

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pemetrexed STADA 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentráту obsahuje 25 mg pemetrexedu (ako 30,21 mg 2,5 hydrátu disodnej soli pemetrexedu).

Každá 4 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg pemetrexedu (ako 120,83 mg 2,5 hydrátu disodnej soli pemetrexedu).

Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg pemetrexedu (ako 604,13 mg 2,5 hydrátu disodnej soli pemetrexedu).

Každá 40 ml injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg pemetrexedu (ako 1 208,26 mg 2,5 hydrátu disodnej soli pemetrexedu).

Pomocné látky so známym účinkom:

1 ml koncentráту obsahuje približne 3,18 mg sodíka.

Každá 4 ml injekčná liekovka obsahuje približne 12,72 mg sodíka.

Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje približne 63,60 mg sodíka.

Každá 40 ml injekčná liekovka obsahuje približne 127,20 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok

Číry, bezfarebný až svetložltý alebo zelenožltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Malígny mezotelióm pleury

Pemetrexed STADA je indikovaný pacientom s neresekovateľným malígnym mezoteliómom pleury, a to v kombinácii s cisplatinou u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pemetrexed STADA je indikovaný v prvej línii v kombinácii s cisplatinou na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie (pozri časť 5.1).

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

Pemetrexed STADA je indikovaný v monoterapii pacientom na liečbu v druhej línii s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pemetrexed sa musí podávať len pod dohľadom lekára s kvalifikáciou na používanie protinádorovej chemoterapie.

Pemetrexed v kombinácii s cisplatinou

Odporúčaná dávka pemetrexedu 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 podaním cisplatiny a/alebo po jej podaní (špecifické odporúčané dávkovanie pozri tiež v súhrne charakteristických vlastností lieku cisplatiny).

Pemetrexed v monoterapii

U pacientov liečených na nemalobunkový karcinóm pľúc po predchádzajúcej chemoterapii, odporúčaná dávka pemetrexedu 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 má 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 vitamínu B12 (1 000 mikrogramov) v týždni pred prvou dávkou pemetrexedu a jedenkrát každé 3 cykly potom. Nasledujúce injekcie 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 biochemické testy na zhodnotenie obličkových a pečenných funkcií. Pred začatím každého cyklu chemoterapie sa vyžaduje, aby pacienti mali nasledovné výsledky vyšetrení: absolútny počet neutrofilov (ANC) musí byť $\geq 1\,500$ buniek/mm³ a počet krvných doštičiek má byť $\geq 100\,000$ buniek/mm³.

Klírens kreatinínu má byť ≥ 45 ml/min.

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

Úpravy dávky

Úpravy dávky na začiatku nasledujúceho cyklu sa vykonajú 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 uvedených v tabuľkách 1, 2 a 3, ktoré sa použijú v prípade podávania pemetrexedu v monoterapii alebo v kombinácii s cisplatinou.

Tabuľka 1 – Tabuľka modifikácie dávky pemetrexedu (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Hematologické toxicity	
Absolútny počet neutrofilov < 500/mm ³ a doštičiek ≥ 50 000/mm ³ v období najhlbšieho poklesu	75 % predchádzajúcej dávky (pemetrexedu aj cisplatiny)
Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu < 50 000/mm ³ bez ohľadu na absolútny počet neutrofilov v období najhlbšieho poklesu	75 % predchádzajúcej dávky (pemetrexedu aj cisplatiny)
Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu < 50 000/mm ³ s krvácaním ^a , bez ohľadu na absolútny počet neutrofilov v období najhlbšieho poklesu	50 % predchádzajúcej dávky (pemetrexedu aj cisplatiny)

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

Ak sa u pacienta vyvinie nehematologická toxicita ≥ 3. stupňa (s výnimkou neurotoxicity), pemetrexed musí byť vysadený až do úpravy parametrov na hodnoty nižšie alebo rovnaké ako boli hodnoty pred liečbou. Liečba sa začne podľa pokynov uvedených v tabuľke 2.

Tabuľka 2 – Tabuľka modifikácie dávky pemetrexedu (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Nehematologické toxicity^{a, b}		
	Dávka pemetrexedu (mg/m²)	Dávka cisplatiny (mg/m²)
Akákoľvek toxicita 3. alebo 4. stupňa s výnimkou mukozitídy	75 % predchádzajúcej dávky	75 % predchádzajúcej dávky
Akákoľvek hnačka s nutnosťou hospitalizácie (bez ohľadu na stupeň) alebo hnačka 3. a 4. stupňa	75 % predchádzajúcej dávky	75 % predchádzajúcej dávky
Mukozitída 3. a 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 pemetrexedu a cisplatiny je uvedená v tabuľke 3. Pacienti musia prerušiť liečbu pri výskyte neurotoxicity 3. alebo 4. stupňa.

Tabuľka 3 – Modifikácia dávky pemetrexedu (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Neurotoxicita		
Stupeň CTC^a	Dávka pemetrexedu (mg/m²)	Dávka cisplatiny (mg/m²)
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 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.

Osobitné skupiny

Starší pacienti

V klinických štúdiách neboli zistené žiadne údaje, aby pacienti vo veku 65 rokov a starší mali vyššie riziko nežiaducich reakcií v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov. Nie je nutné žiadne zníženie dávky okrem prípadov, ak sa odporúča pre všetkých pacientov.

Pediatrická populácia

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

Porucha 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 nebola u pacientov s klírensom kreatinínu ≥ 45 ml/min potrebná žiadna úprava dávky okrem 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).

Porucha funkcie pečene

Nebol zistený žiadny vzťah medzi AST (SGOT), ALT (SGPT) alebo celkovým bilirubínom a farmakokinetikou pemetrexedu. Avšak pacienti s poruchou funkcie pečene s bilirubínom $> 1,5$ -krát ako horná hranica normy a/alebo aminotransferázami $> 3,0$ -krát ako horná hranica normálnych hodnôt (hepatálne metastázy neprítomné) alebo $> 5,0$ -krát ako je horná hranica normálnych hodnôt (hepatálne metastázy prítomné) neboli doteraz špeciálne skúmaní.

Spôsob podávania

Pemetrexed je na intravenózne použitie.

Pemetrexed sa má podávať ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-denného cyklu.

Opatrenia pred zaobchádzaním s pemetrexedom alebo pri podaní pemetrexedu a pokyny na zriedenie pemetrexedu pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť 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. Zníženie dávky v nasledujúcom cykle závisí 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 s cieľom znížiť toxicitu súvisiacu s liečbou (pozri časť 4.2).

Kožné reakcie boli zaznamenané u pacientov, ktorí nedostávali pred liečbou kortikosteroidy. 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 renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu 45 až 79 ml/min) sa musia vyvarovať užívania nesteroidných 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 renálnou insuficienciou, 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 na rozvoj renálnych príhod, vrátane dehydratácie alebo už existujúcej hypertenzie alebo diabetu. Pri samostatnom 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 a stabilným výskytom tekutiny v treťom priestore nepreukázalo žiadny rozdiel v plazmatických koncentráciách a 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 pacienti musia 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 časti 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 trvalého uchovania spermií pred začiatkom liečby.

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby a 6 mesiacov po ukončení liečby pemetrexedom používať účinnú antikoncepciu (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 až rokmi, boli zaznamenané prípady radiačného poškodenia typu „recall fenomén“.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 110,03 mg sodíka na dávku [500 mg/m² povrchu tela (body surface area - BSA) (na základe priemerného BSA 1,73 m²)], čo zodpovedá 5,51 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

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, slučkové diuretiká, zlúčeniny platiny, cyklosporín) môže viesť k oneskorenému klírensu pemetrexedu. Táto kombinácia sa musí používať s opatrnosťou. 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 nutné postupovať s opatrnosťou.

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 reakcií 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 opatrnosťou.

Pacienti s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu 45 až 79 ml/min) sa musia vyvarovať súbežného podávania 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 renálnou insuficienciou 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 *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 postvaccinačnej 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 vo fertilnom 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 nesmie 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 dojčá sa nedajú vylúčiť. Dojčenie musí 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 trvalého uchovania spermií pred začiatkom liečby.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Hlásilo sa však, že pemetrexed môže spôsobovať únavu. Preto musia byť pacienti upozornení, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, ak sa táto udalosť vyskytne.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky v súvislosti s pemetrexedom, použitým či už v monoterapii alebo v kombinácii, sú útlm kostnej drene prejavujúci sa ako anémia, neutropénia, leukopénia, trombocytopénia a gastrointestinálna toxicita prejavujúca sa ako anorexia, nevoľnosť, vracanie, hnačka, zápcha, faryngitída, mukozitída a stomatitída. Medzi ďalšie nežiaduce účinky patria renálna toxicita, zvýšenie koncentrácie aminotransferáz, alopecia, únava, dehydratácia, vyrážka, infekcia/sepsa a neuropatia. 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.

Nežiaduce účinky 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 (pemetrexed verzus docetaxel), JMDB (pemetrexed a cisplatina verzus gemcitabín a cisplatina, JMCH (pemetrexed s cisplatinou verzus cisplatina), JMEN a PARAMOUNT (pemetrexed s najlepšou možnou podpornou liečbou oproti placebo s najlepšou možnou podpornou liečbou) s najlepšou podpornou starostlivosťou verzus placebo s najlepšou podpornou starostlivosťou) a z obdobia po uvedení lieku na trh.

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	infekcia ^a , faryngitída	sepsa ^b			dermo-hypodermatitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia, leukopénia, znížený hemoglobín,	febrilná neutropénia, znížený počet krvných doštičiek	pancytopénia	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	mozgovo-cievna príhoda, ischemická príhoda, intrakraniálna hemorágia			
Poruchy oka		konjunktivitída, suché oko, zvýšená lakrimácia, suchá keratokonjunktivitída, opuch viečka, choroba 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	dyspepsia, zápcha, bolesť brucha	rektálna hemorágia, gastrointestinálna hemorágia, intestinálna perforácia, ezofagitída, kolitída ^e			
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená alanín-aminotransferáza, zvýšená aspartát-aminotransferáza		hepatitída		

Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, exfoliácia kože	hyperpigmentácia, pruritus, multiformný erytém, alopecia, urtikária		erytém	Stevensov-Johnsonov syndróm ^b , toxická epidermálna nekrolýza ^b , pemfigoid bulózna dermatitída, získaná bulózna epidermolýza, erytémový edém ^f pseudocelulitída, dermatitída, ekzém, prurigo	
Poruchy obličiek a močových ciest	znížený klírens kreatinínu, zvýšený kreatinín v krvi ^e	zlyhanie obličiek, znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie				nefrogénny diabetes insipidus, renálna tubulárna nekróza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava	horúčka, bolesť, edém, bolesť na hrudi, zápal sliznice				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená gamaglutamyl transferáza				
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			radiačná ezofagitída, radiačná pneumonitída	radiačný „recall 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 končatín**Hlásenie 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 opísaným symptómom predávkovania patrí neutropénia, anémia, trombocytopénia, 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, musia mať pacienti sledovaný krvný obraz a musia 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 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 glycinamid 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 aj membránovým folátovým väzbovým proteínovým transportným systémom. V bunke je pemetrexed rýchlo a efektívne zmenený na polyglutamátové formy enzýmom folylpolyglutamát syntetázou. Polyglutamátové formy sa zdržujú v bunkách a sú ešte účinnejšie inhibitory 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 referenčným liekom obsahujúcim pemetrexed vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre schválené indikácie (pozri časť 4.2).

Klinická účinnosť

Mezotelióm

EMPHACIS, multicentrická, randomizovaná, jednoducho zaslepená štúdia fázy 3 s pemetrexedom plus cisplatina verzus 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 s cieľom znížiť toxicitu. 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.

Tabuľka 5. 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 ^a	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 ^a	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 ^a	0,001		0,001	
Pomer celkovej odpovede ^b (95 % CI)	41,3 % (34,8 – 48,1)	16,7 % (12,0 – 22,2)	45,5 % (37,8 – 53,4)	19,6 % (13,8 – 26,6)
Fisherova presná hodnota p ^a	< 0,001		< 0,001	

Skratky: CI = interval spoľahlivosti.

^a hodnota p odkazuje na porovnanie medzi liečebnými ramenami.

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

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

K dispozícii sú obmedzené údaje u pacientov s malígnym mezoteliómom pleury liečených pemetrexedom v monoterapii. Pemetrexed v dávke 500 mg/m² bol študovaný ako liek v monoterapii 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 docetaxelom u pacientov s lokálne pokročilým a metastatickým NSCLC po predchádzajúcej 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 pri iných histologických typoch ako s prevahou skvamózných buniek (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 pri skvamocelulárnom karcinóme pľúc (n = 172; 6,2 verus 4,4 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).

Tabuľka 6. Účinnosť pemetrexedu a 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 neinferioritu (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 koncový ukazovateľ 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.

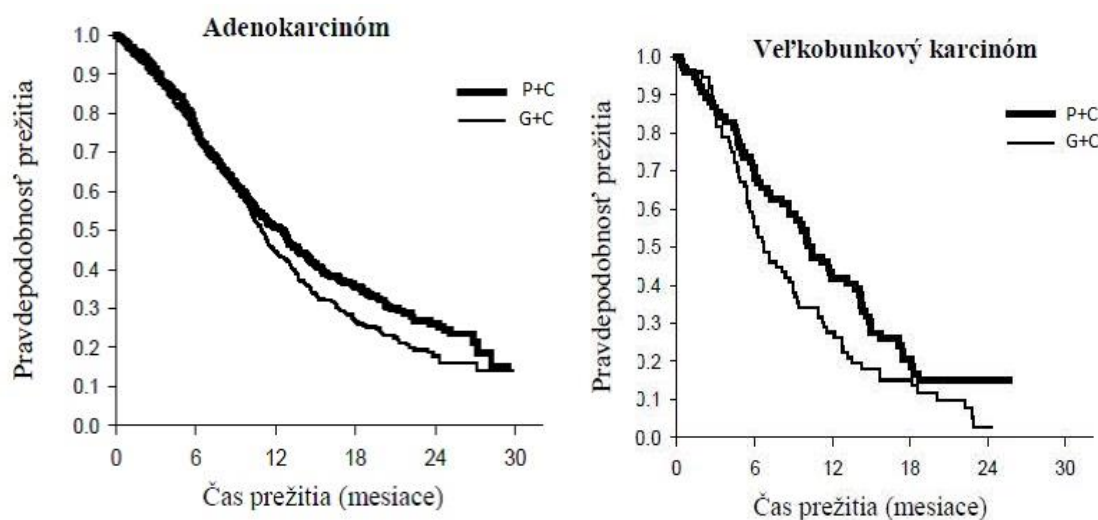
Tabuľka 7. Účinnosť pemetrexed + cisplatina vs. gemcitabín + cisplatina v prvej línii nemalobunkového karcinómu pľúc – ITT populácia a histologické podskupiny.

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



P+C = pemetrexed + cisplatina

G+C = gemcitabín + cisplatina

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, placebom 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 metastázujúcim (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 dvojkombináciu s pemetrexedom nebola zahrnutá. Všetci pacienti, ktorí sa zúčastnili tejto štúdie mali výkonnostný stav podľa ECOG 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 koncový ukazovateľ 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, $p = 0,01192$).

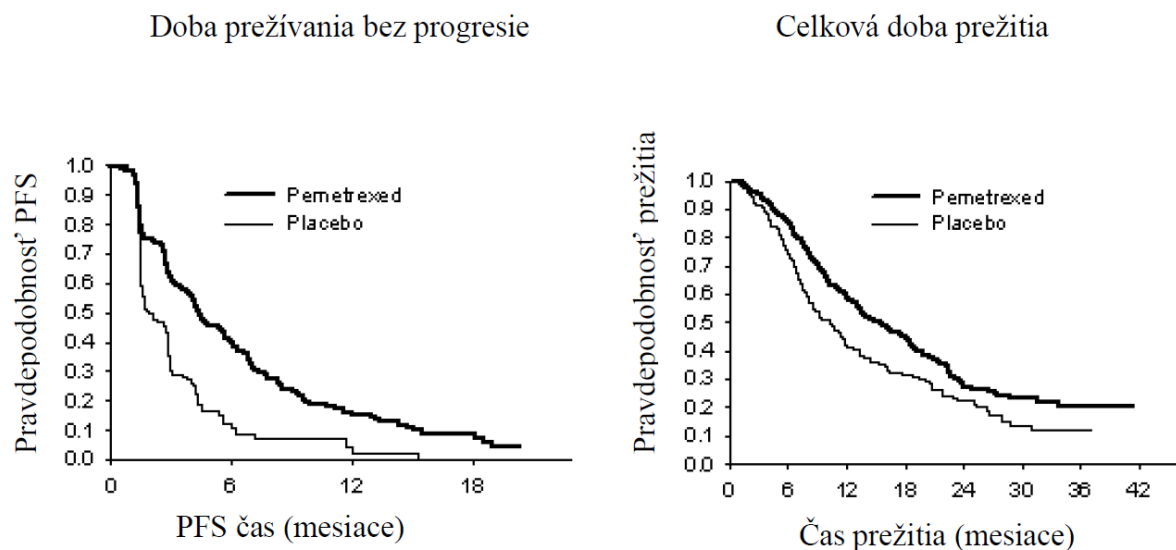
V súlade s inými štúdiami s pemetrexedom sa v štúdiu JMEN pozoroval rozdiel účinnosti s ohľadom na histológiu NSCLC. U pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho ($n = 430$, nezávisle hodnotená populácia) bola stredná hodnota celkovej doby prežívania bez progresie (PFS) pri 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 v 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 placebu.

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

Multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia fázy 3 (PARAMOUNT) porovnávala účinnosť a bezpečnosť pokračovacej udržiavacej liečby pemetrexedom s BSC (n = 359) oproti liečbe placebo 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 placebo. 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 podľa ECOG 0 alebo 1. Medián času 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 placebo. Randomizovaní pacienti dostávali udržiavaciu liečbu, kým 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 koncový ukazovateľ a preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS v skupine s pemetrexedom oproti skupine s placebo (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.

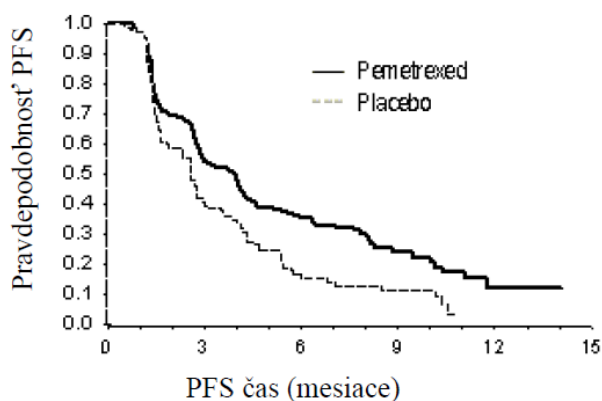
U randomizovaných pacientov, podľa meraní od začiatku indukčnej liečby prvej línie pemetrexedom s cisplatinou, bol podľa hodnotení skúšajúcich medián PFS 6,9 mesiaca v skupine s pemetrexedom a 5,6 mesiaca v skupine s placebo (pomer rizík = 0,59 95 % CI = 0,47 – 0,74).

Liečba pemetrexedom, následne po indukčnej liečbe s pemetrexedom a cisplatinou (4 cykly), bola štatisticky lepšia než liečba placebo 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 placebo. 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 k 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 %

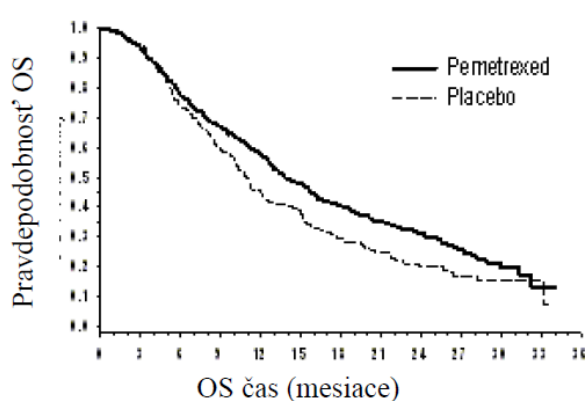
u pacientov s placebom. Medián OS od začiatku prvolíniovej indukčnej liečby s pemetrexedom a cisplatinou bol 16,9 mesiacov u pacientov v ramene s pemetrexedom oproti 14,0 mesiacov v ramene s placebom (pomer rizík = 0,78; 95 % CI = 0,64 – 0,96). Percento pacientov, ktorí po ukončení štúdie pokračovali 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 profile 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 solídnyimi tumormi v dávkach od 0,2 do 838 mg/m² podaných v infúzií 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 pečenevému 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 cisplatinu. 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, k rázštepú podnebia.

Podanie pemetrexedu samcom myší viedlo k reprodukčnej toxicite charakterizovanej redukciou výskytu fertility a testikulárnou atrofiou. V 9-mesačnej štúdii s použitím intravenózne bolusovej injekcie vykonanej na psoch plemena bígl 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* teste chromozómových aberácií na ovariálnych bunkách čínskeho škrečka ani v Amesovom teste. V *in vivo* mikronukleárnom teste na myšiach bolo zistené, že pemetrexed je klastogénny.

Štúdie hodnotiace karcinogénny potenciál pemetrexedu neboli vykonané.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol
acetylcysteín
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
voda na injekcie

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

4 roky (plniaci objem: 100 mg/injekčná liekovka a 500 mg/injekčná liekovka)

2 roky (plniaci objem: 1 000 mg/injekčná liekovka)

Po prvom otvorení použite okamžite.

Infúzne roztoky

Ak sú pripravené podľa pokynov pre riedené infúzne roztoky Pemetrexedu neobsahujú žiadne antimikrobiálne konzervačné látky. Chemická a fyzikálna stabilita infúzných roztokov pemetrexedu bola preukázaná počas 72 hodín pri chladiacej teplote 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas uchovávaní a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a zvyčajne nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C, pokiaľ sa riedenie neuskutoční pri kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorená injekčná liekovka

Uchovávajúte v chladničke pri teplote od 2 °C do 8 °C.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Koncentrát je plnený do injekčných liekoviek z číreho skla typ I s chlórbutylovou gumenou zátkou typ I obalenou fluórpolymerom a hliníkovými vyklápacími viečkami.

Každá injekčná liekovka je zabalená v priesvitnom PC obale so znovu uzatvárateľným vyklápacím PP poistným viečkom.

Každá injekčná liekovka obsahuje 25 mg/ml pemetrexedu.

Balenie po 1 x 4 ml injekčnej liekovke.

Balenie po 1 x 20 ml injekčnej liekovke.

Balenie po 1 x 40 ml injekčnej liekovke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

1. Použite aseptické techniky počas riedenia pemetrexedu na podanie intravenózneho infúzie.
2. Vypočítajte dávku a počet potrebných injekčných liekoviek Pemetrexedu STADA. Každá injekčná liekovka obsahuje zvýšené množstvo pemetrexedu na uľahčenie podania deklarovanej dávky.
3. Príslušný objem roztoku pemetrexedu musí byť ďalej riedený s 9 mg/ml injekčného roztoku chloridu sodného (0,9 %) na 100 ml bez konzervačných látok a podaný ako intravenózna infúzia počas 10 minút.
4. Infúzne roztoky pemetrexedu pripravené podľa vyššie uvedeného návodu sú kompatibilné s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infúznymi súpravami a infúznymi vakmi.
5. Lieky na parenterálnu aplikáciu pred aplikáciou sa musia vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmenu sfarbenia. Ak spozorujete pevné častice, neaplikujte.
6. Roztoky pemetrexedu sú určené len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Príprava a opatrenia pri podávaní: Tak ako pri iných potenciálne toxických protinádorových liekoch, ako aj pri zaobchádzaní s infúznymi roztokmi pemetrexedu a ich príprave sa má postupovať s opatrnosťou. Odporúča sa použitie rukavíc. Ak sa roztok pemetrexedu dostane do kontaktu s kožou, umyte kožu ihneď a dôkladne mydlom a vodou. Ak sa roztoky pemetrexedu dostanú do kontaktu so sliznicami, dôkladne ich opláchnite vodou. Pemetrexed nie je vezikancium. V prípade extravazácie pemetrexedu neexistuje špecifické antidotum. Bolo hlásených niekoľko prípadov extravazácie pemetrexedu, ktoré hodnotiaci lekár nepovažoval za závažné. Extravazácia sa má zvládnuť pomocou lokálnych štandardných postupov ako pri iných nevezikanciách.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0058/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. februára 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. novembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2025