

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pemetreksed STADA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata vsebuje 25 mg pemetrekseda (v obliki 30,21 mg dinatrijevega pemetrekseda hemipentahidrata).

Ena 4-mililitrska viala vsebuje 100 mg pemetrekseda (v obliki 120,83 mg dinatrijevega pemetrekseda hemipentahidrata).

Ena 20-mililitrska viala vsebuje 500 mg pemetrekseda (v obliki 604,13 mg dinatrijevega pemetrekseda hemipentahidrata).

Ena 40-mililitrska viala vsebuje 1000 mg pemetrekseda (v obliki 1208,26 mg dinatrijevega pemetrekseda hemipentahidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml koncentrata vsebuje približno 3,18 mg natrija.

Ena 4-mililitrska viala vsebuje približno 12,72 mg natrija.

Ena 20-mililitrska viala vsebuje približno 63,60 mg natrija.

Ena 40-mililitrska viala vsebuje približno 127,20 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna do svetlo rumena ali svetlo zelenorumenasta raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Maligni plevralni mezoteliom

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

Nedrobnocelični karcinom pljuč

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

Zdravilo Pemetreksed STADA je indicirano kot monoterapija za vzdrževalno 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).

Zdravilo Pemetreksed STADA je indicirano 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 zdravljenje raka s kemoterapijo.

Pemetreksed v kombinaciji s cisplatinom

Priporočeni odmerek pemetrekseda je 500 mg/m² telesne površine (TP), ki se ga daje kot intravensko infuzijo 10 minut prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Priporočeni odmerek cisplatina je 75 mg/m² TP, ki se ga infundira dve uri, približno 30 minut po zaključku infuzije pemetrekseda prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Bolniki morajo pred in/ali po prejemanju cisplatina prejeti zadostno antiemetično zdravljenje ter morajo biti ustrezno hidrirani (glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila za cisplatin glede posebnih priporočil o odmerjanju).

Pemetreksed kot samostojno zdravilo

Pri bolnikih, pri katerih se zdravi nedrobnocelični pljučni karcinom po predhodni kemoterapiji, je priporočeni odmerek pemetrekseda 500 mg/m² TP, ki se ga daje kot intravensko infuzijo 10 minut prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa.

Režim premedikacije

Za zmanjšanje pojavnosti in resnosti kožnih reakcij, se daje kortikosteroid en dan pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja pemetrekseda in naslednji dan. Kortikosteroid mora ustrezati 4 mg deksametazona, danega peroralno dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Za zmanjšanje toksičnosti je treba bolnikom, ki se zdravijo 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 dobiti tudi intramuskularno injekcijo vitamina B₁₂ (1000 mikrogramov) v tednu pred prvim odmerkom pemetrekseda in enkrat vsake tri cikle zatem. Naslednje injekcije vitamina B₁₂ se lahko dajo isti dan kot pemetreksed.

Spremljanje

Bolnikom, ki prejemajo pemetreksed, je treba pred vsakim odmerkom odvzeti kri za popolno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko (WCC) in število trombocitov. Pred vsakim dajanjem kemoterapije je treba opraviti tudi biokemijske teste krvi za vrednotenje delovanja ledvic in jeter. Pred začetkom katerega koli ciklusa kemoterapije morajo bolniki izpolnjevati naslednja merila: absolutno število nevtrofilcev (ANC) mora biti ≥ 1500 celic/mm³ ter število trombocitov ≥ 100.000 celic/mm³. Očistek kreatinina mora biti ≥ 45 ml/min. Celotni bilirubin mora biti $\leq 1,5$ -kratnika zgornje meje normalnih vrednosti. Alkalna fosfataza (AF), aspartat-aminotransferaza (AST ali SGOT) in alanin-aminotransferaza (ALT ali SGPT) morajo biti ≤ 3 -kratnika zgornje meje normalnih vrednosti. Če so jetra tumorsko prizadeta, so sprejemljive vrednosti alkalne fosfataze, AST in ALT ≤ 5 -kratnika zgornje meje normalnih vrednosti.

Prilagajanja odmerkov

Prilagajanja odmerkov na začetku naslednjega ciklusa naj temeljijo na najmanjših hematoloških vrednostih ali na največji nehematološki toksičnosti iz predhodnega ciklusa zdravljenja. Zdravljenje se lahko odloži, da se omogoči zadosten čas za okrevanje. Po okrevanju se bolnike ponovno zdravi z uporabo smernic v Preglednicah 1, 2 in 3, ki veljajo za pemetreksed, če se ga uporablja 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	
Najmanjši ANC $< 500/\text{mm}^3$ in najmanjše število trombocitov $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75 % predhodnega odmerka (obeh, pemetrekseda in cisplatina)

Najmanjše število trombocitov < 50.000/mm ³ ne glede na najmanjši ANC	75 % predhodnega odmerka (obeh, pemetrekseda in cisplatina)
Najmanjše število trombocitov < 50.000/mm ³ s krvavitvijo ^a , ne glede na najmanjši ANC	50 % predhodnega odmerka (obeh, pemetrekseda in cisplatina)

^aTa merila ustrezajo Merilom pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakave bolezni (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998), definiciji za CTC stopnjo krvavitve ≥ 2

Če se pri bolnikih razvijejo nehematološke toksičnosti $\geq$ stopnje 3 (z izjemo nevrotoksičnosti), je treba dajanje pemetrekseda prekiniti, dokler se vrednosti ne povrnejo na manjše ali enake, kot jih je imel bolnik pred zdravljenjem. Z zdravljenjem se nadaljuje 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
Kakršna koli driska, ki potrebuje hospitalizacijo (ne glede na stopnjo) ali driska stopnje 3 ali 4	75 % predhodnega odmerka	75 % predhodnega odmerka
Mukozitis stopnje 3 ali 4	50 % predhodnega odmerka	100 % predhodnega odmerka

^aMerila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakave bolezni (CTC v2.0; NCI 1998)

^bbrez nevrološke toksičnosti

Priporočene prilagoditve odmerkov pemetrekseda in cisplatina v primeru nevrotoksičnosti so navedene v Preglednici 3. Če se opazi nevrotoksičnost stopnje 3 ali 4, je treba zdravljenje prekiniti.

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

^aMerila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakave bolezni (CTC v2.0; NCI 1998)

Zdravljenje s pemetreksedom je treba prekiniti, če bolnik izkusi kakršno koli hematološko ali nehematološko toksičnost stopnje 3 ali 4 po dveh zmanjšanih odmerka ali nemudoma, če se opazi nevrotoksičnost stopnje 3 ali 4.

Starejši

Klinične študije niso pokazale, da so bolniki, stari 65 let ali več, bolj izpostavljeni tveganju za neželene učinke v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let. Zmanjšanja odmerkov, razen tistih, ki so priporočena za vse bolnike, niso potrebna.

Pediatrična populacija

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

Okvara ledvic

(po standardni formuli Cockcrofta in Gaulta ali hitrost glomerulne filtracije, izmerjena z metodo Tc99m-DPTA serumskega očistka): Pemetreksed se primarno izloča nespremenjen skozi ledvice. V kliničnih študijah bolniki z očistkom kreatinina ≥ 45 ml/min niso potrebovali prilagoditve odmerkov, razen tistih, ki se jih priporoča za vse bolnike. O uporabi pemetrekseda pri bolnikih z očistkom kreatinina, manjšim od 45 ml/min, ni zadostnih podatkov, zato se uporabe pemetrekseda ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Povezav med AST (SGOT), ALT (SGPT) ali celokupnim bilirubinom in farmakokinetiko pemetrekseda niso ugotovili. Vendar pa bolnikov z okvaro jeter, ki se kaže kot vrednost bilirubina > 1,5-kratnika zgornje meje normalnih vrednosti in/ali aminotransferaze > 3,0-kratnika zgornje meje normalnih vrednosti (brez zasevkov v jetrih) ali > 5,0-kratnika zgornje meje normalnih vrednosti (z zasevki v jetrih), niso posebej preučevali.

Način uporabe

Za previdnostne varnostne ukrepe pri pripravi in dajanju pemetrekseda glejte poglavje 6.6.

Pemetreksed se daje kot 10-minutna intravenska infuzija prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Za informacije o redčenju pemetrekseda pred uporabo 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 omejitvev odmerka. Pri bolnikih je med zdravljenjem potrebna pozornost na morebiten pojav mielosupresije, pemetrekseda pa se bolnikom ne sme dajati, dokler se absolutno število nevrofilcev (ANC) ne povrne na ≥ 1500 celic/mm³ ter število trombocitov na ≥ 100.000 celic/mm³. Odmerke v naslednjih ciklikih se zmanjša na podlagi najmanjšega ANC, števila trombocitov ter največje nehematološke toksičnosti iz prejšnjega ciklusa (glejte poglavje 4.2).

Poročali so o povprečno manjši toksičnosti ter zmanjšanju 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 je treba vsem bolnikom, zdravljenim s pemetreksedom, naročiti, naj jemljejo folno kislino in vitamin B₁₂ kot preventivni 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 pojavnost in resnost kožnih reakcij (glejte poglavje 4.2).

Niso preučili zadostnega števila bolnikov z očistkom kreatinina, manjšim od 45 ml/min. Zato se uporabe pemetrekseda pri bolnikih z očistkom kreatinina < 45 ml/min ne priporoča (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z blago do zmerno ledvično insuficienco (očistek kreatinina od 45 do 79 ml/min) naj se izogibajo jemanju nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), denimo, ibuprofenu in acetilsalicilni kislini (> 1,3 g dnevno) dva dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še dva dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično insuficienco, ki se lahko zdravijo s pemetreksedom, naj se jemanje NSAID-ov z dolgimi razpolovnimi časi izločanja prekine vsaj za pet dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še vsaj za dva dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.5).

V povezavi s pemetreksedom samim ali skupaj z drugimi kemoterapevtiki, so poročali o resnih ledvičnih dogodkih, vključno z akutno odpovedjo ledvic. Številni bolniki, pri katerih so se le-ti pojavili, so imeli že pred začetkom zdravljenja dejavnike tveganja za razvoj ledvičnih dogodkov, vključno z dehidracijo, 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 prekinitvi zdravljenja s pemetreksedom izzvenela. Redno je treba spremljati, če 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 čvrstim tumorjem in stabilno tekočino tretjega prostora pokazali, da ni razlike med normalizirano koncentracijo v plazmi ali očistkom, doseženo po odmerjanju pemetrekseda, v primerjavi z bolniki brez zaloge tekočine tretjega prostora. Zato je pred zdravljenjem s pemetreksedom vredno premisliti o drenaži tekočine tretjega prostora, vendar to morda ne bo potrebno.

Kot posledico gastrointestinalne toksičnosti pemetrekseda v kombinaciji s cisplatinom so opažali hudo dehidracijo. Zato morajo bolniki pred prejetjem zdravljenja in/ali po njem prejeti zadostno antiemetično zdravljenje ter morajo biti ustrezno hidrirani.

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 zabeležili, je imela predhodne srčnožilne dejavnike tveganja (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z rakom je delovanje imunskega sistema pogosto oslABLjeno. Zato se uporaba živih oslABLjenih cepiv ne priporoča (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Pemetreksed ima lahko gensko škodljive učinke. Spolno zrelim moškim se odsvetuje spočetje otroka v času zdravljenja in še 6 mesecev zatem. Priporočajo se ukrepi proti zanositvi ali vzdržnost. Zaradi možnosti, da zdravljenje s pemetreksedom povzroči trajno neplodnost, naj se moški pred začetkom zdravljenja posvetujejo o shranjevanju sperme.

Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja s pemetreksedom uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

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

Poročali so o reakciji v predhodno obsevanem področju pri bolnikih, ki so se zdravili z obsevanjem pred tedni ali leti.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 110,03 mg natrija na odmerek [500 mg/m² telesne površine (na podlagi povprečne telesne površine 1,73 m²)], kar ustreza 5,51 % od SZO (*Svetovna zdravstvena organizacija*) priporočenega največjega dnevnega vnosa, ki je 2 g natrija za odraslo osebo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pemetreksed se v nespremenjeni obliki izloča predvsem skozi ledvice s tubulno sekrecijo in v manjšem obsegu z glomerulno filtracijo. Sočasno dajanje nefrotoksičnih zdravil (npr. aminoglikozidov, diuretikov Henleyeve zanke, spojin s platino, ciklosporina) lahko potencialno povzroči zakasneni očistek pemetrekseda. To kombinacijo je treba uporabljati previdno. Po potrebi je treba skrbno spremljati očistek kreatinina.

Sočasno dajanje snovi, ki se prav tako izločajo s tubulno sekrecijo (npr. probenecid, penicilin), lahko potencialno povzroči zakasneni očistek pemetrekseda. Pri sočasnem dajanju teh zdravil s pemetreksedom je potrebna previdnost. Po potrebi je treba skrbno spremljati očistek kreatinina.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina $\geq$ 80 ml/min) lahko veliki odmerki nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID-i kot je > 1600 mg ibuprofena dnevno) in veliki odmerki

acetilsalicilne kisline ($\geq 1,3$ g dnevno) zmanjšajo izločanje pemetrekseda in tako lahko povečajo pojavnost neželenih učinkov pemetrekseda. Zato je pri dajanju velikih odmerkov NSAID-ov ali acetilsalicilne kisline, sočasno s pemetreksedom, bolnikom z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≥ 80 ml/min) potrebna previdnost.

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično insuficienco (očistek kreatinina od 45 do 79 ml/min) se je treba izogibati sočasnemu dajanju pemetrekseda z NSAID-i (npr. ibuprofenom) ali acetilsalicilno kislino v velikih odmerkih dva dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še dva dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.4).

Ker ni podatkov o možnem medsebojnem delovanju pemetrekseda in NSAID-ov z daljšimi razpolovnimi časi, kot so piroksikam ali rofekoksib, je treba sočasno dajanje NSAID-ov s pemetreksedom pri bolnikih z blago do zmerno ledvično insuficienco prekiniti vsaj za pet dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še vsaj za dva dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.4). Če je sočasno dajanje NSAID-ov potrebno, je treba bolnike skrbno spremljati za toksične učinke, predvsem mielosupresijo in gastrointestinalno toksičnost.

Pemetreksed je podvržen omejeni jetrni presnovi. Izsledki študij *in vitro* s humanimi jetrnimi mikrosomi so pokazali, da za pemetreksed ni pričakovati, da bi klinično pomembno zaviral presnovni očistek zdravil, 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 rakom se pogosto uporablja antikoagulacijsko zdravljenje. Velika raznolikost koagulacijskega statusa med posamezniki v času bolezni ter možnost medsebojnega delovanja med peroralnimi antikoagulacijskimi učinkovinami ter kemoterapevtiki za zdravljenje raka, zahtevata pogostejše spremljanje INR (*International Normalised Ratio*), v primeru odločitve 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 oslajljena cepiva (razen proti rumeni mrzlici, za katero je sočasna uporaba kontraindicirana): tveganje za sistemsko, potencialno smrtno, bolezen. Tveganje je povečano pri ljudeh, ki imajo zaradi predhodne bolezni že oslajljeno delovanje imunskega sistema. Uporabite inaktivirano cepivo, če to obstaja (poliomielitis) (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja s pemetreksedom uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pemetreksed ima lahko genetsko škodljive učinke. Spolno zrelim moškim odsvetujemo spočetje otroka v času zdravljenja in še 6 mesecev zatem. Priporoča se uporaba kontracepcije ali vzdržnost.

Nosečnost

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

Dojenje

Ni znano, ali se pemetreksed izloča v materino mleko, zato neželenih učinkov na dojenega otroka ni možno izključiti. V času zdravljenja s pemetreksedom je treba dojenje 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

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar pa so poročali, da lahko pemetreksed povzroči utrujenost. Zato je treba bolnike opozoriti, naj ne vozijo in upravljajo strojev, če se pojavi utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

Seznam neželenih učinkov

Spodnja preglednica navaja pogostnost in resnost neželenih učinkov, o katerih so poročali pri > 5 % od 168 bolnikov z mezoteliomom, ki so jih naključno razporedili, da so prejeli cisplatin in pemetreksed, ter pri 163 bolnikih z mezoteliomom, ki so jih naključno razporedili v skupino, ki je prejela le eno učinkovino, cisplatin. V obeh skupinah zdravljenja so bolniki, ki pred tem še niso prejeli kemoterapije, prejeli dopolnilno folno kislino in vitamin B₁₂.

Pogostnosti so določene kot: zelo pogosto ($\geq 1/10$); pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redko ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Dogodek*	Pemetreksed/cisplatin		Cisplatin	
			(n = 168)		(n = 163)	
			Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3–4 (%)	Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3–4 (%)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosto	Zmanjšanje št. nevtrofilcev/granulocitov	56,0	23,2	13,5	3,1
		Zmanjšanje št. levkocitov	53,0	14,9	16,6	0,6
		Zmanjšanje vrednosti hemoglobina	26,2	4,2	10,4	0,0
		Zmanjšanje št. trombocitov	23,2	5,4	8,6	0,0
Presnovne in prehranske motnje	Pogosto	Dehidracija	6,5	4,2	0,6	0,6
Bolezni živčevja	Zelo pogosto	Nevropatija-senzorična	10,1	0,0	9,8	0,6
	Pogosto	Motnje okusa	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Očesne bolezni	Pogosto	Konjunktivitis	5,4	0,0	0,6	0,0
Bolezni prebavil	Zelo pogosto	Driska	16,7	3,6	8,0	0,0
		Bruhanje	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatitis/faringitis	23,2	3,0	6,1	0,0

		Navzea	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anoreksija	20,2	1,2	14,1	0,6
		Zaprtje	11,9	0,6	7,4	0,6
	Pogosto	Dispepsija	5,4	0,6	0,6	0,0
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosto	Izpuščaj	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecija	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Bolezni sečil	Zelo pogosto	Povečanje vrednosti kreatinina	10,7	0,6	9,8	1,2
		Zmanjšanje očistka kreatinina**	16,1	0,6	17,8	1,8
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosto	Utrujenost	47,6	10,1	42,3	9,2

* Glejte CTC Nacionalnega inštituta za rakave bolezni, različico 2, za vsako stopnjo toksičnosti, razen izraza "zmanjšanje očistka kreatinina".

** izhaja iz izraza "ledvični/genitourinarni, drugo"

***V skladu s CTC Nacionalnega inštituta za rakave bolezni (v2.0; NCI 1998), motnje okusa in alopecija morata biti poročana samo kot stopnja 1 ali 2.

Za namen te preglednice je bila uporabljena meja 5 % za vključitev vseh dogodkov, kjer je poročevalec upošteval možno povezavo s pemetreksedom ali cisplatinom.

Klinično pomembne CTC toksičnosti, o katerih so poročali pri $\geq 1\%$ in $\leq 5\%$ bolnikov, ki so jih naključno razporedili v skupino, ki je prejela cisplatin in pemetreksed, vključujejo: odpoved ledvic, okužbo, pireksijo, febrilno nevtropenijo, povišane AST, ALT in GGT, koprivnico in bolečino v prsnem košu.

Klinično pomembne CTC toksičnosti, o katerih so poročali pri $< 1\%$ bolnikov, ki so jih naključno razporedili v skupino, ki je prejela cisplatin in pemetreksed, vključujejo aritmijo in motorično nevropatijo.

Spodnja preglednica podaja pogostnost in resnost neželenih učinkov, o katerih so poročali pri $> 5\%$ od 265 bolnikov, ki so jih naključno razporedili, da so prejeli le eno učinkovino, pemetreksed, z dopolniloma folno kislino in vitaminom B₁₂, ter pri 276 bolnikih, ki so jih naključno razporedili v skupino, ki je prejela le eno učinkovino, docetaksel. Vsi bolniki so imeli postavljeno diagnozo lokalno napredujoči ali metastatski nedrobnocelični karcinom pljuč ter so v preteklosti prejeli kemoterapijo.

Organski sistem	Pogostnost	Dogodek*	Pemetreksed n = 265		Docetaksel n = 276	
			Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3–4 (%)	Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3–4 (%)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosto	Zmanjšanje št. nevtrofilcev/granulocitov	10,9	5,3	45,3	40,2
		Zmanjšanje št. levkocitov	12,1	4,2	34,1	27,2
		Zmanjšanje vrednosti hemoglobina	19,2	4,2	22,1	4,3
	Pogosto	Zmanjšanje št. trombocitov	8,3	1,9	1,1	0,4

Bolezni prebavil	Zelo pogosto	Driska	12,8	0,4	24,3	2,5
		Bruhanje	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatitis/ faringitis	14,7	1,1	17,4	1,1
		Navzea	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anoreksija	21,9	1,9	23,9	2,5
	Pogosto	Zaprte	5,7	0,0	4,0	0,0
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosto	Povišanje SGPT (ALT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Povišanje SGOT (AST)	6,8	1,1	0,7	0,0
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosto	Izpuščaj/ luščenje	14,0	0,0	6,2	0,0
	Pogosto	Srbenje	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecija	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosto	Utrujenost	34,0	5,3	35,9	5,4
	Pogosto	Zvišana telesna temperatura	8,3	0,0	7,6	0,0

*Glejte CTC Nacionalnega inštituta za rakave bolezni, različico 2, za vsako stopnjo toksičnosti

**V skladu s CTC Nacionalnega inštituta za rakave bolezni (v2.0; NCI 1998), alopecija mora biti poročana samo kot stopnja 1 ali 2.

Za namen te preglednice je bila uporabljena meja 5 % za vključitev vseh dogodkov, kjer je poročevalec upošteval možno povezavo s pemetreksedom.

Klinično pomembne CTC toksičnosti, o katerih so poročali pri $\geq 1\%$ in $\leq 5\%$ bolnikov, ki so jih naključno razporedili v skupino, ki je prejela pemetreksed, vključujejo: okužbo brez nevtropenije, febrilno nevtropenijo, alergijsko reakcijo/preobčutljivost, povečanje vrednosti kreatinina, motorično nevropatijo, senzorično nevropatijo, multiformni eritem in bolečino v trebuhu.

Klinično pomembne CTC toksičnosti, o katerih so poročali pri $< 1\%$ bolnikov, ki so jih naključno razporedili v skupino, ki je prejela pemetreksed, vključujejo supraventrikularne aritmije.

Klinično pomembne laboratorijske toksičnosti stopenj 3 in 4 so bile podobne pri integriranih rezultatih faze 2 treh študij pemetrekseda kot edine učinkovine ($n = 164$) in faze 3 študije s pemetreksedom kot edino učinkovino, opisane zgoraj, z izjemo nevtropenije (12,8 % oziroma 5,3 %) in povišanja alanin-aminotransferaze (15,2 % oziroma 1,9 %). Te razlike so bile verjetno posledica različnih skupin bolnikov, saj so v študijah faze 2 sodelovali bolniki, ki še niso prejeli kemoterapije, in tudi bolnice s karcinomom dojke, ki so v preteklosti bile intenzivno zdravljenе s kemoterapijo, s predhodno obstoječimi metastazami v jetrih in/ali nenormalnimi izhodiščnimi vrednostmi testov delovanja jeter.

Spodnja preglednica podaja pogostnost in resnost neželenih učinkov, ki so jih ocenili kot možno povezane s preučevanim zdravilom, o katerih so poročali pri $> 5\%$ od 839 bolnikov z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki so naključno prejeli cisplatin in pemetreksed in 830 bolnikov z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki so naključno prejeli cisplatin in gemcitabin. Vsi bolniki so prejeli študijsko terapijo kot začetno zdravljenje za lokalno napredovali ali metastatski nedrobnocelični karcinom pljuč in bolniki v obeh skupinah zdravljenja so prejeli dopolnilno folno kislino in vitamin B₁₂.

Organski sistem	Pogostnost	Dogodek**	Pemetreksed/cisplatin (n = 839)		Gemcitabin/cisplatin (n = 830)	
			Toksičnost vseh	Toksičnost stopnje 3–4	Toksičnost vseh	Toksičnost stopnje 3–4

			stopenj (%)	(%)	stopenj (%)	(%)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosto	Zmanjšanje vrednosti hemoglobina	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Zmanjšanje št. nevtrofilcev/granulocitov	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Zmanjšanje št. levkocitov	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Zmanjšanje št. trombocitov	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Bolezni živčevja	Pogosto	Nevropatija-senzorična	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Motnje okusa	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Bolezni prebavil	Zelo pogosto	Navzea	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Bruhanje	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anoreksija	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Zaprtje	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatitis/faringitis	13,5	0,8	12,4	0,1
		Driska brez kolostomije	12,4	1,3	12,8	1,6
	Pogosto	Dispepsija/zgaga	5,2	0,1	5,9	0,0
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosto	Alopecija	11,9*	0,0***	21,4*	0,5***
	Pogosto	Izpuščaj/luščenje	6,6	0,1	8,0	0,5
Bolezni sečil	Zelo pogosto	Povečana vrednost kreatinina	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosto	Utrujenost	42,7	6,7	44,9	4,9

*p-vrednosti < 0,05 v primerjavi s pemetreksed/cisplatin proti gemcitabin/cisplatin, z uporabo Fisherjevega testa (*Fisher Exact test*).

**Glejte CTC Nacionalnega inštituta za rakave bolezni (v2.0; NCI 1998), za vsako stopnjo toksičnosti.

***V skladu z CTC Nacionalnega inštituta za rakave bolezni (v2.0; NCI 1998), motnje okusa in alopecija morata biti poročana samo kot stopnja 1 ali 2.

Za namen te preglednice je bila uporabljena meja 5 % za vključitev vseh dogodkov, kjer je poročevalec upošteval možno povezavo s pemetreksedom in cisplatinom.

Klinično pomembne toksičnosti, o katerih so poročali pri $\geq 1\%$ in $\leq 5\%$ bolnikov, ki so jih naključno razporedili v skupino, ki je prejela cisplatin in pemetreksed, vključujejo: povišanje AST, povišanje ALT, okužbo, febrilno nevtropenijo, odpoved ledvic, pireksijo, dehidracijo, konjunktivitis in znižanje očistka kreatinina. Klinično pomembne toksičnosti, o katerih so poročali pri $< 1\%$ bolnikov, ki so jih naključno razporedili v skupino, ki je prejela cisplatin in pemetreksed, vključujejo: povišanje GGT, bolečino v prsnem košu, aritmijo in motorično nevropatijo.

Klinično pomembne toksičnosti glede na spol so bile podobne v celotni populaciji pri bolnikih, ki so prejeli pemetreksed skupaj s cisplatinom.

Spodnja preglednica podaja pogostnost in resnost neželenih učinkov, ki so jih ocenili kot možno povezane s preučevanim zdravilom, o katerih so poročali pri > 5 % od 800 bolnikov z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki so naključno prejeli pemetreksed kot edino učinkovino in 402 bolnikov, ki so naključno prejeli placebo v študijah vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom, kot edino učinkovino (JMEN: n = 663) ter nadaljevalnega zdravljenja s pemetreksedom (PARAMOUNT: n = 539). Vsi bolniki so imeli diagnozo nedrobnocelični pljučni karcinom IIIB ali IV. stopnje in so predhodno prejeli kemoterapijo na osnovi platine. Bolniki v obeh skupinah zdravljenja so prejeli dopolnilno folno kislino in vitamin B₁₂.

Organski sistem	Pogostnost*	Dogodek**	Pemetreksed*** (n = 800)		Placebo*** (n = 402)	
			Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3–4 (%)	Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3–4 (%)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosto	Zmanjšana vrednost hemoglobina	18,0	4,5	5,2	0,5
	Pogosto	Zmanjšanje št. levkocitov	5,8	1,9	0,7	0,2
		Zmanjšanje št. nevtrofilcev	8,4	4,4	0,2	0,0
Bolezni živčevja	Pogosto	Nevropatija-senzorna	7,4	0,6	5,0	0,2
Bolezni prebavil	Zelo pogosto	Navzea	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anoreksija	12,8	1,1	3,2	0,0
	Pogosto	Bruhanje	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukozitis/stomatitis	6,8	0,8	1,7	0,0
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosto	Povišanje ALT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Povišanje AST (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Bolezni kože in podkožja	Pogosto	Izpuščaj/luščenje	8,1	0,1	3,7	0,0
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosto	Utrujenost	24,1	5,3	10,9	0,7
	Pogosto	Bolečina	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edem	5,6	0,0	1,5	0,0
Bolezni sečil	Pogosto	Bolezni sečil****	7,6	0,9	1,7	0,0

Okrajšave: ALT = alanin-aminotransferaza; AST = aspartat-aminotransferaza; CTCAE = običajni terminološki kriteriji za neželene učinke; NCI = nacionalni inštitut za rakave bolezni; SGOT = serumska glutamat oksalocetna aminotransferaza; SGPT = serumska glutamat piruvična aminotransferaza.

*Definicija pogostnosti: zelo pogosto ≥ 10 %; pogosto > 5 % in < 10 %. Za namen te preglednice je bila uporabljena meja 5 % za vključitev vseh dogodkov, kjer je poročevalec upošteval možno povezavo s pemetreksedom.

** Glejte CTC Nacionalnega inštituta za rakave bolezni (različica 3.0: NCI 2003), za vsako stopnjo toksičnosti. Prikazana pogostnost navedb je skladna s CTCAE, različica 3.0.

***Skupna preglednica neželenih učinkov združuje rezultate študij vzdrževalnega zdravljenja samo s pemetreksedom JMEN (n = 663) in nadaljevalnega zdravljenja s pemetreksedom (PARAMOUNT: n = 539).

****Skupni izraz vključuje povečanje vrednosti kreatinina v serumu/krv, znižano stopnjo glomerulne filtracije, odpoved ledvic in ledvice/genitourinarni sistem – drugo.

Klinično pomembne CTC toksičnosti katere koli stopnje, o katerih so poročali pri $\geq 1\%$ in $\leq 5\%$ bolnikov, ki so jih naključno razporedili v skupino, ki je prejela pemetreksed, vključujejo: febrilno nevtropenijo, okužbo, zmanjšanje št. trombocitov, drisko, zaprtje, alopecijo, pruritus/srbenje, zvišano telesno temperaturo (v odsotnosti nevtropenije), bolezen površine očesa (vključno s konjunktivitisom), povečano solzenje, omotico in motorično nevropatijo.

Klinično pomembne CTC toksičnosti, o kateri so poročali pri $< 1\%$ bolnikov, ki so jih naključno razporedili v skupino, ki je prejela pemetreksed, vključujejo: alergijsko reakcijo/preobčutljivost, multiformni eritem, supraventrikularno aritmijo in pljučno embolijo.

Varnost je bila ocenjena pri bolnikih, ki so bili naključno izbrani za prejemanje pemetrekseda ($n = 800$). Pojavnost neželenih učinkov so ocenili za bolnike, ki so prejeli ≤ 6 ciklov vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom ($n = 519$) in jo primerjali z bolniki, ki so prejeli > 6 ciklov pemetrekseda ($n = 281$). Pri dolgotrajnejši izpostavljenosti so zabeležili več neželenih učinkov (vseh stopenj). Znatno povečanje pojavnosti nevtropenije stopnje 3/4, ki je lahko povezano s preučevanim zdravilom, so opazili pri dolgotrajnejši izpostavljenosti pemetreksedu (≤ 6 ciklov: 3,3 %, > 6 ciklov: 6,4 %: $p = 0,046$). Pri drugih posameznih neželenih učinkih stopnje 3/4/5 pa ni bilo zaznati statistično značilnih razlik po dolgotrajnejši izpostavljenosti.

Občasno so v kliničnih študijah s pemetreksedom, običajno ob sočasnem dajanju z drugo citotoksično učinkovino, poročali o resnih srčnožilnih in možganskožilnih dogodkih, vključno z miokardnim infarktom, angino pectoris, cerebrovaskularnim dogodkom in tranzitornimi ishemičnimi atakami. Večina bolnikov, pri katerih so take dogodke opažali, je imela predhodne srčnožilne dejavnike tveganja.

Med kliničnimi študijami s pemetreksedom so poročali o redkih primerih potencialno resnega hepatitisa.

V kliničnih preskušanjih s pemetreksedom so občasno poročali o pancitopeniji.

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so jih zdravili s pemetreksedom, občasno poročali o primerih kolitisa (vključno s črevesnimi krvavitvami in krvavitvami iz danke, ki so bile včasih smrtno, črevesnimi perforacijami, črevesno nekrozo in vnetjem slepega črevesa).

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so jih zdravili s pemetreksedom, občasno poročali o primerih intersticijske pljučnice z respiratorno insuficienco, ki so bili včasih smrtni.

Pri bolnikih, zdravljenih s pemetreksedom, so poročali o občasnih primerih edema.

V kliničnih preskušanjih s pemetreksedom so občasno poročali o ezofagitisu/radiacijskem ezofagitisu.

V kliničnih preskušanjih s pemetreksedom so pogosto poročali o sepsi, ki je bila včasih smrtna.

Med spremljanjem v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so jih zdravili s pemetreksedom, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosto so poročali o hiperpigmentaciji.

Poročali so o občasnih primerih akutne odpovedi ledvic pri uporabi pemetrekseda samega ali z drugim kemoterapevtikom (glejte poglavje 4.4). V obdobju trženja so z neznano pogostnostjo poročali o nefrogenem diabetesu insipidusu in ledvični tubulni nekrozi.

Poročali so o občasnih primerih radiacijske pljučnice pri bolnikih, ki so jih zdravili z obsevanjem pred, med ali po njihovem zdravljenju s pemetreksedom (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o redkih primerih reakcij v predhodno obsevanem področju pri bolnikih, ki so se v preteklosti zdravili z obsevanjem (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o občasnih primerih periferne ishemije, ki je včasih vodila v nekrozo okončin.

Poročali so o redkih primerih buloznih stanj, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza, ki so bila v nekaterih primerih smrtna.

Pri bolnikih, ki so se zdravili s pemetreksedom, so redko poročali o imunsko pogojeni hemolitični anemiji.

Poročali so o redkih primerih anafilaktičnega šoka.

Poročali so o eritematoznem edemu, ki se je pojavljal predvsem v spodnjih okončinah, z neznano pogostnostjo.

Z neznano pogostnostjo so poročali o nalezljivih in nenalezljivih obolenjih dermisa, hipodermisa in/ali podkožnega tkiva (npr. akutni bakterijski dermo-hipodermitis, psevdocelulitis, dermatitis).

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

Simptomi prevelikega odmerjanja, o katerih so poročali, vključujejo nevtropenijo, anemijo, trombocitopenijo, mukozitis, senzorno polinevropatijo in izpuščaj. Pričakovani zapleti prevelikega odmerjanja vključujejo supresijo kostnega mozga, kar se kaže kot nevtropenija, trombocitopenija in anemija. Poleg tega lahko opazimo okužbo z zvišano telesno temperaturo ali brez nje, drisko in/ali mukozitis. V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba spremljati bolnikovo krvno sliko, po potrebi dajemo podporno zdravljenje. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja s pemetreksedom velja razmisliti o uporabi kalcijevega folinata/folinske kisline.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analogi folne kisline, oznaka ATC: L01BA04

Pemetreksed je večtarčno protirakavo antifolatno zdravilo, ki deluje tako, da prekine ključne presnovne procese, odvisne od folata, ki so nujni za podvajanje celic.

Študije *in vitro* so pokazale, da se pemetreksed obnaša kot večtarčni antifolat, saj zavira timidilat-sintazo (TS), dihidrofolat-reduktazo (DHFR) in glicinamid-ribonukleotid-formiltransferazo (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 z beljakovino za vezavo folata. Ko je enkrat v celici, se pemetreksed hitro in učinkovito pretvori z encimom folilpoliglutamat-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 zdravila v malignih celicah.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje pemetreksed za vse podskupine pediatrične populacije za odobrene indikacije (glejte poglavje 4.2).

Klinična učinkovitost

Mezoteliom

EMPHACIS, multicentrična, randomizirana, enojno slepa študija faze 3 s pemetreksedom 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 za zmanjšanje toksičnosti uvedli majhne odmerke dopolnil s folno kislino in vitaminom B₁₂. Primarno analizo te študije so opravili na populaciji vseh bolnikov, ki so bili naključno razporejeni v skupino, ki je prejela zdravilo v preskušanju (randomizirani in zdravljeni). Analizo podskupin so opravili pri bolnikih, ki so prejeli dopolnila s folno kislino in vitaminom B₁₂ celoten čas trajanja zdravljenja v študiji (popolno dopolnjevanje). Izsledki teh analiz učinkovitosti so povzeti v spodnji preglednici:

Učinkovitost pemetrekseda skupaj s cisplatinom v primerjavi s cisplatinom pri malignem plevralnem mezoteliomu

Parameter učinkovitosti	Randomizirani in zdravljeni bolniki		Bolniki s popolnim dopolnjevanjem	
	Pemetreksed/ cisplatin (n = 226)	Cisplatin (n = 222)	Pemetreksed/ cisplatin (n = 168)	Cisplatin (n = 163)
Mediana skupnega preživetja (mesece) (95-odstotni 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 <i>p</i> -vrednost*	0,020		0,051	
Mediana časa do napredovanja tumorja (mesece) (95-odstotni 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 <i>p</i> -vrednost*	0,001		0,008	
Čas do neuspeha zdravljenja (mesece) (95-odstotni 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 <i>p</i> -vrednost*	0,001		0,001	
Skupna stopnja odziva** (95-odstotni 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)
Fisherjev test <i>p</i> -vrednost*	< 0,001		< 0,001	

Okrajšava: IZ = interval zaupanja

**p*-vrednost se nanaša na primerjavo med zdravljenima skupinama.

**V skupini, ki je bila randomizirana in zdravljena s pemetreksedom/cisplatinom (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, ki se je zdravila s pemetreksedom/cisplatinom (212 bolnikov) v primerjavi s skupino, ki se je zdravila samo s cisplatinom (218 bolnikov). Opažali so tudi statistično značilne razlike v testih pljučnega delovanja. Razlikovanje med zdravljenima skupinama je bilo doseženo z izboljšanjem delovanja pljuč v skupini, ki se je zdravila s pemetreksedom/cisplatinom, in poslabšanjem pljučnega delovanja s časom v kontrolni skupini preskušanja.

O bolnikih z malignim plevralnim mezoteliomom, zdravljenih samo s pemetreksedom, je na voljo malo podatkov. 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 mediani čas preživetja 8,3 mesece pri bolnikih, zdravljenih s pemetreksedom (populacija z namenom zdravljenja (NZ), 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 ne-inferiorna za pemetreksed v primerjavi z docetakselom pri tistih, ki nimajo pretežno ploščatocelične histologije (n = 399, 9,3 proti 8,0 mesecev, prilagojeno razmerje ogroženosti (RO) = 0,78; 95-odstotni IZ = 0,61–1,00, p = 0,047) in je bila ne-inferiorna za docetaksel pri ploščatocelični histologiji karcinoma (n = 172, 6,2 proti 7,4 mesecev, prilagojeno RO = 1,56; 95-odstotni 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 ločenih, 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).

Učinkovitost pemetrekseda v primerjavi z docetakselom pri NSCLC – populacija NZ

	pemetreksed	docetaksel
Čas preživetja (meseči)	(n = 283)	(n = 288)
Mediana (m)	8,3	7,9
95-odstotni IZ za mediano	(7,0–9,4)	(6,3–9,2)
RO	0,99	
95-odstotni IZ za RO	(0,82–1,20)	
Ne-inferiorna p-vrednost (RO)	0,226	
Preživetje brez napredovanja (meseči)	(n = 283)	(n = 288)
Mediana	2,9	2,9
RO (95-odstotni IZ)	0,97 (0,82–1,16)	
Čas do neuspeha zdravljenja (Time to treatment failure, TTTF–meseči)	(n = 283)	(n = 288)
Mediana	2,3	2,1
RO (95-odstotni IZ)	0,84 (0,71–0,997)	
Odziv (n: ustrezen za odziv)	(n = 264)	(n = 274)
Stopnja odzivnosti (%) (95-odstotni IZ)	9,1 (5,9–13,2)	8,8 (5,7–12,8)
Stabilna bolezen (%)	45,8	46,4

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; RO = razmerje ogroženosti; NZ = namen zdravljenja; n = velikost populacije

NSCLC, zdravljenje prvega izbora

Multicentrična, randomizirana, odprta študija faze 3 s pemetreksedom skupaj s cisplatinom v primerjavi z gemcitabinom skupaj s cisplatinom pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim (stopnje IIIb ali IV) nedrobnoceličnim karcinomom pljuč (NSCLC), ki v preteklosti še niso prejeli kemoterapije, je pokazala, da je pemetreksed skupaj s cisplatinom (Populacija z namenom zdravljenja, [NZ] populacija n = 862) dosegel primarni cilj študije in pokazal podobno klinično učinkovitost kot gemcitabin skupaj s cisplatinom (NZ, n = 863) v skupnem preživetju (prilagojeno razmerje

ogroženosti 0,94; 95-odstotni IZ = 0,84–1,05). Vsi vključeni bolniki v tej študiji so imeli stanje zmogljivosti po ECOG 0 ali 1.

Primarna analiza učinkovitosti je bila osnovana na NZ populaciji. Občutljivostne analize primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti so ocenili tudi s protokolom kvalificirano (PK) populacijo. Analiza učinkovitosti pri PK populaciji je skladna z analizo pri NZ populaciji in podpira enakovrednost AC v primerjavi z GC.

Preživetje brez napredovanja (PBN) in celokupna stopnja odziva sta bila podobna v obeh zdravljenih skupinah: mediana PBN je bila 4,8 mesecev za pemetreksed skupaj s cisplatinom v primerjavi s 5,1 mesecev za gemcitabin skupaj s cisplatinom (prilagojeno razmerje ogroženosti 1,04; 95-odstotni IZ = 0,94–1,15) in celokupna stopnja odziva je bila 30,6 % (95-odstotni IZ = 27,3–33,9) za pemetreksed skupaj s cisplatinom v primerjavi z 28,2 % (95-odstotni 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 pomembne razlike v preživetju glede na histologijo, glejte preglednico spodaj.

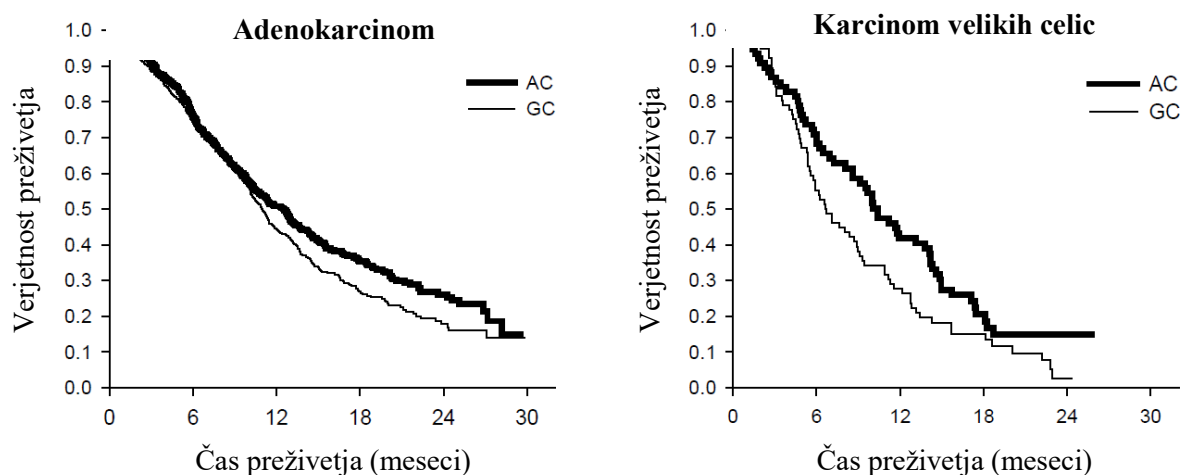
Učinkovitost pemetrekseda skupaj s cisplatinom v primerjavi z gemcitabinom skupaj s cisplatinom kot prvi izbor zdravljenja nedrobnoceličnega karcinoma pljuč – NZ populacija in histološke podskupine

NZ populacija in histološke podskupine	Mediana skupnega preživetja v mesecih (95-odstotni IZ)				Prilagojeno razmerje ogroženosti (RO) (95-odstotni IZ)	Ne-inferiorna p-vrednost
	Pemetreksed + cisplatin		Gemcitabin + cisplatin			
NZ populacija (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 zdravljenja; n = velikost populacije.

^aStatistično pomembna za enakovrednost, s celotnim intervalom zaupanja za RO znatno pod mejo enakovrednosti 1,17645 ($p < 0,001$).

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 krvnih celic (16,1 % proti 27,3 %, $p < 0,001$) in transfuzij krvnih ploščic (1,8 % proti 4,5 %, $p = 0,002$). Bolniki so potrebovali tudi manjše odmerjanje eritropoetina/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 nadzorovana študija faze 3 (JMEN) je primerjala učinkovitost in varnost vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom skupaj z najboljšo podporno oskrbo (*Best Supportive Care*, BSC) ($n = 441$) v primerjavi s placebom skupaj z BSC ($n = 222$) pri bolnikih z lokalno napredovalim (stopnje IIIB) ali metastatskim (stopnje IV) nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom (NSCLC), 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 stanje zmogljivosti po ECOG 0 ali 1. Bolniki so prejeli vzdrževalno zdravljenje do napredovanja bolezni. Učinkovitost in varnost so merili od časa randomizacije po zaključku terapije prvega izbora (uvodnega zdravljenja). Bolniki so prejeli 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 svoj primarni cilj 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 ogroženosti = 0,60, 95-odstotni IZ = 0,49–0,73, $p < 0,00001$). Neodvisni pregled posnetkov bolnikov je potrdil izsledke ocen preživetja brez napredovanja s strani raziskovalca. Mediana celokupnega preživetja za celotno populacijo ($n = 663$) je bila 13,4 mesece za skupino s pemetreksedom in 10,6 mesecev za skupino s placebom, razmerje ogroženosti = 0,79 (95-odstotni IZ = 0,65–0,95; $p = 0,01192$).

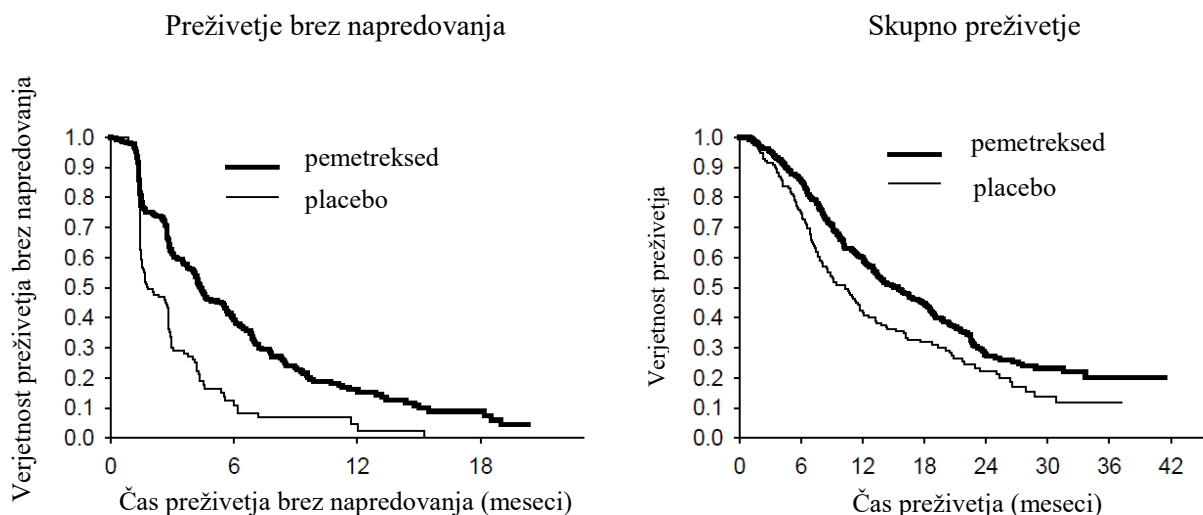
Kot pri ostalih študijah pemetrekseda, so tudi v študiji JMEN opazili razliko v učinkovitosti glede na histologijo NSCLC. Pri bolnikih z NSCLC, ki niso imeli pretežno ploščatocelične histologije ($n = 430$, neodvisno pregledana populacija) je bila mediana preživetja brez napredovanja 4,4 mesece za skupino s pemetreksedom in 1,8 meseca za skupino s placebom, razmerje ogroženosti = 0,47 (95-odstotni IZ = 0,37–0,60, $p = 0,00001$). Mediana celokupnega preživetja pri bolnikih z NSCLC, ki niso imeli pretežno ploščatocelične histologije ($n = 481$), je bila 15,5 mesecev za skupino s pemetreksedom in 10,3 mesece za skupino s placebom (razmerje ogroženosti = 0,70, 95-odstotni IZ = 0,56–0,88, $p = 0,002$). Vključno z uvodno fazo je bila mediana celokupnega preživetja pri bolnikih z NSCLC, ki nimajo pretežno ploščatocelične histologije, 18,6 mesecev za skupino s pemetreksedom in

13,6 mesecev za skupino s placebom (razmerje ogroženosti = 0,71, 95-odstotni IZ = 0,56–0,88, $p = 0,002$).

Rezultati preživetja brez napredovanja in celokupno preživetje pri bolnikih z ploščatocelično histologijo ne kažejo prednosti za pemetreksed v primerjavi s 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

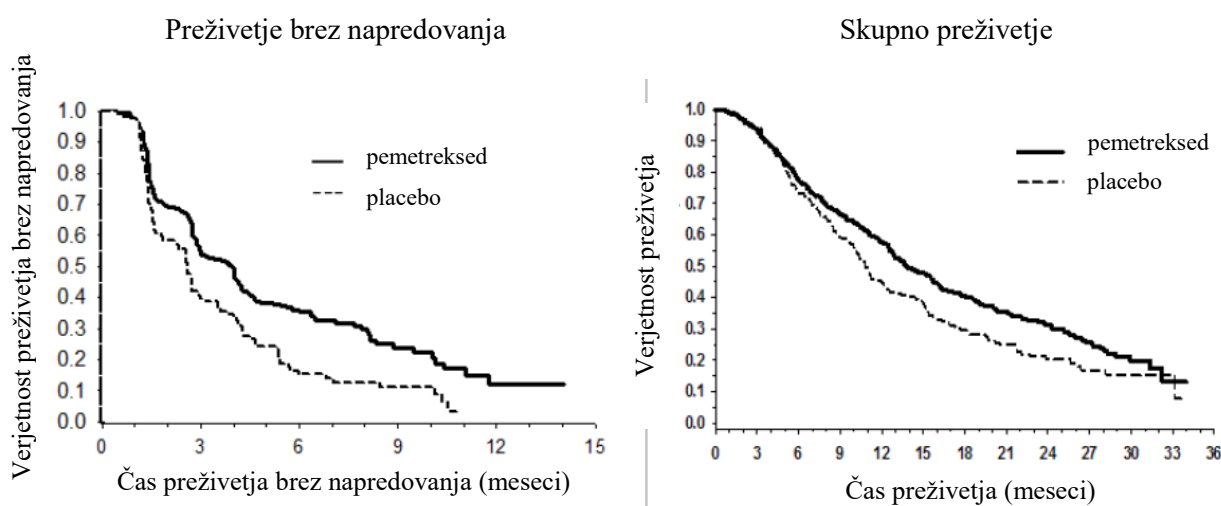
V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji faze 3 (PARAMOUNT) so primerjali učinkovitost in varnost nadaljevanja vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in najboljšo podporno oskrbo ($n = 359$) v primerjavi s placebom in najboljšo podporno oskrbo ($n = 180$) pri bolnikih z lokalno napredujočim (stopnje IIIB) ali metastatskim (stopnje IV) nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki nima prevladujoče ploščatocelične histologije, ter pri katerih ni bilo napredka po 4 ciklih dvojne terapije prvega izbora s pemetreksedom v kombinaciji s cisplatinom. Izmed 939 bolnikov, ki so prejeli uvodno zdravljenje s pemetreksedom in cisplatinom, je bilo naključno izbranih 539 bolnikov za vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom ali s placebom. Izmed naključno izbranih bolnikov jih je 44,9 % doseglo popoln/delen odziv in pri 51,9 % je bil odziv stabilna bolezen po uvodnem zdravljenju s pemetreksedom in cisplatinom. Bolniki, ki so bili naključno izbrani za vzdrževalno zdravljenje, so morali imeti stanje zmogljivosti po ECOG 0 ali 1. Mediana časa od začetka uvodnega 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 prvega izbora (uvodnega zdravljenja). 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 cilj in dokazala statistično značilno 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 ogroženosti = 0,64; 95-odstotni IZ = 0,51–0,81, $p = 0,0002$). Neodvisni pregled posnetkov bolnikov je potrdil ugotovitve ocen raziskovalcev o preživetju brez napredovanja bolezni. Za naključno izbrane bolnike, merjeno od začetka uvodnega zdravljenja prvega izbora s pemetreksedom in cisplatinom, je bilo mediano preživetje brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca 6,9 meseca za skupino, ki je

prejemala pemetreksed, in 5,6 meseca za skupino, ki je prejemala placebo (razmerje ogroženosti = 0,59; 95-odstotni IZ = 0,47–0,74).

Po uvodnem zdravljenju s pemetreksedom skupaj s cisplatinom (4 cikli) je bilo zdravljenje s pemetreksedom statistično boljše od placeba glede celokupnega preživetja (mediana 13,9 mesecev v primerjavi z 11,0 meseci, razmerje ogroženosti = 0,78, 95-odstotni 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 s pemetreksedom v primerjavi z 21,7 % v skupini s placebom. Relativni učinek zdravljenja s pemetreksedom je bil konsistenten v vseh podskupinah (vključno s stopnjo bolezni, odzivom na uvodno zdravljenje, stanjem zmogljivosti po ECOG, kajenjem, spolom, histologijo in starostjo) in podoben tistemu, ki so ga opazili pri neprilagojenih analizah celokupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni. Stopnji preživetja po 1 in po 2 letih pri bolnikih, ki so prejemali pemetreksed, sta bili 58 % in 32 %, v primerjavi s 45 % in 21 % pri bolnikih, ki so prejemali placebo. Od začetka uvodnega zdravljenja prvega izbora s pemetreksedom skupaj s cisplatinom je bilo mediano celokupno preživetje bolnikov 16,9 meseca v skupini s pemetreksedom in 14,0 mesecev v skupini s placebom (razmerje ogroženosti = 0,78, 95-odstotni IZ = 0,64–0,96). Odstotek bolnikov, ki so prejeli zdravljenje po zaključku študije, 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 pljučnim rakom, 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 posamične učinkovine so vrednotili pri 426 bolnikih z različnimi malignimi čvrstimi 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 v približno 81 % veže na plazemske beljakovine. Različne stopnje okvare ledvic niso opazno vplivale na vezavo. Pemetreksed je podvržen omejeni presnovi v jetrih. Pemetreksed se primarno izloča z urinom; 70 % do 90 % danega odmerka se izloči nespremenjenega z urinom v prvih 24 urah po dajanju. Študije *in vitro* 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 delovanjem ledvic (očistek kreatinina 90 ml/min). Variabilnost med bolniki v očistku je zmerna, 19,3-odstotna. Celotna sistemska izpostavljenost pemetreksedu (AUC) ter največja plazemska koncentracija naraščata sorazmerno z odmerkom. Farmakokinetika pemetrekseda ostaja po več ciklih 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 bolusne injekcije, so opazili spremembe na testisih (degeneracija/nekroza seminiferne epitelija). To kaže, da pemetreksed lahko okvari plodnost pri moških. Plodnosti pri ženskah niso raziskovali.

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

Študij za oceno kancerogenega potenciala pemetrekseda niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
acetilcistein
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, vključno z raztopino Ringerjevega laktata ter Ringerjevo raztopino. Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

48 mesecev (polnilna volumna: 100 mg/vialo in 500 mg/vialo)

24 mesecev (polnilni volumen: 1000 mg/vialo)

Po prvem odprtju nemudoma uporabite.

Raztopina za infundiranje

Po pripravi, skladni z navodili, razredčene raztopine pemetrekseda za infundiranje ne vsebujejo antimikrobnih konzervansov. Kemijsko in fizikalno obstojnost za uporabo pripravljenih raztopin pemetrekseda za infundiranje so pokazali za 72 ur pri temperaturi, kot je v hladilniku (2 °C–8 °C). Z mikrobiološkega vidika je treba izdelek uporabiti nemudoma. Če se zdravila, pripravljene za uporabo, ne uporabi takoj, je za čase shranjevanja in pogoje pred uporabo, odgovoren uporabnik, in naj ne bi presegali 24 ur pri 2 °C do 8 °C, razen če je bila razredčitev narejena v nadzorovanih in potrjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprta viala

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte!

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Koncentrat je polnjen v prozorne steklene viale tipa I, ki so zaprte s fluoropolimerno obloženimi klorobutil/butil gumijastimi zamaški tipa I in aluminijastimi pokrovčki, ki se jih odlomi.

Ena viala vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

Pakiranje vsebuje eno 4-mililitrsko vialo.

Pakiranje vsebuje eno 20-mililitrsko vialo.

Pakiranje vsebuje eno 40-mililitrsko vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

1. Pri redčenju pemetrekseda za intravensko infundiranje uporabljajte aseptično metodo.
2. Izračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila Pemetreksed STADA. Da se omogoči dajanje označene količine učinkovine, vsaka viala vsebuje presežek pemetrekseda.
3. Ustrezen volumen raztopine pemetrekseda nadalje razredčite do 100 ml z 9 mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, ki ne vsebuje konzervansa. Daje se jo kot intravensko infuzijo, ki teče 10 minut.
4. Raztopine pemetrekseda za infundiranje, pripravljene kot je navedeno zgoraj, so skladne s seti za dajanje in infuzijskimi vrečkami iz polivinilklorida, prevlečenimi s poliolefinom.
5. Parenteralna zdravila je treba pred dajanjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev ali da nimajo spremenjene barve. Če opazite trdne delce, raztopine ne uporabite.
6. Raztopine pemetrekseda so namenjene samo za enkratno uporabo. Neporabljeno zdravilo ali odpadke je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

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. Priporoča se uporaba 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 povzroča mehurjev na površini. Za ekstrasvazacijo pemetrekseda ni specifičnega antidota. Poročali so o nekaj primerih ekstrasvazacije pemetrekseda, ki jih raziskovalec ni ocenil kot resne. Ob ekstrasvazaciji ukrepajte skladno z lokalno ustaljeno prakso kot pri drugih učinkovinah, ki ne povzročajo mehurjev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

H/16/02142/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 4. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 27.7.2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4.11.2020