

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pemetreksed EVER Pharma 25 mg/ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 25 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetreksedata).

Ena viala s 4 ml koncentrata vsebuje 100 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetreksedata).
Ena viala z 20 ml koncentrata vsebuje 500 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetreksedata).
Ena viala s 40 ml koncentrata vsebuje 1000 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetreksedata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 2,7 mg/ml natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Koncentrat je vodna, bistra, rahlo rumenkasta ali rumeno-zelenkasta raztopina.

pH je med 7,5 in 8,1.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Maligni plevralni mezoteliom

Pemetreksed je v kombinaciji s cisplatinom indiciran za zdravljenje bolnikov z neresektabilnim malignim plevralnim mezoteliomom, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo.

Nedrobnocelični karcinom pljuč

Pemetreksed je v kombinaciji s cisplatinom indiciran kot zdravljenje prvega izbora za bolnike z lokalno napredujočim ali metastatskim nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki nima pretežno ploščatocelične histologije (glejte poglavje 5.1).

Pemetreksed je indiciran kot monoterapija za zdravljenje lokalno napredujočega ali metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma, ki nima pretežno ploščatocelične histologije pri bolnikih, pri katerih bolezen ni napredovala neposredno po kemoterapiji na osnovi platine (glejte poglavje 5.1).

Pemetreksed je indiciran kot monoterapija za zdravljenje drugega izbora bolnikov z lokalno napredujočim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom, ki nima pretežno ploščatocelične histologije (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pemetreksed se sme dajati le pod nadzorom zdravnika, usposobljenega za uporabo kemoterapije za zdravljenje raka.

Pemetreksed v kombinaciji s cisplatinom

Priporočeni odmerek pemetrekseda je 500 mg/m^2 telesne površine (TP), dan kot intravenska infuzija v 10 minutah prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Priporočeni odmerek cisplatina je 75 mg/m^2 TP, infundiran v dveh urah približno 30 minut po zaključku infuzije pemetrekseda prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Bolniki morajo prejeti zadostno antiemetično zdravljenje, pred in/ali po prejemanju cisplatina pa se jih mora tudi ustrezno hidrirati (glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila cisplatin, posebne nasvete o odmerjanju).

Pemetreksed kot samostojno zdravilo

Pri bolnikih, pri katerih zdravimo nedrobnocelični pljučni karcinom po predhodni kemoterapiji, je priporočeni odmerek pemetrekseda 500 mg/m^2 TP, dan kot intravenska infuzija v 10 minutah prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa.

Režim premedikacije

Da zmanjšamo incidenco in resnost kožnih reakcij, dajemo kortikosteroid dan pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja pemetrekseda in naslednji dan. Kortikosteroid naj ustreza 4 mg deksametazona, danega peroralno dvakrat dnevno (glejte poglavje 4.4).

Za zmanjšanje toksičnosti moramo bolnikom, ki jih zdravimo s pemetreksedom, dati tudi vitaminska dopolnila (glejte poglavje 4.4). Bolniki morajo dnevno jemati peroralno folno kislino ali multivitaminski pripravek, ki jo vsebuje (350 do 1000 mikrogramov). V sedmih dneh pred prvim odmerkom pemetrekseda morajo vzeti vsaj pet odmerkov folne kisline, odmerjanje pa morajo nadaljevati ves čas zdravljenja in še 21 dni po zadnjem odmerku pemetrekseda. Bolniki morajo prejeti tudi intramuskularno injekcijo vitamina B₁₂ (1000 mikrogramov) v tednu pred prvim odmerkom pemetrekseda in enkrat vsake tri cikle zatem. Kasnejše injekcije vitamina B₁₂ lahko dajemo isti dan kot pemetreksed.

Spremljanje

Bolnikom, ki prejema pemetreksed, moramo pred vsakim odmerkom odvzeti kri za popolno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko (WCC- *White Cell Count*) in številom trombocitov. Pred vsakim dajanjem kemoterapije opravimo tudi teste biokemije seruma za vrednotenje ledvičnega in jetrnega delovanja. Pred začetkom kateregakoli ciklusa kemoterapije morajo bolniki izpolnjevati naslednja merila: absolutno število nevtrofilcev (ANC- *Absolute Neutrophil Count*) mora biti $\geq 1500 \text{ celic/mm}^3$ ter število trombocitov $\geq 100\,000 \text{ celic/mm}^3$. Očistek kreatinina mora biti $\geq 45 \text{ ml/min}$. Celotni bilirubin mora biti $\leq 1,5$ -kratnika zgornje meje normalnih vrednosti. Alkalna fosfataza (AF), aspartatna aminotransferaza (AST ali SGOT) in alaninska aminotransferaza (ALT ali SGPT) morajo biti ≤ 3 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti. Če so jetra tumorsko prizadeta, so sprejemljive vrednosti alkalne fosfataze, AST in ALT ≤ 5 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti.

Prilagajanja odmerkov

Prilagajanja odmerkov na začetku naslednjega ciklusa naj temeljijo na najnižjih hematoloških vrednostih ali na največji nehematološki toksičnosti iz predhodnega ciklusa zdravljenja. Zdravljenje

lahko odložimo, da omogočimo zadosten čas za okrevanje. Po okrevanju bolnike ponovno zdravimo z uporabo smernic prikazanih v Preglednicah 1, 2 in 3, ki veljajo za pemetreksed, če jo uporabljamo kot edino učinkovino ali v kombinaciji s cisplatinom.

Preglednica 1: Preglednica za prilagajanje odmerkov pemetrekseda (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – Hematološke toksičnosti	
Najnižji ANC < 500 /mm ³ in najnižje število trombocitov ≥ 50 000 /mm ³	75 % predhodnega odmerka (obeh pemetrekseda in cisplatina)
Najnižje število trombocitov < 50 000 /mm ³ ne glede na najnižji ANC	75 % predhodnega odmerka (obeh pemetrekseda in cisplatina)
Najnižje število trombocitov < 50 000 /mm ³ s krvavitvijo ^a , ne glede na najnižji ANC	50 % predhodnega odmerka (obeh pemetrekseda in cisplatina)
^a Ta merila ustrezajo Merilom pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (<i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i> , CTC v 2.0; NCI 1998), definiciji za ≥ CTC stopnjo krvavitve 2	

Če se pri bolnikih razvijejo nehematološke toksičnosti ≥ stopnje 3 (z izjemo nevrološke toksičnosti), moramo dajanje pemetrekseda prekiniti, dokler se vrednosti ne povrnejo na manjše ali enake, kot jih je imel bolnik pred zdravljenjem. Z zdravljenjem nadaljujemo skladno s smernicami v Preglednici 2.

Preglednica 2: Preglednica za prilagajanje odmerkov pemetrekseda (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – Nehematološke toksičnosti^{a, b}		
	Odmerek pemetrekseda (mg/m²)	Odmerek cisplatina (mg/m²)
Katere koli toksičnosti stopnje 3 ali 4, razen vnetja sluznice	75 % predhodnega odmerka	75 % predhodnega odmerka
Kakršnakoli diareja, ki potrebuje hospitalizacijo (ne glede na stopnjo) ali diareja stopnje 3 ali 4	75 % predhodnega odmerka	75 % predhodnega odmerka
Vnetje sluznice stopnje 3 ali 4	50 % predhodnega odmerka	100 % predhodnega odmerka
^a Merila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (<i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i> , CTC v 2.0; NCI 1998)		
^b Brez nevrološke toksičnosti		

Priporočene prilagoditve odmerkov pemetrekseda in cisplatina v primeru nevrološke toksičnosti so navedene v Preglednici 3. Če opazimo nevrološko toksičnost stopnje 3 ali 4, zdravljenje prekinemo.

Preglednica 3: Preglednica za prilagajanje odmerkov pemetrekseda (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – Nevrotoksičnost		
Stopnja CTC ^a *	Odmerek pemetrekseda (mg/m²)	Odmerek cisplatina (mg/m²)
0 – 1	100 % predhodnega odmerka	100 % predhodnega odmerka
2	100 % predhodnega odmerka	50 % predhodnega odmerka
^a Merila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (<i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i> , CTC v 2.0; NCI 1998)		

Zdravljenje s pemetreksedom moramo prekiniti, če bolnik izkusi kakršnokoli hematološko ali nehematološko toksičnost stopnje 3 ali 4 po 2 znižanjih odmerka ali nemudoma, če opazimo

nevrolško toksičnost stopnje 3 ali 4.

Posebne populacije

Starejši

V kliničnih študijah ni kazalo, da bi bili bolniki, stari 65 let ali več, bolj izpostavljeni tveganju za neželene učinke v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let. Znižanja odmerkov, razen tistih, ki so priporočena za vse bolnike, niso potrebna.

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji se pemetreksed ne uporablja za zdravljenje malignega plevralnega mezotelioma in nedrobnoceličnega karcinoma pljuč.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic (po standardni formuli cockcrofta in gaulta ali hitrost glomerulne filtracije, izmerjena z metodo Tc99m-DPTA serumskega očistka)

Pemetreksed se primarno izloča nespremenjen preko ledvic. V kliničnih študijah bolniki z očistkom kreatinina ≥ 45 ml/min niso potrebovali prilagajanja odmerkov, razen tistih prilagoditev, ki se priporočajo za vse bolnike. O uporabi pemetrekseda pri bolnikih z očistkom kreatinina, nižjim od 45 ml/min, ni zadostnih podatkov; zato se uporaba pemetrekseda ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Ugotovili niso nobenih razmerij med AST (SGOT), ALT (SGPT), ali celokupnim bilirubinom in farmakokinetiko pemetrekseda. Vendar pa bolnikov z okvarjenim delovanjem jeter, ki se kaže kot bilirubin $> 1,5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti in/ali aminotransferaza $> 3,0$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (brez zasevkov v jetrih) ali $> 5,0$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (z zasevki v jetrih), niso posebej preučevali.

Način uporabe

za intravensko uporabo po redčenju

Zdravilo Pemetreksed EVER Pharma se daje kot 10-minutna intravenska infuzija prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Za informacije o redčenju zdravila Pemetreksed EVER Pharma pred uporabo glejte poglavje 6.6.

Za previdnostne ukrepe, ki jih je treba upoštevati pri pripravi ali dajanju pemetrekseda, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1; dojenje (glejte poglavje 4.6); sočasno cepljenje proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pemetreksed lahko zavre delovanje kostnega mozga, kar se kaže kot nevtropenija, trombocitopenija in anemija (ali pancitopenija) (glejte poglavje 4.8). Mielosupresija običajno predstavlja toksičnost za omejitve odmerka.

Med zdravljenjem je potrebno biti pri bolnikih pozoren na morebiten pojav mielosupresije, pemetrekseda pa se bolnikom ne sme dajati, dokler se absolutno število nevtrofilcev (ANC) ne

povrne na ≥ 1500 celic/mm³ ter število trombocitov na $\geq 100\,000$ celic/mm³. Odmerke v naslednjih ciklikih je potrebno nižati na podlagi najnižjega ANC, števila trombocitov ter največje nehematološke toksičnosti iz prejšnjega ciklusa (glejte poglavje 4.2).

Poročali so o povprečno manjši toksičnosti ter znižanju hematoloških in nehematoloških toksičnosti stopnje 3/4, denimo nevtropeniji, febrilni nevtropeniji ter okužbi z nevtropenijo stopnje 3/4, kadar so pred zdravljenjem dajali folno kislino in vitamin B₁₂. Zato moramo vsem bolnikom, zdravljenim s pemetreksedom, naročiti, naj jemljejo folno kislino in vitamin B₁₂ kot preprečevalni ukrep za zmanjšanje toksičnosti, povezane z zdravljenjem (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki pred zdravljenjem niso prejeli kortikosteroidov, so poročali o kožnih reakcijah. Predhodno zdravljenje z deksametazonom (ali drugim ustreznim kortikosteroidom) lahko zmanjša incidenco in resnost kožnih reakcij (glejte poglavje 4.2).

Zadostnega števila bolnikov z očistkom kreatinina pod 45 ml/min niso preučili. Zato se uporaba pemetrekseda pri bolnikih z očistkom kreatinina < 45 ml/min ne priporoča (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z blagim do zmernim popuščanjem delovanja ledvic (očistek kreatinina od 45 do 79 ml/min) naj se izogibajo jemanju nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID- *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*), denimo, ibuprofena in acetilsalicilne kisline (> 1,3 g dnevno) 2 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z blagim do zmernim popuščanjem delovanja ledvic, ki jih lahko zdravimo s pemetreksedom, naj se jemanje NSAID-ov z dolgimi razpolovnimi časi izločanja prekine vsaj za 5 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še vsaj za 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.5).

Poročali so o resnih ledvičnih dogodkih, vključno z akutno ledvično odpovedjo, s pemetreksedom samim ali v povezavi z drugimi kemoterapevtiki. Mnogi bolniki, pri katerih so se le-ti pojavili, so imeli v osnovi dejavnike tveganja za razvoj ledvičnih dogodkov, vključno z dehidracijo ali že prej obstoječo hipertenzijo ali diabetesom. V obdobju trženja so poročali tudi o nefrogenem diabetesu insipidusu in ledvični tubulni nekrozi s pemetreksedom samim ali v povezavi z drugimi kemoterapevtiki. Večina od teh dogodkov je po prekinutvi zdravljenja s pemetreksedom izzvenela. Redno je treba spremljati, ali so se pri bolnikih pojavili akutna tubulna nekroza, zmanjšano delovanje ledvic ter znaki in simptomi nefrogenega diabetesa insipidusa (npr. hipernatriemija).

Učinek tekočine tretjega prostora, denimo plevralnega izliva ali ascitesa, na pemetreksed ni popolnoma opredeljen. V študiji pemetrekseda so v fazi 2 pri 31 bolnikih s solidnim tumorjem in stabilno tekočino tretjega prostora pokazali, da ni razlike med normalno koncentracijo v plazmi ali očistkom, doseženo glede na odmerke pemetrekseda, v primerjavi z bolniki brez zaloge tekočine tretjega prostora. Zato je pred zdravljenjem s pemetreksedom vredno premisliti o drenaži tekočine tretjega prostora, čeprav to morda ni potrebno.

Kot posledico toksičnosti pemetrekseda v kombinaciji s cisplatinom za prebavila so opazili hudo dehidracijo. Bolnike je potrebno pred prejetjem terapije in/ali po njej ustrezno hidrirati, prejeti morajo zadostno antiemetično zdravljenje.

Občasno so v kliničnih študijah pemetrekseda, običajno ob sočasnem dajanju z drugo citotoksično učinkovino, poročali o resnih srčnožilnih dogodkih, vključno z miokardnim infarktom in možganskožilnimi dogodki. Večina bolnikov, pri katerih so take dogodke opazili, je imela v

preteklosti srčnožilne dejavnike tveganja (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z rakom je delovanje imunskega sistema pogosto oslabiljeno. Zato se uporaba živih oslabiljenih cepiv odsvetuje (glejte poglavje 4.3 in 4.5).

Pemetreksed lahko ima gensko škodljive učinke. Spolno zrelim moškim se odsvetuje zaploditev otroka v času zdravljenja in še 3 mesece zatem. Priporoča se uporaba kontracepcije ali spolna vzdržnost. Zaradi možnosti, da zdravljenje s pemetreksedom povzroči trajno neplodnost, se moškim pred začetkom zdravljenja priporoča, da se posvetujejo o shranjevanju semena.

Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja in še 6 mesecev po zaključku zdravljenja s pemetreksedom uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Poročali so o primerih radiacijske pljučnice pri bolnikih, ki so jih zdravili z radiacijo pred, med ali po zdravljenju s pemetreksedom. Pri teh bolnikih je potrebna posebna pozornost in previdnost pri uporabi drugih radiosenzitirajočih učinkovin.

Poročali so o radiacijskem izpuščaju pri bolnikih, ki so se zdravili z radioterapijo pred tedni ali leti.

Zdravilo vsebuje 96,6 mg natrija na odmerek [500 mg / m² telesne površine (na podlagi povprečne TP 1,79 m²)], kar ustreza 4,8 % priporočenega največjega dnevnega vnosa 2 g natrija za odrasle po oceni SZO.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pemetreksed se izloča predvsem preko ledvic nespremenjen s tubulno sekrecijo in v manjšem obsegu z glomerulno filtracijo. Sočasno dajanje nefrotoksičnih učinkovin (npr. aminoglikozidov, diuretikov zanke, spojin platine, ciklosporina) lahko potencialno povzroči zakasneni očistek pemetrekseda. To kombinacijo je potrebno uporabljati previdno. Po potrebi se mora očistek kreatinina skrbno spremljati.

Sočasno dajanje pemetrekseda in zaviralcev OAT3 (prenašalcev organskih anionov 3) (npr. probenecid, penicilin, zaviralci protonske črpalke (PPIs)), povzroči zakasneni očistek pemetrekseda. Pri sočasnem dajanju teh učinkovin s pemetreksedom je potrebna previdnost.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≥ 80 ml/min) lahko visoki odmerki nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID-i, npr. ibuprofen > 1600 mg dnevno) in acetilsalicilna kislina v visokih odmerkih ($\geq 1,3$ g dnevno) zmanjšajo izločanje pemetrekseda in tako lahko povečajo pojavnost neželenih učinkov pemetrekseda. Zato je potrebna previdnost pri dajanju visokih odmerkov NSAID-ov ali acetilsalicilne kisline sočasno s pemetreksedom, bolnikom z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≥ 80 ml/min).

Pri bolnikih z blagim do zmernim popuščanjem delovanja ledvic (očistek kreatinina 45 – 79 ml/min) se je treba izogibati sočasnemu dajanju pemetrekseda z NSAID-i (npr. ibuprofen) ali acetilsalicilne kisline v visokih odmerkih 2 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.4).

Ker ni podatkov o možnem medsebojnem delovanju pemetrekseda in NSAID-ov z daljšimi razpolovnimi časi, na primer piroksikama ali rofekoksiba, se mora sočasno dajanje NSAID-ov s pemetreksedom, pri bolnikih z blagim do zmernim popuščanjem delovanja ledvic, prekiniti vsaj za 5

dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še vsaj za 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.4). Če je sočasno dajanje NSAID-ov potrebno, je pri bolnikih potrebno skrbno spremljati toksičnost, predvsem mieolosupresijo in gastrointestinalno toksičnost.

Pemetreksed je podvržen omejeni jetrni presnovi. Izsledki študij *in vitro* s človeškimi jetrnimi mikrosomi so pokazali, da se za pemetreksed ne pričakuje, da bi povzročil klinično pomembno zaviranje presnovnega očistka učinkovin, ki se presnavljajo s CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 in CYP1A2.

Medsebojna delovanja, ki so skupna vsem citotoksičnim zdravilom

Zaradi povečanega tveganja za trombozo pri bolnikih z rakavim obolenjem pogosto uporabljamo antikoagulacijsko zdravljenje. Velika različnost med posamezniki v koagulacijskem statusu v času bolezni ter možnost medsebojnega delovanja med peroralnimi antikoagulacijskimi učinkovinami ter kemoterapijo proti raku, zahtevata povečano pogostnost spremljanja INR (*International Normalised Ratio*), če se odločimo za zdravljenje bolnika s peroralnimi antikoagulacijskimi učinkovinami.

Kontraindicirana sočasna uporaba: cepivo proti rumeni mrzlici: tveganje za smrtno generalizirano bolezen po cepljenju (glejte poglavje 4.3).

Odsvetovana sočasna uporaba: živa oslabljen cepiva (razen proti rumeni mrzlici, za katero je sočasna uporaba kontraindicirana): tveganje za sistemske, potencialno smrtno bolezni. Tveganje je povečano pri ljudeh, ki imajo že zaradi svoje osnovne bolezni oslabilo delovanje imunskega sistema. V kolikor obstaja inaktivirano cepivo (poliomielitis), naj se uporabi le-to (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Pemetreksed ima lahko genetsko škodljive učinke. Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja in še 6 mesecev po zaključku zdravljenja s pemetreksedom uporabljati učinkovito kontracepcijo. Spolno zreli moški se svetuje uporaba učinkovite kontracepcijske metode in odsvetuje zaploditev otroka v času zdravljenja in še 3 mesece zatem.

Nosečnost

Podatkov o uporabi pemetrekseda pri nosečnicah ni, a za pemetreksed, kot za druge anti-metabolite, se sumi, da povzroča resne prirojene okvare, če se ga daje med nosečnostjo. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Pemetrekseda se med nosečnostjo ne sme uporabljati, če to ni neobhodno potrebno, uporabi se ga le po skrbni preučitvi potreb matere in tveganja za plod (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se pemetreksed izloča v materino mleko, in neželenih reakcij za dojenega otroka se ne more izključiti. Dojenje je treba med zdravljenjem s pemetreksedom prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Zaradi možnosti, da zdravljenje s pemetreksedom povzroči trajno neplodnost, naj se moški pred začetkom zdravljenja posvetujejo o shranjevanju sperme.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Vendar pa so

poročali, da lahko pemetreksed povzroči utrujenost. Bolnike je zato treba opozoriti, da naj ne vozijo in upravljajo strojev, če se pojavi utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so pri uporabi pemetrekseda, tako v primeru monoterapije kot v kombinaciji z drugimi zdravili, najpogostejše poročali, so bili povezani z zavrtjem delovanja kostnega mozga, kar se je izrazilo kot anemija, nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija in s toksičnostjo za prebavila, kar se je izrazilo kot anoreksija, slabost, bruhanje, diareja, zaprtje, faringitis, mukozitis in stomatitis. Drugi neželeni učinki vključujejo toksičnost za ledvice, povišane aminotransferaze, alopecijo, utrujenost, dehidracijo, izpuščaj, okužbo/sepsa in nevropatijo. Redkeje opaženi učinki so Stevens- Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza.

V tabeli prikazani neželeni učinki

V preglednici 4 so navedeni neželeni učinki ne glede na vzročnost, povezani s pemetreksedom, uporabljenim bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji s cisplatinom, iz ključnih registracijskih študij (JMCH, JMEL, JMBD, JMEN in PARAMOUNT) in iz obdobja po prihodu zdravila na trg.

Neželeni učinki so navedeni po organskem sistemu MedDRA. Za razvrščanje pogostnosti je bil uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti: $\geq 1/10$; pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$; redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$; zelo redki: $< 1/10.000$; neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 4: Pogostosti neželenih učinkov vseh stopenj ne glede na vzročnost iz ključnih registracijskih študij: JMEI (pemetreksed v primerjavi z docetakselom), JMBD (pemetreksed in cisplatin v primerjavi z gemcitabinom in cisplatinom), JMCH (pemetreksed in cisplatin v primerjavi s cisplatinom), JMEN in PARAMOUNT (pemetreksed in najboljša podpora nega v primerjavi s placebom in najboljšo podporno nego) in iz obdobja po prihodu zdravila na trg						
Organski sistem (MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba ^a , faringitis	sepsa ^b			dermohipodermis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija, levkopenija, znižan hemoglobin	febrilna nevtropenija, znižano število trombocitov	pancitopenija	avtoimunska hemolitična anemija		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost		anafilaktični šok		
Presnovne in prehranske motnje		dehidracija				
Bolezni živčevja		motnje okusa, periferna motorična nevropatija, periferna	cerebrovaskularni insult, ishemična možganska kap,			

		senzorična nevropatija, omotica	intrakranialna krvavitev			
Očesne bolezni		konjunktivitis, suho oko, povečano solzenje, suhi keratokonjunkt ivitis, edem očesne veke, bolezen očesne površine				
Srčne bolezni ^c		srčno popuščanje, aritmija	angina pektoris, miokardni infarkt, koronarna arterijska bolezen, supraventrikula rna aritmija			
Žilne bolezni			periferna ishemija ^c			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalneg a prostora			pljučna embolija, intersticijski pnevmonitis ^{bd}			
Bolezni prebavil	stomatitis, anoreksija, bruhanje, driska, navzea	dispepsija, zaprtje, bolečina v trebuhu	krvavitev iz danke, krvavitev iz prebavil, črevesna perforacija, ezofagitis, kolitis ^e			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišana alanin- aminotransfe raza, zvišana aspartat- aminotransfera za		hepatitis		
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj luščenje kože	hiperpigmentac ija, pruritus, multiformni eritem, alopecija, urtikarija		eritem	Stevens- Johnsonov sindrom ^b , toksična epidermalna nekroliza ^b , pemfigoid, bulozni dermatitis,	

					pridobljena bulozna epidermoliza, eritematozni edem ^f , psevdocelulitis, dermatitis, ekcem, prurigo	
Bolezni sečil	zmanjšan kreatininski očistek, zvišana vrednost kreatinina v krvi ^e	odpoved ledvic, zmanjšana hitrost glomerulne filtracije				nefrogenni diabetes insipidus, ledvična tubulna nekroza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pireksija, bolečina, edem, bolečina v prsni koši, vnetje sluznice				
Preiskave		zvišana gamaglutamil- transferaza				
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			radiacijski ezofagitis, radiacijski pneumonitis	radiacijski izpuščaj		
^a nevtropenijo in brez nje ^b v nekaterih primerih s smrtnim izidom ^c včasih je privedlo do nekroze okončin ^d z respiratorno insuficienco ^e opaženo samo v kombinaciji s cisplatinom ^f večinoma na spodnjih okončinah						

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročani simptomi prevelikega odmerjanja vključujejo nevtropenijo, anemijo, trombocitopenijo, vnetje sluznic, senzorno polinevropatijo in izpuščaj. Pričakovani zapleti prevelikega odmerjanja vključujejo zavrtje delovanja kostnega mozga, kar se kaže kot nevtropenija, trombocitopenija in anemija. Poleg tega lahko opazimo okužbo s povišano telesno temperaturo ali brez nje, diarejo in/ali vnetje sluznic. V primeru suma na preveliko odmerjanje se mora spremljati bolnikovo krvno sliko, po potrebi naj prejema podporno zdravljenje. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja pemetrekseda velja razmisliti o uporabi kalcijevega folinata/folne kisline.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), analogi folne kisline; oznaka ATC: L01BA04

Pemetreksed je večtarčno protirakavo antifolatno zdravilo, ki deluje s porušenjem ključnih presnovnih procesov, odvisnih od folata, ki so nujni za podvajanje celic.

Študije *in vitro* so pokazale, da se pemetreksed vede kot večtarčni antifolat z zaviranjem timidilatne sintaze (TS), dihidrofolatne reduktaze (DHFR) in glicinamidne ribonukleotidne formiltransferaze (GARFT), ki so ključni od folata odvisni encimi za *de novo* biosintezo timidinskih in purinskih nukleotidov. Pemetreksed pride v celice s prenašalcem reduciranega folata in tudi preko membranskih transportnih sistemov folat vezavne beljakovine. Ko je enkrat v celici, se pemetreksed hitro in učinkovito pretvori z encimom folilpoliglutamatno sintetazo v poliglutamatne oblike. Poliglutamatne oblike se zadržujejo v celicah in so še močnejši zaviralci TS in GARFT. Poliglutamacija je proces, odvisen od časa in koncentracije, ki se dogaja v tumorskih celicah, in v manjšem obsegu v normalnih tkivih. Poliglutamirani presnovki imajo podaljšani znotrajcelični razpolovni čas, kar povzroči podaljšano delovanje učinkovine v malignih celicah.

Klinična učinkovitost

Mezoteliom

EMPHACIS, multicentrična, randomizirana, enojno slepa študija faze 3 pemetrekseda skupaj s cisplatinom v primerjavi s cisplatinom pri bolnikih z malignim plevralnim mezoteliomom, ki v preteklosti še niso prejeli kemoterapije, je pokazala, da so imeli bolniki, zdravljeni s pemetreksedom in cisplatinom, klinično pomembno prednost 2,8-mesečne mediane preživetja pred bolniki, ki so prejeli samo cisplatin.

V trajanju študije so bolnikom uvedli v terapijo nizke odmerke dopolnilne folne kisline in vitamina B₁₂, za zmanjšanje toksičnosti. Primarno analizo te študije so opravili na populaciji vseh bolnikov, ki so bili naključno dodeljeni v skupino zdravljenja, kjer so prejeli zdravilo v preskušanju (randomizirani in zdravljeni). Analizo podskupin so opravili pri bolnikih, ki so prejeli dopolnilna folna kislina in vitamin B₁₂ celoten čas trajanja zdravljenja v študiji (popolno dopolnjevanje). Izsledki teh analiz učinkovitosti so povzeti v preglednici 5:

Preglednica 5: Učinkovitost pemetrekseda skupaj s cisplatinom v primerjavi s cisplatinom pri malignem plevralnem mezoteliomu		
	Randomizirani in zdravljeni	Bolniki s popolnim

	bolniki		dopolnjevanjem	
Parameter učinkovitosti	pemetreksed/ cisplatin (N=226)	cisplatin (N=222)	pemetreksed/ cisplatin (N=168)	cisplatin (N=163)
Mediana skupnega preživetja (mesece) (95 % IZ)	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-vrednost*	0,020		0,051	
Mediana časa do napredovanja tumorja (mesece) (95 % IZ)	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-vrednost*	0,001		0,008	
Čas do neuspeha zdravljenja (mesece) (95 % IZ)	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-vrednost*	0,001		0,001	
Skupna stopnja odziva** (95 % IZ)	41,3 % (34,8 - 48,1)	16,7 % (12,0 - 22,2)	45,5 % (37,8 - 53,4)	19,6 % (13,8 - 26,6)
Fisherjeva točna p-vrednost*	< 0,001		< 0,001	
Okrajšava: IZ = interval zaupanja				
*p-vrednost se nanaša na primerjavo med skupinama zdravljenja.				
**V skupini zdravljenja s pemetreksedom/cisplatinom, randomizirani in zdravljeni (N = 225) ter s popolnim dopolnjevanjem (N = 167).				

Z uporabo Lestvice simptomov pljučnega raka (*Lung Cancer Symptom Scale*) so pokazali statistično značilno izboljšanje klinično pomembnih simptomov (bolečina in dispneja), povezanih z malignim plevralnim mezoteliomom v skupini zdravljenja s pemetreksedom/cisplatinom (212 bolnikov) v primerjavi s skupino zdravljenja s cisplatinom samim (218 bolnikov). Opažali so tudi statistično značilne razlike v testih pljučnega delovanja. Razlikovanje med skupinama zdravljenja je bilo doseženo z izboljšanjem delovanja pljuč v skupini zdravljenja s pemetreksedom/cisplatinom in poslabšanjem pljučnega delovanja s časom v kontrolnem skupini preskušanja.

O bolnikih z malignim plevralnim mezoteliomom, zdravljenih samo s pemetreksedom, so na voljo le omejeni podatki. Pemetreksed kot edino učinkovino so preučevali v odmerku 500 mg/m² pri 64 bolnikih z malignim plevralnim mezoteliomom, ki predhodno še niso prejeli kemoterapije. Povprečna stopnja odzivnosti je bila 14,1 %.

NSCLC, zdravljenje drugega izbora

Multicentrična, randomizirana študija faze 3 z znanim zdravilom, kjer so preskušali pemetreksed v primerjavi z docetakselom pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC po predhodni kemoterapiji, je pokazala mediano časa preživetja 8,3 mesece pri bolnikih, zdravljenih s pemetreksedom (Populacija z namenom zdraviti n = 283), in 7,9 mesecev pri bolnikih, zdravljenih z docetakselom (NZ n = 288). Predhodna kemoterapija ni vključevala pemetrekseda. Analiza vpliva histologije NSCLC glede učinka zdravljenja na skupno preživetje je bila prednostna za pemetreksed proti docetakselu pri tistih, ki nimajo pretežno ploščatocelične histologije (n = 399, 9,3 proti 8,0 mesecev, prilagojen RT = 0,78; 95 % IZ = 0,61-1,00, p = 0,047) in je bila prednostna za docetaksel za ploščatocelično histologijo karcinoma (n = 172, 6,2 proti 7,4 mesecev, prilagojen RT = 1,56; 95 % IZ = 1,08- 2,26, p = 0,018). Za varnostni profil pemetrekseda niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik znotraj histoloških podskupin.

Omejeni klinični podatki iz ločeno randomiziranih, kontroliranih preskušanj faze 3, nakazujejo, da so podatki o učinkovitosti (skupno preživetje, preživetje brez napredovanja) za pemetreksed podobni med bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni z docetakselom (n = 41) in bolniki, ki niso prejeli predhodnega zdravljenja z docetakselom (n = 540).

Preglednica 6: Učinkovitost pemetrekseda v primerjavi z docetakselom pri NSCLC - Populacija NZ		
	Pemetreksed	Docetaksel
Čas preživetja (mesece)	(n = 283)	(n = 288)
• mediana (m)	8,3	7,9
• 95 % IZ za mediano	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
• RT	0,99	
• 95 % IZ za RT	(0,82 - 1,20)	
• prednostna p-vrednost (RT)	0,226	
Preživetje brez napredovanja (mesece)	(n = 283)	(n = 288)
• mediana	2,9	2,9
• RT (95 % IZ)	0,97 (0,82 - 1,16)	
Čas do neuspeha zdravljenja (Time to treatment failure, TTTF – mesece)	(n = 283)	(n = 288)
• mediana	2,3	2,1
• RT (95 % IZ)	0,84 (0,71 - 0,997)	
Odziv (n: ustrezen za odziv)	(n = 264)	(n = 274)
• stopnja odzivnosti (%)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
• stabilna bolezen (%)	45,8	46,4
Okrajšave: IZ = interval zaupanja; RT = razmerje tveganja; NZ = namen zdraviti; n = velikost populacije		

NSCLC, zdravljenje prvega izbora

Multicentrična, randomizirana, odprta študija faze 3 pemetrekseda skupaj s cisplatinom (AC) proti gemcitabinu skupaj s cisplatinom (GC) pri bolnikih, ki v preteklosti še niso prejeli kemoterapije, z lokalno napredovalim ali metastatskim (stopnja IIIb ali IV) NSCLC, je pokazala, da je pemetreksed skupaj s cisplatinom (Populacija z namenom zdraviti, [NZ] populacija n = 862) dosegla prvotno končno točko in pokazala podobno klinično učinkovitost, kot gemcitabin skupaj s cisplatinom (NZ n = 863) v skupnem preživetju (prilagojeno razmerje tveganja 0,94; 95 % IZ = 0,84-1,05). Vsi vključeni bolniki v tej študiji so imeli ECOG status učinka 0 ali 1.

Prvotna analiza učinkovitosti je bila osnovana na NZ populaciji. Analize občutljivosti glavne končne točke učinkovitosti so ocenili tudi s protokolom kvalificirano (PK) populacijo. Analiza učinkovitosti z uporabo PK populacije je skladna z analizo NZ populacije in podpira prednost AC proti GC.

Preživetje brez napredovanja (PBN) in celokupno razmerje odziva sta bila podobna med skupinama zdravljenja: mediana PBN je bila 4,8 mesecev za pemetreksed skupaj s cisplatinom proti 5,1 mesecev za gemcitabin skupaj s cisplatinom (prilagojeno razmerje tveganja 1,04; 95 % IZ 0,94-1,15) in celokupno razmerje odziva je bilo 30,6 % (95 % IZ 27,3-33,9) za pemetreksed skupaj s cisplatinom proti 28,2 % (95 % IZ 25,0-31,4) za gemcitabin skupaj s cisplatinom. PBN podatki so bili delno potrjeni z neodvisnim pregledom (400/1725 bolnikov je bilo naključno izbranih za pregled). Analiza vpliva histologije NSCLC na skupno preživetje je pokazala klinično ustrezne razlike v preživetju glede na histologijo, glejte preglednico spodaj.

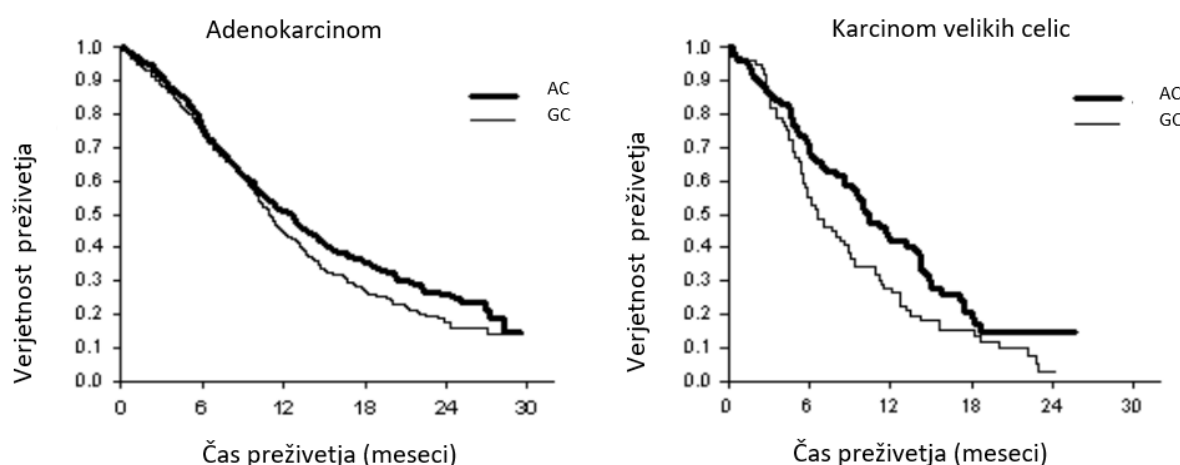
Preglednica 7: Učinkovitost pemetrekseda skupaj s cisplatinom proti gemcitabinu skupaj s

cisplatinom pri zdravljenju prvega izbora nedrobnoceličnega karcinoma pljuč – NZ populacija in histološke podskupine						
NZ populacija in histološke podskupine	Mediana skupnega preživetja v mesecih (95 % IZ)				Prilagojeno razmerje tveganja (RT) (95 % IZ)	Prednost p-vrednost
	pemetreksed + cistaplatin		cemcitabin + cistaplatin			
NZ populcija (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
Adenokarcinom 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
Velike celice (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
Drugo (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
Ploščate celice (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

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; NZ = namen zdraviti; N = velikost populacije.

^aStatistično pomembna za prednost, s celotnim intervalom zaupanja za RT znatno pod 1,17645 mejo prednost (p < 0,001).

Kaplan Meier-jeva grafa skupnega preživetja glede na histologijo



Za varnostni profil pemetrekseda s cisplatinom niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik znotraj histoloških podskupin.

Bolniki zdravljeni s pemetreksedom in cisplatinom so potrebovali manj transfuzij (16,4 % proti 28,9 %, $p < 0,001$), transfuzij rdečih krvničk (16,1 % proti 27,3 %, $p < 0,001$) in transfuzij krvnih ploščic (1,8 % proti 4,5 %, $p = 0,002$). Bolniki so potrebovali tudi nižje odmerjanje eritropoetin/darbopoetina (10,4 % proti 18,1 %, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1 % proti 6,1 %, $p = 0,004$) in pripravkov z železom (4,3 % proti 7,0 %, $p = 0,021$).

NSCLC, vzdrževalno zdravljenje

JMEN

Multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija faze 3 (JMEN) je primerjala učinkovitost in varnost vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom skupaj z najboljšo podporno oskrbo (BSC – *Best Supportive Care*) (n = 441) s placebom skupaj z BSC (n = 222) pri bolnikih z lokalno napredovalim (stopnja IIIB) ali metastatskim (stopnja IV) nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom, ki po 4 ciklih dvojne terapije prvega izbora s cisplatinom ali karboplatinom v kombinaciji z gemcitabinom, paklitakselom ali docetakselom, ni napredoval. Dvojne terapije prvega izbora s pemetreksedom niso vključili. Vsi bolniki, vključeni v to študijo, so imeli ECOG status učinka 0 ali 1. Bolniki so prejeli vzdrževalno zdravljenje do napredovanja bolezni. Učinkovitost in varnost so merili od časa randomizacije po zaključku terapije prvega izbora (začetna terapija). Bolniki so dobili povprečno 5 ciklov vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in 3,5 cikle placeba. Skupno 213 bolnikov (48,3 %) je zaključilo ≥ 6 ciklov in skupno 103 bolniki (23,4 %) so zaključili ≥ 10 ciklov zdravljenja s pemetreksedom.

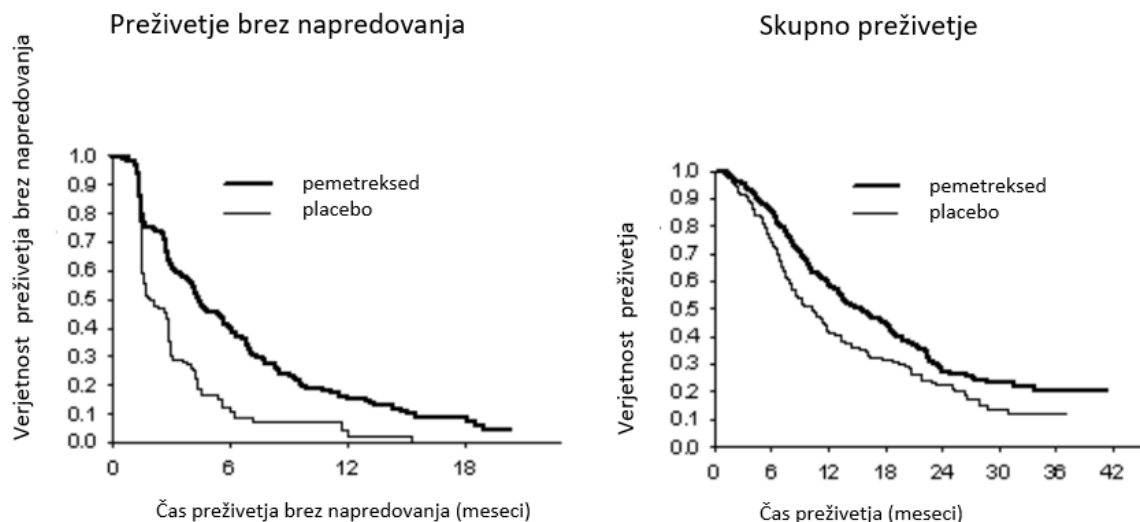
Študija je dosegla svojo primarno končno točko in pokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja v skupini s pemetreksedom glede na skupino s placebom (n = 581, neodvisno pregledana populacija; mediana 4,0 mesece in 2,0 meseca) (razmerje tveganja = 0,60, 95 % IZ: 0,49- 0,73, $p < 0,00001$). Neodvisni pregled posnetkov bolnikov je potrdil izsledke ocen preživetja brez napredovanja s strani raziskovalca. Mediana skupnega preživetja za celotno populacijo (n = 663) je bila 13,4 mesece za skupino s pemetreksedom in 10,6 mesecev za skupino s placebom, razmerje tveganja = 0,79 (95 % IZ: 0,65 do 0,95; $p = 0,01192$).

V skladu z ostalimi študijami pemetrekseda, so v študiji JMEN tudi opazili razliko v učinkovitosti glede na histologijo NSCLC. Za bolnike z NSCLC, ki nimajo pretežno ploščatocelične histologije (n = 430, neodvisno pregledana populacija) je bila mediana preživetja brez napredovanja 4,4 mesece za skupino s pemetreksedom in 1,8 meseca za skupino s placebom, razmerje tveganja = 0,47, 95 % IZ: 0,37-0,60, $p = 0,00001$). Mediana skupnega preživetja za bolnike z NSCLC, ki nimajo pretežno ploščatocelične histologije (n = 481) je bila 15,5 mesecev za skupino s pemetreksedom in 10,3 mesecev za skupino s placebom (razmerje tveganja = 0,70, 95 % IZ: 0,56-0,88, $p = 0,002$). Vključno z začetno terapijo je bila mediana skupnega preživetja za bolnike z NSCLC, ki nimajo pretežno ploščatocelične histologije 18,6 mesecev za skupino s pemetreksedom in 13,6 mesecev za skupino s placebom (razmerje tveganja = 0,71, 95 % IZ: 0,56-0,88, $p = 0,002$).

Rezultati preživetja brez napredovanja in skupnega preživetja pri bolnikih z ploščatocelično histologijo ne kažejo prednosti za pemetreksed nad placebom.

Za varnostni profil pemetrekseda niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik znotraj histoloških podskupin.

JMEN: Kaplan Meier-jeva grafa preživetja brez napredovanja in skupnega preživetja za pemetreksed v primerjavi s placebom pri bolnikih z NSCLC, ki nima pretežno ploščatocelične histologije:



PARAMOUNT

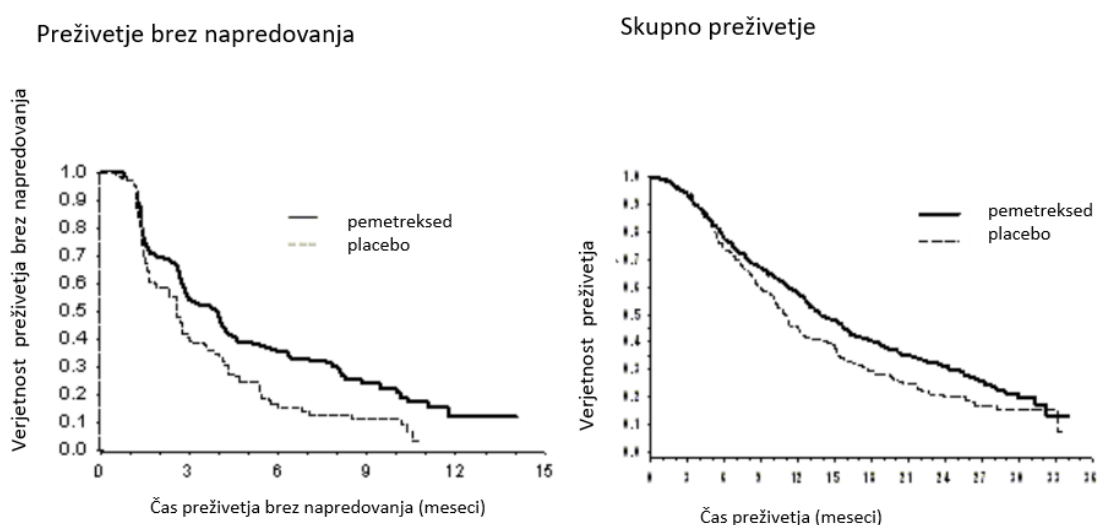
V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji v fazi 3 (PARAMOUNT) so primerjali učinkovitost in varnost nadaljevanja vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in najboljšo podporno nego ($n = 359$) s placebom in najboljšo podporno nego ($n = 180$) pri bolnikih z lokalno napredovanim (faza IIIB) ali metastatskim (faza IV) nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki nima prevladujoče ploščatocelične histologije, ter pri katerih ni bilo napredka po 4 ciklih zdravljenja prve izbire s pemetreksedom v kombinaciji s cisplatinom. Izmed 939 bolnikov, ki so bili začetno zdravljeni s pemetreksedom in cisplatinom, je bilo 539 naključno izbranih za vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom ali s placebom. Izmed naključno izbranih bolnikov jih je 44,9 % doseglo popoln/delen odziv in 51,9 % jih je doseglo odziv stabilne bolezni na začetno zdravljenje s pemetreksedom in cisplatinom. Bolniki, ki so bili naključno izbrani za vzdrževalno zdravljenje so morali imeti indeks zmogljivosti po ECOG 0 ali 1. Mediana časa od začetnega zdravljenja s pemetreksedom in cisplatinom do začetka vzdrževalnega zdravljenja je bila 2,96 meseca tako v skupini s pemetreksedom, kot v skupini s placebom. Naključno izbrani bolniki so prejeli vzdrževalno zdravljenje do napredovanja bolezni. Učinkovitost in varnost sta bili merjeni od časa randomizacije po zaključku zdravljenja prve izbire (indukcije). Bolniki so prejeli mediano 4 cikle vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in 4 cikle placeba. Skupno je 169 bolnikov (47,1 %) zaključilo ≥ 6 ciklov vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom, kar predstavlja vsaj 10 polnih ciklov pemetrekseda.

Študija je dosegla svoj primarni ciljni učinek in dokazala statistično pomembno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni v skupini, ki je prejela pemetreksed, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo ($n = 472$, neodvisno pregledana populacija; mediano 3,9 meseca in 2,6 meseca) (razmerje tveganja=0,64, 95 % IZ = 0,51-0,81, $p = 0,0002$). Neodvisni pregled slik bolnikov je potrdil ugotovitve ocen raziskovalcev o preživetju brez napredovanja bolezni. Za naključno izbrane bolnike, merjeno od začetnega zdravljenja prve izbire s pemetreksedom in cisplatinom, je bilo mediano preživetje brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca 6,9 meseca za skupino, ki je prejela pemetreksed, in 5,6 meseca za skupino, ki je prejela placebo (razmerje tveganja = 0,59 95 % IZ = 0,47-0,74).

Po začetnem zdravljenju pemetreksedom v kombinaciji s cisplatinom (4 cikli) je bilo zdravljenje s pemetreksedom statistično boljše od placeba glede skupnega preživetja (mediana 13,9 mesecev v primerjavi z 11,0 meseci, razmerje tveganja = 0,78, 95 % IZ=0,64-0,96, $p=0,0195$). V času te končne analize preživetja je bilo živih ali ni bilo na voljo za nadaljnje spremljanje 28,7 % bolnikov v skupini pemetrekseda v primerjavi z 21,7 % v skupini s placebom. Relativni učinek zdravljenja s pemetreksedom je bil notranje konsistenten med podskupinami (vključno s stopnjo bolezni, odzivom

na začetno zdravljenje, stanjem zmogljivosti po ECOG, kajenjem, spolom, histologijo in starostjo) in podoben tistemu, ki so ga opazili pri neprilagojenih analizah skupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni. Stopnji preživetja pri 1 in pri 2 letih pri bolnikih, ki so prejeli pemetreksed sta bili 58 % in 32 %, v primerjavi s 45 % in 21 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Od začetnegazdravljenja prve izbire s pemetreksedom v kombinaciji s cisplatinom je bilo mediano skupno preživetje bolnikov 16,9 meseca v skupini pemetrekseda in 14,0 mesecev v skupini s placebom (razmerje tveganja = 0,78, 95 % IZ = 0,64-0,96). Odstotek bolnikov, ki so prejeli zdravljenje po študiji, je bil 64,3 % za pemetreksed in 71,7 % za placebo.

PARAMOUNT: Kaplan Meier-jev graf preživetja brez napredovanja in skupnega preživetja za nadaljevanje vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom v primerjavi s placebom pri bolnikih z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki nima pretežno ploščatocelične histologije (merjeno od randomizacije)



Profila varnosti vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom iz obeh študij, JMEN in PARAMOUNT, sta bila podobna.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti pemetrekseda po dajanju ene učinkovine so vrednotili pri 426 bolnikih z različnimi malignimi trdnimi tumorji v razponu odmerkov od 0,2 do 838 mg/m², infundiranih v 10 minutah. Pemetreksed ima volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 9 l/m². Študije *in vitro* kažejo, da se pemetreksed približno 81 % veže na plazemske beljakovine. Na vezavo različne stopnje popuščanja delovanja ledvic niso opazno vplivale. Pemetreksed je podvržen omejeni presnovi v jetrih. Pemetreksed se primarno izloča z urinom, 70 % do 90 % danega odmerka najdemo nespremenjenega v urinu v prvih 24 urah po dajanju. *In vitro* študije so pokazale, da se pemetreksed aktivno izloča z OAT3 (prenašalcem organskih anionov).

Celotni sistemski očistek pemetrekseda je 91,8 ml/min, razpolovni čas izločanja iz plazme je 3,5 ur pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina 90 ml/min). Variabilnost med bolniki v očistku je zmerna, 19,3 %. Celotna sistemska izpostavljenost pemetreksedu (AUC) ter največja plazemska koncentracija naraščata sorazmerno z odmerkom. Farmakokinetika pemetrekseda ostaja po večkratnih ciklikih zdravljenja enaka.

Na farmakokinetične lastnosti pemetrekseda sočasno dani cisplatin ne vpliva. Peroralno jemanje

folne kisline in intramuskularno dopolnjevanje z vitaminom B₁₂ ne vplivata na farmakokinetiko pemetrekseda.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dajanje pemetrekseda brejim mišim je povzročilo zmanjšano preživetje plodov, zmanjšano maso plodov, nepopolno okostenevanje določenih struktur okostja in shize neba.

Dajanje pemetrekseda mišjim samcem je povzročilo reproduktivno toksičnost z nižjimi stopnjami plodnosti ter atrofijo testisov. V 9-mesečni študiji, ki so jo izvedli na psih pasme beagle tako, da so jim dajali intravenske injekcije v bolusu, so opazovali spremembe na testisih (degeneracija/nekroza seminiferne epitelija). To kaže, da pemetreksed lahko okvari moško plodnost. Plodnosti pri ženskah niso raziskovali.

Pemetreksed ni bil mutagen niti v testu kromosomskih aberacij *in vitro* na celicah jajčnika kitajskih hrčkov niti v testu Ames. Za pemetreksed so pokazali, da je klastogen v testu mikrojedra *in vivo* pri miših.

Študij za oceno kancerogenega potenciala pemetrekseda niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

trometamol
monotioglicerol
citronska kislina
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Pemetreksed je fizikalno nekompatibilen z vehikli, ki vsebujejo kalcij, vključujoč raztopino Ringerjevega laktata ter Ringerjevo raztopino. Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

Zdravilo Pemetreksed EVER Pharma kot pomožno snov vsebuje trometamol. Trometamol je inkompatibilen s cisplatinom in povzroči razgradnjo cisplatina. Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili. Intravenske linije je potrebno po uporabi zdravila Pemetreksed EVER Pharma sprati.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala
3 leta

Razredčena raztopina
Kemijsko in fizikalno obstojnost raztopine pemetrekseda za infundiranje so dokazali za 28 dni pri hladni temperaturi (2 ° C do 8 ° C) in za 7 dni pri 20 ° C do 30 ° C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti nemudoma. Če zdravila, pripravljenega za uporabo, ne uporabimo takoj, je za čase shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik, in naj bi ne presegali 24 ur pri 2 °C – 8 °C, razen če je priprava potekala v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po razredčitvi zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvna steklena viala (tip I) z gumijastim bromobutilnim zamaškom s fluoropolimerno prevleko in aluminijasto zaporko s plastičnim snemnim (*flip-off*) delom. Viale so lahko shranjene v zaščitnem ovoju.

Velikost pakiranj

Ena 4 ml viala (100 mg/4 ml)

Ena 20 ml viala (500 mg/20 ml)

Ena 40 ml viala (1000 mg/40 ml)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Nosečnice, ki so del zdravstvenega osebja, ne smejo ravnati z zdravilom.

1. Pri redčenju pemetrekseda za intravensko infundiranje uporabljajte aseptično metodo.
2. Preračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila Pemetreksed EVER Pharma.
3. Ustrezen volumen zdravila Pemetreksed EVER Pharma je potrebno razredčiti do 100 ml z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injekcije oz. s 5 % raztopino glukoze brez konzervansa in uporabiti kot intravensko infuzijo, ki traja 10 minut.
4. Raztopine pemetrekseda za infundiranje, pripravljene, kot je navedeno zgoraj, so skladne s seti za dajanje in infuzijskimi vrečkami iz polivinilklorida in prevlečenimi s poliolefinom.
5. Videz parenteralnih zdravil je treba pred dajanjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev ali da nimajo spremenjene barve. Če opazite trdne delce, te vial ne uporabite.
6. Raztopine pemetrekseda so namenjene samo enkratni uporabi. Neuporabljeno zdravilo ali odpadke je treba zavreči v skladu z lokalnimi zahtevami.

Previdnostni ukrepi pri pripravi in dajanju:

Kot pri drugih potencialno toksičnih učinkovinah za zdravljenje raka je potrebna previdnost pri ravnanju z raztopinami pemetrekseda za infundiranje ter pripravi teh raztopin. Priporočamo uporabo rokavic. Če pride raztopina pemetrekseda v stik s kožo, kožo nemudoma in temeljito sperite z milom in vodo. Če pride raztopina pemetrekseda v stik s sluznico, temeljito sperite z vodo. Pemetreksed ne

povzročajo mehurjev. Za ekstravazacijo pemetrekseda ni specifičnega antidota. Poročali so o nekaj primerih ekstravazacije pemetrekseda, ki jih raziskovalec ni ocenil kot resne. Ob ekstravazaciji ukrepajte skladno z lokalno ustaljeno prakso kot pri drugih učinkovinah, ki ne povzročajo mehurjev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Avstrija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**

H/21/02802/001-003

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 18. 3. 2021
Datum zadnjega podaljšanja: 20. 6. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 5. 2025