

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pemetrexed Pharmevid 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg pemetrexedu (vo forme pemetrexedu, disodnej soli).

Po rekonštitúcii (pozri časť 6.6) obsahuje každá injekčná liekovka 25 mg/ml pemetrexedu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá injekčná liekovka obsahuje približne 2,4 mmol (alebo 54 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Biely až svetložltý alebo zelenožltý lyofilizovaný koláč alebo prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Malígny mezotelióm pleury

Pemetrexed Pharmevid v kombinácii s cisplatinou je indikovaný pacientom bez predchádzajúcej chemoterapie na liečbu neresekovateľného malígneho mezoteliómu pleury.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pemetrexed Pharmevid v kombinácii s cisplatinou je indikovaný pacientom v prvej línii na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie (pozri časť 5.1).

Pemetrexed Pharmevid je indikovaný v monoterapii pacientom na udržiavaciu liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc, inej ako prevažne skvamóznej bunkovej histológie, u ktorých po chemoterapii založenej na platine nedošlo k bezprostrednej progresii ochorenia (pozri časť 5.1).

Pemetrexed Pharmevid je indikovaný v monoterapii pacientom v druhej línii na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pemetrexed Pharmevid sa musí podávať len pod dohľadom lekára s kvalifikáciou pre používanie

protinádorovej chemoterapie.

Pemetrexed Pharmeid v kombinácii s cisplatinou

Odporúčaná dávka Pemetrexedu Pharmeid je 500 mg/m² telesného povrchu (BSA) podávaná ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu. Odporúčaná dávka cisplatiny je 75 mg/m² BSA, podávaná infúziou počas 2 hodín približne 30 minút po ukončení infúzie pemetrexedu v prvý deň každého 21-dňového cyklu. Pacientom musí byť podaná primeraná antiemetická liečba a primeraná hydratácia pred a/alebo po podaní cisplatiny (špecifické odporúčané dávkovanie pozri tiež v súhrne charakteristických vlastností lieku cisplatiny).

Pemetrexed Pharmeid v monoterapii

U pacientov liečených na nemalobunkový karcinóm pľúc po predchádzajúcej chemoterapii, odporúčaná dávka Pemetrexedu Pharmeid je 500 mg/m² BSA podávaná ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu.

Režim premedikácie

Na zníženie výskytu a závažnosti kožných reakcií sa podá kortikosteroid deň pred podaním pemetrexedu, v deň podania a deň po podaní pemetrexedu. Kortikosteroid by mal byť ekvivalentom 4 mg dexametazónu perorálne podávaného dvakrát denne (pozri časť 4.4).

Na zníženie toxicity musia pacienti liečení pemetrexedom dostávať tiež vitamínovú suplementáciu (pozri časť 4.4). Pacienti musia denne užívať perorálne kyselinu listovú alebo multivitamíny obsahujúce kyselinu listovú (od 350 do 1 000 mikrogramov). Aspoň päť dávok kyseliny listovej musí byť podaných počas 7 dní pred prvou dávkou pemetrexedu a dávkovanie musí pokračovať v priebehu celej liečby a ďalších 21 dní po poslednej dávke pemetrexedu. Pacienti musia tiež dostať intramuskulárnu injekciu s obsahom vitamínu B₁₂ (1 000 mikrogramov) v týždni pred prvou dávkou pemetrexedu a jedenkrát každé 3 cykly potom. Nasledujúce injekcie s obsahom vitamínu B₁₂ sa môžu podávať v rovnaký deň ako pemetrexed.

Monitorovanie

Pacientom liečeným pemetrexedom sa musí pred každou dávkou sledovať celkový krvný obraz, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek (WCC) a krvných doštičiek. Pred každým podaním chemoterapie musia byť vykonané krvné chemické testy na zhodnotenie obličkových a pečenných funkcií. Pred začatím každého cyklu chemoterapie je potrebné, aby pacienti mali nasledovné výsledky vyšetrení: absolútny počet neutrofilov (ANC) musí byť $\geq 1\,500$ buniek/mm³ a počet krvných doštičiek musí byť $\geq 100\,000$ buniek/mm³. Klírens kreatinínu musí byť ≥ 45 ml/min.

Celkový bilirubín musí byť $\leq 1,5$ -násobok hornej hranice normálnych hodnôt. Alkalická fosfatáza (AP), aspartátaminotransferáza (AST alebo SGOT) a alanínaminotransferáza (ALT alebo SGPT) musia byť ≤ 3 -násobok hornej hranice normálnych hodnôt. V prípade postihnutia pečene nádorom sú akceptovateľné hodnoty alkalické fosfatázy, AST a ALT ≤ 5 -násobok hornej hranice normálnych hodnôt.

Úpravy dávky

Úpravy dávky na začiatku nasledujúceho cyklu sa vykonávajú na základe najhlbšieho poklesu hematologických hodnôt alebo na základe maximálnej nehematologickej toxicity zistenej v predchádzajúcom cykle liečby. Liečba môže byť odložená, aby bol dostatok času na úpravu. Po úprave sa pacienti liečia podľa pokynov v tabuľkách 1, 2 a 3, ktoré sa použijú v prípade podávania Pemetrexedu Pharmeid v monoterapii alebo v kombinácii s cisplatinou.

Tabuľka 1 – Tabuľka modifikácie dávky Pemetrexedu Pharmeid (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Hematologické toxicity
--

Absolútny počet neutrofilov $< 500/\text{mm}^3$ a doštičiek $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ v období najhlbšieho poklesu	75 % predchádzajúcej dávky (Pemetrexedu Pharmevid aj cisplatiny)
Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu $< 50\,000/\text{mm}^3$ bez ohľadu na absolútny počet neutrofilov v období najhlbšieho poklesu	75 % predchádzajúcej dávky (Pemetrexedu Pharmevid aj cisplatiny)
Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu $< 50\,000/\text{mm}^3$ s krvácaním ^a , bez ohľadu na absolútny počet neutrofilov v období najhlbšieho poklesu	50 % predchádzajúcej dávky (Pemetrexedu Pharmevid aj cisplatiny)

^a Tieto kritériá sú v súlade s definíciou krvácania $\geq$ CTC 2. stupňa Všeobecných kritérií toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (v2.0; NCI 1998).

Ak sa u pacientov vyvinú nehematologické toxicity $\geq$ 3. stupňa (s výnimkou neurotoxicity), Pemetrexed Pharmevid musí byť vysadený až do úpravy parametrov na hodnoty nižšie alebo rovnaké ako boli hodnoty pred liečbou. Liečba sa začína podľa pokynov v tabuľke 2.

Tabuľka 2 – Tabuľka modifikácie dávky Pemetrexedu Pharmevid (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Nehematologické toxicity^{a, b}		
	Dávka Pemetrexedu Pharmevid (mg/m^2)	Dávka cisplatiny (mg/m^2)
Akákoľvek toxicita 3. alebo 4. stupňa s výnimkou mukozitídy	75 % predchádzajúcej dávky	75 % predchádzajúcej dávky
Hnačka s nutnosťou hospitalizácie (bez ohľadu na stupeň) alebo hnačka 3. alebo 4. stupňa	75 % predchádzajúcej dávky	75 % predchádzajúcej dávky
Mukozitída 3. alebo 4. stupňa	50 % predchádzajúcej dávky	100 % predchádzajúcej dávky

^a Všeobecné kritériá toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (v2.0; NCI 1998)

^b S výnimkou neurotoxicity

V prípade neurotoxicity, odporúčaná úprava dávky pre Pemetrexed Pharmevid a cisplatinu je uvedená v tabuľke 3. Pacienti musia prerušiť liečbu pri výskyte neurotoxicity 3. alebo 4. stupňa.

Tabuľka 3 – Modifikácia dávky Pemetrexedu Pharmevid (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Neurotoxicita		
Stupeň CTC^a	Dávka Pemetrexedu Pharmevid (mg/m^2)	Dávka cisplatiny (mg/m^2)
0 – 1	100 % predchádzajúcej dávky	100 % predchádzajúcej dávky
2	100 % predchádzajúcej dávky	50 % predchádzajúcej dávky

^a Všeobecné kritériá toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (v2.0; NCI 1998)

Liečba Pemetrexedom Pharmevid musí byť prerušená, ak sa u pacienta vyskytne hematologická alebo nehematologická toxicita 3. alebo 4. stupňa po 2 redukciách dávky alebo okamžite, ak sa vyskytne neurotoxicita 3. alebo 4. stupňa.

Starší

V klinických štúdiách neboli zistené žiadne údaje, aby pacienti vo veku 65 rokov alebo starší mali vyššie riziko nežiaducich účinkov v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov. Nie je potrebné žiadne zníženie dávky, okrem prípadov, ak je toto zníženie nevyhnutné pre všetkých pacientov.

Pediatrická populácia

Použitie Pemetrexedu Pharmevid pri liečbe malígneho mezoteliómu pleury a nemalobunkového karcinómu pľúc sa netýka pediatrickej populácie.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

(Štandardný Cockcroftov a Gaultov vzorec alebo glomerulárna filtrácia meraná metódou klírensu Tc99m-DPTA v sére): pemetrexed sa primárne vylučuje v nezmenenej forme obličkami. V klinických štúdiách neboli u pacientov s klírensom kreatinínu ≥ 45 ml/min potrebné žiadne úpravy dávky mimo úprav odporúčaných pre všetkých pacientov. Nie sú dostatočné údaje o použití pemetrexedu u pacientov s klírensom kreatinínu pod 45 ml/min a preto sa použitie pemetrexedu u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Nebol zistený žiadny vzťah medzi AST (SGOT), ALT (SGPT) alebo celkovým bilirubínom a farmakokinetikou pemetrexedu. Pacienti s poruchou funkcie pečene ako sú bilirubín $> 1,5$ -násobok hornej hranice normy a/alebo aminotransferázy $> 3,0$ -násobok hornej hranice normálnych hodnôt (hepatálne metastázy neprítomné) alebo $> 5,0$ -násobok hornej hranice normálnych hodnôt (hepatálne metastázy prítomné) však neboli doteraz špeciálne skúmaní.

Spôsob podávania

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním Pemetrexedu Pharmevid, pozri časť 6.6.

Pemetrexed Pharmevid sa má podávať ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-denného cyklu. Pokyny na rekonštitúciu a riedenie Pemetrexedu Pharmevid pred podaním, pozri časť 6.6. Po rekonštitúcii sa má získať číry, bezfarebný alebo žltý alebo žltozelený alebo hnedožltý zafarbený roztok.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dojčenie (pozri časť 4.6).

Súbežná vakcinácia proti žltej zimnici (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pemetrexed môže utlmiť funkciu kostnej drene čoho výsledkom je neutropénia, trombocytopénia a anémia (alebo pancytopénia) (pozri časť 4.8). Potlačenie tvorby kostnej drene predstavuje obvykle toxicitu, ktorá limituje veľkosť použitej dávky. Pacienti musia byť sledovaní z hľadiska útlmu kostnej drene počas liečby a pemetrexed nesmie byť podaný pacientom, pokiaľ sa absolútny počet neutrofilov (ANC) nevráti na hodnotu $\geq 1\,500$ buniek/mm³ a počet doštičiek na $\geq 100\,000$ buniek/mm³. Zníženia dávky v nasledujúcom cykle závisia od hodnôt absolútneho počtu neutrofilov v čase najhlbšieho poklesu, počtu doštičiek a maximálnej nehematologickej toxicity vyskytujúcej sa v predchádzajúcom cykle (pozri časť 4.2).

Bolo zaznamenaných menej redukcii a hematologickej toxicity stupňa 3/4 a nehematologickej toxicity ako je neutropénia, febrilná neutropénia a infekcia s neutropéniou stupňa 3/4, ak boli pred liečbou podávané kyselina listová a vitamín B₁₂. Preto musia byť všetci pacienti liečení pemetrexedom poučení, aby užívali profylakticky kyselinu listovú a vitamín B₁₂ za účelom zníženia toxicity súvisiacej s liečbou (pozri časť 4.2).

Kožné reakcie boli zaznamenané u pacientov, ktorí nedostávali pred liečbou kortikosteroid. Podávanie dexametazónu (alebo ekvivalentného kortikosteroidu) pred liečbou pemetrexedom môže znížiť výskyt a závažnosť kožných reakcií (pozri časť 4.2).

Nebol študovaný dostatočný počet pacientov s klírensom kreatinínu pod 45 ml/min. Preto sa použitie pemetrexedu u pacientov s klírensom kreatinínu < 45 ml/min neodporúča (pozri časť 4.2).

Pacienti s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 45 až 79 ml/min) sa musia vyvarovať užívania nesteroidových antiflogistík (NSAID), ako je ibuprofen a

kyselina acetylsalicylová (> 1,3 g denne), 2 dni pred, v deň a 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.5).

Pacienti s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, vhodní na liečbu pemetrexedom, majú prerušiť užívanie NSAID s dlhšími polčasmi vylučovania najmenej 5 dní pred, v deň a najmenej 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.5).

V súvislosti s pemetrexedom samotným alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami boli hlásené závažné renálne príhody, vrátane akútneho renálneho zlyhania. Mnoho pacientov, u ktorých sa tieto príhody objavili, malo rizikové faktory pre rozvoj renálnych príhod, vrátane dehydratácie alebo pre-existujúcej hypertenzie alebo diabetu. Pri samotnom používaní pemetrexedu alebo jeho používaní s inými chemoterapeutickými liekmi bol po uvedení na trh hlásený aj nefrogenický diabetes insipidus a tubulárna nekróza obličiek. Väčšina z týchto príhod ustúpila po prerušení liečby pemetrexedom. U pacientov je potrebné pravidelne kontrolovať symptómy akútnej tubulárnej nekrózy, zníženej funkcie obličiek a prejavy a symptómy nefrogenického diabetu insipidus (napr. hypernatriémia). Vplyv prítomnosti tekutín v treťom priestore, ako je pleurálny výpotok alebo ascites, na pemetrexed nie je presne stanovený. Klinické skúšanie 2. fázy s pemetrexedom na 31 pacientoch s ohraničeným tumorom so stabilným výskytom tekutiny v treťom priestore nepreukázalo žiadny rozdiel v plazmatických koncentráciách alebo klírense pemetrexedu normalizovaných podľa dávky oproti pacientom bez prítomnosti tekutín v treťom priestore. Preto je vhodné pred začatím liečby pemetrexedom zvážiť drenáž tekutiny z tretieho priestoru, avšak nie je to potrebné.

Ako dôsledok gastrointestinálnej toxicity pemetrexedu podávaného v kombinácii s cisplatinou sa pozorovala závažná dehydratácia. Preto majú pacienti dostávať adekvátnu antiemetickú liečbu a primeranú hydratáciu pred a/alebo po podaní liečby.

Menej často boli v priebehu klinických štúdií s pemetrexedom hlásené závažné kardiovaskulárne príhody vrátane infarktu myokardu a cerebrovaskulárne príhody, hlavne pri podaní v kombinácii s ďalším cytostatikom. Väčšina pacientov, u ktorých sa pozorovali tieto príhody, mala už existujúce kardiovaskulárne rizikové faktory (pozri časť 4.8).

U pacientov s rakovinou je častý pokles imunity. Preto sa neodporúča súbežné užívanie živých oslabených vakcín (pozri časť 4.3 a 4.5).

Pemetrexed môže mať geneticky škodlivé účinky. Pohlavne zrelým mužom sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a do 3 mesiacov od ukončenia liečby. Odporúča sa používanie antikoncepčných metód alebo abstinencia. Vzhľadom na možnosť ireverzibilnej infertility spôsobenej liečbou pemetrexedom sa mužom odporúča, aby vyhľadali konzultáciu o možnosti uchovania spermií pred začatím liečby.

Ženy v plodnom veku musia počas liečby a 6 mesiacov po ukončení liečby pemetrexedom používať účinnú antikoncepčnú metódu (pozri časť 4.6).

Prípady radiačnej pneumonitídy boli zaznamenané u pacientov liečených ožarovaním buď pred, počas alebo po ich liečbe pemetrexedom. U týchto pacientov je potrebná zvláštna pozornosť a opatrnosť pri užívaní iných radiosenzibilizujúcich látok.

U pacientov, ktorí podstúpili rádioterapiu pred týždňami alebo rokmi, boli zaznamenané prípady radiačného poškodenia typu „recall fenomén“.

Tento liek obsahuje približne 54 mg sodíka v každej injekčnej liekovke. Má sa vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pemetrexed sa vylučuje v nezmenenej forme hlavne obličkami, a to tubulárnou sekréciou a v menšom množstve glomerulárnou filtráciou. Súbežné podávanie nefrotoxických liekov (napr. aminoglykozidy,

klúčkové diuretiká, zlúčeniny platiny, cyklosporín) môže viesť k oneskorenému klírensu pemetrexedu. Táto kombinácia sa musí používať s opatnosťou. Ak je to nevyhnutné, klírens kreatinínu musí byť prísne monitorovaný.

Súbežné podávanie pemetrexedu s inhibítormi OAT3 (organického aniónového transportéra 3) (napr. probenecid, penicilín, inhibítory protónovej pumpy (proton pump inhibitors, PPI)) vedie k oneskoreniu klírensu pemetrexedu. V prípade kombinovaného podania týchto liekov a pemetrexedu je potrebné postupovať s opatnosťou.

U pacientov s normálnymi renálnymi funkciami (klírens kreatinínu ≥ 80 ml/min) môžu vysoké dávky nesteroidových antiflogistík (NSAID, ako je ibuprofen $> 1\ 600$ mg/deň) a vyššia dávka kyseliny acetylsalicylovej ($\geq 1,3$ g denne) znížiť elimináciu a následne zvýšiť výskyt nežiaducich účinkov pemetrexedu. Preto sa pri súbežnom podávaní vyšších dávok NSAID alebo vyššej dávky kyseliny acetylsalicylovej s pemetrexedom u pacientov s normálnymi renálnymi funkciami (klírens kreatinínu ≥ 80 ml/min) musí postupovať s opatnosťou.

Pacienti s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 45 až 79 ml/min) sa musia vyvarovať súbežnému podávaniu pemetrexedu s NSAID (napr. ibuprofen) alebo vyššej dávky kyseliny acetylsalicylovej 2 dni pred, v deň a 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.4).

Vzhľadom na nedostatok údajov ohľadom potenciálnej interakcie s NSAID s dlhšími polčasmi, ako sú piroxikam alebo rofekoxib, je potrebné prerušiť ich podávanie u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek najmenej 5 dní pred, v deň a najmenej 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.4). Ak je potrebné súbežne podávať NSAID, u týchto pacientov je potrebné dôkladne monitorovať toxicitu, najmä myelosupresiu a gastrointestinálnu toxicitu.

Pemetrexed prechádza obmedzeným pečenným metabolizmom. Výsledky z *in vitro* štúdií s ľudskými pečennými mikrozómami ukázali, že sa nedá predpokladať, že pemetrexed spôsobuje klinicky významnú inhibíciu metabolického klírensu liekov metabolizovaných CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, a CYP1A2.

Interakcie bežné pri všetkých cytotoxických liekoch:

Vzhľadom na zvýšené riziko trombózy u pacientov s rakovinou je použitie antikoagulačnej liečby časté. Vysoká intraindividuálna variabilita stavu koagulácie počas choroby a možnosť interakcie medzi perorálnymi antikoagulanciami a protinádorovou chemoterapiou vyžaduje zvýšenú frekvenciu monitorovania INR (International Normalised Ratio), pokiaľ sa rozhodneme pacienta liečiť perorálnymi antikoagulanciami.

Kontraindikované súbežné podávanie: Vakcína proti žltej zimnici: riziko fatálnej generalizovanej postvákcináčnej reakcie (pozri časť 4.3).

Neodporúčané súbežné podávanie: Živé oslabené vakcíny (okrem žltej zimnice, v tomto prípade je súbežné podávanie kontraindikované): riziko systémového ochorenia s možným fatálnym koncom. Riziko je zvýšené u jedincov, ktorí už majú pokles imunity spôsobený základným ochorením. Použite inaktivovanú vakcínu, pokiaľ je k dispozícii (poliomyelitída) (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v plodnom veku / antikoncepcia u mužov a žien

Pemetrexed môže mať geneticky škodlivé účinky. Ženy v plodnom veku musia v priebehu liečby a 6 mesiacov po ukončení liečby pemetrexedom používať účinnú antikoncepciu. Pohlavne zrelým mužom sa odporúča používanie účinných antikoncepčných metód a neodporúča sa splodiť dieťa počas liečby a do 3 mesiacov od ukončenia liečby.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití pemetrexedu u gravidných žien, avšak je podozrenie, že pemetrexed, tak ako iné antimetabolity, pravdepodobne spôsobuje závažné vrodené chyby, ak je

použitý počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Pemetrexed sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutné a po starostlivom zvážení potrieb liečby u matky a rizika pre plod (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa pemetrexed vylučuje do materského mlieka a nežiaduce reakcie na dojčené dieťa sa nedajú vylúčiť. Dojčenie má byť počas liečby pemetrexedom ukončené (pozri časť 4.3).

Fertilita

Vzhľadom na možnosť ireverzibilnej infertility spôsobenej liečbou pemetrexedom sa mužom odporúča, aby vyhľadali konzultáciu o možnosti uchovania spermií pred začiatkom liečby.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Bolo však hlásené, že pemetrexed môže spôsobovať únavu. Preto musia byť pacienti upozornení, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa táto udalosť vyskytne.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami v súvislosti s pemetrexedom, použitým či už v monoterapii alebo v kombinácii, sú útlm kostnej drene prejavujúci sa ako anémia, neutropénia, leukopénia, trombocytopenia; a gastrointestinálne toxicity prejavujúce sa ako anorexia, nevoľnosť, vracanie, hnačka, zápcha, faryngitída, mukozitída a stomatitída. Ďalšie nežiaduce účinky zahŕňajú renálne toxicity, zvýšenie koncentrácie aminotransferáz, alopeciu, únavu, dehydratáciu, vyrážku, infekciu/sepsu a neuropatiu. Medzi zriedkavé patria Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

V tabuľke 4 sú uvedené nežiaduce účinky lieku bez ohľadu na príčinnú súvislosť s pemetrexedom používaným buď v monoterapii alebo v kombinácii s cisplatinou z pilotných registračných štúdií (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN a PARAMOUNT) a z obdobia po uvedení na trh.

NÚ sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Na klasifikáciu frekvencie sa použila táto konvencia:

veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov)

Tabuľka 4. Frekvencie nežiaducich reakcií liekov všetkých stupňov bez ohľadu na príčinné súvislosti z pilotných registračných štúdií: JMEI (ALIMTA verzus docetaxel), JMBD (Alimta a cisplatina verzus Gemzar a cisplatina, JMCH (ALIMTA s cisplatinou verzus cisplatina), JMEN a PARAMOUNT (Pemetrexed) s najlepšou podpornou starostlivosťou verzus placebo s najlepšou podpornou starostlivosťou) a z obdobia po uvedení na trh.

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	infekcia ^a , faryngitída	sepsa ^b			dermohy-podermati-tída	
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia, leukopénia, znížený hemoglobín,	febrilná neutropénia znížený počet krvných doštičiek	pancytopenia	autoimunitná hemolytická anémia		

Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita		anafylaktický šok		
Poruchy metabolizmu a výživy		dehydratácia				
Poruchy nervového systému		porucha chuti, periférna motorická neuropatia, periférna senzorická neuropatia, závraty	mozgovocievna príhoda, ischemická príhoda, intrakraniálna hemorágia			
Poruchy oka		konjunktivitída, suché oko, zvýšená lakrimácia, keratokonjunktivitída, opuch viečka, chroba očného povrchu				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti ^c		zlyhanie srdca, arytmia	angína, infarkt myokardu, ochorenie koronárnych ciev, supraventrikulárna arytmia			
Poruchy ciev			periférna ischemia ^c			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			pľúcna embólia, intersticiálna ^{bd} pneumonitída			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	stomatitída, anorexia, vracanie, hnačka, nevoľnosť	dispepsia, zápcha, bolesť brucha	rektálna hemorágia, gastrointestinálna hemorágia, intestinálna perforácia, ezofagitída, kolitída ^e			
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza		hepatitída		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, exfoliácia kože	hyperpigmentácia, pruritus, multiformný erytém, alopecie, urtikária		erytém	Stevensov-Johnsonov syndróm ^b , toxická epidermálna nekrolýza ^b , pemfigoid bulózna dermatitída, získaná	

					epidermo-lytická bulóza, erytémový edém ^f pseudoce-lulitída, dermatitída, ekzém, prurigo	
Poruchy obličiek a močových ciest	znížený klírens kreatinínu, zvýšený kreatinín v krvi ⁱ	zlyhanie obličiek, znížená glomeulárna filtrácia				nefrogénna obličková úplavica, renálna tubulárna nekróza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únavu,	horúčka, bolesť, edém, bolesť na hrudi, zápal sliznice				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšen. Gamaglutamyl transferáza				
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			radiačná ezofagitída, radiačná pneumonitída ^j	radiačný fenomén		

^a s a bez neutropénie^b v niektorých prípadoch fatálny^c niekedy viedli k nekróze končatín^d s respiračnou nedostatočnosťou^e pozorované len v kombinácii s cisplatinou^f najmä dolných končatínHlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

K popísaným príznakom z predávkovania patrí neutropénia, anémia, trombocytopenia, mukozitída, senzorická polyneuropatia a vyrážka. K predpokladaným komplikáciám z predávkovania patrí útlm kostnej drene manifestujúci sa neutropéniou, trombocytopéniou a anémiou. Taktiež sa môže vyskytnúť infekcia s horúčkou alebo bez nej, hnačka a/alebo mukozitída. V prípade podozrenia na predávkovanie, sa má u pacientov sledovať krvný obraz a majú dostávať podpornú liečbu podľa potreby. V liečbe predávkovania pemetrexedom sa musí vziať do úvahy podávanie kyseliny folínovej, vápenatej soli/kyseliny folínovej.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Analógy kyseliny listovej, ATC kód: L01BA04

Pemetrexed Pharmevid (pemetrexed) je antifolátové cytostatikum, cielené na viaceré enzymatické systémy. Pôsobí narušením rozhodujúcich metabolických procesov závislých od folátov, ktoré sú nevyhnutné pre replikáciu buniek.

Štúdie *in vitro* ukázali, že pemetrexed sa správa ako antifolát pôsobiaci na viaceré enzymatické systémy tým, že inhibuje tymidylát syntetázu (TS), dihydrofolát reduktázu (DHFR) a glycínamid ribonukleotid formyltransferázu (GARFT), ktoré sú kľúčovými enzýmami závislými od folátu pre *de novo* biosyntézu tymidínu a purínových nukleotidov. Pemetrexed je transportovaný do buniek redukovaným folátovým nosičom a membránovými folátovými väzbovými proteínovými transportnými systémami. V bunke je pemetrexed rýchlo a efektívne zmenený na polyglutamátové formy enzýmom folylpolyglutamát syntetázou. Polyglutamátové formy sa zdržujú v bunkách a sú ešte účinnejšie inhibítory TS a GARFT. Polyglutamácia je proces závislý na čase a koncentrácii, ku ktorému dochádza v nádorových bunkách a v menšej miere v normálnych tkanivách. Polyglutamátové metabolity majú zvýšený intracelulárny polčas, čoho výsledkom je prolongovaný účinok lieku v malígnych bunkách.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s pemetrexedom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre schválené indikácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Klinická účinnosť:

Mezotelióm:

EMPHACIS, multicentrická, randomizovaná, jednoducho zaslepená štúdia fázy 3 s pemetrexedom plus cisplatina verus cisplatina u pacientov dovtedy neliečených chemoterapiou s malígnym mezoteliómom pleury ukázala, že pacienti liečení pemetrexedom a cisplatinou mali klinické 2,8-mesačné zlepšenie mediánu prežívania v porovnaní s pacientmi liečenými cisplatinou.

Počas štúdie bola pridaná dlhodobá suplementácia nízkymi dávkami kyseliny listovej a vitamínu B₁₂ za účelom zníženia toxicity. Primárna analýza štúdie bola vykonaná na populácii pacientov randomizovaných do liečebnej skupiny, ktorá bola liečená hodnoteným liekom (randomizovaní a liečení). Bola vykonaná analýza podskupín pacientov, ktorí dostávali suplementáciu kyselinou listovou a vitamínom B₁₂ počas celého priebehu liečby počas štúdie (úplne suplementovaní). Výsledky týchto analýz účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

Účinnosť pemetrexedu v kombinácii s cisplatinou oproti cisplatine pri malígnom mezotelióme pleury

	Randomizovaní a liečení pacienti		Plne suplementovaní pacienti	
Parameter účinnosti	Pemetrexed/ cisplatina (n = 226)	Cisplatina (n = 222)	Pemetrexed/ cisplatina (n = 168)	Cisplatina (n = 163)
Medián celkového Prežívania (mesiace) (95 % CI)	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 hodnota p*	0,020		0,051	
Medián času do progresie tumoru (mesiace) (95 % CI)	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 hodnota p*	0,001		0,008	
Čas do zlyhania liečby (mesiace) (95 % CI)	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 hodnota p*	0,001		0,001	
Pomer celkovej odpovede**	41,3 %	16,7 %	45,5 %	19,6 %

(95 % CI)	(34,8 – 48,1)	(12,0 – 22,2)	(37,8 – 53,4)	(13,8 – 26,6)
Fisherova presná hodnota p*	< 0,001		< 0,001	

Skratky: CI = interval spoľahlivosti.

* Hodnota p odkazuje na porovnanie medzi liečebnými ramenami.

** Rameno pemetrexed/cisplatina, randomizovaní a liečení (n = 225) a plne suplementovaní (n = 167).

Štatisticky signifikantné zlepšenie klinicky závažných príznakov (bolesť a dýchavičnosť) spojených s malígnym mezoteliómom pleury v ramene pemetrexed/cisplatina (212 pacientov) oproti ramenu so samotnou cisplatinou (218 pacientov) bolo preukázané použitím škály príznakov karcinómu pľúc (Lung Cancer Symptom Scale). Taktiež boli pozorované štatisticky významné rozdiely v pľúcnych funkčných testoch. Rozdiel medzi liečebnými ramenami bol dosiahnutý zlepšením pľúcnej funkcie v ramene pemetrexed/cisplatina a zhoršením pľúcnej funkcie v čase v kontrolnom ramene.

Existujú obmedzené údaje u pacientov s malígnym mezoteliómom pleury liečených pemetrexedom v monoterapii. Pemetrexed v dávke 500 mg/m² bol študovaný ako monoterapia u 64 chemoterapiou neliečených pacientov s malígnym mezoteliómom pleury. Celková odpoveď na liečbu bola 14,1 %.

NSCLC, liečba v druhej línii:

V multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdii fázy 3 s pemetrexedom verus docetaxel u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC po primárnej chemoterapii bol preukázaný medián prežívania 8,3 mesiacov u pacientov liečených pemetrexedom (populácia so zámerom byť liečená n = 283) a 7,9 mesiacov u pacientov liečených docetaxelom (populácia so zámerom byť liečená n = 288). Predchádzajúca chemoterapia nezahŕňala pemetrexed. Analýza vplyvu histológie NSCLC na liečebný efekt z hľadiska celkového prežitia vyšla v prospech pemetrexedu oproti docetaxelu vo všetkých okrem prevažne skvamóznych histológií (n = 399; 9,3 verus 8,0 mesiacov, dosiahnuté HR = 0,78; 95 % CI = 0,61 - 1,00; p = 0,047) a v prospech docetaxelu pre skvamózu bunkovú histológiu karcinómu (n = 172; 6,2 verus 7,4 mesiacov, dosiahnuté HR = 1,56; 95 % CI = 1,08 - 2,26; p = 0,018). V rámci histologických podskupín sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely týkajúce sa bezpečnostného profilu pemetrexedu.

Obmedzené klinické údaje zo samostatnej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie fázy 3 predpokladajú, že údaje o účinnosti (celkové prežitie, prežívanie bez progresie) pre pemetrexed sú rovnaké medzi pacientmi, predtým liečenými docetaxelom (n = 41) a pacientmi, ktorí predtým nedostávali liečbu docetaxelom (n = 540).

Účinnosť pemetrexedu oproti docetaxelu u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc – ITT populácia

	Pemetrexed	Docetaxel
Čas prežívania (mesiace)	(n = 283)	(n = 288)
• Medián (m)	8,3	7,9
• 95 % CI pre medián	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
• HR	0,99	
• 95 % CI pre HR	(0,82 – 1,20)	
• Hodnota p pre noninferioritu (HR)	0,226	
Čas prežívania bez progresie (mesiace)	(n = 283)	(n = 288)
• Medián	2,9	2,9
• HR (95 % CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Čas do zlyhania liečby (TTTF – mesiace)	(n = 283)	(n = 288)
• Medián	2,3	2,1
• HR (95 % CI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Odpoveď (n: kvalifikovaný na odpoveď)	(n = 264)	(n = 274)
• Odpoveď na liečbu (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
• Stabilizácia ochorenia (%)	45,8	46,4

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizika; ITT = so zámerom liečiť; n = veľkosť celej populácie.

NSCLC, liečba v prvej línii:

Multicentrická, randomizovaná, otvorená štúdia fázy 3 s pemetrexedom a cisplatinou verzus gemcitabínom a cisplatinou u pacientov bez predchádzajúcej liečby chemoterapiou s lokálne pokročilým alebo metastatickým (stupeň IIIB alebo IV) nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) ukázala, že pemetrexed spolu s cisplatinou (ITT [Intent-To-Treat – so zámerom liečiť] populácia n = 862) splnila primárny cieľ a preukázala rovnakú klinickú účinnosť ako gemcitabín s cisplatinou (ITT n = 863) v celkovom prežívaní (adjustovaný pomer rizík 0,94; 95 % CI = 0,84 - 1,05). Všetci pacienti zahrnutí do štúdie mali výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1.

Analýza primárnej účinnosti bola založená na ITT populácii. Analýzy citlivosti hlavných cieľových parametrov účinnosti boli hodnotené na populácii kvalifikovanej protokolom (PQ). Analýzy účinnosti pre PQ populáciu boli zhodné s analýzami pre ITT populáciu a podporujú noninferioritu AC verzus GC.

Prežívanie bez progresie (PFS) a celková odpoveď na liečbu boli podobné medzi liečebnými ramenami: medián PFS bol 4,8 mesiacov pre pemetrexed s cisplatinou verzus 5,1 mesiacov pre gemcitabín s cisplatinou (adjustovaný pomer rizík 1,04; 95 % CI = 0,94 - 1,15) a celková odpoveď na liečbu bola 30,6 % (95 % CI = 27,3 - 33,9) pre pemetrexed s cisplatinou verzus 28,2 % (95 % CI = 25,0 - 31,4) pre gemcitabín s cisplatinou. PFS údaje sa čiastočne potvrdili nezávislým preskúmaním (na preskúmanie bolo náhodne vybraných 400/1 725 pacientov).

Analýza vplyvu histológie NSCLC na celkové prežitie ukázala klinicky významné rozdiely v prežívaní podľa histológie, pozri tabuľku nižšie.

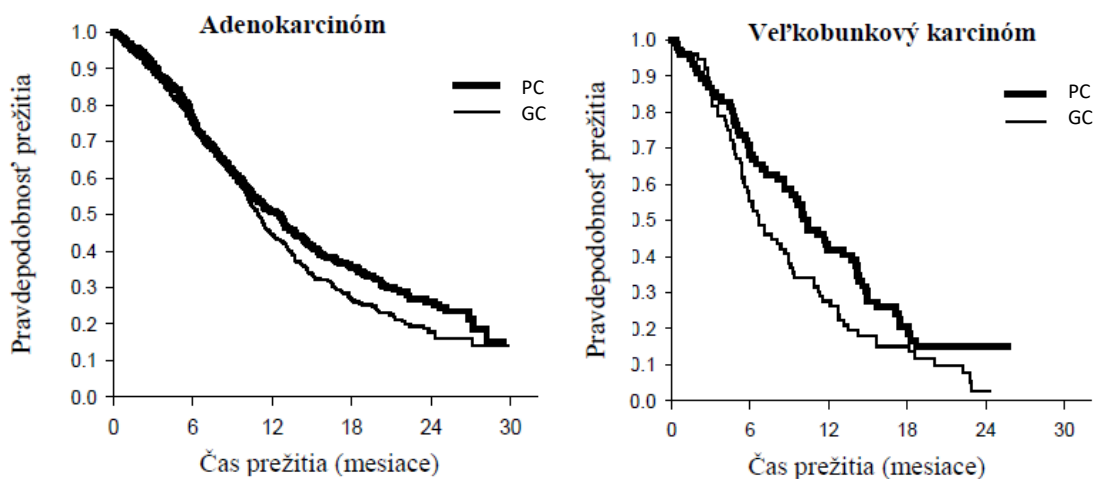
**Účinnosť pemetrexed + cisplatina oproti gemcitabín + cisplatina v prvej línii
nemalobunkového karcinómu pľúc – ITT populácia a histologické podskupiny**

ITT populácia a histologické podskupiny	Medián celkového prežitia v mesiacoch (95% CI)				Adjustovaný pomer rizík (HR) (95% CI)	p-hodnota superiority
	Pemetrexed + cisplatina		Gemcitabín + cisplatina			
ITT populácia (n = 1 725)	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
Adenokarcinóm (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
Veľkobunkový karcinóm pľúc (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
Iné (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
Skvamocelulárny karcinóm pľúc (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

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; ITT = so zámerom liečiť; n = veľkosť celej populácie.

^a Štatisticky signifikantná pre noninferioritu, s celkovým intervalom spoľahlivosti pre HR výrazne pod 1,17645 hranicou noninferiority (p < 0,001).

Kaplanove Meierove krivky celkového prežitia podľa histológie



Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely týkajúce sa bezpečnostného profilu pemetrexedu s cisplatinou v rámci histologických podskupín.

Pacienti liečení pemetrexedom a cisplatinou potrebovali menej transfúzií (16,4 % verzus 28,9 %, $p < 0,001$), transfúzií červených krviniek (16,1 % verzus 27,3 %, $p < 0,001$) a transfúzií krvných doštičiek (1,8 % verzus 4,5 %, $p = 0,002$). Pacienti potrebovali tiež podávanie nižších dávok erytropoetínu/darbopoetínu (10,4 % verzus 18,1 %, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1 % verzus 6,1 %, $p = 0,004$) a liekov s obsahom železa (4,3 % verzus 7,0 %, $p = 0,021$).

NSCLC, udržiavacia liečba:

JMEN

Multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia fázy 3 (JMEN) porovnávala účinnosť a bezpečnosť udržiavacej liečby pemetrexedom spolu s najlepšou možnou podpornou liečbou (BSC) ($n = 441$) a podávaním placeba spolu s BSC ($n = 222$) u pacientov s lokálne pokročilým (štádium IIIB) alebo metastatickým (štádium IV) nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC), u ktorých nedošlo ku progresii po 4 cykloch terapie prvej línie dvojkombináciou obsahujúcou cisplatinu alebo karboplatinu v kombinácii s gemcitabínom, paklitaxelom alebo docetaxelom. Kombinovaná liečba obsahujúca v prvej línii v dvojkombinácii s pemetrexedom nebola zahrnutá. Všetci pacienti, ktorí sa zúčastnili tejto štúdie mali ECOG výkonnostný stav 0 alebo 1. Udržiavacia liečba sa pacientom podávala do progresie choroby. Účinnosť a bezpečnosť sa merali od začiatku randomizácie po ukončení (indukčnej) terapie prvej línie. Stredná hodnota počtu cyklov podaných pacientom bola 5 cyklov udržiavacej liečby pemetrexedom a 3,5 cyklu podávania placeba. Celkovo 213 pacientov (48,3 %) dokončilo ≥ 6 cyklov a 103 pacientov (23,4 %) dokončilo ≥ 10 cyklov liečby pemetrexedom.

Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ a preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS v skupine s pemetrexedom oproti skupine s placebom ($n = 581$, nezávisle hodnotená populácia, medián 4,0 mesiacov, resp. 2,0 mesiacov) (pomer rizík = 0,60, 95 % CI = 0,49 - 0,73, $p < 0,00001$). Nezávislé hodnotenie patientských skenov potvrdilo závery hodnotenia PFS zo strany skúšajúcich. Stredná hodnota celkovej doby prežitia (OS) pre celú populáciu ($n = 663$) bola v skupine s pemetrexedom 13,4 mesiacov a v skupine s placebom 10,6 mesiacov, pomer rizík = 0,79 (95 %, CI = 0,65 - 0,95, $p = 0,01192$).

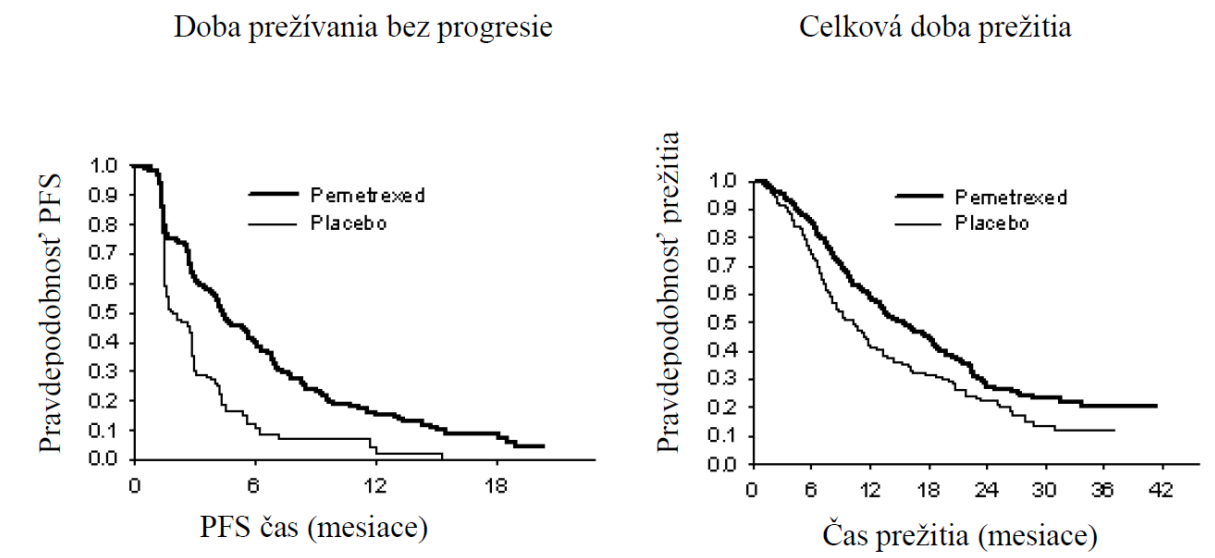
V súhlase s inými štúdiami s pemetrexedom sa v štúdiu JMEN pozoroval rozdiel účinnosti s ohľadom na histológiu NSCLC. U pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho ($n = 430$, nezávisle hodnotená populácia) bola stredná hodnota celkovej doby prežívania bez progresie (PFS) pri pemetrexede 4,4 mesiace a v skupine s placebom 1,8 mesiaca pomer rizík = 0,47 (95 % CI = 0,37 - 0,60; $p = 0,00001$). Stredná hodnota celkovej doby prežitia (OS) u pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho ($n = 481$) bola v skupine s pemetrexedom 15,5 mesiacov a v skupine s placebom 10,3 mesiacov pomer rizík = 0,70 (95 % CI 0,56 - 0,88; $p = 0,002$). Stredná hodnota (OS) vrátane indukčnej fázy bola u pacientov s NSCLC iného histologického typu

ako prevažne skvamózneho v skupine s pemetrexedom 18,6 mesiacov a skupine s placebom 13,6 mesiacov pomer rizík = 0,71 (95 % CI = 0,56 - 0,88; $p = 0,002$).

U pacientov s karcinómom skvamózneho histologického typu nenaznačujú výsledky PFS ani OS výhodu liečby pemetrexedom oproti placebo.

Medzi histologickými podskupinami sa v bezpečnostnom profile pemetrexedu nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely.

JMEN: Kaplanova Meierova krivka doby prežívania bez progresie (PFS) a celkovej doby prežitia u pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho užívajúcich pemetrexed alebo placebo:



PARAMOUNT

Mutlicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3 (PARAMOUNT) porovnávala účinnosť a bezpečnosť pokračovacej udržiavacej liečby pemetrexedom s BSC ($n = 359$) oproti liečbe placebom s BSC ($n = 180$) u pacientov s lokálne pokročilým (v štádiu IIIB) alebo metastatickým (v štádiu IV) NSCLC iného histologického typu, ako prevažne zo skvamózných buniek, u ktorých nedošlo k progresii ochorenia po 4 cykloch prvej línie liečby dvojkombináciou pemetrexedu s cisplatinou. Z celkového počtu 939 pacientov liečených pemetrexedom v kombinácii s cisplatinou bolo 539 pacientov randomizovaných na udržiavaciu liečbu pemetrexedom alebo placebom. Z randomizovaných pacientov odpovedalo na liečbu 44,9 % úplne/čiastočne a u 51,9 % došlo ku stabilizácii ochorenia po liečbe dvojkombináciou pemetrexedu s cisplatinou. Pacienti, ktorí boli randomizovaní na udržiavaciu liečbu museli mať výkonnostný stav ECOG 0 alebo 1. Medián doby trvania od začiatku liečby pemetrexedom spolu s cisplatinou do začiatku udržiavacej liečby bol 2,96 mesiacov rovnako v skupine s pemetrexedom aj v skupine s placebom. Randomizovaní pacienti dostávali udržiavaciu liečbu, pokiaľ trvala progresia ochorenia. Účinnosť a bezpečnosť sa merali od randomizácie po ukončení prvej línie (indukčnej) liečby. Stredné hodnoty počtu podaných cyklov boli 4 cykly udržiavacej liečby pemetrexedom a 4 cykly placeba. Celkovo ukončilo ≥ 6 cyklov udržiavacej liečby pemetrexedom 169 pacientov (47,1 %), čo predstavovalo minimálne 10 úplných cyklov s pemetrexedom.

Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ a preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS v skupine s pemetrexedom oproti skupine s placebom ($n = 472$, nezávisle hodnotená populácia, medián 3,9 mesiacov resp. 2,6 mesiaca) (pomer rizík = 0,64; 95 % CI = 0,51 - 0,81; $p < 0,0002$). Nezávislé hodnotenie patientskych skenov potvrdilo závery hodnotenia PFS zo strany skúšajúcich.

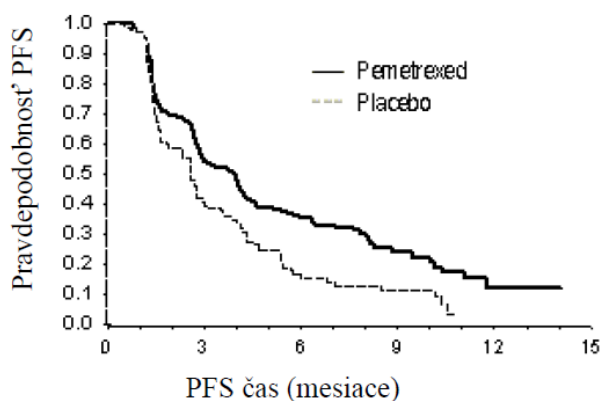
U randomizovaných pacientov, podľa meraní od začiatku indukčnej liečby prvej línie pemetrexedom s

cisplatinou, bol podľa hodnotení skúšajúcich medián PFS 6,9 mesiaca v skupine s pemetrexedom a 5,6 mesiaca v skupine s placebom (pomer rizík = 0,59; 95 % CI = 0,47 - 0,74).

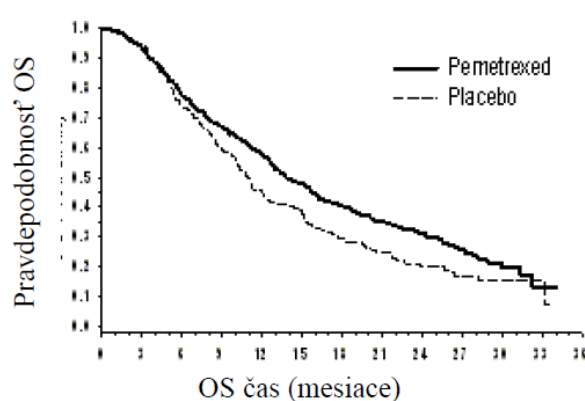
Liečba pemetrexedom, následne po indukčnej liečbe pemetrexedom a cisplatinou (4 cykly), bola štatisticky lepšia ako liečba placebom pre OS (medián 13,9 mesiacov oproti 11,0 mesiacom, pomer rizík = 0,78; 95 % CI = 0,64 – 0,96; $p = 0,0195$). V čase tejto konečnej analýzy prežitia bolo nažive alebo sa stratilo z pozorovania 28,7 % pacientov v ramene s pemetrexedom oproti 21,7 % v ramene s placebom. Relatívna liečebná efektivita pemetrexedu bola vnútorne konzistentná medzi podskupinami (vrátane štádia ochorenia, odpovede na indukčnú liečbu, ECOG PS, fajčiarskeho stavu, pohlavia, histológie a veku) a podobná tej, ktorá bola pozorovaná v neupravených analýzach OS a PFS. 1-ročné a 2-ročné prežívanie u pacientov užívajúcich pemetrexed bolo 58 % a 32 % oproti 45 % a 21 % u pacientov s placebom. Medián OS od začiatku prvolíniovej indukčnej liečby pemetrexedom a cisplatinou bol 16,9 mesiacov u pacientov v ramene s pemetrexedom oproti 14,0 mesiacov v ramene s placebom (pomer rizík = 0,78; 95 % CI = 0,64 – 0,96). Percento pacientov, ktorí po ukončení štúdie pokračovali v liečbe bolo 64,3 % pre pemetrexed a 71,7 % pre placebo.

PARAMOUNT: Kaplanova Meierova krivka doby prežívania bez progresie (PFS) a celkového prežívania (OS) u pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne zo skvamózných buniek, pokračujúcich v udržiavacej liečbe pemetrexedom alebo placebom (merané od randomizácie)

Doba prežívania bez progresie



Celková doba prežitia



Bezpečnostné profily udržiavacej liečby pemetrexedom z dvoch klinických štúdií JMEN a PARAMOUNT boli podobné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu po podaní lieku v monoterapii boli hodnotené u 426 pacientov s rozličnými malígnymi solídnymi tumormi v dávkach od 0,2 do 838 mg/m² podaných v infúzii počas 10 minút. Distribučný objem pemetrexedu v ustálenom stave je 9 l/m². Štúdie *in vitro* ukazujú, že približne 81 % pemetrexedu sa viaže na plazmatické proteíny. Táto väzba nebola výrazne ovplyvnená rôznymi stupňami renálneho poškodenia. Pemetrexed sa podrobuje v obmedzenej miere pečnovému metabolizmu. Pemetrexed je primárne eliminovaný močom, pričom 70 % až 90 % dávky sa vylúči močom v nezmenenej forme v priebehu prvých 24 hodín od podania. Štúdie *in vitro* naznačujú, že pemetrexed sa aktívne vylučuje pomocou OAT3 (organického aniónového transportéra 3). Celkový systémový klírens pemetrexedu je 91,8 ml/min a eliminačný

polčas z plazmy je 3,5 hodín, u pacientov s normálnou obličkovou funkciou (klírens kreatinínu 90 ml/min). Variabilita v klírense medzi pacientmi je mierna, a to 19,3 %. Celková systémová expozícia pemetrexedu (AUC) a maximálna plazmatická koncentrácia sa proporcionálne zvyšujú s dávkou. Farmakokinetika pemetrexedu je rovnaká aj po viacerých liečebných cykloch.

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu nie sú ovplyvnené súčasným podávaním cisplatiny. Suplementácia perorálnou kyselinou listovou a intramuskulárnym vitamínom B₁₂ neovplyvňujú farmakokinetiku pemetrexedu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Podanie pemetrexedu gravidným myšiam viedlo k zníženiu schopnosti vývoja plodu, zníženiu hmotnosti plodu, nekompletnej osifikácii niektorých kostných štruktúr a k rázštepú podnebia.

Podanie pemetrexedu samcom myší viedlo k reprodukčnej toxicite charakterizovanej redukciou fertility a testikulárnou atrofiou. V 9-mesačnej štúdii s použitím intravenózne bolusovej injekcie vykonanej na bigloch bol pozorovaný testikulárny nález (degenerácia/nekróza semenotvorného epitelu). To naznačuje, že pemetrexed môže poškodiť mužskú fertilitu. Ženská fertilita nebola skúmaná.

Pemetrexed nebol mutagénny v *in vitro* chromozomálnom aberačnom teste ovariálnych buniek čínskych škrečkov, ani v Amesovom teste. V mikronukleárnom teste *in vivo* u myší bolo zistené, že pemetrexed je klastogénny.

Štúdie hodnotiace karcinogénny potenciál pemetrexedu neboli vykonané.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Pemetrexed je fyzikálne inkompatibilný s rozpúšťadlami obsahujúcimi vápnik, vrátane laktátového Ringerovho roztoku a Ringerovho roztoku. Nevykonali sa iné štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka
3 roky.

Rekonštituované a infúzne roztoky

Rekonštituované a infúzne roztoky Pemetrexedu Pharmevid neobsahujú žiadne antimikrobiálne konzervačné látky, ak sú pripravené podľa pokynov. Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaných a infúzných roztokov pemetrexedu bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas uchovávaní a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorená injekčná liekovka

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka typu I s brómbutylovou gumenou zátkou a bielym hliníkovým vyklápacím viečkom obsahujúca 500 mg pemetrexedu.

Balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

1. Použite aseptickú techniku počas rekonštitúcie a pri následnom riedení pemetrexedu na podanie vo forme intravenózneho infúzie.
2. Vypočítajte dávku a počet potrebných injekčných liekoviek Pemetrexedu Pharmevid. Každá injekčná liekovka obsahuje väčšie množstvo pemetrexedu na uľahčenie prenosu označenej dávky.
3. Rekonštituuje 500 mg injekčnú liekovku pridaním 20 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad, čím vznikne roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu. Pohybujte jemným krúživým pohybom každou injekčnou liekovkou až pokiaľ sa prášok úplne rozpustí. Výsledný roztok je číry, bezfarebný alebo žltý alebo zelenožltý alebo hnedožltý zafarbený roztok. pH rekonštituovaného roztoku je medzi 6,6 a 7,8. **Potrebné je ďalšie riedenie.**
4. Príslušný objem rekonštituovaného roztoku pemetrexedu sa musí ďalej riediť na 100 ml s 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad a podať ako intravenózna infúzia počas 10 minút.
5. Infúzne roztoky s pemetrexedom pripravené podľa vyššie uvedeného návodu sú kompatibilné s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infúznymi setmi a infúznymi vakmi.
6. Lieky na parenterálnu aplikáciu sa musia pred aplikáciou vizuálne kontrolovať na prítomnosť drobných častíc a zmenu farby. V prípade prítomnosti drobných častíc neaplikujte.
7. Roztoky pemetrexedu sú určené len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní lieku: Tak ako u iných potenciálne toxických protinádorových liekov, sa musí s infúznymi roztokmi pemetrexedu zaobchádzať starostlivo. Pri ich príprave sa odporúča použitie rukavíc. Ak sa roztok dostane do kontaktu s kožou, umyte kožu ihneď a dôkladne mydlom a vodou. Ak sa roztoky pemetrexedu dostanú do kontaktu so sliznicami, prepláchnite sliznice dôkladne vodou. Pemetrexed nie je vezikancium. V prípade extravazácie pemetrexedu neexistuje špecifické antidotum. Bolo hlásených pár prípadov extravazácie pemetrexedu, ktoré hodnotiaci lekár nepovažoval za závažné. Extravazácia má byť liečená miestnymi štandardnými postupmi ako u iných nevezikancií.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pharmevid s.r.o.
Kremnická 26
851 01 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0147/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. marca 2016

Dátum predĺženia registrácie: 23. apríla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025