

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pemetreksed Sandoz 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 25 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetreksedata hemipentahidrata).

Ena viala s 4 ml vsebuje 100 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetreksedata hemipentahidrata).

Ena viala z 20 ml vsebuje 500 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetreksedata hemipentahidrata).

Ena viala s 40 ml vsebuje 1000 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetreksedata hemipentahidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 2,78 mg (0,12 mmol) natrija.

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg propilenglikola.

Ena viala s 4 ml vsebuje 11,12 mg (0,5 mmol) natrija, kar je enako 0,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Ena viala s 4 ml vsebuje 200 mg propilenglikola.

Ena viala z 20 ml vsebuje 55,6 mg (2,4 mmola) natrija, kar je enako 3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Ena viala z 20 ml vsebuje 1000 mg propilenglikola.

Ena viala s 40 ml vsebuje 111,2 mg (4,8 mmola) natrija, kar je enako 6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Ena viala s 40 ml vsebuje 2000 mg propilenglikola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra brezbarvna do rumena ali rumeno-zelena raztopina.

Raztopina je praktično brez vidnih delcev.

pH koncentrata je 8,0 – 9,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Maligni plevralni mezoteliom

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

Nedrobnocelični karcinom pljuč

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

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

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

To zdravilo je indicirano samo za uporabo pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Pemetreksed Sandoz se sme uporabljati samo pod nadzorom zdravnika, usposobljenega za zdravljenje raka s kemoterapijo.

Odmerjanje

Zdravilo Pemetreksed Sandoz sme dajati zdravnik, usposobljen za uporabo kemoterapije za zdravljenje raka.

Zdravilo Pemetreksed Sandoz v kombinaciji s cisplatinom

Priporočeni odmerek pemetrekseda je 500 mg/m² telesne površine (TP), kot intravenska infuzija v 10 minutah prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Priporočeni odmerek cisplatina je 75 mg/m² TP, infundiran v dveh urah približno 30 minut po zaključku infuzije pemetrekseda prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Bolniki morajo prejeti ustrezno antiemetično zdravljenje, pred in/ali po prejemanju cisplatina jih moramo tudi ustrezno hidrirati (glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila cisplatina za posebne nasvete o odmerjanju).

Zdravilo Pemetreksed Sandoz kot samostojno zdravilo

Pri bolnikih, pri katerih zdravimo nedrobnocelični pljučni karcinom po predhodni kemoterapiji, je priporočeni odmerek pemetrekseda 500 mg/m² TP, dan kot intravenska infuzija v 10 minutah prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa.

Režim premedikacije

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

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

Spremljanje bolnikov

Bolnikom, ki prejemajo pemetreksed, moramo pred vsakim odmerkom odvzeti kri za pregled popolne krvne slike, vključno z diferencialno belo krvno sliko (WCC) in številom trombocitov. Pred

vsakim dajanjem kemoterapije opravimo tudi biokemijski pregled seruma za vrednotenje ledvičnega in jetrnega delovanja. Pred začetkom katerega koli ciklusa kemoterapije morajo bolniki izpolnjevati naslednja merila: absolutno število nevtrofilcev (ANC) mora biti $\geq 1,5 \times 10^9$ celic/l ter število trombocitov $\geq 100 \times 10^9$ celic/l.

Očistek kreatinina mora biti ≥ 45 ml/min.

Celotni bilirubin mora biti $\leq 1,5$ -kratnika zgornje meje normalnih vrednosti. Alkalna fosfataza (AF), aspartat-aminotransferaza (AST ali SGOT) in alanin-aminotransferaza (ALT ali SGPT) morajo biti ≤ 3 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti. Če so jetra tumorsko prizadeta, so sprejemljive vrednosti alkalne fosfataze, AST in ALT ≤ 5 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti.

Prilagajanja odmerkov

Prilagajanja odmerkov na začetku naslednjega ciklusa naj temeljijo na najnižjih hematoloških vrednostih ali na največji nehematološki toksičnosti iz predhodnega ciklusa zdravljenja. Zdravljenje lahko odložimo, da omogočimo zadosten čas za okrevanje. Po okrevanju bolnike ponovno zdravimo z uporabo smernic v Preglednicah 1, 2 in 3, ki veljajo za zdravilo Pemetreksed Sandoz, če jo uporabljamo kot edino učinkovino ali v kombinaciji s cisplatinom.

Preglednica 1. Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila Pemetreksed Sandoz (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatin – Hematološke toksičnosti	
Najnižji ANC $< 0,5 \times 10^9$ /l in najnižje število trombocitov $\geq 50 \times 10^9$ /l	75 % predhodnega odmerka (obeh, pemetrekseda in cisplatin)
Najnižje število trombocitov $< 50 \times 10^9$ /l ne glede na najnižji ANC	75 % predhodnega odmerka (obeh, pemetrekseda in cisplatin)
Najnižje število trombocitov $< 50 \times 10^9$ /l s krvavitvijo ^a , ne glede na najnižji ANC	50 % predhodnega odmerka (obeh, pemetrekseda in cisplatin)

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

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

Preglednica 2. Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila Pemetreksed Sandoz (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatin – nehematološke toksičnosti^{a, b}		
	odmerek pemetrekseda (mg/m²)	odmerek cisplatin (mg/m²)
Katere koli toksičnosti stopnje 3 ali 4, razen vnetja sluznice	75 % predhodnega odmerka	75 % predhodnega odmerka
Kakršna koli diareja, ki potrebuje hospitalizacijo (ne glede na stopnjo) ali diareja stopnje 3 ali 4	75 % predhodnega odmerka	75 % predhodnega odmerka
Vnetje sluznice stopnje 3 ali 4	50 % predhodnega odmerka	100 % predhodnega odmerka

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

^bBrez nevrološke toksičnosti

Priporočene prilagoditve odmerkov zdravila Pemetreksed Sandoz in cisplatin v primeru nevrološke toksičnosti so navedene v Preglednici 3. Če opazite nevrološko toksičnost stopnje 3 ali 4, zdravljenje prekinite.

Preglednica 3. Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila Pemetreksed Sandoz (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – nevrotoksičnost		
Stopnja CTC ^a	odmerek pemetrekseda (mg/m²)	odmerek cisplatina (mg/m²)
0 – 1	100 % predhodnega odmerka	100 % predhodnega odmerka
2	100 % predhodnega odmerka	50 % predhodnega odmerka

^a Merila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (CTC v2.0; NCI 1998)

Zdravljenje z zdravilom Pemetreksed Sandoz morate prekiniti, če bolnik izkusi kakršno koli hematološko ali nehematološko toksičnost stopnje 3 ali 4 po 2 zmanjšanih odmerkih ali nemudoma, če opazite nevrološko toksičnost stopnje 3 ali 4.

Posebne populacije

Starejši

Rezultati kliničnih študij niso pokazali, da bi bili bolniki, stari 65 let ali več, bolj izpostavljeni tveganju za neželene učinke v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let. Zmanjšanje odmerkov, razen tistih, ki so priporočena za vse bolnike, niso potrebna.

Pediatrična populacija

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

Bolniki z okvaro ledvic (Po standardni formuli Cockcrofta in Gaulta ali hitrost glomerulne filtracije, serumski očistek izmerjen z uporabo Tc^{99m}-DPTA)

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

Bolniki z okvaro jeter

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

Način uporabe

Za intravensko uporabo po redčenju.

Zdravilo Pemetreksed Sandoz se daje kot 10-minutna intravenska infuzija prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Za previdnostne varnostne ukrepe pri pripravi in dajanju zdravila Pemetreksed Sandoz ter za informacije o redčenju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Sočasno cepljenje proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pemetreksed lahko zavre delovanje kostnega mozga, kar se kaže kot nevtropenija, trombocitopenija in anemija (ali pancitopenija) (glejte poglavje 4.8). Mielosupresija običajno predstavlja kriterij toksičnosti za omejitev odmerka. Pri bolnikih moramo biti med zdravljenjem pozorni na morebiten pojav mielosupresije, pemetrekseda pa bolnikom ne smemo dajati, dokler se absolutno število nevtrofilcev (ANC) ne povrne na $\geq 1,5 \times 10^9$ celic/l ter število trombocitov na $\geq 100 \times 10^9$ celic/l. Odmerke v naslednjih ciklih nižamo na podlagi najnižjega ANC, števila trombocitov ter največje nehematološke toksičnosti iz prejšnjega ciklusa (glejte poglavje 4.2).

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

Poročali so o kožnih reakcijah pri bolnikih, ki niso bili predhodno zdravljeni s kortikosteroidom. Predhodno zdravljenje z deksametazonom (ali enakovrednim zdravilom) lahko zmanjša pojavnost in resnost kožnih reakcij (glejte poglavje 4.2).

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

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

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

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

Kot posledico toksičnosti pemetrekseda v kombinaciji s cisplatinom za prebavila so opazili hudo dehidracijo. Zato moramo bolnike pred prejemanjem terapije in/ali po njej ustrezno hidrirati, prejeti morajo ustrezno antiemetično zdravljenje.

Občasno so v kliničnih študijah pemetrekseda, običajno ob sočasnem dajanju z drugo citotoksično učinkovino, poročali o resnih srčnožilnih dogodkih, vključno z miokardnim infarktom in možganskožilnimi dogodki. Večina bolnikov, pri katerih so take dogodke opazili, je imela v preteklosti srčnožilne dejavnike tveganja (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z rakom je delovanje imunskega sistema pogosto oslABLJENO. Zato odsvetujemo uporabo živih oslABLJENIH cepiv (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Pemetreksed ima lahko škodljive učinke na gene. Spolno zrelim moškim odsvetujemo zaploditev otroka v času zdravljenja in še 6 mesecev za tem. Priporočamo ukrepe proti zanositvi ali vzdržnost.

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

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 učinkovin ki povzročajo senzibilizacijo na radiacijo.

Poročali so o spominski kožni reakciji pri bolnikih, ki so se zdravili z radioterapijo pred tedni ali leti.

Zdravilo Pemetreksed Sandoz 100 mg (viala s 4 ml):

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni „brez natrija“. Zdravilo vsebuje 200 mg propilenglikola v eni viali.

Zdravilo Pemetreksed Sandoz 500 mg (viala z 20 ml):

Zdravilo vsebuje 55,6 mg natrija na vialo, kar je približno 3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. Zdravilo vsebuje 1000 mg propilenglikola v eni viali.

Zdravilo Pemetreksed Sandoz 1000 mg (viala s 40 ml):

Zdravilo vsebuje 111,2 mg natrija na vialo, kar je približno 6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. Zdravilo vsebuje 2000 mg propilenglikola v eni viali.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Sočasno dajanje snovi, ki se tudi izločajo s tubulno sekrecijo (denimo probenecid, penicilin), lahko potencialno povzroči zakasnjeno izločanje pemetrekseda. Pri sočasnem dajanju teh zdravil s pemetreksedom je potrebna previdnost. Po potrebi moramo skrbno spremljati očistek kreatinina.

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

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 45 - 79 ml/min) se moramo izogibati sočasnemu dajanju pemetrekseda z NSAID-i (denimo 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).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 45 - 79 ml/min) se moramo izogibati sočasnemu dajanju pemetrekseda z NSAID-i (denimo, 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 NSAID-ov z daljšimi razpolovnimi časi, denimo piroksikama ali rofekoksiba, moramo sočasno dajanje NSAID-ov s pemetreksedom pri bolnikih z blagim do zmernim popuščanjem delovanja ledvic prekiniti vsaj za 5 dni

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

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

Medsebojna delovanja, ki so skupna vsem citotoksičnim zdravilom:

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

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

Odsvetovana sočasna uporaba: živa oslABLJENA cepiva (razen proti rumeni mrzlici, za katero je sočasna uporaba kontraindicirana): tveganje za sistemsko, potencialno smrtno bolezen. Tveganje je povečano pri ljudeh, ki imajo že zaradi svoje osnovne bolezni oslABLJENO delovanje imunskega sistema. Uporabite inaktivirano cepivo, če to obstaja (poliomielitis) (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja s pemetreksedom uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pemetreksed ima lahko genetsko škodljive učinke. Spolno zrelim moškim odsvetujemo zaploditev otroka v času zdravljenja in še 6 mesecev za tem. Priporočamo zaščito proti zanositvi ali vzdržnost.

Nosečnost

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

Dojenje

Ni znano, ali se pemetreksed izloča v materino mleko, in neželenih reakcij za dojenčka ne moremo 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, da naj ne vozijo in upravljajo strojev, če se pojavi utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so pri uporabi pemetrekseda, tako v primeru monoterapije kot v kombinaciji z drugimi zdravili, najpogosteje poročali, so bili povezani z zavrtjem delovanja kostnega mozga, kar se je izrazilo kot anemija, nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija in s

toksičnostjo za prebavila, kar se je izrazilo kot anoreksija, slabost, bruhanje, diareja, zaprtje, faringitis, mukozitis in stomatitis. Drugi neželeni učinki vključujejo toksičnost za ledvice, povišane aminotransferaze, alopecijo, utrujenost, dehidracijo, izpuščaj, okužbo/sepso in nevropatijo. Redkeje opaženi učinki so Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza.

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 4 so navedeni neželeni učinki zdravil, ne glede na vzročnost, povezano s pemetreksedom, ki se uporablja kot monoterapija ali v kombinaciji s cisplatinom iz osrednjih registracijskih študij (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN in PARAMOUNT) in v obdobju trženja zdravila.

Neželeni učinki so navedeni po MedDRA klasifikaciji organskih sistemov. Za razvrstitev pogostnosti je uporabljena naslednja konvencija: zelo pogosti: $\geq 1/10$; pogosti: $\geq 1/100$ do $<1/10$; občasni: $\geq 1/1.000$ do $<1/100$; redki: $\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$; zelo redki: $<1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov).

Preglednica 4. Pogostnosti neželenih učinkov vseh stopenj iz glavnih registracijskih študij, ne glede na vzročnost: JMEI (pemetreksed v primerjavi z docetakselom), JMDB (pemetreksed in cisplatin v primerjavi z gemcitabinom in cisplatinom, JMCH (pemetreksed in cisplatin v primerjavi s cisplatinom), JMEN in PARAMOUNT (pemetreksed in najboljša podporna nega v primerjavi s placebom in najboljšo podporno nego) in v obdobju trženja.

Organski sistem (MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe ^a , faringitis	sepsa ^b			dermohipodermatitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija, levkopenija, znižana koncentracija hemoglobina	febrilna nevtropenija, znižana koncentracija trombocitov	pancitopenija	avtoimunska hemolitična anemija		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost		anafilaktični šok		
Presnovne in prehranske motnje		dehidracija				
Bolezni živčevja		motnje okušanja, periferna motorična nevropatija, periferna senzorična nevropatija, vrtoglavica	cerebrovaskularni dogodek, ishemična možganska kap, intrakranialna krvavitev			

Očesne bolezni		konjunktivitis, suhe oči, povečano solzenje, keratokonjunktivitis sicca, edem vek, bolezni očesne površine				
Srčne bolezni		odpoved srca, aritmija	angina, miokardni infarkt, koronarna arterijska bolezen, supraventrikularna aritmija			
Žilne bolezni			periferna ishemija ^c			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			pljučni embolizem, intersticijski pnevmonitis ^{bd}			
Bolezni prebavil	stomatitis, anoreksija, bruhanje, diareja, navzea	dispepsija, zaprtost, abdominalna bolečina	rektalne krvavitve, gastrointestinalne krvavitve, intestinalna perforacija, ezofagitis, kolitis ^e			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje koncentracij alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze		hepatitis		

Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, luščenje kože	hiperpigmentacija, pruritus, multiformni eritem, alopecija, urtikarija		eritem	Stevens-Johnsonov sindrom ^b , toksična epidermalna nekroliza ^b , bulozni pemfigoidni dermatitis, pridobljena epidermolizna buloza, eritematozni edem ^f , psevdocelulitis, dermatitis, ekcem, prurigo	
Bolezni sečil	zmanjšan očistek kreatinina, zvišana koncentracija kreatinina v krvi ^e	odpoved ledvic, zmanjšana hitrost glomerularne filtracije				nefrogeni diabetes insipidus, nekroza ledvičnih tubulov
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pireksija, bolečina, edem, bolečine v prsnem košu, vnetje sluznice				
Preiskave		zvišanje koncentracije gama glutamiltransferraze				
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih			ezofagitis po obsevanju, pnevmonitis po obsevanju	spominska reakcija		

- ^a z nevtropenijo in brez nje
- ^b v nekaterih primerih smrtna
- ^c včasih vodi do nekroze okončin
- ^d z respiratorno insuficienco
- ^e poročano le pri kombinaciji s cisplatinom
- ^f predvsem spodnjih okončin

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci celične presnove (antimetaboliti), analogi folne kisline. Oznaka ATC: L01BA04

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

Študije *in vitro* so pokazale, da se pemetreksed vede kot večtarčni antifolat z zaviranjem timidilatne sintaze (TS), dihidrofolatne reduktaze (DHFR) in glicinamidne ribonukleotidne formiltransferaze (GARFT), ki so ključni od folata odvisni encimi za 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 folilpoliglutamato sintetazo v poliglutamato oblike. Poliglutamato oblike se zadržujejo v celicah in so še močnejši zaviralci TS in GARFT. Poliglutamacija je proces, odvisen od časa in koncentracije, ki se dogaja v tumorskih celicah, in v manjšem obsegu v normalnih tkivih. Poliglutamirani presnovki imajo podaljšani znotrajcelični razpolovni čas, kar povzroči podaljšano delovanje zdravila v malignih celicah.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze predložitve rezultatov raziskav z referenčnim zdravilom, ki vsebuje pemetreksed v vseh podskupinah pediatrične populacije, v odobrenih indikacijah (glejte poglavje 4.2).

Klinična učinkovitost

Mezoteliom

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

Za zmanjšanje toksičnosti so bolnikom v trajanju študije med terapijo uvedli majhne odmerke folne kisline in vitamina B₁₂. Primarno analizo te študije so opravili na populaciji vseh bolnikov, ki so bili naključno dodeljeni v vejo zdravljenja, kjer so prejeli zdravilo v preskušanju (randomizirani in zdravljeni). Analizo podskupin so opravili pri bolnikih, ki so prejeli folno kislino in vitamin B₁₂ ves čas trajanja zdravljenja v študiji (popolno dopolnjevanje). Izsledki teh analiz učinkovitosti so povzeti v spodnji preglednici:

Tabela 5. Učinkovitost pemetrekseda skupaj s cisplatinom v primerjavi s cisplatinom pri malignem plevralnem mezoteliomu

Parameter učinkovitosti	Randomizirani in zdravljeni bolniki		Bolniki, ki so dodatno prejeli folno kislino in vitamin B ₁₂	
	pemetreksed/ cisplatin (n = 226)	cisplatin (n = 222)	pemetreksed/ cisplatin (n = 168)	cisplatin (n = 163)
Mediana skupnega preživetja (mesece) (95 % IZ)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
Log rank p-vrednost ^a	0,020		0,051	
Mediana časa do napredovanja tumorja (mesece) (95 % IZ)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
Log rank p-vrednost ^a	0,001		0,008	
Čas do neuspeha zdravljenja (mesece) (95 % IZ)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Log rank p-vrednost ^a	0,001		0,001	
Skupna stopnja odziva ^b (95 % IZ)	41,3 % (34,8 - 48,1)	16,7 % (12,0 - 22,2)	45,5 % (37,8 - 53,4)	19,6 % (13,8 - 26,6)
Fisherjeva točna p-vrednost ^a	< 0,001		< 0,001	

Okrajšava: IZ = interval zaupanja

^a p-vrednost se nanaša na primerjavo med vejama zdravljenja.^b V veji zdravljenja s pemetreksedom/cisplatinom, randomizirani in zdravljeni (N = 225) ter s popolnim dopolnjevanjem (N = 167).

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

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

NSCLC, zdravljenje drugega izbora

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

Omejeni klinični podatki iz ločeno randomiziranih, kontroliranih preskušanj faze 3 nakazujejo, da so podatki o učinkovitosti (skupno preživetje, preživetje brez napredovanja) za pemetreksed podobni

med bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni z docetakselom (n = 41) in bolniki, ki niso prejeli predhodnega zdravljenja z docetakselom (n = 540).

Tabela 6. Učinkovitost pemtrekseda v primerjavi z docetakselom pri NSCLC - Populacija NZ

	pemtreksed	docetaksel
Čas preživetja (meseči)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana (m)	8,3	7,9
• 95 % IZ za mediano	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
• RT		0,99
• 95 % IZ za RT		(0,82 - 1,20)
• Prednostna p-vrednost (RT)		0,226
• Preživetje brez napredovanja (meseči) Mediana	(n = 283)	(n = 288)
• RT (95 % IZ)	2,9	2,9
		0,97 (0,82 - 1,16)
Čas do neuspeha zdravljenja (Time to treatment failure, TTTF – meseči)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana	2,3	2,1
• RT (95 % IZ)		0,84 (0,71 - 0,997)
Odziv (n: ustrezen za odziv)	(n = 264)	(n = 274)
• Stopnja odzivnosti (%) (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 = namen zdraviti; n = velikost populacije.

NSCLC, zdravljenje prvega izbora

Rezultati multicentrične, randomizirane, odprte študije faze 3, kjer so proučevali učinkovitost pemtrekseda skupaj s cisplatinom proti gemcitabinu skupaj s cisplatinom pri bolnikih, ki v preteklosti še niso prejeli kemoterapije, z lokalno napredovalim ali metastatskim (stopnja IIIb ali IV) nedrobnoceličnim karcinomom pljuč (NSCLC), so pokazali, da je pemtreksed skupaj s cisplatinom (Populacija z namenom zdraviti, [NZ] populacija n = 862) dosegel svoj primarni cilj in pokazal podobno klinično učinkovitost kot gemcitabin skupaj s cisplatinom (NZ n = 863) v skupnem preživetju (prilagojeno razmerje tveganja 0,94; 95 % IZ = 0,84-1,05). Vsi vključeni bolniki v tej študiji so imeli ECOG status učinka 0 ali 1.

Prvotna analiza učinkovitosti je bila osnovana na NZ populaciji. Analize občutljivosti glavne ciljne učinkovitosti so ocenili tudi s protokolom kvalificirano (PK) populacijo. Analiza učinkovitosti z uporabo PK populacije je skladna z analizo NZ populacije in podpira prednost AC proti GC. Preživetje brez napredovanja (PBN) in celokupno razmerje odziva sta bila podobna med vejama zdravljenja: mediana PBN je bila 4,8 mesecev za pemtreksed skupaj s cisplatinom proti 5,1 mesecev za gemcitabin skupaj s cisplatinom (prilagojeno razmerje tveganja 1,04; 95 % IZ 0,94-1,15) in celokupno razmerje odziva je bilo 30,6 % (95 % IZ 27,3-33,9) za pemtreksed skupaj s cisplatinom proti 28,2 % (95 % IZ 25,0-31,4) za gemcitabin skupaj s cisplatinom. PBN podatki so bili delno potrjeni z neodvisnim pregledom (400/1725 bolnikov je bilo naključno izbranih za pregled). Analiza vpliva histologije NSCLC na skupno preživetje je pokazala klinično ustrezne razlike v preživetju glede na histologijo, glejte preglednico spodaj.

Tabela 7. Učinkovitost pemtrekseda skupaj s cisplatinom proti gemcitabinu skupaj s cisplatinom pri zdravljenju prvega izbora nedrobnoceličnega karcinoma pljuč – NZ populacija in histološke podskupine

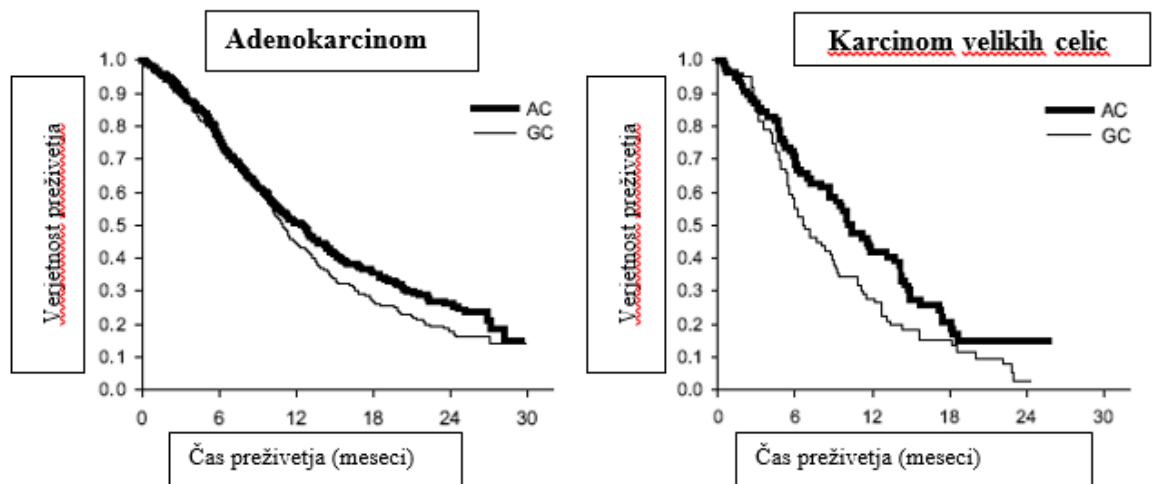
NZ populacija in histološke podskupine	Mediana skupnega preživetja v mesecih (95 % IZ)		Prilagojeno razmerje tveganja (RT) (95 % IZ)	Prednost p-vrednost	
	pemtreksed + cisplatin	gemcitabin + cisplatin			
NZ populacija (n = 1725)	10,3 (9,8-11,2)	n = 862	10,3 (9,6 - 10,9)	n = 863 0,94a (0,84 - 1,05)	0,259

Adenokarcinom (n = 847)	12,6 (10,7–13,6)	n = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	n = 411	0,84 (0,71 – 0,99)	0,033
Velike celice (n = 153)	10,4 (8,6–14,1)	n = 76	6,7 (5,5 – 9,0)	n = 77	0,67 (0,48 – 0,96)	0,027
Drugo (n = 252)	8,6 (6,8–10,2)	n = 106	9,2 (8,1 – 10,6)	n = 146	1,08 (0,81 – 1,45)	0,586
Luskaste celice (n = 473)	9,4 (8,4–10,2)	n = 244	10,8 (9,5 – 12,1)	n = 229	1,23 (1,00 – 1,51)	0,050

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

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

Kaplan Meier-jeva grafa skupnega preživetja glede na histologijo



AC = pemetreksed + cisplatin

Varnostni profil pemetrekseda s cisplatinom nima nobenih klinično pomembnih razlik znotraj histoloških podskupin.

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

NSCLC, vzdrževalno zdravljenje

JMEN

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

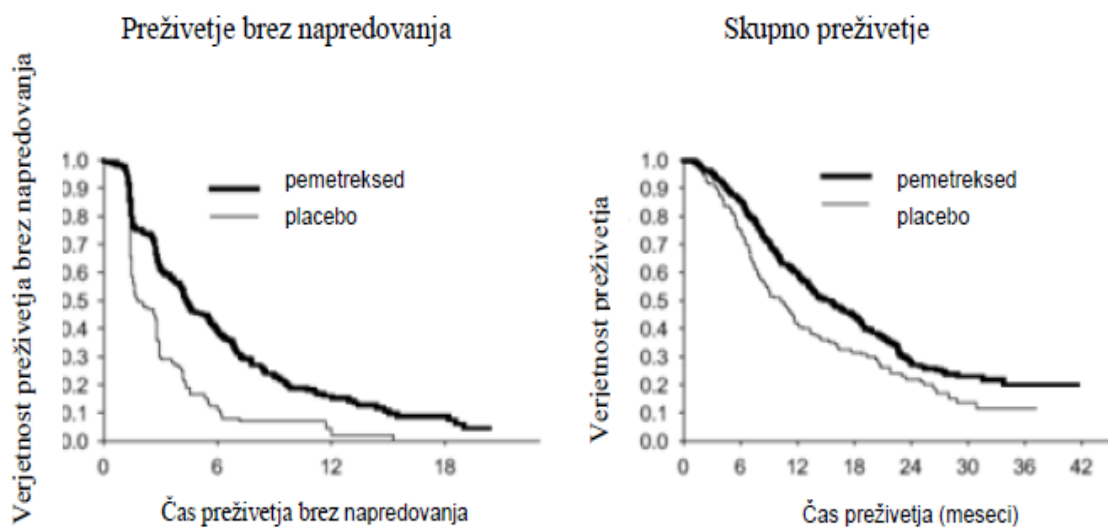
Študija je dosegla svoj primarni cilj in pokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja v skupini s pemetreksedom glede na skupino s placebom (n = 581, neodvisno pregledana populacija; mediana 4,0 mesece in 2,0 meseca) (razmerje tveganja = 0,60, 95 % CI: 0,49-0,73, p < 0,00001).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

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

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

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

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



PARAMOUNT

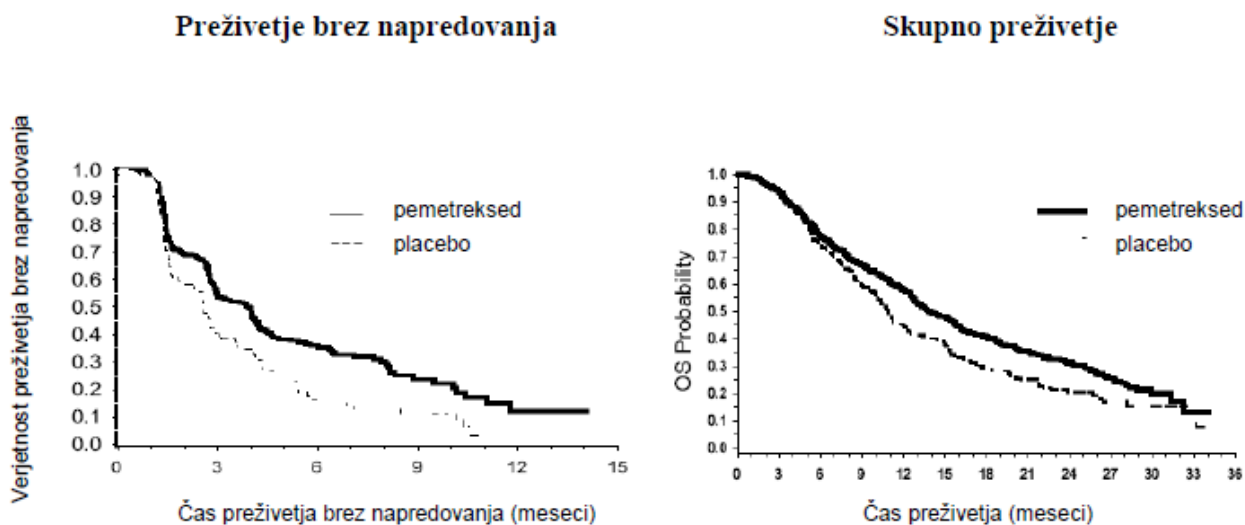
V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji v tretji fazi (PARAMOUNT) so primerjali učinkovitost in varnost nadaljevanja vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in najboljšo podporno oskrbo (n = 359) s placebom in najboljšo podporno oskrbo (n = 180) pri bolnikih z lokalno napredovanim (faza IIIB) ali metastatskim (faza IV) nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki nima prevladujoče ploščatocelične histologije, ter pri katerih ni bilo napredka po 4 ciklih zdravljenja prve izbire dvojne terapije pemetrekseda v kombinaciji s cisplatinom. Izmed 939 bolnikov, ki so bili zdravljeni s pemetreksedom in indukcijskim zdravilom cisplatinom, je bilo naključno izbranih za vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom ali s placebom.

Izmed naključno izbranih bolnikov jih je 44,9 % doseglo popoln/delen odziv in 51,9 % jih je doseglo odziv stabilne bolezni na pemetreksed in indukcijsko zdravilo cisplatina. Bolniki, ki so bili naključno izbrani za vzdrževalno zdravljenje, so morali imeti indeks zmogljivosti po ECOG 0 ali 1. Mediana časa od začetka zdravljenja s pemetreksedom in indukcijskim zdravilom cisplatina do začetka vzdrževalnega zdravljenja je bila 2,96 meseca tako v skupini s pemetreksedom kot v skupini s placebom. Naključno izbrani bolniki so prejeli vzdrževalno zdravljenje do napredovanja bolezni. Učinkovitost in varnost sta bili merjeni od časa randomizacije po zaključku zdravljenja prve izbire (indukcije). Bolniki so prejeli mediano 4 cikle vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in 4 cikle placeba. Skupno je 169 bolnikov (47,1 %) zaključilo ≥ 6 ciklov vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom, kar predstavlja vsaj 10 polnih ciklov pemetrekseda.

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

Po indukcijskem zdravljenju s pemetreksedom skupaj s cisplatinom (4 cikli) je bilo zdravljenje s pemetreksedom statistično boljše od placeba glede skupnega preživetja (mediana 13,9 mesecev v primerjavi z 11,0 meseci, razmerje tveganja = 0,78, 95 % CI=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 kraku pemetrekseda v primerjavi z 21,7 % v kraku s placebom. Relativni učinek zdravljenja s pemetreksedom je bil notranje konsistenten med podskupinami (vključno s stopnjo bolezni, odzivom na indukcijsko zdravljenje, stanjem zmogljivosti po ECOG, kajenjem, spolom, histologijo in starostjo) in podoben tistemu, ki so ga opazili pri neprilagojenih analizah skupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni. Stopnji preživetja pri 1 in pri 2 letih pri bolnikih, ki so prejeli pemetreksed, sta bili 58 % in 32 %, v primerjavi s 45 % in 21 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Od začetka indukcijskega zdravljenja prve izbire s pemetreksedom skupaj s cisplatinom je bilo mediano skupno preživetje bolnikov 16,9 meseca v kraku pemetrekseda in 14,0 mesecev v kraku s placebom (razmerje tveganja = 0,78, 95% % CI = 0,64-0,96). Odstotek bolnikov, ki so prejeli zdravljenje po študiji, je bil 64,3 % za pemetreksed in 71,7 % za placebo.

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



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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti pemetrekseda po dajanju ene učinkovine so vrednotili pri 426 bolnikih z različnimi malignimi trdnimi tumorji v razponu odmerkov od 0,2 do 838 mg/m², infundiranih v 10 minutah. Pemetreksed ima volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 9 l/m². Študije *in vitro* kažejo, da se pemetreksed približno 81 % veže na plazemske beljakovine. Na vezavo različne stopnje popuščanja delovanja ledvic niso opazno vplivale. Pemetreksed je podvržen omejeni presnovi v jetrih. Pemetreksed se primarno izloča z urinom, 70 % do 90 % danega odmerka najdemo nespremenjenega v urinu v prvih 24 urah po dajanju. *In vitro* študije so pokazale, da se pemetreksed aktivno izloča z OAT3 (prenašalcem organskih anionov). Celotni sistemski očistek pemetrekseda je 91,8 ml/min, razpolovni čas izločanja iz plazme je 3,5 ur pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina 90 ml/min). Variabilnost med bolniki v očistku je zmerna, 19,3 %.

Celotna sistemska izpostavljenost pemetreksedu (AUC) ter največja plazemska koncentracija naraščata sorazmerno z odmerkom. Farmakokinetika pemetrekseda ostaja po večjih ciklih zdravljenja enaka.

Na farmakokinetične lastnosti pemetrekseda sočasno dani cisplatin ne vpliva. Peroralno jemanje folne kisline in intramuskularno dopolnjevanje z vitaminom B₁₂ ne vplivata na farmakokinetiko pemetrekseda.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

Študij za oceno kancerogenega potenciala pemetrekseda niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev tiosulfat pentahidrat (E539)
propilenglikol (E1520)
klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)
natrijev hidroksid (E524) (za prilagoditev pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Pemetreksed je fizikalno nekompatibilen z vehikli, ki vsebujejo kalcij, vključno z raztopino Ringerjevega laktata ter Ringerjevo raztopino.
Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

100 mg viala
18 mesecev

500 mg viala in 1000 mg viala
2 leti

Po prvem odprtju

Zdravilo je treba uporabiti takoj. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Razredčena raztopina

100 mg viala

Obstojnost razredčene raztopine so dokazali za 3 dni pri temperaturi 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo.

500 mg viala in 1000 mg viala

Obstojnost razredčene raztopine so dokazali za 7 dni pri sobni temperaturi, zaščiteno pred svetlobo, in 14 dni v hladilniku pri temperaturi 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo.

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

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprta viala

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Bistra, brezbarvna steklena viala tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijasto zaporko s svetlo modrim plastičnim flip-off pokrovčkom.

Ena viala vsebuje 4 ml, 20 ml ali 40 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.
Eno pakiranje vsebuje 1 vialo (z zaščitnim ovojem ali brez njega).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopine pemetrekseda so samo za enkratno uporabo. Zdravilo je citostatik. Pri odlaganju zdravila upoštevajte nacionalne smernice za ravnanje s citotoksičnimi spojinami.

1. Pri redčenju pemetrekseda za intravensko infundiranje uporabljajte aseptično metodo.
2. Preračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila Pemetreksed Sandoz. Vsaka viala vsebuje presežek koncentrata pemetrekseda, ki olajša dajanje označene količine.
3. Ustrezen volumen koncentrata pemetrekseda je potrebno razredčiti do 100 ml z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje (brez konzervansa) ali s 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze (brez konzervansa) in uporabiti kot intravensko infuzijo, ki traja 10 minut.
4. Raztopine pemetrekseda za infundiranje, pripravljene kot je navedeno zgoraj, so skladne s seti za dajanje, prevlečenimi s poliolefinom in infuzijskimi vrečkami.
5. Pred dajanjem je potrebno videz parenteralnih zdravil vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev ali da nimajo spremenjene barve. Če opazite trdne delce, te vialo ne uporabite.

Previdnostni ukrepi pri pripravi in dajanju: Kot pri drugih potencialno toksičnih učinkovinah za zdravljenje raka je potrebna previdnost pri ravnanju z raztopinami pemetrekseda za infundiranje ter pripravi teh raztopin. Priporočamo uporabo rokavic. Če pride raztopina pemetrekseda v stik s kožo, kožo nemudoma in temeljito sperite z milom in vodo. Če pride raztopina pemetrekseda v stik s sluznico, temeljito sperite z vodo. Pemetreksed ni mehurjavec. Za ekstravazacijo pemetrekseda ni specifičnega antidota. Poročali so o nekaj primerih ekstravazacije pemetrekseda, ki jih raziskovalec ni ocenil kot resne. Ob ekstravazaciji ukrepajte skladno z lokalno ustaljeno prakso kot pri drugih učinkovinah, ki niso mehurjevci.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM PEMETREKSED SANDOZ

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

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

H/20/02773/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM PEMETREKSED SANDOZ

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 7.12.2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

3.5.2021