

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Pemetreksed PharmaSwiss 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
Pemetreksed PharmaSwiss 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena viala vsebuje 100 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetrekseda).  
Ena viala vsebuje 500 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetrekseda).

Po rekonstituciji (glejte poglavje 6.6) ena viala vsebuje raztopino pemetrekseda s koncentracijo 25 mg/ml.

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 100-mg viala vsebuje približno 10,3 mg natrija.  
Ena 500-mg viala vsebuje približno 51,5 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
Bel do rumen ali zelenorumen liofiliziran prašek.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

#### Maligni plevralni mezoteliom:

Zdravilo Pemetreksed PharmaSwiss je v kombinaciji s cisplatinom indicirano za zdravljenje bolnikov z neresektibilnim malignim plevralnim mezoteliomom, ki še niso prejeli kemoterapije.

#### Nedrobnocelični pljučni karcinom:

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

Zdravilo Pemetreksed PharmaSwiss je kot monoterapija indicirano za vzdrževalno zdravljenje bolnikov z lokalno napredujočim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom, ki nima pretežno ploščatocelične histologije, pri katerih bolezen ni napredovala neposredno po kemoterapiji na osnovi platine (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Pemetreksed PharmaSwiss je kot monoterapija indicirano kot zdravilo drugega izbora za zdravljenje 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

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

### Zdravilo Pemetreksed PharmaSwiss v kombinaciji s cisplatinom

Priporočeni odmerek zdravila Pemetreksed PharmaSwiss je 500 mg/m<sup>2</sup> telesne površine (TP), dan v obliki 10-minutne intravenske infuzije prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Priporočeni odmerek cisplatina je 75 mg/m<sup>2</sup> TP, infundiran v dveh urah približno 30 minut po zaključku infuzije pemetrekseda prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Bolniki morajo prejeti ustrezno antiemetično zdravljenje in biti zadostno hidrirani pred in/ali po prejemanju cisplatina (za posebne nasvete o odmerjanju glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila s cisplatinom).

### Zdravilo Pemetreksed PharmaSwiss kot samostojno zdravilo

Pri bolnikih, pri katerih se zdravi nedrobnocelični pljučni karcinom po predhodni kemoterapiji, je priporočeni odmerek zdravila Pemetreksed PharmaSwiss 500 mg/m<sup>2</sup> TP, dan kot 10-minutna intravenska infuzija prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa.

### Režim premedikacije

Za zmanjšanje pogostnosti in resnosti kožnih reakcij se daje 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 je treba bolnikom, ki se zdravijo s pemetreksedom, dodajati tudi vitamine (glejte poglavje 4.4). Bolniki morajo dnevno jemati (peroralno) folno kislino ali multivitaminski pripravek, ki vsebuje folno kislino (350–1.000 mikrogramov). V sedmih dneh pred prvim odmerkom pemetrekseda morajo vzeti vsaj pet odmerkov folne kisline, jemanje pa morajo nadaljevati ves čas zdravljenja in še 21 dni po zadnjem odmerku pemetrekseda. Bolniki morajo prejeti tudi intramuskularno injekcijo vitamina B<sub>12</sub> (1.000 mikrogramov) v tednu pred prvim odmerkom pemetrekseda in nato enkrat vsake tri cikle. Kasnejše injekcije vitamina B<sub>12</sub> se lahko daje 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 in številom trombocitov. Pred vsakim dajanjem kemoterapije se opravi tudi biokemijske serumske teste za vrednotenje ledvičnega in jetrnega delovanja. Pred začetkom katerega koli ciklusa kemoterapije morajo bolniki izpolnjevati naslednja merila: absolutno število nevtrofilcev (ANC – *Absolute Neutrophil Count*) mora biti  $\geq 1.500$  celic/mm<sup>3</sup> ter število trombocitov  $\geq 100.000$  celic/mm<sup>3</sup>.

Očistek kreatinina mora biti  $\geq 45$  ml/min.

Celotni bilirubin mora biti  $\leq 1,5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti. Alkalna fosfataza (AF), aspartat aminotransferaza (AST ali SGOT, serumska glutamat:oksaloacetat transaminaza) in alanin aminotransferaza (ALT ali SGPT, serumska glutamat:piruvat transaminaza) morajo biti  $\leq 3$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti. Če so jetra tumorsko prizadeta, so sprejemljive vrednosti AF, AST in ALT  $\leq 5$ -kratnik 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 je treba bolnike ponovno zdraviti z uporabo smernic v preglednicah 1, 2 in 3, ki veljajo za zdravilo Pemetreksed PharmaSwiss, uporabljeno samostojno ali v kombinaciji s cisplatinom.

| <b>Preglednica 1: Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila Pemetreksed PharmaSwiss (samostojno ali v kombinaciji) in cisplatina – hematološke toksičnosti</b>                                                                |                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Najmanjši ANC < 500/mm <sup>3</sup> in najmanjše število trombocitov ≥ 50.000/mm <sup>3</sup>                                                                                                                                     | 75 % predhodnega odmerka (zdravila Pemetreksed PharmaSwiss in cisplatina) |
| Najmanjše število trombocitov < 50.000/mm <sup>3</sup> , ne glede na najmanjši ANC                                                                                                                                                | 75 % predhodnega odmerka (zdravila Pemetreksed PharmaSwiss in cisplatina) |
| Najmanjše število trombocitov < 50.000/mm <sup>3</sup> , s krvavitvijo <sup>a</sup> , ne glede na najmanjši ANC                                                                                                                   | 50 % predhodnega odmerka (zdravila Pemetreksed PharmaSwiss in cisplatina) |
| <sup>a</sup> Ta merila ustrezajo definiciji krvavitve stopnje ≥ 2 po CTC-merilih pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja ( <i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i> , CTC v2.0; NCI 1998) |                                                                           |

Če se pri bolnikih razvijejo nehematološke toksičnosti stopnje ≥ 3 (z izjemo nevrološke toksičnosti), je treba dajanje zdravila Pemetreksed PharmaSwiss 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.

| <b>Preglednica 2: Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila Pemetreksed PharmaSwiss (samostojno ali v kombinaciji) in cisplatina – nehematološke toksičnosti<sup>a, b</sup></b> |                                                                    |                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                     | <b>Odmerek zdravila Pemetreksed PharmaSwiss (mg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Odmerek cisplatina (mg/m<sup>2</sup>)</b> |
| Katere koli toksičnosti stopnje 3 ali 4, razen vnetja sluznice                                                                                                                      | 75 % predhodnega odmerka                                           | 75 % predhodnega odmerka                     |
| Kakršna koli diareja (ne glede na stopnjo), zaradi katere je potrebna hospitalizacija, ali diareja stopnje 3 ali 4                                                                  | 75 % predhodnega odmerka                                           | 75 % predhodnega odmerka                     |
| Vnetje sluznice stopnje 3 ali 4                                                                                                                                                     | 50 % predhodnega odmerka                                           | 100 % predhodnega odmerka                    |
| <sup>a</sup> merila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (CTC v2.0; NCI 1998)                                                                             |                                                                    |                                              |
| <sup>b</sup> brez nevrološke toksičnosti                                                                                                                                            |                                                                    |                                              |

Priporočene prilagoditve odmerkov zdravila Pemetreksed PharmaSwiss in cisplatina v primeru nevrološke toksičnosti so navedene v preglednici 3. Če se pojavi nevrološka toksičnost stopnje 3 ali 4, je treba zdravljenje prekiniti.

**Preglednica 3: Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila Pemetreksed PharmaSwiss (samostojno ali v kombinaciji) in cisplatina - nevrolška toksičnost**

| Stopnja CTC <sup>a</sup> | Odmerek zdravila Pemetreksed PharmaSwiss (mg/m <sup>2</sup> ) | Odmerek cisplatina (mg/m <sup>2</sup> ) |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 0–1                      | 100 % predhodnega odmerka                                     | 100 % predhodnega odmerka               |
| 2                        | 100 % predhodnega odmerka                                     | 50 % predhodnega odmerka                |

<sup>a</sup> merila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (CTC v2.0; NCI 1998)

Zdravljenje z zdravilom Pemetreksed PharmaSwiss je treba prekiniti, če bolnik izkusi kakršno koli hematološko ali nehematološko toksičnost stopnje 3 ali 4, potem ko je odmerek bil že dvakrat zmanjšan, ali nemudoma, če se pojavi nevrolška toksičnost stopnje 3 ali 4.

*Starejši:* V kliničnih študijah ni kazalo, da bi bili bolniki, stari 65 let ali več, bolj izpostavljeni tveganju neželenih učinkov v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let. Zmanjšanja odmerkov, razen tistih, ki so priporočena za vse bolnike, niso potrebna.

*Otroci in mladostniki:* Pemetreksed ni primeren za uporabo za zdravljenje malignega plevralnega mezotelioma in nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma pri pediatrični populaciji.

*Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic (glede na izračun po standardni Cockcroft-Gaultovi formuli ali hitrost glomerulne filtracije, izmerjeno z metodo serumskega očistka 99mTc-DTPA):* Pemetreksed se primarno izloča nespremenjen preko ledvic. V kliničnih študijah bolniki z očistkom kreatinina  $\geq 45$  ml/min niso potrebovali prilagajanja odmerkov, razen tistih prilagoditev, ki se priporočajo za vse bolnike. O uporabi pemetrekseda pri bolnikih z očistkom kreatinina, manjšim od 45 ml/min, ni zadostnih podatkov, zato uporabe pemetrekseda ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

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

#### Način uporabe

Za previdnostne ukrepe pri pripravi in dajanju zdravila Pemetreksed PharmaSwiss glejte poglavje 6.6.

Zdravilo Pemetreksed PharmaSwiss se daje kot 10-minutna intravenska infuzija prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila Pemetreksed PharmaSwiss pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno 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

omejitev odmerka. Pri bolnikih morate biti med zdravljenjem pozorni na morebiten pojav mielosupresije, pemetrekseda pa bolnikom ne smete dajati, dokler se absolutno število nevtrofilcev (ANC) ne povrne na  $\geq 1.500$  celic/mm<sup>3</sup> ter število trombocitov na  $\geq 100.000$  celic/mm<sup>3</sup>. Odmerke v naslednjih ciklih manjšajte na podlagi najmanjšega ANC, števila trombocitov ter največje nehematološke toksičnosti iz prejšnjega ciklusa (glejte poglavje 4.2).

Kadar so pred zdravljenjem dajali folno kislino in vitamin B<sub>12</sub>, so poročali o manjši toksičnosti ter zmanjšanju hematoloških in nehematoloških toksičnosti stopnje 3 ali 4, kot so nevtropenija, febrilna nevtropenija ter okužba z nevtropenijo stopnje 3 ali 4. Zato je treba vsem bolnikom, ki se zdravijo s pemetreksedom, naročiti, naj jemljejo folno kislino in vitamin B<sub>12</sub> kot preventiven ukrep za zmanjšanje toksičnosti, povezane z zdravljenjem (glejte poglavje 4.2).

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

Ker niso preučili zadostnega števila bolnikov z očistkom kreatinina  $< 45$  ml/min, se uporaba pemetrekseda pri bolnikih z očistkom kreatinina  $< 45$  ml/min ne priporoča (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 45–79 ml/min) naj se 2 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še 2 dni po dajanju pemetrekseda izogibajo jemanju nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR-jev), npr. ibuprofena in acetilsalicilne kisline ( $> 1,3$  g dnevno) (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, ki se lahko zdravijo s pemetreksedom, naj se jemanje NSAR-jev 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, pri uporabi samega pemetrekseda ali v povezavi z drugimi kemoterapevtiki. Mnogi bolniki, pri katerih so se pojavili taki dogodki, so imeli v osnovi dejavnike tveganja razvoja ledvičnih dogodkov, vključno z dehidracijo ali že prej obstoječo hipertenzijo ali sladkorno boleznijo.

Učinek tekočine tretjega prostora, npr. plevralnega izliva ali ascitesa, na pemetreksed ni popolnoma opredeljen. V 2. fazi študije pemetrekseda pri 31 bolnikih s solidnim tumorjem in stabilno tekočino tretjega prostora so pokazali, da pri normaliziranem odmerku pemetrekseda ni razlike med koncentracijo v plazmi ali očistkom v primerjavi z bolniki brez zaloge tekočine tretjega prostora. Zato je pred zdravljenjem s pemetreksedom treba premisliti o drenaži tekočine tretjega prostora, čeprav ta morda ni potrebna.

Kot posledico toksičnosti pemetrekseda v kombinaciji s cisplatinom za prebavila so opazali hudo dehidracijo. Zato morajo bolniki prejeti ustrezno antiemetično zdravljenje in biti zadostno hidrirani pred in/ali po zdravljenju.

Občasno so v kliničnih študijah pemetrekseda, običajno ob sočasnem dajanju z drugo citotoksično učinkovino, poročali o resnih srčno-žilnih dogodkih, vključno z miokardnim infarktom in možganskožilnimi dogodki. Večina bolnikov, pri katerih so take dogodke opazali, je imela že prej obstoječe srčno-žilne dejavnike tveganja (glejte poglavje 4.8).

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

Pemetreksed lahko ima genetsko škodljive učinke. Spolno zrelim moškim se odsvetuje spočetje otroka v času zdravljenja in še 6 mesecev po tem. Priporočamo zaščito 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 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 primerih radiacijskega izpuščaja pri bolnikih, ki so se zdravili z radioterapijo pred tedni ali leti.

500-mg viala: To zdravilo vsebuje približno 51,5 mg natrija na vialo. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Pemetreksed se izloča predvsem nespremenjen preko ledvic s tubulno sekrecijo in v manjšem obsegu z glomerulno filtracijo. Sočasno dajanje nefrotoksičnih zdravil (npr. aminoglikozidov, diuretikov zanke, spojin platine, 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 NSAR-jev (npr. ibuprofena  $> 1.600$  mg dnevno) in acetilsalicilna kislina v velikih odmerkih ( $\geq 1,3$  g dnevno) zmanjšajo izločanje pemetrekseda in tako lahko povečajo pojavnost neželenih učinkov pemetrekseda. Zato je pri dajanju velikih odmerkov NSAR-jev ali acetilsalicilne kisline sočasno s pemetreksedom bolnikom z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina  $\geq 80$  ml/min) potrebna previdnost.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 45–79 ml/min) se je treba izogibati sočasnemu dajanju pemetrekseda z NSAR-ji (npr. ibuprofenom) ali acetilsalicilno kislino v velikih 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 NSAR-jev z daljšimi razpolovnimi časi, npr. piroksikama ali rofekoksiba, je treba sočasno dajanje NSAR-jev s pemetreksedom pri bolnikih z blago do zmerno okvaro 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 NSAR-jev potrebno, je treba pri bolnikih 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 za pemetreksed ne pričakujemo, da bi povzročil klinično pomembno zavrtje presnovnega očistka zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 in CYP1A2.

#### **Interakcije, ki so skupne vsem citotoksičnim zdravilom**

Zaradi povečanega tveganja tromboze se pri bolnikih z rakavim obolenjem pogosto uporablja 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*) v primeru odločitve za zdravljenje bolnika s peroralnimi antikoagulacijskimi učinkovinami.

### Kontraindicirana sočasna uporaba

Cepivo proti rumeni mrzlici: tveganje smrtne generalizirane bolezni po cepljenju (glejte poglavje 4.3).

### Odsvetovana sočasna uporaba

*Živa oslabljena cepiva (razen proti rumeni mrzlici, za katero je sočasna uporaba kontraindicirana):* tveganje sistemske, potencialno smrtne bolezni. Tveganje je povečano pri ljudeh, ki imajo že zaradi svoje osnovne bolezni oslajeno 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 se odsvetuje spočetje otroka v času zdravljenja in še 6 mesecev po tem. Priporočamo zaščito proti zanositvi ali vzdržnost.

### Nosečnost

Podatkov o uporabi pemetrekseda pri nosečnicah ni, a se za pemetreksed, kot za druge antimetabolite, predvideva, da povzroča resne prirojene okvare, če se ga daje med nosečnostjo. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pemetreksed se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno, pred tem pa je treba skrbno pretehtati potrebe matere in tveganje za plod (glejte poglavje 4.4).

### Dojenje

Ni znano, ali se pemetreksed izloča v materino mleko, in neželenih reakcij za dojenčka ni mogoče 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. 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 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, povečane vrednosti aminotransferaz, alopecijo, utrujenost, dehidracijo, izpuščaj, okužbo/sepsa in nevropatijo. Redkeje opaženi učinki so Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza.

## Tabelarni seznam neželenih učinkov

Naslednja preglednica podaja pogostnost in resnost neželenih učinkov, o katerih so poročali pri > 5 % od 168 bolnikov z mezoteliomom, ki so jih randomizirali v skupino, ki je prejela cisplatin in pemetreksed, ter 163 bolnikov z mezoteliomom, ki so jih randomizirali v skupino, ki je prejela cisplatin kot samostojno zdravilo. V obeh skupinah zdravljenja so bolniki, ki predhodno še niso prejeli kemoterapije, dodatno prejeli folno kislino in vitamin B<sub>12</sub>.

### Neželeni učinki

Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  in  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  in  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  in  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov – spontana poročila).

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

| Organski sistem                      | Pogostnost   | Dogodek*                                    | Pemetreksed/cisplatin (N = 168) |                            | Cisplatin (N = 163)         |                            |
|--------------------------------------|--------------|---------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                                      |              |                                             | Toksičnost vseh stopenj (%)     | Toksičnost stopnje 3–4 (%) | Toksičnost vseh stopenj (%) | Toksičnost stopnje 3–4 (%) |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | zelo pogosti | zmanjšano število nevtrofilcev/granulocitov | 56,0                            | 23,2                       | 13,5                        | 3,1                        |
|                                      |              | zmanjšano število levkocitov                | 53,0                            | 14,9                       | 16,6                        | 0,6                        |
|                                      |              | zmanjšana vrednost hemoglobina              | 26,2                            | 4,2                        | 10,4                        | 0,0                        |
|                                      |              | zmanjšano število trombocitov               | 23,2                            | 5,4                        | 8,6                         | 0,0                        |
| Presnovne in prehranske motnje       | pogosti      | dehidracija                                 | 6,5                             | 4,2                        | 0,6                         | 0,6                        |
| Bolezni živčevja                     | zelo pogosti | senzorična nevropatija                      | 10,1                            | 0,0                        | 9,8                         | 0,6                        |
|                                      | pogosti      | motnje okusa                                | 7,7                             | 0,0***                     | 6,1                         | 0,0***                     |
| Očesne bolezni                       | pogosti      | konjunktivitis                              | 5,4                             | 0,0                        | 0,6                         | 0,0                        |
| Bolezni prebavil                     | zelo pogosti | diareja                                     | 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                        |
|                                      |              | slabost                                     | 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                        |
|                                      | pogosti      | dispepsija                                  | 5,4                             | 0,6                        | 0,6                         | 0,0                        |
| Bolezni kože in podkožja             | zelo pogosti | izpuščaj                                    | 16,1                            | 0,6                        | 4,9                         | 0,0                        |
|                                      |              | alopecija                                   | 11,3                            | 0,0***                     | 5,5                         | 0,0***                     |
| Bolezni sečil                        | zelo pogosti | povečana vrednost kreatinina                | 10,7                            | 0,6                        | 9,8                         | 1,2                        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |              |                                |      |      |      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------|------|------|------|-----|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |              | zmanjšani očistek kreatinina** | 16,1 | 0,6  | 17,8 | 1,8 |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | zelo pogosti | utrujenost                     | 47,6 | 10,1 | 42,3 | 9,2 |
| <p>* Za vsako stopnjo toksičnosti, razen za izraz »zmanjšani očistek kreatinina«, glejte merila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja, različico 2.</p> <p>** Izhaja iz izraza »ledvica/sečila – drugo«.</p> <p>*** V skladu z merili pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (CTC v2.0; NCI 1998) se motnje okusa in alopecija lahko poročata samo kot stopnja 1 ali 2.</p> |              |                                |      |      |      |     |

V to preglednico so vključeni vsi dogodki, kjer je poročevalec upošteval možno povezavo s pemetreksedom in cisplatinom, uporabljena pa je meja 5 %.

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

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

Naslednja preglednica podaja pogostnost in resnost neželenih učinkov, o katerih so poročali pri  $> 5$  % od 265 bolnikov, ki so jih randomizirali v skupino, ki je prejela pemetreksed kot samostojno zdravilo, z dodatkom folne kisline in vitamina B<sub>12</sub>, ter 276 bolnikov, ki so jih randomizirali v skupino, ki je prejela docetaksel kot samostojno zdravilo. Vsi bolniki so imeli postavljeno diagnozo lokalno napredujočega ali metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma ter so predhodno 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 pogosti | zmanjšano število nevtrofilcev/granulocitov | 10,9                        | 5,3                        | 45,3                        | 40,2                       |
|                                      |              | zmanjšano število levkocitov                | 12,1                        | 4,2                        | 34,1                        | 27,2                       |
|                                      |              | zmanjšana vrednost hemoglobina              | 19,2                        | 4,2                        | 22,1                        | 4,3                        |
|                                      | pogosti      | zmanjšano število trombocitov               | 8,3                         | 1,9                        | 1,1                         | 0,4                        |
| Bolezni prebavil                     | zelo pogosti | diareja                                     | 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                        |
|                                      |              | slabost                                     | 30,9                        | 2,6                        | 16,7                        | 1,8                        |
|                                      |              | anoreksija                                  | 21,9                        | 1,9                        | 23,9                        | 2,5                        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |              |                                |      |       |      |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------|------|-------|------|-------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | pogosti      | zaprtje                        | 5,7  | 0,0   | 4,0  | 0,0   |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                                                                                                                                                                                                                                                                | pogosti      | povečanje vrednosti SGPT (ALT) | 7,9  | 1,9   | 1,4  | 0,0   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |              | povečanje vrednosti SGOT (AST) | 6,8  | 1,1   | 0,7  | 0,0   |
| Bolezni kože in podkožja                                                                                                                                                                                                                                                                             | zelo pogosti | izpuščaj/ luščenje             | 14,0 | 0,0   | 6,2  | 0,0   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | pogosti      | 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 pogosti | utrujenost                     | 34,0 | 5,3   | 35,9 | 5,4   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | pogosti      | povišana telesna temperatura   | 8,3  | 0,0   | 7,6  | 0,0   |
| <p>* Za vsako stopnjo toksičnosti glejte merila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja, različico 2.</p> <p>** V skladu z merili pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (CTC v2.0; NCI 1998) se alopecija lahko poroča samo kot stopnja 1 ali 2.</p> |              |                                |      |       |      |       |

V to preglednico so vključeni vsi dogodki, kjer je poročevalec upošteval možno povezavo s pemetreksedom, uporabljena pa je meja 5 %.

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

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

Klinično pomembne laboratorijske toksičnosti stopenj 3 in 4 so bile podobne pri integriranih rezultatih 2. faze treh študij pemetrekseda kot samostojnega zdravila ( $n = 164$ ) in prej opisane 3. faze študije pemetrekseda kot samostojnega zdravila, z izjemo nevtropenije (12,8 % oziroma 5,3 %) in povečanja vrednosti alanin aminotransferaze (15,2 % oziroma 1,9 %). Te razlike so bile verjetno posledica različnih populacij bolnikov, saj so v študijah 2. faze sodelovali bolniki, ki še niso prejeli kemoterapije, in tudi bolnice s karcinomom dojke, ki so predhodno prejemale kemoterapijo, s predhodno obstoječimi metastazami v jetrih in/ali nenormalnimi izhodišnimi vrednostmi testov jetrnega delovanja.

Naslednja preglednica podaja pogostnost in resnost neželenih učinkov, ki so jih ocenili kot možno povezane s študijskim zdravilom in o katerih so poročali pri  $> 5$  % od 839 bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom, ki so jih randomizirali v skupino, ki je prejela cisplatin in pemetreksed, in 830 bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom, ki so jih randomizirali v skupino, ki je prejela cisplatin in gemcitabin. Vsi bolniki so prejeli študijsko terapijo kot začetno zdravljenje za lokalno napredovali ali metastatski nedrobnocelični pljučni karcinom in bolniki v obeh skupinah zdravljenja so dodatno prejeli poln odmerek folne kisline in vitamina B<sub>12</sub>.

| Organski sistem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Pogostnost   | Dogodek**                                   | Pemetreksed/cisplatin (N = 839) |                            | Gemcitabin/cisplatin (N = 830) |                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              |                                             | Toksičnost vseh stopenj (%)     | Toksičnost stopnje 3–4 (%) | Toksičnost vseh stopenj (%)    | Toksičnost stopnje 3–4 (%) |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | zelo pogosti | zmanjšana vrednost hemoglobina              | 33,0*                           | 5,6*                       | 45,7*                          | 9,9*                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              | zmanjšano število nevtrofilcev/granulocitov | 29,0*                           | 15,1*                      | 38,4*                          | 26,7*                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              | zmanjšano število levkocitov                | 17,8                            | 4,8*                       | 20,6                           | 7,6*                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              | zmanjšano število trombocitov               | 10,1*                           | 4,1*                       | 26,6*                          | 12,7*                      |
| Bolezni živčevja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | pogosti      | senzorična nevropatija                      | 8,5*                            | 0,0*                       | 12,4*                          | 0,6*                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              | motnje okusa                                | 8,1                             | 0,0***                     | 8,9                            | 0,0***                     |
| Bolezni prebavil                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | zelo pogosti | slabost                                     | 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                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              | diareja brez kolostomije                    | 12,4                            | 1,3                        | 12,8                           | 1,6                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | pogosti      | dispepsija/zgaga                            | 5,2                             | 0,1                        | 5,9                            | 0,0                        |
| Bolezni kože in podkožja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | zelo pogosti | alopecija                                   | 11,9*                           | 0,0***                     | 21,4*                          | 0,5***                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | pogosti      | izpuščaj/luščenje                           | 6,6                             | 0,1                        | 8,0                            | 0,5                        |
| Bolezni sečil                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | zelo pogosti | povečana vrednost kreatinina                | 10,1*                           | 0,8                        | 6,9*                           | 0,5                        |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | zelo pogosti | utrujenost                                  | 42,7                            | 6,7                        | 44,9                           | 4,9                        |
| <p>* p-vrednosti &lt; 0,05 za pemetreksed/cisplatin v primerjavi z gemcitabinom/cisplatinom, z uporabo Fisherjevega natančnega testa.</p> <p>** Za vsako stopnjo toksičnosti glejte merila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (v2.0; NCI 1998).</p> <p>*** V skladu z merili pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (CTC v2.0; NCI 1998) se motnje okusa in alopecija lahko poročata samo kot stopnja 1 ali 2.</p> |              |                                             |                                 |                            |                                |                            |

V to preglednico so vključeni vsi dogodki, kjer je poročevalec upošteval možno povezavo s pemetreksedom in cisplatinom, uporabljena pa je meja 5 %.

Klinično pomembne toksičnosti, o katerih so poročali pri  $\geq 1\%$  in  $\leq 5\%$  bolnikov, ki so jih randomizirali v skupino, ki je prejela cisplatin in pemetreksed, vključujejo povečanje vrednosti AST, povečanje vrednosti ALT, okužbo, febrilno nevtropenijo, odpoved ledvic, pireksijo, dehidracijo, konjunktivitis in zmanjšanje očistka kreatinina.

Klinično pomembne toksičnosti, o katerih so poročali pri < 1 % bolnikov, ki so jih randomizirali v skupino, ki je prejela cisplatin in pemetreksed, vključujejo povečanje vrednosti 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.

Naslednja preglednica podaja pogostnost in resnost neželenih učinkov, ki so jih ocenili kot možno povezane s študijskim zdravilom in o katerih so poročali pri > 5 % od 800 bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom, ki so jih randomizirali v skupino, ki je prejela pemetreksed kot samostojno zdravilo, in 402 bolnikov, ki so jih randomizirali v skupino, ki je prejela placebo, v študiji vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom kot samostojnim zdravilom (JMEN; N = 663) ter v študiji nadaljevalnega vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom (PARAMOUNT; N = 539). Vsi bolniki so imeli postavljeno diagnozo nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma stopnje IIIB ali IV in so predhodno prejeli kemoterapijo na osnovi platine. Bolniki v obeh skupinah zdravljenja so dodatno prejeli poln odmerek folne kisline in vitamina B<sub>12</sub>.

| Organski sistem                                 | Pogostnost*  | Dogodek**                      | Pemetreksed***<br>(N = 800) |                            | Placebo***<br>(N = 402)     |                            |
|-------------------------------------------------|--------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                                                 |              |                                | Toksičnost vseh stopenj (%) | Toksičnost stopnje 3–4 (%) | Toksičnost vseh stopenj (%) | Toksičnost stopnje 3–4 (%) |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema            | zelo pogosti | zmanjšana vrednost hemoglobina | 18,0                        | 4,5                        | 5,2                         | 0,5                        |
|                                                 | pogosti      | zmanjšano število levkocitov   | 5,8                         | 1,9                        | 0,7                         | 0,2                        |
|                                                 |              | zmanjšano število nevtrofilcev | 8,4                         | 4,4                        | 0,2                         | 0,0                        |
| Bolezni živčevja                                | pogosti      | senzorična nevropatija         | 7,4                         | 0,6                        | 5,0                         | 0,2                        |
| Bolezni prebavil                                | zelo pogosti | slabost                        | 17,3                        | 0,8                        | 4,0                         | 0,2                        |
|                                                 |              | anoreksija                     | 12,8                        | 1,1                        | 3,2                         | 0,0                        |
|                                                 | pogosti      | bruhanje                       | 8,4                         | 0,3                        | 1,5                         | 0,0                        |
|                                                 |              | mukozitis/stomatitis           | 6,8                         | 0,8                        | 1,7                         | 0,0                        |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov           | pogosti      | povečanje vrednosti SGPT (ALT) | 6,5                         | 0,1                        | 2,2                         | 0,0                        |
|                                                 |              | povečanje vrednosti SGOT (AST) | 5,9                         | 0,0                        | 1,7                         | 0,0                        |
| Bolezni kože in podkožja                        | pogosti      | izpuščaj/luščenje              | 8,1                         | 0,1                        | 3,7                         | 0,0                        |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | zelo pogosti | utrujenost                     | 24,1                        | 5,3                        | 10,9                        | 0,7                        |
|                                                 | pogosti      | bolečina                       | 7,6                         | 0,9                        | 4,5                         | 0,0                        |
|                                                 |              | edem                           | 5,6                         | 0,0                        | 1,5                         | 0,0                        |
| Bolezni sečil                                   | pogosti      | 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 rakava obolenja; SGOT = serumska glutamat:oksaloacetat aminotransferaza; SGPT = serumska glutamat:piruvat aminotransferaza.

\* Definicija pogostnosti: zelo pogosti > 10 %; pogosti > 5 % in < 10 %. V to preglednico so vključeni vsi dogodki, kjer je poročevalec upošteval možno povezavo s pemetreksedom, uporabljena pa je meja 5 %.

\*\* Za vsako stopnjo toksičnosti glejte običajne terminološke kriterije za neželene učinke (CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (različico 3.0; NCI 2003). Prikazana pogostnost navedb je skladna s CTCAE, različico 3.0.

\*\*\* Skupna preglednica neželenih učinkov združuje rezultate študij vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom (JMEN; N = 663) in nadaljevalnega vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom (PARAMOUNT; N = 539).

\*\*\*\* Skupni izraz vključuje povečane vrednosti kreatinina v serumu/krv, znižano stopnjo glomerulne filtracije, ledvično odpoved in ledvice/sečila – drugo.

Klinično pomembne toksičnosti po merilih CTC, o katerih so poročali pri  $\geq 1$  % in  $\leq 5$  % bolnikov, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela pemetreksed, vključujejo: febrilno nevtropenijo, okužbo, zmanjšano število trombocitov, diarejo, zaprtje, alopecijo, srbenje, vročino (v odsotnosti nevtropenije), bolezen površine očesa (vključno s konjunktivitisom), povečano solzenje, omotico in motorno nevroopatijo.

Klinično pomembne toksičnosti po merilih CTC, o katerih so poročali pri < 1 % bolnikov, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela pemetreksed, vključujejo: alergijsko reakcijo/hipersenzitivnost, multiformni eritem, supraventrikularno aritmijo in pljučno embolijo.

Varnost je bila ocenjena pri bolnikih, ki so bili randomizirani v skupino, ki je prejela pemetreksed (N = 800). Pojavnost neželenih učinkov so ocenili za bolnike, ki so prejeli  $\leq 6$  ciklov vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom (N = 519), in jo primerjali z bolniki, ki so prejeli > 6 ciklov pemetrekseda (N = 281). Pri dolgotrajnejši izpostavljenosti so opazili povečanje neželenih učinkov (vseh stopenj). Znatno povečanje pojavnosti nevtropenije stopnje 3 ali 4, ki je lahko povezano s preučevanim zdravilom, so opazili pri dolgotrajnejši izpostavljenosti pemetreksedu ( $\leq 6$  ciklov: 3,3 %, > 6 ciklov: 6,4 %;  $p = 0,046$ ). Pri drugih posameznih neželenih učinkih stopnje 3, 4 ali 5 pa ni bilo zaznani statistično značilnih razlik pri dolgotrajnejši izpostavljenosti.

Občasno so v kliničnih študijah pemetrekseda, običajno ob sočasnem dajanju z drugo citotoksično učinkovino, poročali o resnih srčno-žilnih in možganskožilnih dogodkih, vključno z miokardnim infarktom, angino pectoris, cerebrovaskularnim insultom in prehodno ishemično atako. Večina bolnikov, pri katerih so take dogodke opazili, je imela v preteklosti srčno-žilne dejavnike tveganja.

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

V kliničnih preskušanjih s pemetreksedom so redko 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 je bila včasih smrtna.

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.

Po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih, ki so jih zdravili s pemetreksedom, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Poročali so o občasnih primerih akutne odpovedi ledvic s pemetreksedom samim ali v povezavi z drugimi kemoterapevtiki (glejte poglavje 4.4).

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

Poročali so o redkih primerih radiacijskega izpuščaja pri bolnikih, ki so se v preteklosti zdravili z radioterapijo (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.

#### 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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika  
Center za zastrupitve  
Zaloška cesta 2  
SI-1000 Ljubljana  
Faks: + 386 (0)1 434 76 46  
e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

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

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: analogi folne kisline, oznaka ATC: L01BA04

Zdravilo Pemetreksed PharmaSwiss (pemetreksed) je večtarčno protirakavo antifolatno zdravilo, ki deluje tako, da poruši ključne presnovne procese, odvisne od folata, ki so nujni za podvajanje celic.

Študije *in vitro* so pokazale, da se pemetreksed vede kot večtarčni antifolat, tako da zavira timidilat sintazo (TS), dihidrofolat reduktazo (DHFR) in glicinamid ribonukleotid formiltransferazo (GARFT),

ki so ključni od folata odvisni encimi za biosintezo timidinskih in purinskih nukleotidov *de novo*. 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 folilpoliglutamat sintazo 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 podaljšan znotrajcelični razpolovni čas, kar povzroči podaljšano delovanje zdravila v malignih celicah.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij s pemetreksedom za vse skupine pediatrične populacije za odobrene indikacije (glejte poglavje 4.2).

### **Klinična učinkovitost**

#### **Mezoteliom:**

EMPHACIS, multicentrična, randomizirana, enojno slepa študija 3. faze pemetrekseda skupaj s cisplatinom v primerjavi s cisplatinom pri bolnikih z malignim plevralnim mezoteliomom, ki predhodno 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 času trajanja študije so bolnikom za zmanjšanje toksičnosti v terapijo uvedli majhne odmerke dodatka folne kisline in vitamina B<sub>12</sub>. Primarno analizo te študije so opravili na populaciji vseh bolnikov, ki so bili naključno dodeljeni v skupino zdravljenja, ki je prejela zdravilo v preskušanju (randomizirani in zdravljeni). Analizo podskupin so opravili pri bolnikih, ki so prejeli dodatek folne kisline in vitamina B<sub>12</sub> celoten čas trajanja zdravljenja v študiji (bolniki, ki so prejeli dodatke). Izsledki teh analiz učinkovitosti so povzeti v preglednici v nadaljevanju.

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

|                                               | <b>Randomizirani in zdravljeni bolniki</b>      |                                | <b>Bolniki, ki so prejeli dodatke</b>           |                                |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Parameter učinkovitosti</b>                | <b>Pemetreksed/<br/>cisplatin<br/>(N = 226)</b> | <b>Cisplatin<br/>(N = 222)</b> | <b>Pemetreksed/<br/>cisplatin<br/>(N = 168)</b> | <b>Cisplatin<br/>(N = 163)</b> |
| Mediana skupnega preživetja (mesece)          | 12,1                                            | 9,3                            | 13,3                                            | 10,0                           |
| (95% IZ)                                      | (10,0–14,4)                                     | (7,8–10,7)                     | (11,4–14,9)                                     | (8,4–11,9)                     |
| Log-rank p-vrednost*                          | 0,020                                           |                                | 0,051                                           |                                |
| Mediana časa do napredovanja tumorja (mesece) | 5,7                                             | 3,9                            | 6,1                                             | 3,9                            |
| (95% IZ)                                      | (4,9–6,5)                                       | (2,8–4,4)                      | (5,3–7,0)                                       | (2,8–4,5)                      |
| Log rank p-vrednost*                          | 0,001                                           |                                | 0,008                                           |                                |
| Čas do neuspeha zdravljenja (mesece)          | 4,5                                             | 2,7                            | 4,7                                             | 2,7                            |
| (95% IZ)                                      | (3,9–4,9)                                       | (2,1–2,9)                      | (4,3–5,6)                                       | (2,2–3,1)                      |
| Log rank p-vrednost*                          | 0,001                                           |                                | 0,001                                           |                                |
| Skupna stopnja odziva**                       | 41,3 %                                          | 16,7 %                         | 45,5 %                                          | 19,6 %                         |
| (95% IZ)                                      | (34,8–48,1)                                     | (12,0–22,2)                    | (37,8–53,4)                                     | (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, ki je prejela pemetreksed in cisplatin, randomizirani in zdravljeni (N = 225), ter bolniki, ki so prejeli dodatke (N = 167).

Z uporabo lestvice simptomov pljučnega raka (*Lung Cancer Symptom Scale*) se je pokazalo statistično značilno izboljšanje klinično pomembnih simptomov (bolečina in dispneja), povezanih z malignim plevralnim mezoteliomom v skupini, ki je prejela pemetreksed in cisplatin (212 bolnikov), v primerjavi s skupino, ki je prejela samo cisplatin (218 bolnikov). Opažali so tudi statistično značilne razlike v testih delovanja pljuč. Razlikovanje med skupinama je bilo doseženo z izboljšanjem delovanja pljuč v skupini, ki je prejela pemetreksed in cisplatin, in poslabšanjem delovanja pljuč s časom v kontrolni skupini.

O bolnikih z malignim plevralnim mezoteliomom, zdravljenih samo s pemetreksedom, so na voljo le omejeni podatki. Pemetreksed so kot samostojno zdravilo preučevali v odmerku 500 mg/m<sup>2</sup> pri 64 bolnikih z malignim plevralnim mezoteliomom, ki predhodno še niso prejeli kemoterapije. Skupna stopnja odziva je bila 14,1 %.

#### Nedrobnocelični pljučni karcinom, zdravljenje drugega izbora:

Multicentrična, randomizirana, odprta študija 3. faze pemetrekseda v primerjavi z docetakselom pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom po predhodni kemoterapiji je pokazala mediano časa preživetja 8,3 meseca pri bolnikih, zdravljenih s pemetreksedom (populacija z namenom zdraviti (populacija NZ), N = 283), in 7,9 meseca pri bolnikih, zdravljenih z docetakselom (populacija NZ, N = 288). Predhodna kemoterapija ni vključevala pemetrekseda. Analiza vpliva histologije nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma glede učinka zdravljenja na skupno preživetje daje prednost pemetreksedu pred docetakselom pri tistih, ki nimajo pretežno luskaste histologije (N = 399, 9,3 meseca proti 8,0 meseca, prilagojeno razmerje tveganja (RT) = 0,78; 95% IZ = 0,61–1,00, p = 0,047), in daje prednost docetakselu za luskasto celično histologijo karcinoma (N = 172, 6,2 meseca proti 7,4 meseca, prilagojeno RT = 1,56; 95% IZ = 1,08–2,26, p = 0,018). Za varnostni profil zdravila pemetrekseda niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik znotraj histoloških podskupin.

Omejeni klinični podatki iz ločeno randomiziranih, kontroliranih preskušanj 3. faze nakazujejo, da so podatki o učinkovitosti (skupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni) 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 nedrobnoceličnem pljučnem karcinomu – populacija NZ**

|                                                      | <b>Pemetreksed</b> | <b>Docetaksel</b> |
|------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|
| <b>Čas preživetja (meseci)</b>                       | (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              |                   |
| <b>Preživetje brez napredovanja bolezni (meseci)</b> | (N = 283)          | (N = 288)         |
| • mediana                                            | 2,9                | 2,9               |
| • RT (95% IZ)                                        | 0,97 (0,82–1,16)   |                   |

|                                                                                                              |                   |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|
| <b>Čas do neuspeha zdravljenja (mesece)</b>                                                                  | (N = 283)         | (N = 288)      |
| • mediana                                                                                                    | 2,3               | 2,1            |
| • RT (95% IZ)                                                                                                | 0,84 (0,71–0,997) |                |
| <b>Odziv (N: ustrezen za odziv)</b>                                                                          | (N = 264)         | (N = 274)      |
| • stopnja odziva (%) (95% IZ)                                                                                | 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 = z namenom zdraviti; N = velikost populacije. |                   |                |

#### Nedrobnocelični pljučni karcinom, zdravljenje prvega izbora:

Multicentrična, randomizirana, odprta študija 3. faze pemetrekseda skupaj s cisplatinom v primerjavi z gemcitabinom skupaj s cisplatinom pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim (stopnje IIIb ali IV) nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom, ki predhodno še niso prejeli kemoterapije, je pokazala, da je pemetreksed skupaj s cisplatinom (populacija NZ, N = 862) dosegel prvotno končno točko in pokazal podobno klinično učinkovitost kot gemcitabin skupaj s cisplatinom (populacija NZ, N = 863) v skupnem preživetju (prilagojeno RT = 0,94; 95% IZ = 0,84–1,05). Vsi vključeni bolniki v tej študiji so imeli stanje zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1.

Prvotna analiza učinkovitosti je bila osnovana na populaciji NZ. Analize občutljivosti glavnih končnih točk učinkovitosti so ocenili tudi na s protokolom kvalificirani populaciji (populaciji PK). Analiza učinkovitosti z uporabo populacije PK je skladna z analizo populacije NZ in podpira prednost pemetrekseda skupaj s cisplatinom pred gemcitabinom skupaj s cisplatinom.

Preživetje brez napredovanja bolezni in celokupno razmerje odziva sta bila podobna med skupinama zdravljenja: mediana preživetja brez napredovanja bolezni je bila 4,8 meseca za pemetreksed skupaj s cisplatinom proti 5,1 meseca za gemcitabin skupaj s cisplatinom (prilagojeno RT = 1,04; 95% IZ = 0,94–1,15) in celokupna stopnja odziva je bila 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. Podatki o preživetju brez napredovanja bolezni so bili delno potrjeni z neodvisnim pregledom (400 od 1725 bolnikov je bilo naključno izbranih za pregled).

Analiza vpliva histologije nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma na skupno preživetje je pokazala klinično pomembne razlike v preživetju glede na histologijo, glejte preglednico v nadaljevanju.

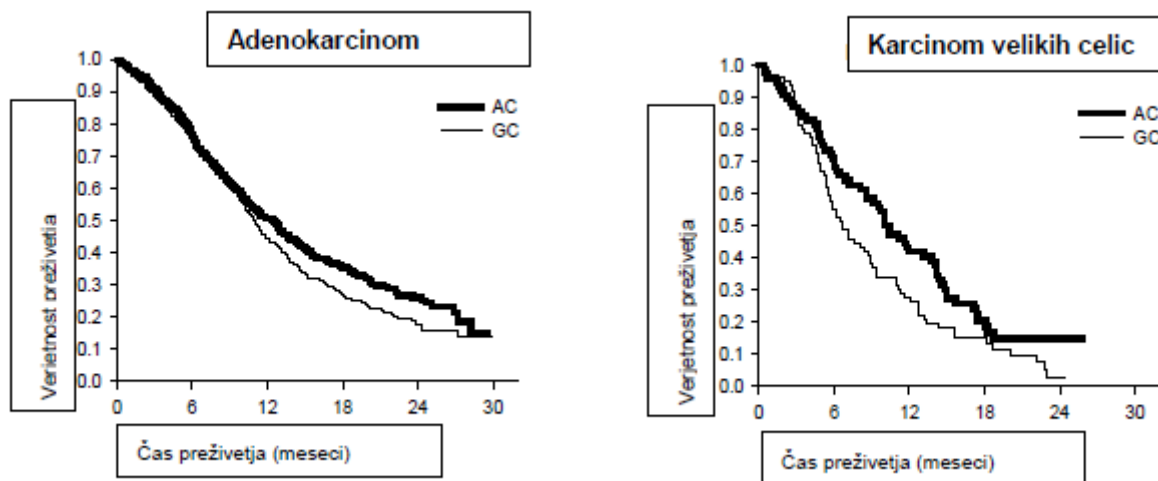
#### **Učinkovitost pemetrekseda skupaj s cisplatinom v primerjavi z gemcitabinom skupaj s cisplatinom pri zdravljenju prvega izbora nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma – populacija NZ in histološke podskupine**

| Populacija NZ<br>in histološke<br>podskupine | Mediana skupnega preživetja v mesecih (95% IZ) |         |                        |         | Prilagojeno<br>razmerje<br>tveganja (RT)<br>(95% IZ) | Prednostna<br>p-vrednost |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                              | Pemetreksed + cisplatin                        |         | Gemcitabin + cisplatin |         |                                                      |                          |
| Populacija NZ<br>(N = 1725)                  | 10,3<br>(9,8–11,2)                             | N = 862 | 10,3<br>(9,6–10,9)     | N = 863 | 0,94 <sup>a</sup><br>(0,84–1,05)                     | 0,259                    |
| Adenokarcinom<br>(N = 847)                   | 12,6<br>(10,7–13,6)                            | N = 436 | 10,9<br>(10,2–1,9)     | N = 411 | 0,84<br>(0,71–0,99)                                  | 0,033                    |
| Velike celice<br>(N = 153)                   | 10,4<br>(8,6–14,1)                             | N = 76  | 6,7<br>(5,5–9,0)       | N = 77  | 0,67<br>(0,48–0,96)                                  | 0,027                    |
| Drugo<br>(N = 252)                           | 8,6<br>(6,8–10,2)                              | N = 106 | 9,2<br>(8,1–10,6)      | N = 146 | 1,08<br>(0,81–1,45)                                  | 0,586                    |
| Luskaste celice<br>(N = 473)                 | 9,4<br>(8,4–10,2)                              | N = 244 | 10,8<br>(9,5–12,1)     | N = 229 | 1,23<br>(1,00–1,51)                                  | 0,050                    |

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

<sup>a</sup> Statistično pomembno za prednost, s celotnim intervalom zaupanja za RT znatno pod 1,17645 meje prednosti ( $p < 0,001$ ).

### Kaplan-Meierjeva grafa skupnega preživetja glede na histologijo



Za varnostni profil pemetrekseda 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 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 %,  $p = 0,021$ ).

### Nedrobnocelični pljučni karcinom, vzdrževalno zdravljenje:

#### JMEN

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji 3. faze (JMEN) so primerjali učinkovitost in varnost vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom skupaj z najboljšo podporno oskrbo (N = 441) s placebom skupaj z najboljšo podporno oskrbo (N = 222) pri bolnikih z lokalno napredovalim (stopnje IIIb) ali metastatskim (stopnje IV) nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom, ki po 4 ciklih dvojnega zdravljenja prvega izbora s cisplatinom ali karboplatinom v kombinaciji z gemcitabinom, paklitakselom ali docetakselom ni napredoval. Dvojnega zdravljenja z zdravili prvega izbora s pemetreksedom niso vključili. Vsi bolniki, vključeni v to študijo, so imeli stanje zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Bolniki so prejeli vzdrževalno zdravljenje do napredovanja bolezni. Učinkovitost in varnost so merili od časa randomizacije po zaključku zdravljenja prvega izbora (indukcijskega zdravljenja). Bolniki so prejeli povprečno 5 ciklov vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in 3,5 cikla placeba. Skupno 213 bolnikov (48,3 %) je zaključilo  $\geq 6$  ciklov in skupno 103 bolniki (23,4 %) so zaključili  $\geq 10$  ciklov zdravljenja s pemetreksedom.

Študija je dosegla svojo primarno končno točko in pokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni v skupini, ki je prejela pemetreksed, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (N = 581, neodvisno pregledana populacija; mediani 4,0 meseca in 2,0 meseca, RT = 0,60, 95% IZ = 0,49–0,73,  $p < 0,00001$ ). Neodvisni pregled posnetkov bolnikov je potrdil ugotovitve ocen raziskovalcev glede preživetja brez napredovanja bolezni. Mediana skupnega preživetja za celotno populacijo (N = 663) je bila 13,4 meseca za skupino, ki je prejela

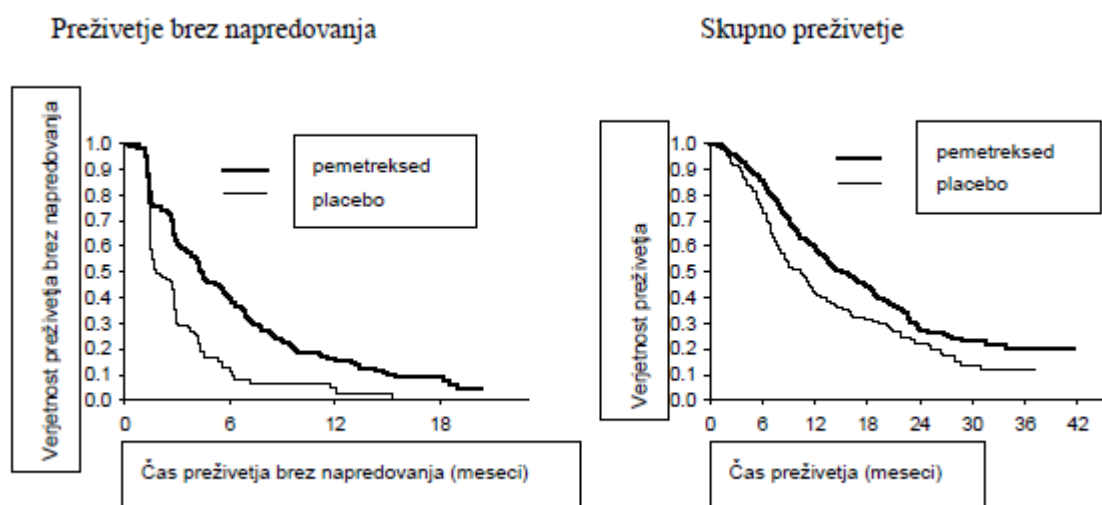
pemetreksed, in 10,6 meseca za skupino, ki je prejela placebo, RT = 0,79 (95% IZ = 0,65–0,95, p = 0,01192).

V skladu z ostalimi študijami pemetrekseda, so v študiji JMEN tudi opazili razliko v učinkovitosti glede na histologijo nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma. Za bolnike z nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom, ki nima pretežno ploščatocelične histologije (N = 430, neodvisno pregledana populacija), je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni 4,4 meseca za skupino, ki je prejela pemetreksed, in 1,8 meseca za skupino, ki je prejela placebo, RT = 0,47 (95% IZ = 0,37–0,60, p = 0,00001). Mediana skupnega preživetja za bolnike z nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom, ki nima pretežno ploščatocelične histologije (N = 481), je bila 15,5 meseca za skupino, ki je prejela pemetreksed, in 10,3 meseca za skupino, ki je prejela placebo, RT = 0,70 (95% IZ = 0,56–0,88, p = 0,002). Vključno z indukcijsko fazo je bila mediana skupnega preživetja za bolnike z nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom, ki nima pretežno ploščatocelične histologije, 18,6 meseca za skupino, ki je prejela pemetreksed, in 13,6 meseca za skupino, ki je prejela placebo, RT = 0,71 (95% IZ = 0,56–0,88, p = 0,002).

Rezultati preživetja brez napredovanja bolezni in skupnega preživetja pri bolnikih z luskasto celično histologijo ne kažejo prednosti pemetrekseda pred placebom.

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

**JMEN: Kaplan-Meierjeva grafa preživetja brez napredovanja bolezni in skupnega preživetja za pemetreksed v primerjavi s placebom pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom, ki nima pretežno ploščatocelične histologije**



## PARAMOUNT

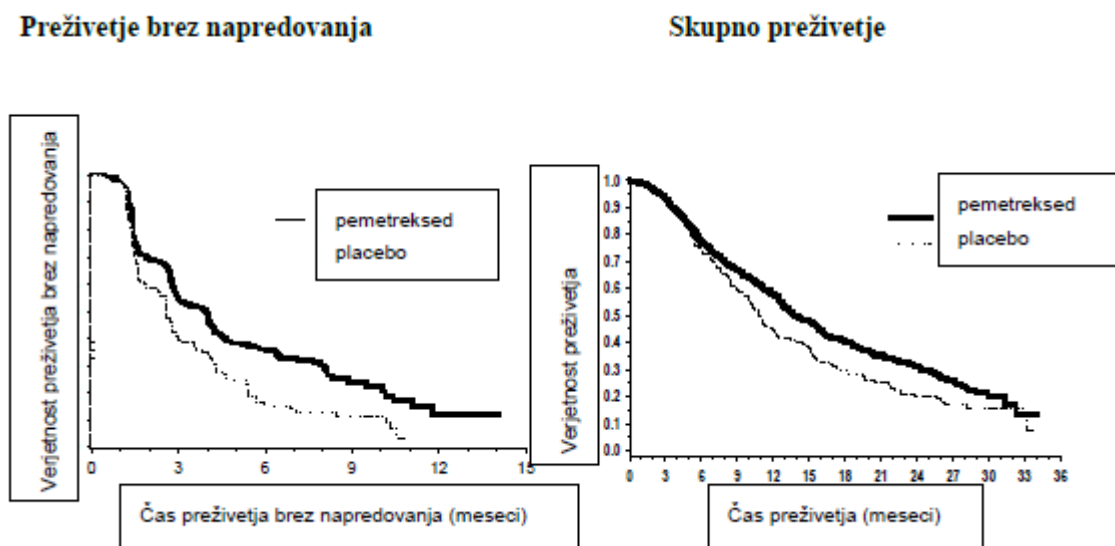
V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji 3. faze (PARAMOUNT) so primerjali učinkovitost in varnost nadaljevalnega vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom skupaj z najboljšo podporno oskrbo (N = 359) s placebom skupaj z najboljšo podporno oskrbo (N = 180) pri bolnikih z lokalno napredovalim (stopnje IIb) ali metastatskim (stopnje IV) nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom, ki nima prevladujoče ploščatocelične histologije in ki po 4 ciklih dvojnega zdravljenja prvega izbora s pemetreksedom v kombinaciji s cisplatinom ni napredoval. Izmed 939 bolnikov, ki so prejeli indukcijsko zdravljenje s pemetreksedom in cisplatinom, je bilo 539 bolnikov randomiziranih v vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom ali s placebom. Izmed randomiziranih bolnikov jih je 44,9 % doseglo popoln/delen odziv in 51,9 % jih je doseglo odziv stabilne bolezni na indukcijsko zdravljenje s pemetreksedom in cisplatinom. Bolniki, ki so bili randomizirani v vzdrževalno zdravljenje, so morali imeti stanje zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Mediana časa od začetka indukcijskega zdravljenja s pemetreksedom in cisplatinom do

začetka vzdrževalnega zdravljenja je bila 2,96 meseca tako v skupini, ki je prejela pemetreksed, kot v skupini, ki je prejela placebo. Randomizirani bolniki so prejeli vzdrževalno zdravljenje do napredovanja bolezni. Učinkovitost in varnost so merili od časa randomizacije po zaključku zdravljenja prvega izbora (indukcijskega zdravljenja). Bolniki so prejeli povprečno 4 cikle vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in 4 cikle placeba. Skupno je 169 bolnikov (47,1 %) zaključilo  $\geq 6$  ciklov vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom, kar predstavlja vsaj 10 polnih ciklov pemetrekseda.

Študija je dosegla svojo primarno končno točko in pokazala 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; mediani 3,9 meseca in 2,6 meseca, RT = 0,64, 95% IZ = 0,51–0,81, p = 0,0002). Neodvisni pregled posnetkov bolnikov je potrdil ugotovitve ocen raziskovalcev glede preživetja brez napredovanja bolezni. Za randomizirane bolnike, merjeno od začetka indukcijskega zdravljenja prvega izbora s pemetreksedom in cisplatinom, je bila mediana preživetja 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 (RT = 0,59, 95% IZ = 0,47–0,74).

Po indukcijskem zdravljenju s pemetreksedom in cisplatinom (4 cikli) je bilo zdravljenje s pemetreksedom statistično boljše od placeba glede skupnega preživetja (mediani 13,9 meseca in 11,0 meseca, RT = 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, ki je prejela pemetreksed, in 21,7 % v skupini, ki je prejela placebo. Relativni učinek zdravljenja s pemetreksedom je bil notranje konsistenten med podskupinami (vključno s stopnjo bolezni, odzivom na indukcijsko zdravljenje, stanjem zmogljivosti po lestvici ECOG, kajenjem, spolom, histologijo in starostjo) in podoben tistemu, ki so ga opazili pri neprilagojenih analizah skupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni. Stopnja preživetja pri 1 letu pri bolnikih, ki so prejeli pemetreksed, je bila 58 % in pri 2 letih 32 % v primerjavi s 45 % in 21 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Od začetka indukcijskega zdravljenja prvega izbora s pemetreksedom in cisplatinom je bila mediana skupnega preživetja bolnikov 16,9 meseca v skupini, ki je prejela pemetreksed, in 14,0 meseca v skupini, ki je prejela placebo (RT = 0,78, 95% IZ = 0,64–0,96). Odstotek bolnikov, ki so prejeli zdravljenje po študiji, je bil 64,3 % v skupini, ki je prejela pemetreksed, in 71,7 % v skupini, ki je prejela placebo.

**PARAMOUNT: Kaplan-Meierjeva grafa preživetja brez napredovanja bolezni in skupnega preživetja za nadaljevalno vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom v primerjavi s placebom pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom, 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 kot samostojnega zdravila, infundiranega v 10 minutah, so vrednotili pri 426 bolnikih z rakom z različnimi trdnimi tumorji v odmerkih od 0,2 do 838 mg/m<sup>2</sup>. Pemetreksed ima volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 9 l/m<sup>2</sup>. 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, pri čemer od 70 do 90 % danega odmerka najdemo nespremenjenega v urinu v prvih 24 urah po dajanju. Študije *in vitro* so pokazale, da se pemetreksed aktivno izloča s prenašalcem organskih anionov OAT3.

Celotni sistemski očistek pemetrekseda je 91,8 ml/min, razpolovni čas izločanja iz plazme pa je 3,5 ure 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 več ciklih zdravljenja enaka.

Sočasno dani cisplatin ne vpliva na farmakokinetične lastnosti pemetrekseda. Peroralno jemanje folne kisline in intramuskularno dopolnjevanje z vitaminom B<sub>12</sub> ne vplivata na farmakokinetiko pemetrekseda.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dajanje pemetrekseda brejim mišim je povzročilo zmanjšano preživetje plodov, zmanjšano maso plodov, nepopolno zakostenitev določenih struktur okostja in volčje žrelo.

Dajanje pemetrekseda mišjim samcem je povzročilo toksične učinke na sposobnost razmnoževanja z nižjimi stopnjami plodnosti ter atrofijo testisov. V 9-mesečni študiji, kjer so psom pasme beagle dajali intravenske injekcije v bolusu, so opazili spremembe na testisih (degeneracijo/nekrozo seminiferne epitelija). To kaže, da pemetreksed lahko poslabša plodnost pri moških. Plodnosti pri ženskah niso raziskovali.

Pemetreksed ni bil mutagen niti v testu kromosomskih aberacij *in vitro* na jajčnih celicah kitajskega hrčka niti v Amesovem testu. Za pemetreksed so v testu mikrojedra *in vivo* pri miših pokazali, da je klastogen.

Študij za oceno kancerogenega potenciala pemetrekseda niso izvedli.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol  
klorovodikova kislina  
natrijev hidroksid

### 6.2 Inkompatibilnosti

Pemetreksed je fizikalno nekompatibilen z vehikli, ki vsebujejo kalcij, vključno z raztopino Ringerjevega laktata ter Ringerjevo raztopino. Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti se to zdravilo ne sme mešati z drugimi zdravili.

### 6.3 Rok uporabnosti

#### Neodprta viala

3 leta

#### Rekonstituirane in razredčene raztopine

Dokazano je bilo, da je pripravljena raztopina pemetrekseda s koncentracijo 25 mg/ml v 9 mg/ml (0,9%) raztopini natrijevega klorida za injiciranje kemijsko in fizikalno stabilna 24 ur, če se jo hrani v hladilniku (2 °C–8 °C) ali pri temperaturi do 30 °C.

Po redčenju: Dokazano je bilo, da je razredčena raztopina pemetrekseda s koncentracijama 4,5 mg/ml in 10 mg/ml, pripravljena z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, kemijsko in fizikalno stabilna 24 ur, če se jo hrani v hladilniku (2 °C–8 °C) ali pri temperaturi do 30 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti nemudoma. Če se zdravila, pripravljenega 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–8 °C.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10-ml ali 50-ml viala iz brezbarvnega stekla tipa I z zamaškom za liofilizacijo iz bromobutilne gume in aluminijasto zaporko z oranžnim propilenskim snemljivim pokrovčkom. Vsebuje 100 mg ali 500 mg pemetrekseda.

Pakiranje vsebuje 1 vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

1. Pri rekonstituciji in nadaljnjem redčenju pemetrekseda za intravensko infundiranje uporabljajte aseptično metodo.
2. Izračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila Pemetreksed PharmaSwiss. Da se omogoči dajanje označene količine, vsaka viala vsebuje presežek pemetrekseda.
3. 100-mg viale pripravite s 4,2 ml 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa, da dobite raztopino, ki v 1 ml vsebuje 25 mg pemetrekseda. Vsako vialo narahlo vrtite, dokler prašek ni popolnoma raztopljen. Nastala raztopina je bistra, brezbarvna do rumena ali zelenorumen, pri čemer barve v tem razponu ne vplivajo na kakovost zdravila. Vrednost pH pripravljene raztopine je med 6,6 in 7,8. **Raztopino je treba še nadalje redčiti.** 500-mg viale pripravite z 20 ml 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa, da dobite raztopino, ki v 1 ml vsebuje 25 mg pemetrekseda. Vsako vialo narahlo vrtite, dokler prašek ni popolnoma raztopljen. Nastala raztopina je bistra, brezbarvna do rumena ali zelenorumen, pri čemer barve v tem razponu ne vplivajo na kakovost zdravila. Vrednost pH pripravljene raztopine je med 6,6 in 7,8. **Raztopino je treba še nadalje redčiti.**

4. Ustrezen volumen rekonstituirane raztopine pemetrekseda je treba še nadalje redčiti do 100 ml z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa. Daje se v obliki 10-minutne intravenske infuzije.
5. Raztopine pemetrekseda za infundiranje, pripravljene po teh navodilih, so kompatibilne s seti za dajanje in infuzijskimi vrečkami iz polivinilklorida, prevlečenimi s poliolefinom.
6. Parenteralna zdravila je treba pred dajanjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev ali da nimajo spremenjene barve. Če opazite trdne delce, zdravila ne uporabite.
7. Raztopine pemetrekseda so namenjene samo za enkratno uporabo. Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite 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 pri 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, jo temeljito sperite z vodo. Pemetreksed ni vezikant. Za ekstrapazacijo pemetrekseda ni specifičnega antidota. Poročali so o nekaj primerih ekstrapazacije pemetrekseda, ki jih raziskovalec ni ocenil kot resne. Ob ekstrapazaciji ukrepajte skladno z lokalno ustaljeno prakso kot pri drugih učinkovinah, ki niso vezikanti.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.  
Jankovcova 1569/2c  
170 00 Praga 7  
Češka

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

H/16/02200/001-002

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

Datum prve odobritve: 05.09.2016

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

16.03.2016