

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALIMTA 500 mg infüzyon çözeltisi için toz içeren flakon

Steril, sitotoksik

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 (KHDAK)

ALIMTA, 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).

ALIMTA, 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).

ALIMTA, 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:

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 7 günde en az 5 doz folik asit alınmalı ve bu doz uygulaması tüm tedavi kürü boyunca ve son pemetrekset dozundan sonra da 21 gün daha devam ettirilmelidir. Hastalara ilk pemetrekset dozundan önceki haftada ve bunun ardından her üç kürde bir intramusküler B₁₂ vitamini (1000 mikrogram) enjeksiyonu yapılmalıdır. Pemetrekset uygulaması ile aynı günde B₁₂ vitamini enjeksiyonları da uygulanabilir.

Monitorizasyon:

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

Mutlak nötrofil sayısı (MNS) ≥ 1.500 hücre/mm³ ve trombosit sayısı ≥ 100.000 hücre/mm³ olmalıdır. Kreatinin klerensi ≥ 45 ml/dak olmalıdır.

Toplam bilirubin, normal değer üst limitinin $\leq 1,5$ 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 ve 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. Düzelmeye 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 (nörotoksikite 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 Nörotoksikite hariç

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

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

^a Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksisite 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 nörotoksisite 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 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:

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 advers olay riski altında bulduklarına dair bir bulgu saptanmamıştır. Genel olarak tüm hastalar için, önerilenler dışında, doz azaltılması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

Pemetrekset ile tedavi sırasında emzirme kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Sarıhumma aşısı ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Pemetrekset, nötrojeni, trombositopeni ve anemi (veya pansitopeni) ile kendini gösteren kemik iliği supresyonu yapabilir (bkz. Bölüm 4.8). Miyelosupresyon genellikle doz kısıtlayıcı toksisitedir. Hastalar tedavi süresince miyelosupresyon açısından izlenmeli ve hastalara, mutlak nötrofil sayıları (MNS) ≥ 1.500 hücre/mm³ ve trombosit sayısı ≥ 100.000 hücre/mm³ düzeyine 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 nötrojeni, febril nötrojeni ve Grade 3/4 nötrojeni 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).

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 antiinflatuar 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 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

çözölmüştür. Hastalar akut tübüler nekroz, azalan böbrek fonksiyonu ve nefrojenik diyabetes insipidusun belirti ve semptomları (örn. hipernatremi) için düzenli olarak izlenmelidir.

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

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

Pemetrekset klinik çalışmalarında, genellikle diğeri 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 aşularla birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

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

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

Pemetrekset tedavisi sırasında, tedavisini takiben veya tedaviden önce radyasyon tedavisi gören hastalarda radyasyon pnömönisi bildirilmiştir. Bu hastalarda ve diğeri 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 flakon başına yaklaşık 54 mg sodyum içerir. Kontrollü sodyum diyeti yapan hastalar tarafından dikkate alınmalıdır.

4.5. Diğeri tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğeri etkileşim şekilleri

Pemetrekset büyük bir oranda değışmeden 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 pemetreksetin klerensinin gecikmesine neden olabilir. Bu kombinasyon dikkatle kullanılmalıdır. Gerekirse, kreatinin klerensi yakından izlenmelidir.

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

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

Hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (kreatinin klerensi 45-79 ml/dak), pemetrekset uygulamasının 2 gün öncesinden itibaren, uygulama gününde ve uygulamadan sonra en az 2 gün süreyle NSAİİ (ör. 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 bulunmadığı için hafif ya da orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda bunların, pemetrekset 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 mikrozomları ile 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 tedavi kullanımı sıklıktır. Hastalık sırasında, koagülasyon durumunun bireysel olarak değişkenliğinin yüksek olması ve oral antikoagülanlar ile antikanser kemoterapisi arasındaki olası etkileşim, hastanın oral antikoagülanlar ile tedavisine karar verilmesi halinde daha sık INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Değer) izlenmesini gerektirir.

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

Önerilmeyen eş zamanlı kullanım: Zayıflatılmış canlı aşılarda (eş zamanlı kullanımı kontrendike olan sarıhumma dışında): Sistemik, olasılıkla ölümcül, hastalık riski. Altta yatan hastalıkları nedeniyle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde risk artmaktadır. Bulunabilirse bir inaktif aşı 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 etkin kontraseptif yöntemler kullanılmalıdır.

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

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneđi / 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 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 grubunda da, daha önce kemoterapi almamış hastalara tam bir folik asit ve B₁₂ vitamini takviyesi verilmiştir.

Advers reaksiyonlar:

Sıklık derecesi: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Yorgunluk	47,6	10,1	42,3	9,2
--	------------	-----------	------	------	------	-----

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

** "renal/genitoüriner diğer" teriminden türetilmiştir

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

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

Sisplatin ve pemetrekset kullanmak üzere randomize olan hastaların \geq % 1 ve \leq % 5'inde bildirilmiş olan klinik olarak anlamlı Genel Toksikite Kriterleri (GTK) toksisiteleri: böbrek yetmezliği, enfeksiyon, yüksek ateş, febril nötropeni, AST, ALT ve GGT düzeylerinde artış, 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 beraberinde folik asit ve B₁₂ vitamini takviyesi uygulanmak üzere randomize edilmiş 265 hastanın % 5'inden fazlasında ve tek ajan olarak dosetaksel uygulanmak üzere randomize edilmiş 276 hastanın %5'inden fazlasında bildirilmiş olan istenmeyen etkilerin sıklık ve şiddetlerini göstermektedir. Tüm hastalara lokal olarak ilerlemiş veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konmuş olup, daha önce kemoterapi almışlardır.

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

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

Tek ajan olarak pemetrekset ile yapılan üç Faz 2 çalışmasının (n=164) birleştirilmiş sonuçları ve yukarıda tanımlanan tek ajan pemetrekset ile Faz 3 çalışması arasında nötropeni (sırasıyla % 12,8'e karşılık % 5,3) ve alanin aminotransferaz yükselmesi (sırasıyla % 15,2'ye karşılık % 1,9) dışında klinik olarak anlamlı Grade 3 ve Grade 4 laboratuvar toksisiteleri benzer olmuştur. Bu farklılıklar hasta popülasyonundaki farklılığa bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir, çünkü Faz 2 çalışmaları hem daha önce kemoterapi almamış hem de daha önce yoğun şekilde tedavi uygulanmış, önceden mevcut karaciğer metastazları ve/veya anormal başlangıç karaciğer fonksiyon testleri bulunan meme kanseri hastalarını içermiştir.

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

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

* P-değerleri <0,05 Fischer Kesin testi kullanarak pemetrekset/sisplatinini 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.

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

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

Sisplatin ve pemetrekset kullanmak üzere randomize olan hastaların < % 1'inde bildirilmiş olan klinik olarak anlamlı toksisiteler: GGT düzeyinde artış, göğüs ağrısı, aritmi ve motor nöropatiyi içermektedir.

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

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

Sistem Organ sınıfı	Sıklık*	Olay**	Pemetrekset*** (N =800)		Plasebo*** (N =402)	
			Tüm Gradelerde Toksikite (%)	Grade 3-4 Toksikite (%)	Tüm Gradelerde Toksikite (%)	Grade 3-4 Toksikite (%)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Hemoglobin azalması	18,0	4,5	5,2	0,5
	Yaygın	Lökositlerde azalma	5,8	1,9	0,7	0,2
		Nötrofillerde azalma	8,4	4,4	0,2	0,0
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Sensoriyel nöropati	7,4	0,6	5,0	0,2
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Bulantı	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anoreksi	12,8	1,1	3,2	0,0
	Yaygın	Kusma	8,4	0,3	1,5	0,0
Mukozit/stomatit		6,8	0,8	1,7	0,0	
Hepato-bilier hastalıklar	Yaygın	ALT (SGPT) yükselmesi	6,5	0,1	2,2	0,0
		AST (SGOT) yükselmesi	5,9	0,0	1,7	0,0
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü/ pul pul dökülme	8,1	0,1	3,7	0,0
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın	Böbrek hastalıkları ****	7,6	0,9	1,7	0,0
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Yorgunluk	24,1	5,3	10,9	0,7
	Yaygın	Ağrı	7,6	0,9	4,5	0,0
		Ödem	5,6	0,0	1,5	0,0

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

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

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

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

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

Rastgele pemtrekset verilen hastaların \geq % 1 ve \leq % 5'inde bildirilen herhangi bir grade klinik olarak ilgili Yaygın Terminoloji Kriteri (CTC) toksisitesi febril nötropeni, enfeksiyon, platelet sayısında azalma, ishal, konstipasyon, alopesi, pruritus/kaşıntı, ateş (nötropeni olmadan), oküler yüzey hastalığı (konjonktivit dahil), gözyaşı salgılanmasında artış, baş dönmesi ve motor nöropatidir.

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

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

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

Bu olayların gözlendiği hastaların çoğu önceden var olan kardiyovasküler risk faktörlerine sahiptir.

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

Pemtrekset klinik çalışmalarında yaygın olmayan pansitopeni bildirilmiştir.

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

Pemtrekset ile tedavi edilen hastalarda yaygın olmayan ödem vakaları bildirilmiştir.

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

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

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

Yaygın olarak hiperpigmentasyon bildirilmiştir.

Pemetreksetin tek başına veya diğer kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanıldığında yaygın olmayan akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Pazarlama sonrası araştırmalarda nefrojenik diyabetes insipidus ve renal tübüler nekroz bilinmeyen sıklıkla bildirilmiştir.

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

Daha önce radyoterapi gören hastalarda seyrek olarak radyasyon anımsatma dermatiti (radyasyon recall) vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Bazen ekstremitelerde nekroza 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 immün yanıt sonucu gelişen hemolitik anemi seyrek olarak bildirilmiştir.

Seyrek olarak anafilaktik şok bildirilmiştir.

Başlıca alt ekstremitelerde eritematöz ödem bilinmeyen sıklıkla bildirilmiştir. Dermisin, hipodermisin ve/veya derialtı dokusunun enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan bozuklukları (örneğin, akut bakteriyel dermo-hipodermis, psödosellülit, dermatit), bilinmeyen bir sıklıkta rapor edilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bildirilmiş doz aşımı semptomları nötropeni, anemi, trombositopeni, mukozit, duyuşal 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

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

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

Klinik Etkililik:

Mezotelyoma:

Malign plevral mezotelyomalı, daha önce kemoterapi almamış hastalarda, pemetrekset ve sisplatin kombinasyonuna karşılık sisplatinin karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize, tek kör, Faz 3 çalışması (EMPHACIS), pemetrekset + sisplatin kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların yalnızca sisplatin verilen hastalara kıyasla klinik olarak anlamlı 2,8 aylık bir medyan sağkalım avantajına sahip olduklarını göstermiştir.

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

Malign plevral mezotelyomada pemtrekset-sisplatin kombinasyonuna karşılık sisplatin etkililiği

Etkililik parametresi	Randomize ve tedavi edilmiş hastalar		Tam takviye almış hastalar	
	ALIMTA/Sisplatin (N=226)	Sisplatin (N=222)	ALIMTA/Sisplatin (N=168)	Sisplatin (N=163)
Medyan genel sağkalım (ay) (GA % 95)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Log Rank p-değeri*	0,020		0,051	
Tümör progresyonuna kadar geçen medyan süre (ay) (GA % 95)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Log Rank p-değeri*	0,001		0,008	
Tedavi başarısızlığına kadar geçen süre (ay) (GA % 95)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Log Rank p-değeri*	0,001		0,001	
Genel yanıt oranı** (GA % 95)	% 41,3 (34,8 – 48,1)	% 16,7 (12,0-22,2)	% 45,5 (37,8 – 53,4)	% 19,6 (13,8 – 26,6)
Fisher kesin p-değeri*	<0,001		<0,001	

Kısaltmalar: GA: Güven aralığı

*p-değeri kollar arasında karşılaştırmayı gösterir.

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

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. Tedavi kolları arasındaki ayırım, ALIMTA/sisplatin kolunda akciğer fonksiyonunda iyileşme ve kontrol kolunda ise zaman içinde akciğer fonksiyonunda kötüleşme ile gösterilmiştir.

Yalnız ALIMTA ile tedavi edilen malign mezotelyomalı hastalara ait çok sınırlı veri bulunmaktadır. ALIMTA 500 mg/m² 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 ALIMTA ile dosetakselin karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize, açık etiketli faz 3 çalışma sonuçlarında medyan sağkalım süresi ALIMTA ile tedavi edilen hastalarda 8,3 ay (tedavi denenen popülasyon (ITT) n=283) dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda 7,9 ay (ITT n=288) dir. Önceki kemoterapiler ALIMTA 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 ALIMTA'nın 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 ALIMTA'nın güvenlik 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.

KHDAK'inde pemetreksetin dosetaksele karşı etkililiği - ITT popülasyonu

	ALIMTA	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 % 95)		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-,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 çalışmasında ALIMTA artı sisplatin tedavisini gemcitabin artı sisplatin tedavisi ile karşılaştırılmış ve ALIMTA artı sisplatinin ITT popülasyonunda (862 hasta) primer sonlanım noktasını karşılayarak genel sağkalım açısından gemcitabin artı sisplatin ile benzer klinik etkinlik 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 ALIMTA/Sisplatin (AC) etkinliğinin Gemcitabin/Sisplatin (GC)'den az olmadığını desteklemektedir.

Progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel yanıt oranı tedavi gruplarında benzer olmuştur: medyan PFS ALIMTA artı sisplatin için 4,8 ay iken gemcitabin artı sisplatin için 5,1 ay

(düzeltmiş HR 1,04; % 95 GA=0,94-1,15), genel yanıt oranı ALIMTA 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.

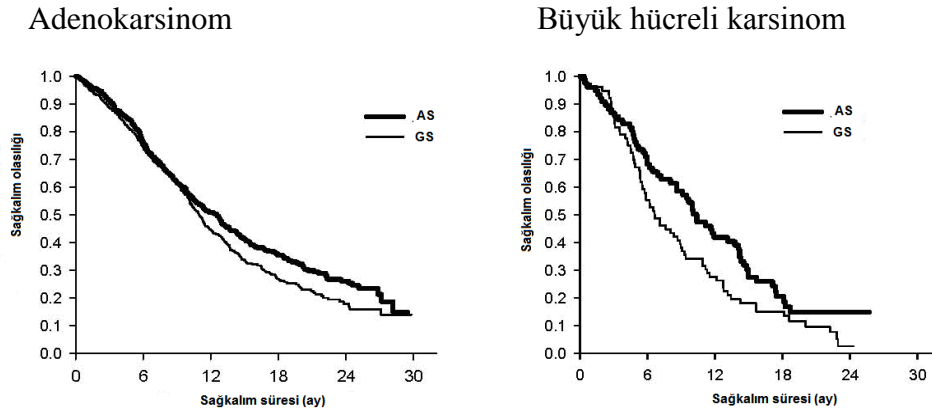
KHDAK’nin Birinci Basamak Tedavisinde ALIMTA + Sisplatin ile Gemsitabin + Sisplatinin Etkililiklerinin Karşılaştırması – IIT Popülasyonu ve Histolojik Alt Gruplar

IIT Popülasyon ve Histolojik Alt Gruplar	Ay Olarak Medyan Genel Sağkalım (GA % 95)				Düzeltilmiş Tehlike Oranı (HR) (GA % 95)	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
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; IIT = Tedavi denenen popülasyonu; 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



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

ALIMTA artı sisplatin ile tedavi edilen hastalarda daha az transfüzyon (% 28,9’a karşılık % 16,4, p<0,001), eritrosit transfüzyonu (% 27,3’e karşılık % 16,1, p<0,001) ve trombosit transfüzyonu (% 4,5’e karşılık % 1,8, p=0,002) gerekmiştir. Ayrıca bu hastalara daha az eritropoietin/darbopoietin (% 18,1’e karşılık % 10,4, p<0,001), G-CSF/GM-CSF (% 6,1’e karşılık % 3,1, p=0,004) ve demir preparatı (% 7,0’a karşılık % 4,3, p=0,021) verilmesi gerekmiştir.

KHDAK, idame tedavisi:

JMEN

Gemcitabin, paklitaksel veya dosetaksel ile kombine sisplatin veya karboplatin içeren birinci basamak 4 kür ikili tedaviden sonra progresse olmayan lokal ileri (Evre IIIB) veya metastatik (Evre IV) KHDAK hastalarında ALIMTA 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). ALIMTA 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, ALIMTA ile medyan 5 kür, plasebo ile medyan 3,5 kür idame tedavisi görmüştür. Toplam 213 hasta (% 48,3) \geq 6 kür, toplam 103 hasta (% 23,4) \geq 10 kür ALIMTA tedavisini tamamlamıştır.

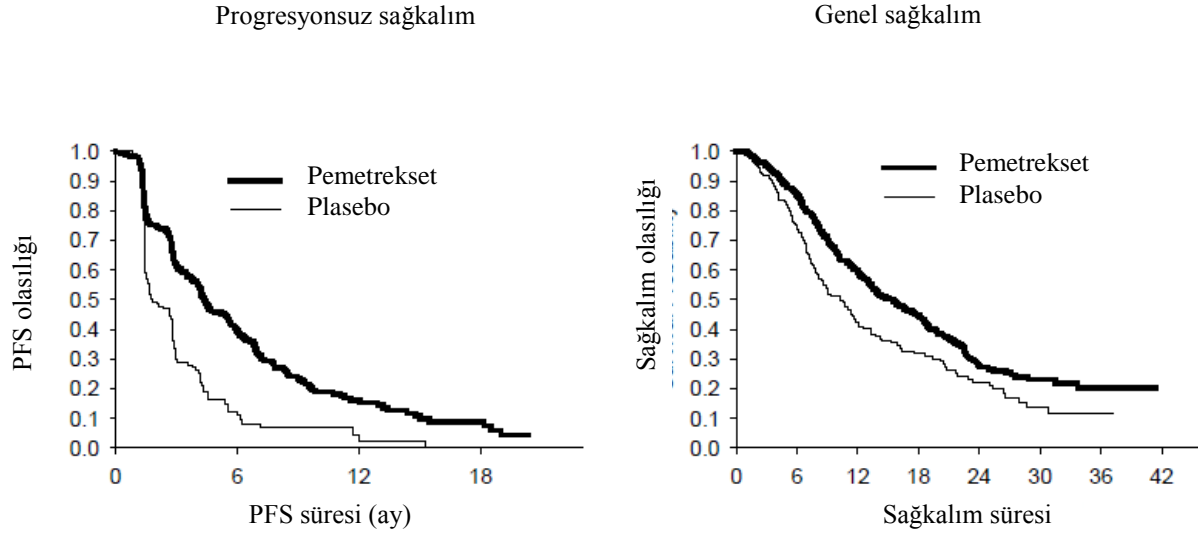
Çalışma primer sonlanım noktasını karşılamış ve ALIMTA kolunda plasebo koluna göre PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir (n=581, bağımsız olarak incelenen popülasyon; sırasıyla medyan 4,0 ay ve 2,0 ay) (HR=0,60, % 95 CI=0,49-0,73, p < 0,00001). Hasta taramalarının bağımsız incelemesi araştırmacının PFS değerlendirmesi bulgularını doğrulamıştır. Genel popülasyon için medyan OS (Overall Survival-Genel Sağlıkım) (n=663), ALIMTA kolunda 13,4 ay ve plasebo kolunda 10,6 ay olmuştur; HR=0,79 (% 95 GA=0,65-0,95, p=0,01192).

Diğer ALIMTA 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, ALIMTA 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) ALIMTA 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, ALIMTA 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 ALIMTA için plaseboya göre herhangi bir avantaj göstermemiştir.

Histoloji alt gruplarında ALIMTA'nın güvenlilik profili açısından klinik olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

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



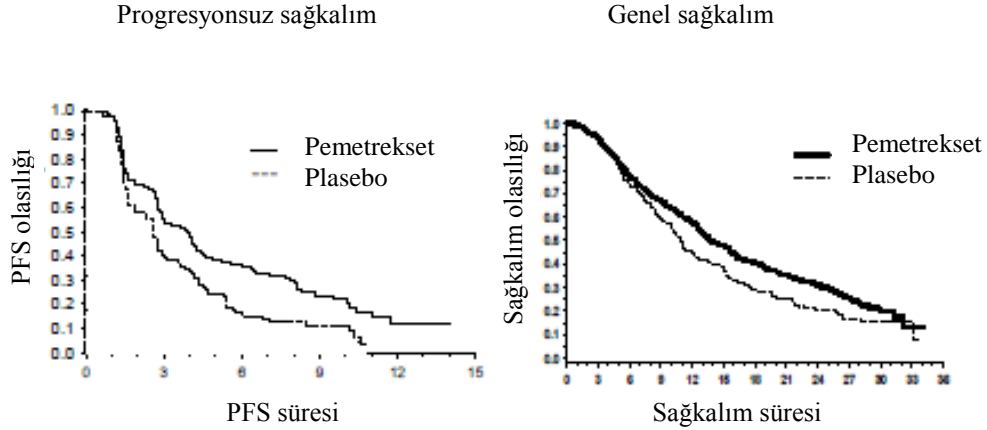
PARAMOUNT

Birinci basamak 4 kür ALIMTA/sisplatin ikili tedavisinden sonra progrese olmayan skuamöz hücre histolojisi olanlar dışındaki lokal ileri (Evre IIIB) veya metastatik (Evre IV) KHDAK hastalarında ALIMTA artı BSC (n=359) ve plasebo artı BSC (n=180) idame tedavisinin etkililiğini ve güvenliliğini karşılaştıran çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir Faz 3 çalışmadır (PARAMOUNT). ALIMTA artı sisplatin indüksiyonu ile tedavi edilen 939 hastadan 539'u pemetrekset veya plasebo ile idame tedavisine randomize edilmiştir. Randomize edilen hastaların % 44,9'u ALIMTA 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. ALIMTA 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, ALIMTA ve plasebo kolunda medyan 4 kür boyunca idame tedavisi görmüştür. Toplam 169 hasta (% 47,1) ALIMTA ile ≥ 6 kür idame tedavisini tamamlamıştır, bu da ALIMTA için en az toplam 10 kürdür.

Çalışma primer sonlanım noktasını karşılamış ve ALIMTA 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, ALIMTA artı sisplatin birinci basamak indüksiyon tedavisinin başlangıcında ölçülen, araştırmacı tarafından değerlendirilen medyan PFS, ALIMTA kolu için 6,9 ay ve plasebo kolu için 5,6 ay olmuştur (HR=0,59 % 95 GA=0,47-0,74).

ALIMTA artı sisplatin indüksiyonunun ardından (4 kür), ALIMTA 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, ALIMTA kolundaki hastaların % 28,7'si hayattadır veya takip edilememiştir, bu oran plasebo kolunda % 21,7 olmuştur. ALIMTA'nın 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. ALIMTA grubundaki hastalarda 1 yıllık ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 58 ve % 32 olup, plasebo grubunda bu oranlar sırasıyla % 45 ve % 21 olmuştur. ALIMTA artı sisplatin birinci basamak indüksiyon tedavisinin başlangıcında, hastalardaki medyan OS, ALIMTA 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 ALIMTA için % 64,3 ve plasebo için % 71,7'dir.

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



ALIMTA 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/m² arası dozlarda, 10 dakikalık infüzyon sonrası değerlendirilmiştir. Pemetreksetin toplam eğri altı alanı (EAA) ve doruk plazma konsantrasyonu dozla doğru orantılı olarak artar. Pemetreksetin farmakokinetiği, tekrarlayan tedavi kürleri boyunca değişmemektedir.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Pemetrekset sınırlı hepatik metabolizmaya maruz kalır.

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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 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 bulgular, pemetreksetin erkek fertilitésini azaltabileceğini/erkek fertilitésine zarar verebileceğini göstermektedir. Dişi fertilitésini araştırılmamıştır.

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

Pemetreksetin karsinojenik potansiyelini değerlendiren çalışma yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Hidroklorik asit

Sodyum hidroksit

6.2. Geçimsizlikler

Pemetrekset, laktatlı Ringer enjeksiyonu ve Ringer enjeksiyonu dahil kalsiyum içeren tüm seyrelticiler 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:

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 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:

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

1. Pemetreksetin 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 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 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 pemetreksset 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 pemetreksset 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, uygulanmamalıdır.
7. Pemetreksset 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, pemetreksset infüzyon çözeltilerinin hazırlanması ve kullanımında dikkatli olunmalıdır. Eldiven kullanılması önerilir. Eğer pemetreksset çözeltisi cilt ile temas ederse, cilt hemen sabun ve suyla iyice yıkanmalıdır. Eğer pemetreksset çözeltisi mukoz membranlar ile temas ederse su püskürtülerek iyice yıkanmalıdır. Pemetreksset, vezikan bir madde değildir. Pemetrekssetin ekstrevasyonu için spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Pemetreksset 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 Ltd Şti
Acıbadem Mah. Çeçen Sokak
Akasya Acıbadem Kent Etabı
A Blok Kat: 3
34660 Üsküdar / 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: 18.03.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ :