetaksel), JMDB (ALIMTA ve sisplatin vs GEMZAR ve sisplatin, JMCH (ALIMTA artı sisplatin vs sisplatin), JMEN ve PARAMOUNT (pemetrekset artı en iyi destekleyici bakım vs plasebo artı en iyi destekleyici bakım)] ve pazarlama sonrası dönemden nedenselliğe bakılmaksızın tüm derecelerdeki advers ilaç olaylarının sıklığı.

Sistem organ sınıfı (MedDRA)	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon[a] Farenjit	Sepsis[b]			Dermo-hipodermit	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Nötropeni Lökopeni Hemoglobin azalması	Febril nötropeni Platelet sayısında azalma	Pansitopeni	İmmün yanıt sonucu gelişen hemolitik anemi		
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Aşırı duyarlılık		Anaflaktik şok		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Dehidrasyon				
Sinir sistemi hastalıkları		Tat alma bozukluğu Periferal motor nöropati Periferal sensoriyel nöropati Baş dönmesi	Serebrovasküler olay İskemik inme İntrakranial hemoraji			

Göz hastalıkları		Konjunktivit Kuru göz Gözyaşı salgılanmasında artış Kuru göz sendromu Göz kapağı ödemi Oküler yüzey hastalığı				
Kardiyak hastalıklar		Kalp yetmezliği Aritmi	Anjina Miyokard enfarktüsü Koroner kalp hastalığı Supraventriküler aritmi			
Vasküler hastalıklar			Periferal iskemi[c]			
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			Pulmoner emboli İntersitisyel pnömoni[bd]			
Gastrointestinal hastalıklar	Stomatit Anoreksi Kusma İshal Bulantı	Dispepsi Konstipasyon Karın ağrısı	Rektal kanama Gastrointestinal kanama İntestinal perforasyon Ösofajit Kolit[e]			
Hepato-bilier hastalıklar		Alanin aminotransferaz yükselmesi Aspartat aminotransferaz düşmesi		Hepatit		
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü Deri soyulması	Hiperpigmentasyon Pruritus		Eritem	Stevens-Johnson sendromu[b]	

		Eritema multiforme Alopesi Ürtiker			Toksik epidermal nekroliz[b] Pemfigoid Büllöz dermatit Kazanılmış epidermoliz bülloza Eritematöz ödem[f] Psödosellülit Dermatit Egzama Prurigo	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Kreatinin klerensinde azalma Kan kreatininin yükselmesi[e]	Böbrek yetmezliği Glomerüler filtrasyon hızında azalma				Nefrojenik diyabetes insipidus Renal tübüler nekroz
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yorgunluk	Pireksi Ağrı Ödem Göğüs ağrısı Mukozit				
Araştırmalar		Gamma glutamil transferaz artışı				
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar			Radyasyon ösofajiti Radyasyon pnömönisi	Anımsatma fenomeni		

[a] nötropeni ile veya nötropeni olmadan
[b] bazı durumlarda ölümcül
[c] bazen ekstremite nekrozuna yol açan
[d] solunum yetmezliği ile

[e] sadece sisplatin ile kombinasyon halinde görülmüştür
[f] genellikle alt uzuvlarda

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, duyusal 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 oluşturan folata bağımlı metabolik süreçleri bozmak suretiyle gösteren çok hedefli, antikanser, antifolat bir ajandır.

İn 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 sağkalım avantajına sahip olduklarını göstermiştir.

Çalışma sırasında toksisiteyi düşürmek için hastaların tedavisine düşük dozda folik asit ve B_{12} 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 B_{12} vitamini desteği alan hastalarda alt grup analizi gerçekleştirilmiştir. Bu etkililik analizlerinin sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Tablo 5. Malign plevral mezotelyomada pemetrekset - sisplatin kombinasyonuna karşılık sisplatin etkililiği

	Randomize ve tedavi edilmiş hastalar		**Tam takviye almış hastalar**	
Etkililik parametresi	**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[a]	0,020		0.051	
Tümör progresyonuna dek geçen sure (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[a]	0,001		0,008	
Tedavi başarısızlığına dek geçen sure (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[a]	0,001		0,001	
Genel yanıt oranı[b] (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
[a]p-değeri kollar arasında karşılaştırmayı gösterir
[b]Pemetrekset/sisplatin kolunda, randomize ve tedavi edilmiş (N=225) ve tam takviye almış (N=167)

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

Yalnız pemetrekset ile tedavi edilen malign mezotelyomalı hastalara ait çok sınırlı veri bulunmaktadır. Pemetrekset 500 mg/m^2 dozunda malign plevral mezotelyomalı 64 daha önce kemoterapi almamış 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)'dır. 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 pemetreksetin güvenlilik profili açısından klinik olarak önemli hiçbir fark gözlenmemiştir.

Ayrı bir randomize, Faz 3, kontrollü çalışmadan elde edilen sınırlı klinik veriler pemetreksete 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.

Tablo 6. KHDAK'inde pemetreksetin dosetaksele karşı etkililiği - ITT popülasyonu

	Pemetrekset	**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)	
▪ Daha az etkili olmama (non-inferiority) sınırı p-değeri (HR)	0,226	
Progresyonsuz 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 (0,71-0,997)	
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 denenen popülasyon
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 pemetrekset artı sisplatin tedavisini gemsitabin artı sisplatin tedavisi ile karşılaştırmış ve pemetrekset artı sisplatinin [ITT] popülasyonunda (862 hasta) primer sonlanım noktasını karşılayarak genel sağkalım açısından gemsitabin artı sisplatin ile benzer klinik etkililik gösterdiği belirlenmiştir. 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 pemetrekset/sisplatin (AC) etkililiğinin gemsitabin/sisplatin (GC)'den az olmadığını desteklemektedir.

Progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel yanıt oranı tedavi gruplarında benzer olmuştur: Medyan PFS artı sisplatin için 4,8 ay iken gemsitabin artı sisplatin için 5,1 ay (düzeltilmiş HR 1,04; % 95 GA=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'dir (% 95 GA=25,0-31,4). PFS verileri bağımsız bir değerlendirme ile kısmen doğrulanmıştır (1.725 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.

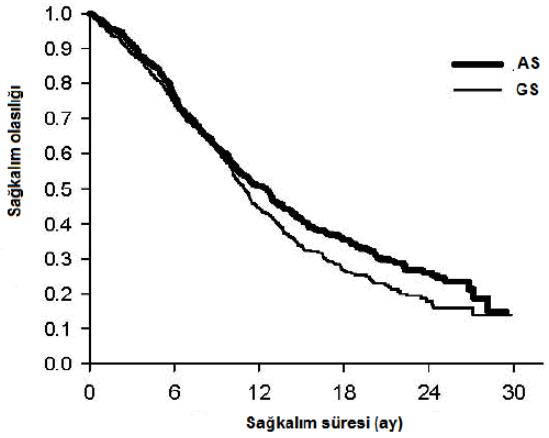
Tablo 7. KHDAK'nin Birinci Basamak Tedavisinde Pemetrekset + Sisplatin ile Gemsitabin + Sisplatinin Etkililiklerinin Karşılaştırması – ITT Popülasyonu ve Histolojik Alt Gruplar

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
Skuamöz Hücreli (N=473)	9,4 (8,4- 10,2)	N=244	10.8 (9,5- 12,1)	N=229	1,23 (1,00-1,51)	0,050

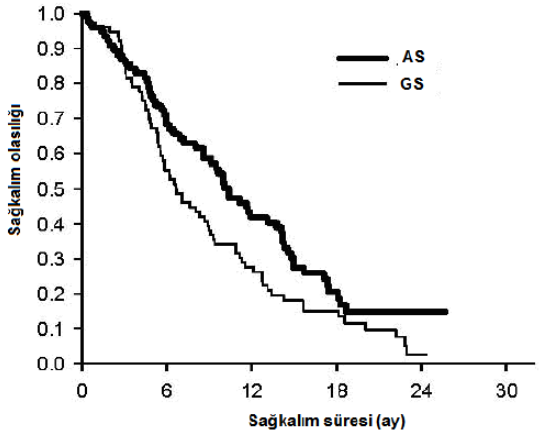
Kısaltmalar:
GA = güven aralığı;
ITT = tedavi denenen popülasyon;
N = toplam popülasyon büyüklüğü
[a]HR oranı için tüm güven aralığı 1,17645'den daha az etkili olmama sınırının oldukça altında olacak şekilde, daha az etkili olmama sınırı için istatistiksel olarak anlamlılık vardır. ($p<0,0001$)

Histolojiye Göre Genel Sağkalım İçin Kaplan Meier Eğrileri

Adenokarsinom



Büyük hücreli karsinom



Histoloji alt gruplarında pemetrekset artı sisplatinin güvenlilik 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 preperatı (%7,0'a karşılık %4,3, p=0,021) verilmesi gerekmiştir.

<u>KHDAK, idame tedavisi:</u>

JMEN
Gemsitabin, 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).

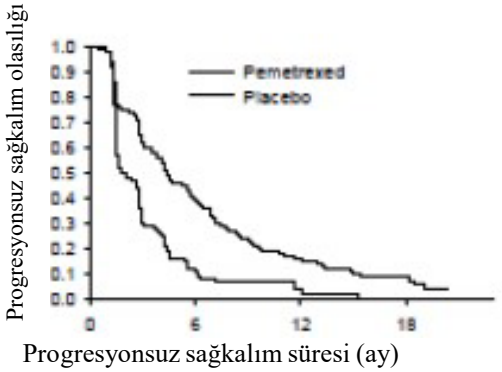
Diğer pemetrekset çalışmalarıyla tutarlı bir şekilde, JMEN'de de KHDAK histolojisine göre etkililik farkı gözlenmiştir. Ağırlıklı olarak skuamöz hücre histolojisi olanlar dışındaki KHDAK hastalarında (n=430, bağımsız olarak incelenen popülasyon) medyan PFS, pemetrekset kolu için 4,4 ay ve plasebo kolu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

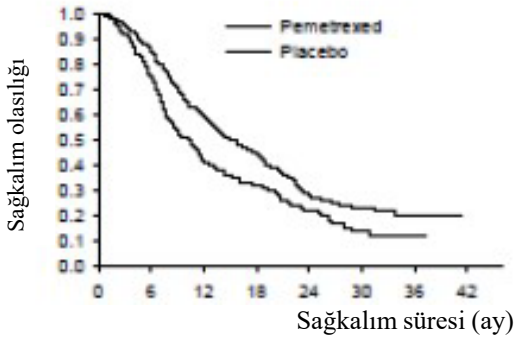
Histoloji alt gruplarında pemetreksetin güvenlilik profili açısından klinik olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

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

Progresyonsuz sağkalım



Genel Sağkalım



PARAMOUNT

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

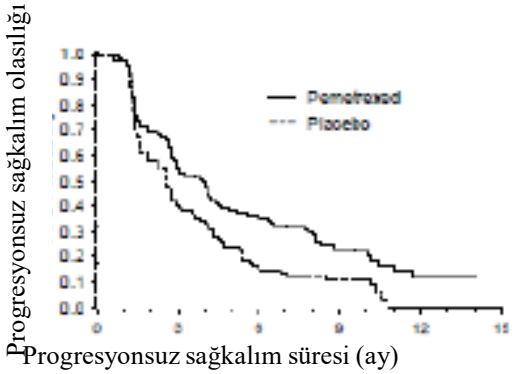
tamamlanana kadar ölçülmüştür. Hastalar, pemetrekset ve plasebo kolunda medyan 4 kür boyunca idame tedavisi görmüştür. Toplam 169 hasta (% 47,1) pemetrekset ile ≥6 kür idame tedavisini tamamlamıştır, bu da pemetrekset için en az toplam 10 kürdür.

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

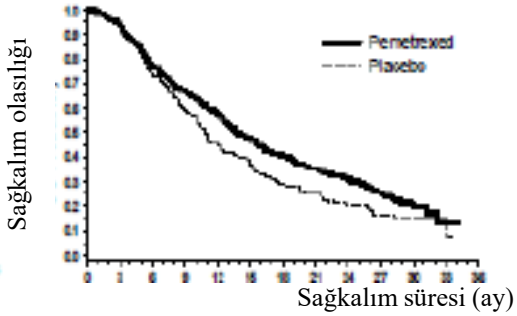
Pemetrekset artı sisplatin indüksiyonunun ardından (4 kür), pemetrekset ile tedavi, OS açısından plaseboya göre istatistiksel olarak üstün olmuştur (medyan 13,9 ay ve 11,0 ay, HR=0,78, % 95 GA=0,64-0,96, p=0,0195). Bu son sağkalım analizi sırasında, pemetrekset kolundaki hastaların % 28,7'si hayattadır veya takip edilememiştir, bu oran plasebo kolunda % 21,7 olmuştur. pemetreksetin rölatif tedavi etkisi, alt gruplar arasında (hastalık evresi, indüksiyon yanıtı, ECOG PS, sigara içme durumu, cinsiyet, histoloji ve yaş dahil) tutarlı olup, ayarlanmamış OS ve PFS analizlerinde gözlenenlere benzer olmuştur. Pemetrekset grubundaki hastalarda 1 yıllık ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 58 ve % 32 olup, plasebo grubunda bu oranlar sırasıyla % 45 ve % 21 olmuştur. Pemetrekset artı sisplatin birinci basamak indüksiyon tedavisinin başlangıcında, hastalardaki medyan OS, pemetrekset kolu için 16,9 ay ve plasebo kolu için 14,0 ay olmuştur (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
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. *İn 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. *İn vitro* çalışmalar pemetreksetin organik anyon taşıyıcısı olan OAT3 tarafından aktif olarak sekrete edildiğini göstermektedir. Pemetreksetin toplam sistemik klerensi 91,8 mL/dak ve normal böbrek fonksiyonlarına (kreatinin klerensi 90 mL/dak) sahip olan hastalarda plazmadan atılım yarılanma ömrü 3,5 saattir. Klerensteki hastalar arası değişkenlik % 19,3 ile orta düzeydedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
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 B_{12} vitamini takviyesi pemetrekset farmakokinetiğini etkilememektedir.

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 bulgular pemetreksetin erkek fertilitesini azaltabileceğini/erkek fertilitesine zarar verebileceğini 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 aluminyum 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 sulandırılması 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. 10 mL'lik flakon 4,2 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 çeviriniz. 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. Eğer partikül içeriği madde gözlenirse ürün kullanılmamalıdır.
7. Pemetrekset çözeltileri tek kullanım içindir. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliği" 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 muköz membranlar ile temas ederse su püskürtülerek iyice yıkanmalıdır. Pemetrekset, vezikan bir madde değildir. Pemetreksetin 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

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

İlk ruhsat tarihi: 27.11.2020
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ