

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Pemetreksed Krka 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 100 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetreksedata hemipentahidrata).
Po rekonstituciji (glejte poglavje 6.6) ena viala vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje približno 11 mg (0,48 mmol) natrija.

Pemetreksed Krka 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 500 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetreksedata hemipentahidrata).
Po rekonstituciji (glejte poglavje 6.6) ena viala vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje približno 54 mg (2,35 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

Bela do bodisi svetlo rumena ali zeleno rumena liofilizirana pogača ali prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Maligni plevralni mezoteliom

Zdravilo Pemetreksed Krka je v kombinaciji s cisplatinom indicirano za zdravljenje bolnikov z neresektabilnim malignim plevralnim mezoteliomom, ki jih še nismo zdravili s kemoterapijo.

Nedrobnocelični karcinom pljuč (NSCLC)

Zdravilo Pemetreksed Krka 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 Krka je indicirano kot monoterapija za zdravljenje lokalno napredovalega 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 Krka 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).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Pemetreksed Krka smemo dajati le pod nadzorom zdravnika, usposobljenega za uporabo kemoterapije za zdravljenje raka.

Zdravilo Pemetreksed Krka v kombinaciji s cisplatinom

Priporočeni odmerek zdravila Pemetreksed Krka je 500 mg/m² telesne površine (TP), dan kot intravenska infuzija v 10 minutah prvi dan vsakega 21-dnevnega cikla. Priporočeni odmerek cisplatina je 75 mg/m² TP, infundiran v dveh urah približno 30 minut po zaključku infuzije pemetrekseda prvi dan vsakega 21-dnevnega cikla. Bolniki morajo prejeti zadostno 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 Krka kot samostojno zdravilo

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

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 dopolnila vitaminov (glejte poglavje 4.4). Bolniki morajo dnevno jemati peroralno folno kislino ali multivitaminski pripravek, ki jo vsebuje (350 do 1.000 mikrogramov). V sedmih dneh pred prvim odmerkom pemetrekseda morajo vzeti vsaj pet odmerkov folne kisline, odmerjanje pa morajo nadaljevati ves čas zdravljenja in še 21 dni po zadnjem odmerku pemetrekseda. Bolniki morajo prejeti tudi intramuskularno injekcijo vitamina B₁₂ (1.000 mikrogramov) v tednu pred prvim odmerkom pemetrekseda in enkrat vsake tri cikle zatem. Kasnejše injekcije vitamina B₁₂ lahko dajemo isti dan kot pemetreksed.

Spremljanje

Bolnikom, ki prejemajo pemetreksed, moramo pred vsakim odmerkom odvzeti kri za popolno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko (WCC) in številom trombocitov. Pred vsakim dajanjem kemoterapije opravimo tudi teste biokemije seruma za vrednotenje ledvičnega in jetrnega delovanja. Pred začetkom kateregakoli cikla kemoterapije morajo bolniki izpolnjevati naslednja merila: absolutno število nevtrofilcev (ANC) mora biti ≥ 1500 celic/mm³ ter število trombocitov ≥ 100.000 celic/mm³.

Očistek kreatinina mora biti ≥ 45 ml/min.

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

Prilagajanja odmerkov

Prilagajanja odmerkov na začetku naslednjega cikla naj temeljijo na najnižjih hematoloških vrednostih ali na največji nehematološki toksičnosti iz predhodnega cikla 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 Krka, če jo uporabljamo kot edino učinkovino ali v kombinaciji s cisplatinom.

Preglednica 1 – preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila Pemetreksed Krka (kot edine
--

učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – hematološke toksičnosti	
Najnižje ANC < 500 /mm ³ in najnižje število trombocitov ≥ 50.000 /mm ³	75 % predhodnega odmerka (zdravila Pemetreksed Krka in cisplatina)
Najnižje število trombocitov < 50.000 /mm ³ ne glede na najnižje ANC	75 % predhodnega odmerka (zdravila Pemetreksed Krka in cisplatina)
Najnižje število trombocitov < 50.000 /mm ³ s krvavitvijo ^a , ne glede na najnižje ANC	50 % predhodnega odmerka (zdravila Pemetreksed Krka in cisplatina)
^a Ta merila ustrezajo definiciji krvavitve stopnje 2 ali več v skladu s skupnimi merili toksičnosti (CTC) Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998).	

Če se pri bolnikih razvijejo nehematološke toksičnosti stopnje 3 ali več (z izjemo nevrološke toksičnosti), moramo dajanje zdravila Pemetreksed Krka 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 Krka (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – nehematološke toksičnosti^{a, b}		
	Odmerek zdravila Pemetreksed Krka (mg/m²)	Odmerek cisplatina (mg/m²)
Katerkoli toksičnosti stopnje 3 ali 4, razen vnetja sluznice	75 % predhodnega odmerka	75 % predhodnega odmerka
Kakršnakoli diareja, ki potrebuje hospitalizacijo (ne glede na stopnjo) ali diareja stopnje 3 ali 4	75 % predhodnega odmerka	75 % predhodnega odmerka
Vnetje sluznice stopnje 3 ali 4	50 % predhodnega odmerka	100 % predhodnega odmerka
^a Skupna merila toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (CTC v2.0; NCI 1998)		
^b Brez nevrološke toksičnosti		

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

Preglednica 3 – preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila Pemetreksed Krka (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – nevrotoksičnost		
Stopnja CTC^a	Odmerek zdravila Pemetreksed Krka (mg/m²)	Odmerek cisplatina (mg/m²)
0–1	100 % predhodnega odmerka	100 % predhodnega odmerka
2	100 % predhodnega odmerka	50 % predhodnega odmerka
^a Skupna merila toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (CTC v2.0; NCI 1998)		

Zdravljenje z zdravilom Pemetreksed Krka moramo prekiniti, če bolnik izkusi kakršnokoli hematološko ali nehematološko toksičnost stopnje 3 ali 4 po 2 znižanjih odmerka ali nemudoma, če opazimo nevrološko toksičnost stopnje 3 ali 4.

Posebne populacije

Starejši

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

Pediatrična populacija

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

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

Pemetreksed se primarno izloča nespremenjen preko ledvic. V kliničnih študijah bolniki z očistkom kreatinina ≥ 45 ml/min niso potrebovali prilagajanja odmerkov, razen tistih prilagoditev, ki jih priporočamo 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 okvarjenim delovanjem jeter

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

Način uporabe

Zdravilo Pemetreksed Krka je za intravensko uporabo. Zdravilo Pemetreksed Krka se daje kot 10-minutna intravenska infuzija prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa.

Za previdnostne varnostne ukrepe pri pripravi in dajanju zdravila Pemetreksed Krka in za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila Pemetreksed Krka pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Sočasno cepljenje proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pemetreksed lahko zavre delovanje kostnega mozga, kar se kaže kot nevtropenija, trombocitopenija in anemija (ali pancitopenija) (glejte poglavje 4.8). Mielosupresija običajno predstavlja toksičnost za 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 ≥ 1.500 celic/mm³ ter število trombocitov na ≥ 100.000 celic/mm³. Odmerke v naslednjih ciklih nižamo na podlagi najnižjega ANC, števila trombocitov ter največje nehematološke toksičnosti iz prejšnjega cikla (glejte poglavje 4.2).

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

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

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

Bolniki z blagim do zmernim popuščanjem delovanja ledvic (očistek kreatinina od 45 do 79 ml/min)

naj se izogibajo jemanju nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), denimo, ibuprofena in acetilsalicilne kisline (> 1,3 g dnevno) 2 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.5).

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

Poročali so o resnih ledvičnih primerih, 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 opažali hudo dehidracijo. Zato moramo bolnike pred prejemanjem terapije in/ali po njej ustrezno hidrirati, prejeti morajo zadostno antiemetično zdravljenje.

Občasno so v kliničnih študijah pemetrekseda, običajno ob sočasnem dajanju z drugo citotoksično učinkovino, poročali o resnih srčnožilnih dogodkih, vključno z miokardnim infarktom in možganskožilnimi dogodki. Večina bolnikov, pri katerih so take dogodke opažali, 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 poglavje 4.3 in 4.5).

Pemetreksed lahko ima gensko škodljive učinke. Spolno zrelim moškim odsvetujemo zaploditev otroka v času zdravljenja in še 6 mesecev zatem. Priporočamo ukrepe prosti 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 radiosenzitivirajočih učinkovin.

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

Pomožne snovi

Pemetreksed Krka 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Pemetreksed Krka 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

To zdravilo vsebuje 54 mg natrija na vialo, kar je enako 2,7 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

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

Pri bolnikih z blagim do zmernim popuščanjem delovanja ledvic (očistek kreatinina 45 - 79 ml/min) se moramo izogibati sočasnemu dajanju pemetrekseda z NSAID-i (denimo, ibuprofenom) ali acetilsalicilno kislino v visokih odmerkih 2 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.4).

Ker ni podatkov o možnem medsebojnem delovanju pemetrekseda in NSAID-ov z daljšimi razpolovnimi časi, 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 mielosupresijo 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 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. Velika različnost med posamezniki v koagulacijskem statusu v času bolezni ter možnost medsebojnega delovanja med peroralnimi antikoagulacijskimi učinkovinami ter kemoterapijo proti raku zahtevata povečano pogostnost spremljanja INR (*International Normalised Ratio*), če se odločimo za zdravljenje bolnika s peroralnimi antikoagulacijskimi učinkovinami.

Kontraindicirana sočasna uporaba

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

Odsvetovana sočasna uporaba

Živa oslABLJENA cepiva (razen proti rumeni mrzlici, za katero je sočasna uporaba kontraindicirana): tveganje za sistemska, potencialno smrtna 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 zatem. 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 dojenega otroka 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/sepsa in nevropatijo. Redkeje opaženi učinki so Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza.

V preglednici prikazani neželeni učinki

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

Neželeni učinki so navedeni po organskem sistemu MedDRA. Za razvrščanje pogostnosti je bil uporabljen naslednji dogovor:

zelo pogosti: $\geq 1/10$; pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$; redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$; zelo redki: $< 1/10.000$; neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 4. Pogostnosti neželenih učinkov vseh stopenj ne glede na vzročnost iz ključnih registracijskih študij: JMEI (zdravilo pemetreksed v primerjavi z docetakselom), JMBD (zdravilo pemetreksed in cisplatin v primerjavi z zdravilom GEMZAR in cisplatinom), JMCH (zdravilo pemetreksed in cisplatin v primerjavi s cisplatinom), JMEN in PARAMOUNT (pemetreksed in najboljše podpora oskrba v primerjavi s placebom in najboljše podpora)

oskrbo) in iz obdobja po prihodu zdravila na trg.

Organski sistem (MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba ^a faringitis	sepsa ^b			dermohipodermis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija levkopenija znižan hemoglobin	febrilna nevtropenija znižano število trombocitov	pancitopenija	avtoimunska hemolitična anemija		
Motnje imunskega sistema		preobčutljivost		anafilaktični šok		
Presnovne in prehranske motnje		dehidracija				
Bolezni živčevja		motnje okusa periferna motorična nevropatija periferna senzorična nevropatija omotica	cerebrovaskularni infarkt ishemična možganska kap intrakranialna krvavitev			
Očesne bolezni		konjunktivitis suho oko povečano solzenje suhi keratokonjunktivitis edem očesne veke bolezen očesne površine				
Srčne bolezni ^c		srčno popuščanje aritmija	angina pectoris miokardni infarkt koronarna arterijska bolezen supraventrikularna aritmija			
Žilne bolezni			periferna ishemija ^c			

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			pljučna embolija intersticijski pnevmonitis ^{bd}			
Bolezni prebavil	stomatitis anoreksija bruhanje driska navzea	dispepsija zaprtje bolečina v trebuhu	krvavitev iz danke krvavitev iz prebavil črevesna perforacija ezofagitis kolitis ^e			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišana alanin-aminotransferaza zvišana aspartat-aminotransferaza		hepatitis		
Bolezni kože in podkožja	izpuščaji luščenje kože	hiperpigmentacija pruritus multiformni eritem alopecija urtikarija		eritem	Stevens-Johnsonov sindrom ^b toksična epidermalna nekroliza ^b pemfigoid bulozni dermatitis pridobljena bulozna epidermoliza eritematozni edem ^f psevdocelulitis dermatitis ekcem prurigo	
Bolezni sečil	zmanjšan kreatininski očistek zvišana vrednost kreatinina v krvi ^e	odpoved ledvic zmanjšana hitrost glomerulne filtracije				nefrogeni diabetes insipidus ledvična tubulna nekroza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pireksija bolečina edem bolečina v prsnem košu vnetje sluznice				

Preiskave		zvišana gamaglutamil-transferaza				
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			radiacijski ezofagitis radiacijski pneumonitis	radiacijski izpuščaj		

^a z nevtropenijo in brez nje

^b v nekaterih primerih s smrtnim izidom

^c včasih je privedlo do nekroze okončin

^d z respiratorno insuficienco

^e opaženo samo v kombinaciji s cisplatinom

^f večinoma na spodnjih okončinah

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

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 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/folinične kisline.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

Študije *in vitro* so pokazale, da se pemetreksed vede kot večtarčni antifolat z zaviranjem timidilatne sintaze (TS), dihidrofolatne reduktaze (DHFR) in glicinamidne ribonukleotidne formiltransferaze (GARFT), ki so ključni od folata odvisni encimi za *de novo* biosintezo timidinskih in purinskih nukleotidov. Pemetreksed pride v celice s prenašalcem reduciranega folata in tudi preko membranskih transportnih sistemov folat vezavne beljakovine. Ko je enkrat v celici, se pemetreksed hitro in učinkovito pretvori z encimom 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 za predložitev rezultatov študij z zdravilom Pemetreksed Krka za vse skupine pediatrične populacije za odobrene indikacije (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 pleuralnim mezoteliomom, ki v preteklosti še niso prejeli kemoterapije, je pokazala, da so imeli bolniki, zdravljeni s pemetreksedom in cisplatinom, klinično pomembno prednost 2,8-mesečne mediane preživetja pred bolniki, ki so prejeli samo cisplatin.

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

Preglednica 5. Učinkovitost pemetrekseda skupaj s cisplatinom v primerjavi s cisplatinom pri malignem pleuralnem mezoteliomu

Parameter učinkovitosti	Randomizirani in zdravljeni bolniki		Bolniki s popolnim dopolnjevanjem	
	Pemetreksed/ cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetreksed/ cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Mediana skupnega preživetja (meseči) (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)
<i>Log Rank</i> vrednost p ^a	0,020		0,051	
Mediana časa do napredovanja tumorja (meseči) (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)
<i>Log Rank</i> vrednost p ^a	0,001		0,008	
Čas do neuspeha zdravljenja (meseči) (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)
<i>Log Rank</i> vrednost p ^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 vrednost p ^a	< 0,001		< 0,001	
Okrajšava: IZ = interval zaupanja				
^a Vrednost p 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 pleuralnim mezoteliomom v veji zdravljenja s pemetreksedom/cisplatinom (212 bolnikov) v primerjavi z vejo zdravljenja s cisplatinom samim (218 bolnikov). Opažali 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. Skupna stopnja odziva je bila 14,1 %.

NSCLC, zdravljenje drugega izbora

Multicentrična, randomizirana študija faze 3 z znanim zdravilom, kjer so preskušali pemetreksed v primerjavi z docetakselom pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC po predhodni kemoterapiji, je pokazala mediano časa preživetja 8,3 meseca pri bolnikih, zdravljenih s pemetreksedom (populacija, ki so jo nameravali zdraviti [NZ] N = 283), in 7,9 meseca 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 v primerjavi z docetakselom pri tistih, ki nimajo pretežno luskaste histologije (N = 399, 9,3 v primerjavi z 8,0 meseca, prilagojeno razmerje tveganja (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 v primerjavi s 7,4 meseca, prilagojeno RT = 1,56; 95 % IZ = 1,08–2,26, p = 0,018). Za varnostni profil pemetrekseda niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik znotraj histoloških podskupin.

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

Preglednica 6. Učinkovitost pemetrekseda v primerjavi z docetakselom pri NSCLC – populacija NZ

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

NSCLC, zdravljenje prvega izbora

Multicentrična, randomizirana, odprta študija faze 3 pemetrekseda skupaj s cisplatinom v primerjavi z gemcitabinom 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) je pokazala, da je pemetreksed skupaj s cisplatinom (populacija, ki so jo nameravali zdraviti [NZ] N = 862) dosegel primarno končno točko in ima podobno klinično učinkovitost kot gemcitabin

skupaj s cisplatinom (NZ N = 863) v skupnem preživetju (prilagojeno razmerje tveganja (RT) 0,94; 95 % IZ = 0,84–1,05). Vsi vključeni bolniki v tej študiji so imeli stanje zmogljivosti po ECOG 0 ali 1.

Analiza primarne učinkovitosti je bila osnovana na populaciji NZ. Analize občutljivosti glavnih končnih točk učinkovitosti so ocenili tudi pri s protokolom kvalificirani (PK) populaciji. Analiza učinkovitosti z uporabo populacije PK je skladna z analizo populacije NZ in podpira prednost AC (pemetreksed in cisplatin) v primerjavi z GC (gemcitabin in cisplatin).

Preživetje brez napredovanja (PBN) in celokupno razmerje odziva sta bila podobna med vejama zdravljenja: mediana PBN je bila 4,8 meseca za pemetreksed skupaj s cisplatinom v primerjavi s 5,1 meseca za gemcitabin skupaj s cisplatinom (prilagojeno razmerje tveganja (RT) 1,04; 95 % IZ = 0,94–1,15) in celokupno razmerje odziva je bilo 30,6 % (95 % IZ = 27,3–33,9) za pemetreksed skupaj s cisplatinom v primerjavi z 28,2 % (95 % IZ = 25,0–31,4) za gemcitabin skupaj s cisplatinom. PBN podatki so bili delno potrjeni z neodvisnim pregledom (400/1725 bolnikov je bilo naključno izbranih za pregled).

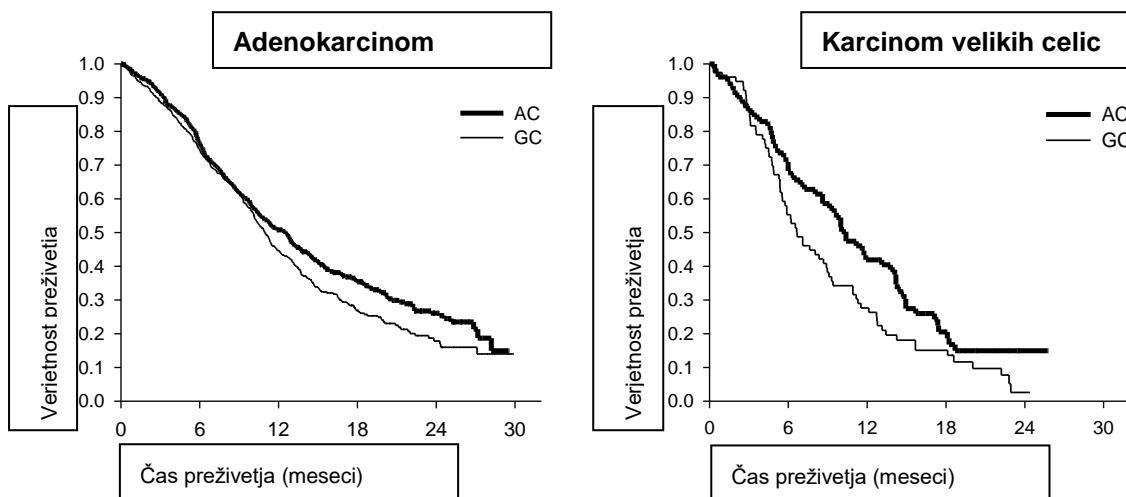
Analiza vpliva histologije NSCLC na skupno preživetje je pokazala klinično ustrezne razlike v preživetju glede na histologijo, glejte preglednico spodaj.

Preglednica 7. Učinkovitost pemetrekseda skupaj s cisplatinom v primerjavi z gemcitabinom skupaj s cisplatinom pri zdravljenju prvega izbora nedrobnoceličnega karcinoma pljuč – populacija NZ in histološke podskupine

Populacija NZ in histološke podskupine	Mediana skupnega preživetja v mesecih (95 % IZ)				Prilagojeno razmerje tveganja (RT) (95 % IZ)	Prednostna vrednost p
	Pemetreksed + cisplatin		Gemcitabin + cisplatin			
Populacija NZ (N = 1725)	10,3 (9,8–11,2)	N = 862	10,3 (9,6–10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84–1,05)	0,259
Adenokarcinom (N = 847)	12,6 (10,7–13,6)	N = 436	10,9 (10,2–1,9)	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.
^a Statistično pomembna za prednost, s celotnim intervalom zaupanja za RT znatno pod mejo prednosti 1,17645 (p < 0,001).

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

NSCLC, vzdrževalno zdravljenje

JMEN

Multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija faze 3 (JMEN) je primerjala učinkovitost in varnost vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom skupaj z najboljšo suportivno 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 stanje zmogljivosti po ECOG 0 ali 1. Bolniki so prejeli vzdrževalno zdravljenje do napredovanja bolezni. Učinkovitost in varnost so merili od časa randomizacije po zaključku terapije prvega izbora (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 svojo primarno končno točko in pokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja v skupini s pemetreksedom glede na skupino s placebom ($N = 581$, neodvisno pregledana populacija; mediana 4,0 meseca in 2,0 meseca) (razmerje tveganja = 0,60, 95 % IZ = 0,49–0,73, $p < 0,00001$). Neodvisni pregled posnetkov bolnikov je potrdil izsledke ocen preživetja brez napredovanja s strani raziskovalca. Mediana skupnega preživetja za celotno populacijo ($N = 663$) je bila 13,4 meseca za skupino s pemetreksedom in 10,6 meseca za skupino s placebom, razmerje tveganja = 0,79 (95 % IZ = 0,65 do 0,95; $p = 0,01192$).

V skladu z ostalimi študijami pemetrekseda, so v študiji JMEN tudi opazili razliko v učinkovitosti glede na histologijo NSCLC. Za bolnike z NSCLC, ki nima pretežno ploščatocelične histologije ($N = 430$, neodvisno pregledana populacija) je bila mediana preživetja brez napredovanja 4,4 meseca za skupino s pemetreksedom in 1,8 meseca za skupino s placebom, razmerje tveganja = 0,47, 95 % IZ = 0,37–0,60, $p = 0,00001$). Mediana skupnega preživetja za bolnike z NSCLC, ki nima pretežno ploščatocelične histologije ($N = 481$) je bila 15,5 meseca za skupino s pemetreksedom in 10,3 meseca

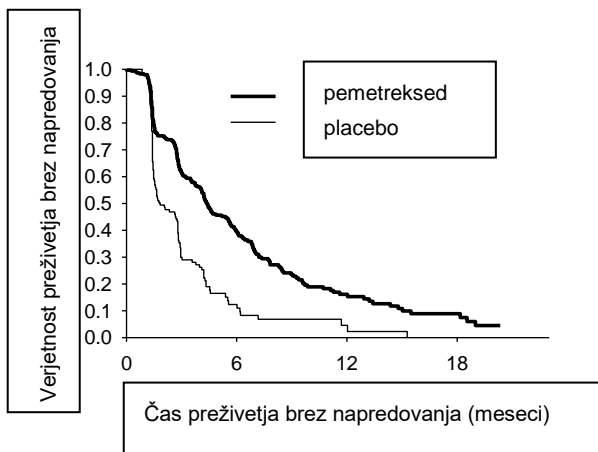
za skupino s placebom (razmerje tveganja = 0,70, 95 % IZ = 0,56–0,88, p = 0,002). Vključno z indukcijsko fazo je bila mediana skupnega preživetja za bolnike z NSCLC, ki nima pretežno ploščatocelične histologije 18,6 meseca za skupino s pemetreksedom in 13,6 meseca za skupino s placebom (razmerje tveganja = 0,71, 95 % IZ = 0,56–0,88, p = 0,002).

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

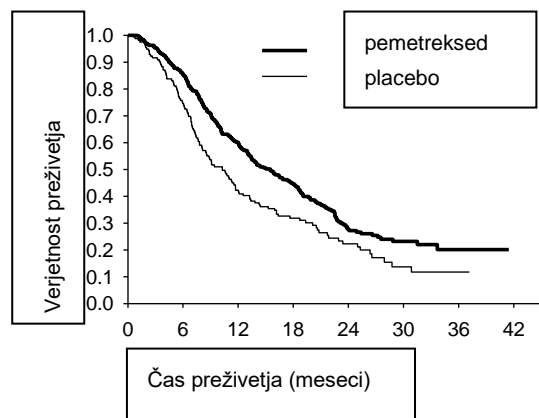
Za varnostni profil pemetrekseda niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik znotraj histoloških podskupin.

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:

Preživetje brez napredovanja



Skupno preživetje



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 napredovalim (stopnja IIIB) ali metastatskim (stopnja IV) nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki nima prevladujoče ploščatocelične histologije, ter pri katerih ni bilo napredka po 4 ciklih zdravljenja prve izbire z dubletami pemetrekseda v kombinaciji s cisplatinom. Izmed 939 bolnikov, ki so bili zdravljeni s pemetreksedom in indukcijskim zdravilom cisplatina, 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 stanje 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 svojo primarno končno točko in dokazala statistično pomembno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni v skupini, ki je prejela pemetreksed, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (N = 472, neodvisno pregledana populacija; mediano 3,9 meseca in 2,6 meseca)

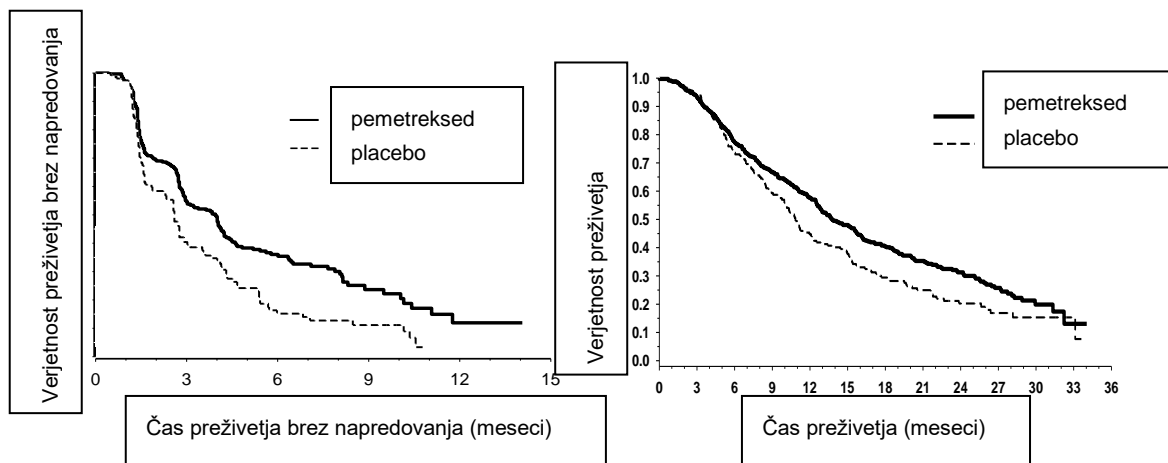
(razmerje tveganja = 0,64, 95 % IZ = 0,51–0,81, $p = 0,0002$). Neodvisni pregled slik bolnikov je potrdil ugotovitve ocen raziskovalcev o preživetju brez napredovanja bolezni. Za naključno izbrane bolnike, merjeno od začetka zdravljenja s pemetreksedom in indukcijskim zdravljenjem prve izbire s cisplatinom, 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 % IZ = 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 meseca v primerjavi z 11,0 meseca, razmerje tveganja = 0,78, 95 % IZ = 0,64–0,96, $p = 0,0195$). V času te končne analize preživetja je bilo živih ali ni bilo na voljo za nadaljnje spremljanje 28,7 % bolnikov v kraku s pemetreksedom 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 s pemetreksedom in 14,0 meseca v kraku s placebom (razmerje tveganja = 0,78, 95 % IZ = 0,64–0,96). Odstotek bolnikov, ki so prejeli zdravljenje po študiji, je bil 64,3 % za pemetreksed in 71,7 % za placebo.

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

Preživetje brez napredovanja

Skupno preživetje



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 več ciklih zdravljenja enaka.

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

Študij za oceno kancerogenega potenciala pemetrekseda niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) (E524)

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala
3 leta

Rekonstituirana in razredčena raztopina

Po pripravi je kemijska in fizikalna uporabnost rekonstituiranih raztopin pemetrekseda in raztopin pemetrekseda za infundiranje 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C (in 25 °C). Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ga ne uporabi takoj po pripravi, je za čas in pogoje shranjevanja

do uporabe odgovoren uporabnik. Običajno čas shranjevanja ni daljši kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pemetreksed Krka 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

10 ml viala (prozorno steklo tipa I) z gumijastim zamaškom iz bromobutila in aluminijsko zaporko s polipropilenskim delom, ki se odtrga (z vtisnjenim napisom "FLIP OFF"): vsebuje 100 mg pemetrekseda. Na voljo je pakiranje z 1 vialo v škatli.

Pemetreksed Krka 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

50 ml viala (prozorno steklo tipa I) z gumijastim zamaškom iz bromobutila in aluminijsko zaporko s polipropilenskim delom, ki se odtrga (z vtisnjenim napisom "FLIP OFF"): vsebuje 500 mg pemetrekseda. Na voljo je pakiranje z 1 vialo v škatli.

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 Krka. Da omogočimo dajanje označene količine, vsaka 100 mg viala vsebuje presežek pemetrekseda.

3. Pemetreksed Krka 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

100 mg viala pripravite s 4,2 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa, tako dobite raztopino, ki vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

Pemetreksed Krka 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

500 mg viala pripravite z 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa, tako dobite raztopino, ki vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

Vsako vialo narahlo vrtite, dokler prašek ni popolnoma raztopljen. Raztopina, ki jo dobite, je bistra, brezbarvna do rumena ali zeleno-rumena, barve v tem razponu ne vplivajo na kakovost zdravila. pH pripravljene raztopine je med 6,6 in 7,8. **Raztopino moramo še nadalje redčiti.**

4. Ustrezno prostornino rekonstituirane raztopine pemetrekseda moramo še nadalje redčiti do 100 ml z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa, damo jo kot intravensko infuzijo, ki teče 10 minut.

5. Raztopine pemetrekseda za infundiranje, pripravljene, kot je navedeno zgoraj, so skladne s seti za dajanje in infuzijskimi vrečkami iz polivinilklorida in prevlečenimi s poliolefinom.

6. Videz parenteralnih zdravil moramo pred dajanjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev ali da nimajo spremenjene barve. Če opazite trdne delce, te vialo ne uporabite.

7. Raztopine pemetrekseda so namenjene samo enkratni uporabi. Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Previdnostni ukrepi pri pripravi in dajanju

Kot pri drugih potencialno toksičnih učinkovinah za zdravljenje raka je potrebna previdnost pri ravnanju z raztopinami pemetrekseda za infundiranje ter pripravi teh raztopin. 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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

EU/1/18/1283/001

EU/1/18/1283/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. maj 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.