

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

CIAMBRA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vsebuje približno 11 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bel do skoraj bel liofiliziran prašek.

pH rekonstituirane raztopine je med 6,6 in 7,8.

Osmolalnost rekonstituirane raztopine je 230-270 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Maligni plevralni mezoteliom

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

Nedrobnocelični karcinom pljuč

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

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Zdravilo CIAMBRA v kombinaciji s cisplatinom

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

Zdravilo CIAMBRA kot samostojno zdravilo

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

Režim premedikacije

Za zmanjšanje incidence in resnosti kožnih reakcij, dajemo kortikosteroid dan pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja pemetrekseda in naslednji dan. Kortikosteroid naj ustreza 4 mg deksametazona, danega peroralno dvakrat dnevno (glejte poglavje 4.4).

Za zmanjšanje toksičnosti morajo bolniki, ki so zdravljeni s pemetreksedom, prejemati tudi dopolnila vitaminov (glejte poglavje 4.4). Bolniki morajo dnevno jemati peroralno folno kislino ali multivitaminski pripravek, ki vsebuje folno kislino (350 do 1000 mikrogramov). V sedmih dneh pred prvim odmerkom pemetrekseda morajo vzeti vsaj pet odmerkov folne kisline, odmerjanje pa morajo nadaljevati ves čas zdravljenja in še 21 dni po zadnjem odmerku pemetrekseda. Bolniki morajo prejeti tudi intramuskularno injekcijo vitamina B₁₂ (1000 mikrogramov) v tednu pred prvim odmerkom pemetrekseda in enkrat vsake tri cikle zatem. Kasnejše injekcije vitamina B₁₂ so lahko dane isti dan kot pemetreksed.

Spremljanje

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

Očistek kreatinina mora biti ≥ 45 ml/min.

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

Prilagajanje odmerkov

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

Preglednica 1 – Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila CIAMBRA (kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji) in cisplatina – Hematološke toksičnosti	
Najnižji ANC < 500 /mm ³ in najnižje število trombocitov ≥ 50.000 /mm ³	75% predhodnega odmerka (obeh, zdravila CIAMBRA in cisplatina)
Najnižje število trombocitov < 50.000 /mm ³ ne glede na najnižji ANC	75% predhodnega odmerka (obeh, zdravila CIAMBRA in cisplatina)
Najnižje število trombocitov < 50.000 /mm ³ s krvavitvijo ^a , ne glede na najnižji ANC	50% predhodnega odmerka (obeh, zdravila CIAMBRA in cisplatina)

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

stopnjo krvavitve 2

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

Preglednica 2 - Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila CIAMBRA (kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji) in cisplatina – Nehematološke toksičnosti^{a,b}		
	Odmerek zdravila CIAMBRA (mg/m²)	Odmerek cisplatina (mg/m²)
Katerekoli toksičnosti stopnje 3 ali 4, razen vnetja sluznice	75% predhodnega odmerka	75% predhodnega odmerka
Kakršnakoli diareja, ki potrebuje hospitalizacijo (ne glede na stopnjo) ali diareja stopnje 3 ali 4	75% predhodnega odmerka	75% predhodnega odmerka
Vnetje sluznice stopnje 3 ali 4	50% predhodnega odmerka	100% predhodnega odmerka

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

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

Preglednica 3 – Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila CIAMBRA (kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji) in cisplatina – Nevrotoksičnost		
Stopnja CTC^a	Odmerek zdravila CIAMBRA (mg/m²)	Odmerek cisplatina (mg/m²)
0 – 1	100% predhodnega odmerka	100% predhodnega odmerka
2	100% predhodnega odmerk a	50% predhodnega odmerka

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

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

Starejši

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

Pediatrična populacija

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

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic (po standardni formuli Cockcrofta in Gaulta ali hitrost glomerularne filtracije, izmerjena z metodo Tc99m-DPTA serumskega očistka)

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

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

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

Način uporabe

Za previdnostne varnostne ukrepe pri pripravi in dajanju zdravila CIAMBRA glejte poglavje 6.6.

Zdravilo CIAMBRA se daje kot 10-minutna intravenska infuzija prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Za informacije o rekonstituciji in redčenju zdravila CIAMBRA pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Sočasno cepljenje proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pemetreksed lahko zavre delovanje kostnega mozga, kar se kaže kot nevtropenija, trombocitopenija in anemija (ali pancitopenija) (glejte poglavje 4.8). Mielosupresija običajno predstavlja toksičnost za omejitvev odmerka. Pri bolnikih je med zdravljenjem potrebno biti pozoren na morebiten pojav mielosupresije, pemetrekseda pa bolnikom ne smemo dajati, dokler se absolutno število nevtrofilcev (ANC) ne povrne na ≥ 1500 celic/mm³ ter število trombocitov na ≥ 100.000 celic/mm³. Odmerke v naslednjih ciklikih nižamo na podlagi najnižjega ANC, števila trombocitov in največje nehematološke toksičnosti iz prejšnjega ciklusa (glejte poglavje 4.2).

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

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

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

Bolniki z blago do zmerno ledvično insuficienco (očistek kreatinina od 45 do 79 ml/min) se morajo izogibati jemanju nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), kot je ibuprofen in acetilsalicilna kislina (> 1,3 g dnevno) 2 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z blago do zmerno ledvično insuficienco, ki se lahko zdravijo s pemetreksedom, naj jemanje NSAID z dolgimi razpolovnimi časi izločanja prekinijo vsaj za 5 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še vsaj za 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.5).

Poročali so o resnih ledvičnih primerih, vključno z akutno ledvično odpovedjo, s pemetreksedom samim ali v povezavi z drugimi kemoterapevtiki. Mnogi bolniki, pri katerih so se le-ti pojavili, so imeli v osnovi dejavnike tveganja za razvoj ledvičnih primerov, vključno z dehidracijo ali že prej obstoječo hipertenzijo ali diabetesom. V obdobju trženja so poročali tudi o nefrogenem diabetesu

insipidusu in ledvični tubulni nekrozi s pemetreksedom samim ali v povezavi z drugimi kemoterapevtiki. Večina od teh dogodkov je po prekinitvi zdravljenja s pemetreksedom izzvenela. Redno je treba spremljati, ali so se pri bolnikih pojavili akutna tubulna nekroza, zmanjšano delovanje ledvic ter znaki in simptomi nefrogenega diabetesa insipidusa (npr. hipernatriemija).

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

Zaradi gastrointestinalne toksičnosti pemetrekseda v kombinaciji s cisplatinom so opažali hudo dehidracijo. Zato morajo bolniki pred prejemanjem terapije in/ali po njej ustrezno hidrirati, prejeti morajo zadostno antiemetično zdravljenje.

Občasno so v kliničnih študijah s pemetreksedom, običajno ob sočasnem dajanju drugega citostatika, poročali o resnih srčnožilnih dogodkih, vključno z miokardnim infarkt in možganskožilnimi dogodki. Večina bolnikov, pri katerih so take dogodke opažali, je imela v preteklosti srčnožilne dejavnike tveganja (glejte poglavje 4.8).

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

Pemetreksed lahko ima gensko škodljive učinke. Spolno zrelim moškimi odsvetujemo zaploditev otroka v času zdravljenja in še 6 mesecev zatem. Priporočamo ukrepe prosti zanositvi ali vzdržnost. Zaradi možnosti, da zdravljenje s pemetreksedom povzroči trajno neplodnost, naj se moški pred začetkom zdravljenja posvetujejo o shranjevanju semena.

Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja s pemetreksedom uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Poročali so o primerih radiacijske pljučnice pri bolnikih, ki so jih zdravili z radiacijo pred, med ali po zdravljenju s pemetreksedom. Pri teh bolnikih je potrebna posebna pozornost in previdnost pri uporabi drugih radiosenzitivirajočih učinkovin.

Poročali so o kožni reakciji ("radiation recall") pri bolnikih, ki so se zdravili z radioterapijo pred tedni ali leti.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo in sicer kot osnovni »prosti natrij«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (očištek kreatinina ≥ 80 ml/min) lahko visoki odmerki nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID, denimo ibuprofen > 1600 mg dnevno) in acetilsalicilne kisline v visokih odmerkih ($\geq 1,3$ g dnevno) zmanjšajo izločanje pemetrekseda in tako lahko povečajo pojavnost neželenih učinkov pemetrekseda. Zato je pri dajanju visokih odmerkov NSAID ali

acetilsalicilne kisline sočasno s pemetreksedom bolnikom z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≥ 80 ml/min) potrebna previdnost.

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično insuficienco (očistek kreatinina 45 – 79 ml/min) se moramo izogibati sočasnemu dajanju pemetrekseda z NSAID (z npr. ibuprofenom) ali acetilsalicilno kislino v visokih odmerkih 2 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.4).

Ker ni podatkov o možnem medsebojnem delovanju pemetrekseda in NSAID z daljšimi razpolovnimi časi, denimo piroksikama ali rofekoksiba, moramo sočasno dajanje NSAID s pemetreksedom pri bolnikih z blago do zmerno ledvično insuficienco prekiniti vsaj za 5 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še vsaj za 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.4). Če je sočasno dajanje NSAID potrebno, je pri bolnikih potrebno skrbno spremljati toksičnost, predvsem mieolospresijo in gastrointestinalno toksičnost.

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

Medsebojna delovanja, ki so skupna vsem citostatikom

Zaradi povečanega tveganja za trombozo pri bolnikih z rakom pogosto uporabljamo antikoagulacijsko zdravljenje. Velika različnost med posamezniki v koagulacijskem statusu v času bolezni in možnost medsebojnega delovanja med peroralnimi antikoagulantmi ter kemoterapijo proti raku zahtevata povečano pogostnost spremljanja INR (*International Normalised Ratio*), če se odločimo za zdravljenje bolnika s peroralnimi antikoagulacijskimi učinkovinami.

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

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

Nosečnost

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

Dojenje

Ni znano, ali se pemetreksed izloča v materino mleko, in neželenih reakcij za dojenčka ne moremo izključiti. Dojenje je treba med zdravljenjem s pemetreksedom prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar pa so poročali, da lahko pemetreksed povzroči utrujenost. Zato je treba bolnike opozoriti, da naj ne vozijo in upravljajo strojev, če se pojavi utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so pri uporabi pemetrekseda, tako v primeru monoterapije kot v kombinaciji z drugimi zdravili, najpogosteje poročali, so bili povezani z zavrtjem delovanja kostnega mozga, kar se je izrazilo kot anemija, nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija; in z gastrointestinalno toksičnostjo, kar se je izrazilo kot anoreksija, slabost, bruhanje, diareja, zaprtje, faringitis, mukozitis in stomatitis. Drugi neželeni učinki vključujejo toksičnost za ledvice, povišane aminotransferaze, alopecijo, utrujenost, dehidracijo, izpuščaj, okužbo/sepsa in nevropatijo. Redkeje opaženi učinki so Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza.

Seznam neželenih učinkov v obliki tabele

Spodnja preglednica navaja pogostnost in resnost neželenih učinkov, o katerih so poročali pri > 5% 168 bolnikov z mezoteliomom, ki so jih naključno razporedili, da so prejeli cisplatin in pemetreksed, ter pri 163 bolnikov z mezoteliomom, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela le eno učinkovino, cisplatin. V obeh vejah zdravljenja so bolniki, ki pred tem še niso prejeli kemoterapije, prejeli dopolnilno folno kislino in vitamin B₁₂.

Pogostnosti so določene kot: zelo pogosto ($\geq 1/10$), pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redko ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

Organski sistem	Pogostnost	Dogodek*	Pemetreksed/cisplatin (N = 168)		Cisplatin (N = 163)	
			Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3 – 4 (%)	Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3 – 4 (%)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosto	Znižani nevtrofilci/ granulociti	56,0	23,2	13,5	3,1
		Znižani levkociti	53,0	14,9	16,6	0,6
		Znižan hemoglobin	26,2	4,2	10,4	0,0
		Znižani trombociti	23,2	5,4	8,6	0,0
Presnovne in prehranske motnje	Pogosto	Dehidracija	6,5	4,2	0,6	0,6
Bolezni živčevja	Zelo pogosto	Nevropatija - senzorična	10,1	0,0	9,8	0,6
	Pogosto	Motnje okusa	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Očesne bolezni	Pogosto	Konjunktivitis	5,4	0,0	0,6	0,0
Bolezni prebavil	Zelo pogosto	Diareja	16,7	3,6	8,0	0,0
		Bruhanje	56,5	10,7	49,7	4,3

		Stomatitis / faringitis	23,2	3,0	6,1	0,0
		Nausea	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anoreksija	20,2	1,2	14,1	0,6
		Zaprte	11,9	0,6	7,4	0,6
	Pogosto	Dispepsija	16,7	3,6	8,0	0,0
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosto	Izpuščaj	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecija	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Bolezni sečil	Zelo pogosto	Povišan kreatinin	10,7	0,6	9,8	1,2
		Znižan očistek**	16,1	0,6	17,8	1,8
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosto	Utrujenost	47,6	10,1	42,3	9,2

*Glejte CTC Nacionalnega inštituta za rakava obolenja, različico 2, za vsako stopnjo toksičnosti, razen izraza "znižan očistek kreatinina".

**Izhaja iz izraza "ledvični/sečila drugo".

***V skladu s CTC Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (v2.0; NCI 1998), motnje okusa in alopecija morata biti poročana kot stopnja 1 ali 2.

Za namen te preglednice smo uporabili »cut off« 5% za vključitev vseh dogodkov, kjer je poročevalec upošteval možno povezavo s pemetreksedom in cisplatinom.

Klinično pomembne CTC toksičnosti, o katerih so poročali pri $\geq 1\%$ in $\leq 5\%$ bolnikov, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela cisplatin in pemetreksed, vključujejo: odpoved ledvic, okužbo, pireksijo, febrilno nevtropenijo, povišane AST, ALT in GGT, urtikarijo in bolečino v prsnem košu.

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

Spodnja preglednica podaja pogostnost in resnost neželenih učinkov, o katerih so poročali pri $>5\%$ od 265 bolnikov, ki so jih naključno razporedili, da so prejeli le pemetreksed z dopolniloma folno kislino in vitaminom B₁₂, ter pri 276 bolnikih, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela le docetaksel. Vsi bolniki so imeli postavljeno diagnozo lokalno napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega karcinoma pljuč ter so v preteklosti prejeli kemoterapijo.

Organski sistem	Pogostnost	Dogodek*	Pemetreksed N = 265		Docetaksel N = 276	
			Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3 – 4 (%)	Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3 – 4 (%)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosto	Znižani nevtrofilci / granulociti	10,9	5,3	45,3	40,2
		Znižani levkociti	12,1	4,2	34,1	27,2
		Znižan hemoglobin	19,2	4,2	22,1	4,3
	Pogosto	Znižani trombociti	8,3	1,9	1,1	0,4
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosto	Diareja	12,8	0,4	24,3	2,5
		Bruhanje	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatitis / faringitis	14,7	1,1	17,4	1,1
		Nausea	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anoreksija	21,9	1,9	23,9	2,5
	Pogosto	Zaprtje	5,7	0,0	4,0	0,0
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevoda	Pogosto	Povišanje SGPT (ALT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Povišanje SGOT (AST)	6,8	1,1	0,7	0,0
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosto	Izpuščaj / luščenje	14,0	0,0	6,2	0,0
	Pogosto	Pruritus	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecija	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosto	Utrujenost	34,0	5,3	35,9	5,4
	Pogosto	Povišana telesna temperatura	8,3	0,0	7,6	0,0

*Glejte CTC Nacionalnega inštituta za rakava obolenja, različico 2, za vsako stopnjo toksičnosti
**V skladu s CTC Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (v2.0; NCI 1998), je lahko alopecija poročana le kot stopnja 1 ali 2.

Za namen te preglednice smo uporabili »cut off« 5% za vključitev vseh dogodkov, kjer je poročevalec upošteval možno povezavo s pemetreksedom.

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

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

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

Spodnja preglednica navaja pogostnost in resnost neželenih učinkov, ki so jih ocenili kot možno povezane s študijskim zdravilom, o katerih so poročali pri $> 5\%$ od 839 bolnikov z nedrobnoceličnim

karcinomom pljuč, ki so naključno prejeli cisplatin in pemetreksed in 830 bolnikov z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki so naključno prejeli cisplatin in gemcitabin. Vsi bolniki so prejeli študijsko terapijo kot začetno zdravljenje za lokalno napredovali ali metastatski nedrobnocelični karcinom pljuč in bolniki v obeh skupinah zdravljenja so prejeli popolno dopolnilo s folno kislino in vitaminom B₁₂.

Organski sistem	Pogostnost	Dogodek**	Pemetreksed/ cisplatin (N = 839)		Gemcitabin/ cisplatin (N = 830)	
			Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost t stopnje 3 – 4 (%)	Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3 – 4 (%)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosto	Znižan hemoglobin	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Znižani nevtrofilci / granulociti	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Znižani levkociti	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Znižani trombociti	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Bolezni živčevja	Pogosto	Nevropatija - senzorična	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Motnje okusa	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosto	Nausea	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Bruhanje	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anoreksija	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Zaprte	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatitis / faringitis	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diareja brez kolostomije	12,4	1,3	12,8	1,6
	Pogosto	Dispepsija / zgaga	5,2	0,1	5,9	0,0
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosto	Alopecija	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Pogosto	Izpuščaj / luščenje	6,6	0,1	8,0	0,5
Bolezni sečil	Zelo pogosto	Povišan kreatinin	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosto	Utrujenost	42,7	6,7	44,9	4,9

*P-vrednosti < 0,05 v primerjavi pemetreksed/cisplatin proti gemcitabin/cisplatin, z uporabo Fisherjevega Exact testa.

**Glejte CTC Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (v2.0; NCI 1998), za vsako stopnjo toksičnosti.

***V skladu s CTC Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (v2.0; NCI 1998), alopecija mora biti poročana kot stopnja 1 ali 2.

Za namen te preglednice smo uporabili »cut off« 5% za vključitev vseh dogodkov, kjer je poročevalec upošteval možno povezavo s pemetreksedom in cisplatinom.

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

Klinično pomembne toksičnosti, o katerih so poročali pri $< 1\%$ bolnikov, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela cisplatin in pemetreksed, vključujejo: povišanje GGT, bolečino v prsnem košu, aritmijo in motorično nevropatijo.

Klinično pomembne toksičnosti glede na spol so bile podobne v celotni populaciji pri bolnikih, ki so prejeli pemetreksed skupaj s cisplatinom.

Spodnja preglednica navaja pogostnost in resnost neželenih učinkov, ki so jih ocenili kot možno povezane s študijskim zdravilom, o katerih so poročali pri $> 5\%$ od 800 bolnikov, ki so naključno prejeli pemetreksed kot edino zdravilo, in 402 bolnikov, ki so naključno prejeli placebo v študijah vzdrževalnega zdravljenja samo s pemetreksedom (JMEN: N=663) ter nadaljevalnega zdravljenja s pemetreksedom (PARAMOUNT: N=539). Vsi bolniki so imeli diagnozo nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma IIIB ali IV. stopnje in so predhodno prejeli kemoterapijo na osnovi platine. Bolniki v obeh skupinah zdravljenja so prejeli popolno dopolnilo s folno kislino in vitaminom B₁₂.

Organski sistem	Pogostnost	Dogodek**	Pemetreksed*** (N=800)		Placebo*** (N=402)	
			Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3 – 4 (%)	Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3 – 4 (%)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosto	Znižan hemoglobin	18,0	4,5	5,2	0,5
	Pogosto	Znižani levkociti	5,8	1,9	0,7	0,2
		Znižani nevtrofilciti	8,4	4,4	0,2	0,0
Bolezni živčevja	Pogosto	Nevropatija - senzorična	7,4	0,6	5,0	0,2
Bolezni prebavil	Zelo pogosto	Nausea	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anoreksija	12,8	1,1	3,2	0,0
	Pogosto	Bruhanje	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukozitis / stomatitis	6,8	0,8	1,7	0,0
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevoda	Pogosto	Povišanje SGPT (ALT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Povišanje SGOT (AST)	5,9	0,0	1,7	0,0
Bolezni kože in podkožja	Pogosto	Izpuščaj / luščenje	8,1	0,1	3,7	0,0
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosto	Utrujenost	24,1	5,3	10,9	0,7
	Pogosto	Bolečina	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edem	5,6	0,0	1,5	0,0
Bolezni sečil	Pogosto	Bolezni sečil****	7,6	0,9	1,7	0,0

Okrajšave: ALT = alaninska aminotransferaza; AST = aspartatna aminotransferaza; CTCAE = običajni terminološki kriteriji za neželene učinke; NCI = nacionalni inštitut za rakava obolenja; SGOT

= serumska glutamat oksalocetna aminottransferaza; SGPT = serumska glutamat piruvična aminottransferaza.

*Definicija pogostnosti: Zelo pogosto - $\geq 10\%$; Pogosto - $> 5\%$ in $< 10\%$. Za namen te preglednice smo uporabili »cut off« 5% za vključitev vseh dogodkov, kjer je poročevalec upošteval možno povezavo s pemetreksedom.

**Glejte CTC Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (verzija 3.0; NCI 2003), za vsako stopnjo toksičnosti. Prikazana pogostnost navedb je skladna s CTCAE, verzija 3.0.

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

****Skupni izraz vključuje povišan kreatinin v serumu/k krvi, znižano stopnjo glomerulne filtracije, ledvično odpoved in ledvice/sečila - drugo.

Klinično pomembne toksičnosti, o katerih so poročali pri $\geq 1\%$ in $\leq 5\%$ bolnikov, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela pemetreksed, vključujejo: febrilno nevtropenijo, infekcijo, znižane trombocite, diarejo, zaprtje, alopecijo, srbenje, zvišana telesna temperatura (v odsotnosti nevtropenije), boleznine površine očesa (vključno s konjunktivitisom), povečano soljenje, omotico in motorično nevropatijo.

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

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

Občasno so v kliničnih študijah pemetrekseda, običajno ob sočasnem dajanju z drugo citotoksično učinkovino, poročali o resnih srčnožilnih in možganskožilnih dogodkih, vključno z miokardnim infarktom, angino pektoris, cerebrovaskularnim insultom in prehodnimi ishemičnimi atakami. Večina bolnikov, pri katerih so take dogodke opazili, je imela v preteklosti srčnožilne dejavnike tveganja.

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

V kliničnih preskušanjih s pemetreksedom so redko poročali o pancitopeniji.

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so jih zdravili s pemetreksedom, občasno poročali o primerih kolitisa (vključno s črevesnimi krvavitvami in krvavitvami iz danke, ki so bile včasih usodne, črevesnimi perforacijami, črevesno nekrozo in vnetjem slepega črevesa).

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so jih zdravili s pemetreksedom, občasno poročali o primerih intersticijske pljučnice z respiratorno insuficienco, ki so bili včasih usodni.

Pri bolnikih, zdravljenih s pemetreksedom, so poročali o občasnih primerih edema.

V kliničnih preskušanjih s pemetreksedom so občasno poročali o ezofagitisu/radiacijskem ezofagitisu.

V kliničnih preskušanjih s pemetreksedom so pogosto poročali o sepsi, ki je bila včasih usodna.

V nadzoru po uvedbi zdravila na trg so pri bolnikih, ki so jih zdravili s pemetreksedom, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosto so poročali o hiperpigmentaciji.

Poročali so o občasnih primerih akutne odpovedi ledvic s pemetreksedom samim ali v povezavi z drugimi kemoterapevtiki (glejte poglavje 4.4). V obdobju trženja so z neznano pogostnostjo poročali o nefrogenem diabetesu insipidusu in ledvični tubulni nekrozi.

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

Poročali so o redkih primerih kožne reakcije ("radiation recall"), ki so se v preteklosti zdravili z radioterapijo (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o občasnih primerih periferne ishemije, ki je včasih vodila v nekrozo okončin.

Poročali so o redkih primerih buloznih stanj, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza, ki so bila v nekaterih primerih usodna.

Pri bolnikih, ki so se zdravili s pemetreksedom, so redko poročali o imunsko pogojeni hemolitični anemiji.

Poročali so o redkih primerih anafilaktičnega šoka.

Poročali so o eritematoznem edemu, ki se je pojavljal predvsem v spodnjih okončinah, z neznano pogostnostjo. Poročali so o infektivnih in neinfektivnih boleznih dermisa, hipodermisa in/ali podkožja z neznano pogostnostjo (na primer akutni bakterijski dermohipodermatitis, psevdocelulitis, dermatitis).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

Študije *in vitro* so pokazale, da se pemetreksed vede kot večtarčni antifolat z zaviranjem timidilatne sintaze (TS), dihidrofolatne reduktaze (DHFR) in glicinamidne ribonukleotidne formiltransferaze (GARFT), ki so ključni od folata odvisni encimi za *de novo* biosintezo timidinskih in purinskih nukleotidov. Pemetreksed pride v celice s prenašalcem reduciranega folata in tudi preko membranskih

transportnih sistemov folat vezavne beljakovine. Ko je enkrat v celici, se pemetreksed hitro in učinkovito pretvori z encimom folilpoliglutamatno sintetazo v poliglutamatne oblike. Poliglutamatne oblike se zadržujejo v celicah in so še močnejši zaviralci TS in GARFT. Poliglutamacija je proces, odvisen od časa in koncentracije, ki se dogaja v tumorskih celicah, in v manjšem obsegu v normalnih tkivih. Poliglutamirani presnovki imajo podaljšani znotrajcelični razpolovni čas, kar povzroči podaljšano delovanje zdravila v malignih celicah.

Klinična učinkovitost

Mezoteliom

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

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

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

Parameter učinkovitosti	Randomizirani in zdravljeni bolniki		Bolniki s popolnim dopolnjevanjem	
	pemetreksed / cisplatin (N = 226)	cisplatin (N = 222)	pemetreksed / cisplatin (N = 168)	cisplatin (N = 163)
Mediana skupnega preživetja (mesece) (95% IZ)	12,1 (10,0- 4,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Log Rank p-vrednosti*	0,020		0,051	
Mediana časa do napredovanja tumorja (mesece) (95% IZ)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Log Rank p-vrednosti*	0,001		0,008	
Čas do neuspeha zdravljenja (mesece) (95% IZ)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Log Rank p-vrednosti*	0,001		0,001	
Skupna stopnja odziva** (95% IZ)	41,3% (34,8 – 48,1)	16,7% (12,0 – 22,2)	45,5% (37,8 – 53,4)	19,6% (13,8 – 26,6)
Fisherjeva točna p-vrednost*	< 0,001		< 0,001	

Okrajšava: IZ = interval zaupanja

*p-vrednost se nanaša na primerjavo med vejami zdravljenja.

**V veji zdravljenja s pemetreksedom/cisplatinom, randomizirani in zdravljeni (N = 225) ter s popolnim dopolnjevanjem (N = 167).

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

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

NSCLC, zdravljenje drugega izbora:

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

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

Učinkovitost pemetrekseda v primerjavi z docetakselom pri NSCLC - ITT populacija

	pemetreksed	docetaksel
Čas preživetja (mesece)	(n = 283)	(n = 288)
□ Mediana (m)	8,3	7,9
□ 95% IZ za mediano	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
□ RT		0,99
□ 95% IZ za RT		(0,82 – 1,20)
□ Prednostna p-vrednost (RT)		0,22
Preživetje brez napredovanja (mesece)	(n = 283)	(n = 288)
□ Mediana	2,9	2,9
□ RT (95% IZ)		0,97 (0,82 – 1,16)
Čas do neuspeha napredovanja (TTTF – meseci)	(n = 283)	(n = 288)
□ Mediana	2,3	2,1
□ HR (95 % IZ)		0,84 (0,71 – 0,997)
Odziv (n: ustrezen za odziv)	(n = 264)	(n = 274)
□ Stopnja odzivnosti (%) (95% IZ)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
□ Stabilna bolezen (%)	45,8	46,4

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; RT = razmerje tveganja; ITT = namen zdraviti; n = velikost populacije.

NSCLC, zdravljenje prvega izbora:

Multicentrična, randomizirana, odprta študija faze 3 pemetrekseda skupaj s cisplatinom proti gemcitabinu skupaj s cisplatinom pri bolnikih, ki v preteklosti še niso prejeli kemoterapije, z lokalno napredovalim ali metastatskim (stopnja IIIb ali IV) nedrobnoceličnim karcinomom pljuč (NSCLC), je pokazala, da je pemetreksed skupaj s cisplatinom (ITT populacija n = 862) dosegla prvotno končno točko in pokazala podobno klinično učinkovitost, kot gemcitabin skupaj s cisplatinom (ITT n = 863) v skupnem preživetju (prilagojeno razmerje tveganja 0,94; 95% IZ = 0,84-1,05). Vsi vključeni bolniki v tej študiji so imeli ECOG status učinka 0 ali 1.

Prvotna analiza učinkovitosti je bila osnovana na ITT populaciji. Analize občutljivosti glavne končne točke učinkovitosti so ocenili tudi s protokolom kvalificirano (PK) populacijo. Analiza učinkovitosti z uporabo PK populacije je skladna z analizo ITT populacije in podpira prednost AC proti GC.

Preživetje brez napredovanja (PBN) in celokupno razmerje odziva sta bila podobna med vejama zdravljenja: mediana PBN je bila 4,8 mesecev za pemetreksed skupaj s cisplatinom proti 5,1 mesecev za gemcitabin skupaj s cisplatinom (prilagojeno razmerje tveganja 1,04; 95% IZ 0,94-1,15) in celokupno razmerje odziva je bilo 30,6% (95% IZ 27,3-33,9) za pemetreksed skupaj s cisplatinom proti 28,2% (95% IZ 25,0-31,4) za gemcitabin skupaj s cisplatinom. PBN podatki so bili delno potrjeni z neodvisnim pregledom (400/1725 bolnikov je bilo naključno izbranih za pregled). Analiza vpliva histologije NSCLC na skupno preživetje je pokazala klinično ustrezne razlike v preživetju glede na histologijo, glejte preglednico spodaj.

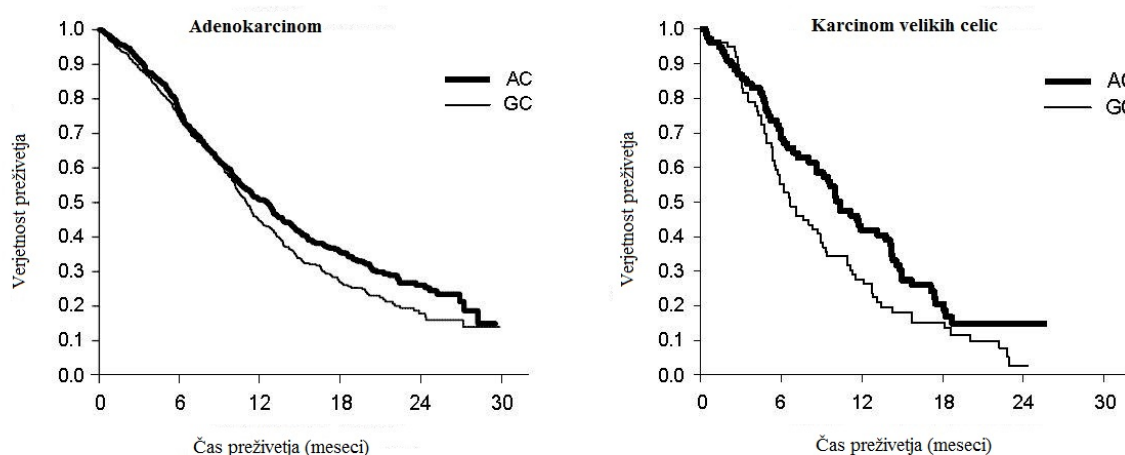
Učinkovitost pemetrekseda skupaj s cisplatinom proti gemcitabinu skupaj s cisplatinom pri zdravljenju prvega izbora nedrobnoceličnega karcinoma pljuč – ITT populacija in histološke podskupine

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

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

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

Kaplan Meier graf skupnega preživetja glede na histologijo



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

Bolniki zdravljeni s pemetreksedom in cisplatinom so potrebovali manj transfuzij (16,4% proti 28,9%, p < 0,001), transfuzij rdečih krvničk (16,1% proti 27,3%, p < 0,001) in transfuzij krvnih ploščic (1,8% proti 4,5%, p = 0,002). Bolniki so potrebovali tudi nižje odmerjanje eritropoetin/darbopoetina (10,4%

proti 18,1%, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% proti 6,1%, $p = 0,004$) in pripravkov z železom (4,3% proti 7,0%, $p = 0,021$).

NSCLC, vzdrževalno zdravljenje:

JMEN

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

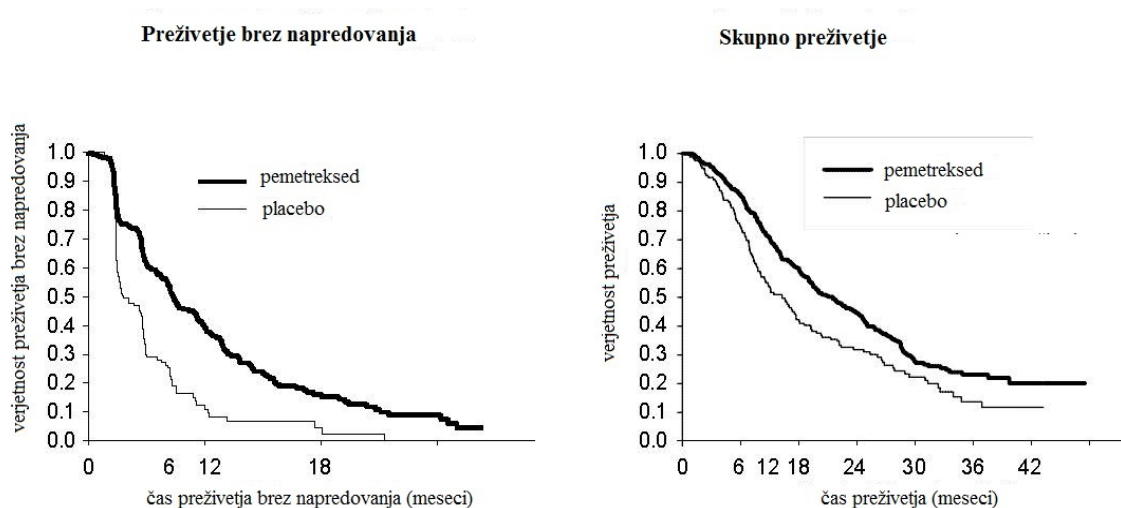
Študija je dosegla svojo primarno končno točko in pokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja v skupini s pemetreksedom glede na skupino s placebom ($n = 581$, neodvisno pregledana populacija; mediana 4,0 mesece in 2,0 meseca) (razmerje tveganja = 0,60, 95% IZ: 0,49-0,73, $p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

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

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

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

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



PARAMOUNT

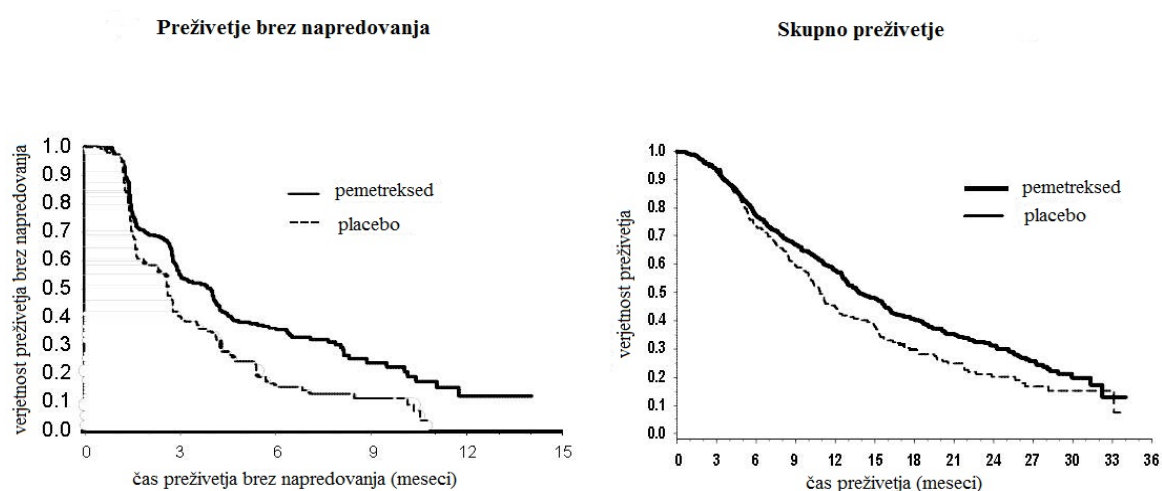
V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji v tretji fazi (PARAMOUNT) so primerjali učinkovitost in varnost nadaljevanja vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in najboljšo podporno oskrbo ($n = 359$) s placebom in najboljšo podporno oskrbo ($n = 180$) pri bolnikih z lokalno napredovanim (faza IIIB) ali metastatskim (faza IV) nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki nima prevladujoče ploščatocelične histologije ter pri katerih ni bilo napredka po 4 ciklih zdravljenja prve izbire z dubletami pemetrekseda v kombinaciji s cisplatinom. Izmed 939 bolnikov, ki so bili zdravljeni s pemetreksedom in indukcijskim zdravilom cisplatina, je bilo naključno izbranih 539 bolnikov za vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom ali s placebom. Izmed naključno izbranih bolnikov jih je 44,9% doseglo popoln/delen odziv, 51,9% jih je doseglo odziv stabilne bolezni na pemetreksed in indukcijsko zdravilo cisplatina. Bolniki, ki so bili naključno izbrani za vzdrževalno zdravljenje so morali imeti indeks zmogljivosti po ECOG 0 ali 1. Mediana časa od začetka zdravljenja s pemetreksedom in indukcijskim zdravilom cisplatina do začetka vzdrževalnega zdravljenja je bila 2,96 meseca tako v skupini s pemetreksedom, kot v skupini s placebom. Naključno izbrani bolniki so prejeli vzdrževalno zdravljenje do napredovanja bolezni. Učinkovitost in varnost sta bili merjeni od časa randomizacije po zaključku zdravljenja prve izbire (indukcije). Bolniki so prejeli mediano 4 cikle vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in 4 cikle placeba. Skupno je 169 bolnikov (47,1%) zaključilo ≥ 6 ciklov vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom, kar predstavlja vsaj 10 polnih ciklov pemetrekseda.

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

Po indukcijskem zdravljenju s pemetreksedom skupaj s cisplatinom (4 cikli) je bilo zdravljenje s pemetreksedom statistično boljše od placeba glede skupnega preživetja (mediana 13,9 mesecev v primerjavi z 11,0 meseci, razmerje tveganja = 0,78, 95% IZ=0,64-0,96, $p=0,0195$). V času te končne analize preživetja je bilo živih ali ni bilo na voljo za nadaljnje spremljanje 28,7% bolnikov v kraku pemetreksed v primerjavi z 21,7% v kraku s placebom. Relativni učinek zdravljenja s pemetreksedom je bil notranje konsistenten med podskupinami (vključno s stopnjo bolezni, odzivom na indukcijsko zdravljenje, stanjem zmogljivosti po ECOG, kajenjem, spolom, histologijo in starostjo) in podoben tistemu, ki so ga opazili pri neprilagojenih analizah skupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni. Stopnji preživetja pri 1 in pri 2 letih pri bolnikih, ki so prejeli pemetreksed sta bili 58% in 32%, v primerjavi s 45% in 21% pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Od začetka indukcijskega zdravljenja prve izbire s pemetreksedom skupaj s cisplatinom je bilo mediano skupno

preživetje bolnikov 16,9 meseca v kraku pemetrekseda in 14,0 mesecev v kraku s placebom (razmerje tveganja = 0,78, 95% IZ = 0,64-0,96). Odstotek bolnikov, ki so prejeli zdravljenje po študiji, je bil 64,3% za pemetreksed in 71,7% za placebo.

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



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

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij za pemetreksed za vse podskupine pediatrične populacije (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Dajanje pemetrekseda mišjim samcem je povzročilo reproduktivno toksičnost z nižjimi stopnjami plodnosti ter atrofijo testisov. V 9-mesečni študiji, ki so jo izvedli na psih pasme beagle tako, da so jim dajali intravenske injekcije v bolusu, so opazovali spremembe na testisih (degeneracija/nekroza

seminiferne epitelija). To kaže, da pemetreksed lahko okvari moško plodnost. Plodnosti pri ženskah niso raziskovali.

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

Študij za oceno kancerogenega potenciala pemetrekseda niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)
natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Pemetreksed je fizikalno nekompatibilen z vehikli, ki vsebujejo kalcij, vključujoč raztopino Ringerjevega laktata in Ringerjevo raztopino. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala
2 leti

Rekonstituirane raztopine in raztopine za infundiranje

Kemijska in fizikalna obstojnost za uporabo raztopine pemetrekseda za infundiranje je bila dokazana za 24 ur pri temperaturah 2°C - 8°C ali 15°C - 25°C. Rekonstituirano raztopino je potrebno uporabiti takoj za pripravo raztopine za infundiranje.

Z mikrobiološkega vidika je potrebno raztopino za infundiranje uporabiti nemudoma. Če zdravila, pripravljene za uporabo, ne uporabimo takoj, je za čas shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik, in naj ne bi presegal 24 ur pri 2°C do 8°C ali 15°C do 25°C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprta viala
Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa I ima klorobutilni gumijast zamašek in je zatesnjena z aluminijasto snemno zaporko. Viala je ovita s plastičnim filmom. Ena 10 ml viala vsebuje 100 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetrekseda hemipentahidrata).

Pakiranje po 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

1. Pri rekonstituciji in nadaljnjemu redčenju pemetrekseda za intravensko infundiranje uporabljajte aseptično metodo.

2. Izračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila CIAMBRA. Da omogočimo dajanje označene količine, vsaka viala vsebuje presežek pemetrekseda.
3. 100 mg vial pripravite z 4,2 ml 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa. Tako dobite raztopino, ki vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda. Vsako vialo narahlo vrtite, dokler prašek ni popolnoma raztopljen. Raztopina, ki jo dobite, je bistra, brezbarvna do rumena ali zeleno-rumena, barve v tem razponu ne vplivajo na kakovost zdravila. pH pripravljene raztopine je med 6,6 in 7,8. **Raztopino moramo še nadalje redčiti.**
4. Ustrezno prostornino rekonstituirane raztopine pemetrekseda moramo še nadalje redčiti do 100 ml z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa, damo jo kot intravensko infuzijo, ki teče 10 minut.
5. Raztopine pemetrekseda za infundiranje, pripravljene kot je navedeno zgoraj, so skladne s seti za dajanje in infuzijskimi vrečkami iz polivinilklorida in prevlečenimi s poliolefinom.
6. Videz parenteralnih zdravil moramo pred dajanjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev ali da nimajo spremenjene barve. Če opazite trdne delce, te vial ne uporabite.
7. Raztopine pemetrekseda so namenjene samo enkratni uporabi. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Previdnostni ukrepi pri pripravi in dajanju:

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg
Luksemburg

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

EU/1/15/1055/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. December 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

CIAMBRA 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 500 mg pemetrekseda (dinatrijevega pemetreksed hemipentahidrata).

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

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vsebuje približno 54 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bel do skoraj bel liofiliziran prašek.

pH rekonstituirane raztopine je med 6,6 in 7,8.

Osmolalnost rekonstituirane raztopine je 230-270 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Maligni plevralni mezoteliom

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

Nedrobnocelični karcinom pljuč

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

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Zdravilo CIAMBRA v kombinaciji s cisplatinom

Priporočeni odmerek zdravila CIAMBRA je 500 mg/m² telesne površine (TP), dan kot intravenska infuzija v 10 minutah prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Priporočeni odmerek cisplatina je 75 mg/m²TP, infundiran v dveh urah približno 30 minut po zaključku infuzije pemetrekseda prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Bolniki morajo prejeti zadostno antiemetično zdravljenje, pred in/ali po prejemanju cisplatina jih moramo tudi ustrezno hidrirati (glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila cisplatin za posebne nasvete o odmerjanju).

Zdravilo CIAMBRA kot samostojno zdravilo

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

Režim premedikacije

Za zmanjšanje incidence in resnosti kožnih reakcij, dajemo kortikosteroid dan pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja pemetrekseda in naslednji dan. Kortikosteroid naj ustreza 4 mg deksametazona, danega peroralno dvakrat dnevno (glejte poglavje 4.4).

Za zmanjšanje toksičnosti morajo bolniki, ki so zdravljeni s pemetreksedom, prejemati tudi dopolnila vitaminov (glejte poglavje 4.4). Bolniki morajo dnevno jemati peroralno folno kislino ali multivitaminski pripravek, ki vsebuje folno kislino (350 do 1000 mikrogramov). V sedmih dneh pred prvim odmerkom pemetrekseda morajo vzeti vsaj pet odmerkov folne kisline, odmerjanje pa morajo nadaljevati ves čas zdravljenja in še 21 dni po zadnjem odmerku pemetrekseda. Bolniki morajo prejeti tudi intramuskularno injekcijo vitamina B₁₂ (1000 mikrogramov) v tednu pred prvim odmerkom pemetrekseda in enkrat vsake tri cikle zatem. Kasnejše injekcije vitamina B₁₂ so lahko dane isti dan kot pemetreksed.

Spremljanje

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

Očistek kreatinina mora biti ≥ 45 ml/min.

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

Prilaganje odmerkov

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

Preglednica 1 – Preglednica za prilaganje odmerkov zdravila CIAMBRA (kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji) in cisplatina – Hematološke toksičnosti	
Najnižji ANC < 500 /mm ³ in najnižje število trombocitov ≥ 50.000 /mm ³	75 % predhodnega odmerka (obeh, zdravila CIAMBRA in cisplatina)
Najnižje število trombocitov < 50.000 /mm ³ ne glede na najnižji ANC	75 % predhodnega odmerka (obeh, zdravila CIAMBRA in cisplatina)
Najnižje število trombocitov < 50.000 /mm ³ s krvavitvijo ^a , ne glede na najnižji ANC	50 % predhodnega odmerka (obeh, zdravila CIAMBRA in cisplatina)

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

stopnjo krvavitve 2

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

Preglednica 2 - Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila CIAMBRA (kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji) in cisplatina – Nehematološke toksičnosti^{a, b}		
	Odmerek zdravila CIAMBRA (mg/m²)	Odmerek cisplatina (mg/m²)
Katerekoli toksičnosti stopnje 3 ali 4, razen vnetja sluznice	75% predhodnega odmerka	75% predhodnega odmerka
Kakršnakoli diareja, ki potrebuje hospitalizacijo (ne glede na stopnjo) ali diareja stopnje 3 ali 4	75% predhodnega odmerka	75% predhodnega odmerka
Vnetje sluznice stopnje 3 ali 4	50% predhodnega odmerka	100% predhodnega odmerka

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

^bBrez nevrološke toksičnosti

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

Preglednica 3 – Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila CIAMBRA (kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji) in cisplatina – Nevrotoksičnost		
Stopnja CTC^a	Odmerek zdravila CIAMBRA (mg/m²)	Odmerek cisplatina (mg/m²)
0 – 1	100% predhodnega odmerka	100% predhodnega odmerka
2	100% predhodnega odmerka	50% predhodnega odmerka

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

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

Starejši

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

Pediatrična populacija

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

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic (po standardni formuli Cockcrofta in Gaulta ali hitrost glomerularne filtracije, izmerjena z metodo Tc99m-DPTA serumskega očistka)

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

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

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

Način uporabe

Za previdnostne varnostne ukrepe pri pripravi in dajanju zdravila CIAMBRA glejte poglavje 6.6.

Zdravilo CIAMBRA se daje kot 10-minutna intravenska infuzija prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Za informacije o rekonstituciji in redčenju zdravila CIAMBRA pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Sočasno cepljenje proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pemetreksed lahko zavre delovanje kostnega mozga, kar se kaže kot nevtropenija, trombocitopenija in anemija (ali pancitopenija) (glejte poglavje 4.8). Mielosupresija običajno predstavlja toksičnost za omejitvev odmerka. Pri bolnikih je med zdravljenjem potrebno biti pozoren na morebiten pojav mielosupresije, pemetrekseda pa bolnikom ne smemo dajati, dokler se absolutno število nevtrofilcev (ANC) ne povrne na ≥ 1500 celic/mm³ ter število trombocitov na ≥ 100.000 celic/mm³. Odmerke v naslednjih ciklikih nižamo na podlagi najnižjega ANC, števila trombocitov in največje nehematološke toksičnosti iz prejšnjega ciklusa (glejte poglavje 4.2).

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

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

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

Bolniki z blago do zmerno ledvično insuficienco (očistek kreatinina od 45 do 79 ml/min) se morajo izogibati jemanju nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), kot je ibuprofen in acetilsalicilna kislina (> 1,3 g dnevno) 2 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z blago do zmerno ledvično insuficienco, ki se lahko zdravijo s pemetreksedom, naj jemanje NSAID z dolgimi razpolovnimi časi izločanja prekinejo vsaj za 5 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še vsaj za 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.5).

Poročali so o resnih ledvičnih primerih, vključno z akutno ledvično odpovedjo, s pemetreksedom samim ali v povezavi z drugimi kemoterapevtiki. Mnogi bolniki, pri katerih so se le-ti pojavili, so imeli v osnovi dejavnike tveganja za razvoj ledvičnih primerov, vključno z dehidracijo ali že prej obstoječo hipertenzijo ali diabetesom. V obdobju trženja so poročali tudi o nefrogenem diabetesu

insipidusu in ledvični tubulni nekrozi s pemetreksedom samim ali v povezavi z drugimi kemoterapevtiki. Večina od teh dogodkov je po prekinitvi zdravljenja s pemetreksedom izzvenela. Redno je treba spremljati, ali so se pri bolnikih pojavili akutna tubulna nekroza, zmanjšano delovanje ledvic ter znaki in simptomi nefrogenega diabetesa insipidusa (npr. hipernatriemija).

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

Zaradi gastrointestinalne toksičnosti pemetrekseda v kombinaciji s cisplatinom so opazali hudo dehidracijo. Zato morajo bolniki pred prejemanjem terapije in/ali po njej ustrezno hidrirati, prejeti morajo zadostno antiemetično zdravljenje.

Občasno so v kliničnih študijah s pemetreksedom, običajno ob sočasnem dajanju drugega citostatika, poročali o resnih srčnožilnih dogodkih, vključno z miokardnim infarkt in možganskožilnimi dogodki. Večina bolnikov, pri katerih so take dogodke opazali, je imela v preteklosti srčnožilne dejavnike tveganja (glejte poglavje 4.8).

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

Pemetreksed lahko ima gensko škodljive učinke. Spolno zrelim moškimi odsvetujemo zaploditev otroka v času zdravljenja in še 6 mesecev zatem. Priporočamo ukrepe prosti zanositvi ali vzdržnost. Zaradi možnosti, da zdravljenje s pemetreksedom povzroči trajno neplodnost, naj se moški pred začetkom zdravljenja posvetujejo o shranjevanju semena.

Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja s pemetreksedom uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Poročali so o primerih radiacijske pljučnice pri bolnikih, ki so jih zdravili z radiacijo pred, med ali po zdravljenju s pemetreksedom. Pri teh bolnikih je potrebna posebna pozornost in previdnost pri uporabi drugih radiosenzitivirajočih učinkovin.

Poročali so o kožni reakciji ("radiation recall") pri bolnikih, ki so se zdravili z radioterapijo pred tedni ali leti.

To zdravilo vsebuje 54 mg natrija na vialo, kar je ekvivalentno 2,7% maksimalnega dnevnega vnosa 2 g natrija za odraslega, priporočenega s strani WHO.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≥ 80 ml/min) lahko visoki odmerki nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID, denimo ibuprofen > 1600 mg dnevno) in acetilsalicilno kislino v visokih odmerkih ($\geq 1,3$ g dnevno) zmanjšajo izločanje pemetrekseda in tako lahko povečajo pojavnost neželenih učinkov pemetrekseda. Zato je pri dajanju visokih odmerkov NSAID ali

acetilsalicilne kisline sočasno s pemetreksedom bolnikom z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≥ 80 ml/min) potrebna previdnost.

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično insuficienco (očistek kreatinina 45 – 79 ml/min) se moramo izogibati sočasnemu dajanju pemetrekseda z NSAID (z npr. ibuprofenom) ali acetilsalicilno kislino v visokih odmerkih 2 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.4).

Ker ni podatkov o možnem medsebojnem delovanju pemetrekseda in NSAID z daljšimi razpolovnimi časi, denimo piroksikama ali rofekoksiba, moramo sočasno dajanje NSAID s pemetreksedom pri bolnikih z blago do zmerno ledvično insuficienco prekiniti vsaj za 5 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še vsaj za 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.4). Če je sočasno dajanje NSAID potrebno, je pri bolnikih potrebno skrbno spremljati toksičnost, predvsem mieolosupresijo in gastrointestinalno toksičnost.

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

Medsebojna delovanja, ki so skupna vsem citostatikom

Zaradi povečanega tveganja za trombozo pri bolnikih z rakom pogosto uporabljamo antikoagulacijsko zdravljenje. Velika različnost med posamezniki v koagulacijskem statusu v času bolezni in možnost medsebojnega delovanja med peroralnimi antikoagulantmi ter kemoterapijo proti raku zahtevata povečano pogostnost spremljanja INR (*International Normalised Ratio*), če se odločimo za zdravljenje bolnika s peroralnimi antikoagulacijskimi učinkovinami.

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

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

Nosečnost

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

Dojenje

Ni znano, ali se pemetreksed izloča v materino mleko, in neželenih reakcij za dojenčka ne moremo izključiti. Dojenje je treba med zdravljenjem s pemetreksedom prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar pa so poročali, da lahko pemetreksed povzroči utrujenost. Zato je treba bolnike opozoriti, da naj ne vozijo in upravljajo strojev, če se pojavi utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so pri uporabi pemetrekseda, tako v primeru monoterapije kot v kombinaciji z drugimi zdravili, najpogosteje poročali, so bili povezani z zavrtjem delovanja kostnega mozga, kar se je izrazilo kot anemija, nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija; in z gastrointestinalno toksičnostjo, kar se je izrazilo kot anoreksija, slabost, bruhanje, diareja, zaprtje, faringitis, mukozitis in stomatitis. Drugi neželeni učinki vključujejo toksičnost za ledvice, povišane aminotransferaze, alopecijo, utrujenost, dehidracijo, izpuščaj, okužbo/sepsa in nevropatijo. Redkeje opaženi učinki so Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza.

Seznam neželenih učinkov v obliki tabele

Spodnja preglednica navaja pogostnost in resnost neželenih učinkov, o katerih so poročali pri > 5% 168 bolnikov z mezoteliomom, ki so jih naključno razporedili, da so prejeli cisplatin in pemetreksed, ter pri 163 bolnikov z mezoteliomom, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela le eno učinkovino, cisplatin. V obeh vejah zdravljenja so bolniki, ki pred tem še niso prejeli kemoterapije, prejeli dopolnilno folno kislino in vitamin B₁₂.

Pogostnosti so določene kot: zelo pogosto ($\geq 1/10$), pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redko ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

Organski sistem	Pogostnost	Dogodek*	Pemetreksed/cisplatin (N = 168)		Cisplatin (N = 163)	
			Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3 – 4 (%)	Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3 – 4 (%)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosto	Znižani nevtrofilci/granulociti	56,0	23,2	13,5	3,1
		Znižani levkociti	53,0	14,9	16,6	0,6
		Znižan hemoglobin	26,2	4,2	10,4	0,0
		Znižani trombociti	23,2	5,4	8,6	0,0
Presnovne in prehranske motnje	Pogosto	Dehidracija	6,5	4,2	0,6	0,6
Bolezni živčevja	Zelo pogosto	Nevropatija - senzorična	10,1	0,0	9,8	0,6
	Pogosto	Motnje okusa	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Očesne bolezni	Pogosto	Konjunktivitis	5,4	0,0	0,6	0,0

Bolezni prebavil	Zelo pogosto	Diareja	16,7	3,6	8,0	0,0
		Bruhanje	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatitis / faringitis	23,2	3,0	6,1	0,0
		Nausea	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anoreksija	20,2	1,2	14,1	0,6
		Zaprtje	11,9	0,6	7,4	0,6
	Pogosto	Dispepsija	16,7	3,6	8,0	0,0
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosto	Izpuščaj	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecija	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Bolezni sečil	Zelo pogosto	Povišan kreatinin	10,7	0,6	9,8	1,2
		Znišan očistek**	16,1	0,6	17,8	1,8
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosto	Utrujenost	47,6	10,1	42,3	9,2

*Glejte CTC Nacionalnega inštituta za rakava obolenja, različico 2, za vsako stopnjo toksičnosti, razen izraza "znižan očistek kreatinina".

**Izhaja iz izraza "ledvični/sečila drugo".

***V skladu s CTC Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (v2.0; NCI 1998), motnje okusa in alopecija morata biti poročana kot stopnja 1 ali 2.

Za namen te preglednice smo uporabili »cut off« 5% za vključitev vseh dogodkov, kjer je poročevalec upošteval možno povezavo s pemetreksedom in cisplatinom.

Klinično pomembne CTC toksičnosti, o katerih so poročali pri $\geq 1\%$ in $\leq 5\%$ bolnikov, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela cisplatin in pemetreksed, vključujejo: odpoved ledvic, okužbo, pireksijo, febrilno nevtropenijo, povišane AST, ALT in GGT, urtikarijo in bolečino v prsnem košu.

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

Spodnja preglednica podaja pogostnost in resnost neželenih učinkov, o katerih so poročali pri $>5\%$ od 265 bolnikov, ki so jih naključno razporedili, da so prejeli le pemetreksed z dopolniloma folno kislino in vitaminom B₁₂, ter pri 276 bolnikih, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela le docetaxel. Vsi bolniki so imeli postavljeno diagnozo lokalno napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega karcinoma pljuč ter so v preteklosti prejeli kemoterapijo.

Organski sistem	Pogostnost	Dogodek*	Pemetreksed N = 265		Docetaksel N = 276	
			Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3 – 4 (%)	Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3 – 4 (%)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosto	Znižani nevtrofilci/ granulociti	10,9	5,3	45,3	40,2
		Znižani levkociti	12,1	4,2	34,1	27,2
		Znižan hemoglobin	19,2	4,2	22,1	4,3
	Pogosto	Znižani trombociti	8,3	1,9	1,1	0,4
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosto	Diareja	12,8	0,4	24,3	2,5
		Bruhanje	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatitis / faringitis	14,7	1,1	17,4	1,1
		Nausea	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anoreksija	21,9	1,9	23,9	2,5
	Pogosto	Zaprtje	5,7	0,0	4,0	0,0
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevoda	Pogosto	Povišanje SGPT (ALT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Povišanje SGOT (AST)	6,8	1,1	0,7	0,0
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosto	Izpuščaj / luščenje	14,0	0,0	6,2	0,0
	Pogosto	Pruritus	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecija	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosto	Utrujenost	34,0	5,3	35,9	5,4
	Pogosto	Povišana telesna temperatura	8,3	0,0	7,6	0,0

*Glejte CTC Nacionalnega inštituta za rakava obolenja, različico 2, za vsako stopnjo toksičnosti
**V skladu s CTC Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (v2.0; NCI 1998), je lahko alopecija poročana le kot stopnja 1 ali 2.

Za namen te preglednice smo uporabili »cut off« 5% za vključitev vseh dogodkov, kjer je poročevalec upošteval možno povezavo s pemetreksedom.

Klinično pomembne CTC toksičnosti, o katerih so poročali pri $\geq 1\%$ in $\leq 5\%$ bolnikov, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela pemetreksed, vključujejo: okužbo brez nevtropenije, febrilno nevtropenijo, alergijsko reakcijo/preobčutljivost, povišan kreatinin, motorično nevropatijo, senzorično nevropatijo, multififormni eritem in bolečino v trebuhu.

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

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

Spodnja preglednica navaja pogostnost in resnost neželenih učinkov, ki so jih ocenili kot možno povezane s študijskim zdravilom, o katerih so poročali pri $> 5\%$ od 839 bolnikov z nedrobnoceličnim

karcinomom pljuč, ki so naključno prejeli cisplatin in pemetreksed in 830 bolnikov z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki so naključno prejeli cisplatin in gemcitabin. Vsi bolniki so prejeli študijsko terapijo kot začetno zdravljenje za lokalno napredovali ali metastatski nedrobnocelični karcinom pljuč in bolniki v obeh skupinah zdravljenja so prejeli popolno dopolnilo s folno kislino in vitaminom B₁₂.

Organski sistem	Pogostnost	Dogodek**	Pemetreksed/ cisplatin (N = 839)		Gemcitabin/ cisplatin (N = 830)	
			Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3 – 4 (%)	Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3 – 4 (%)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosto	Znižan hemoglobin	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Znižani nevtrofilci / granulociti	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Znižani levkociti	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Znižani trombociti	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Bolezni živčevja	Pogosto	Nevropatija - senzorična	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Motnje okusa	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosto	Nausea	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Bruhanje	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anoreksija	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Zaprtje	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatitis / faringitis	13,5	0,8	12,4	0,1
	Diareja brez kolostomije	12,4	1,3	12,8	1,6	
	Pogosto	Dispepsija / zgaga	5,2	0,1	5,9	0,0
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosto	Alopecija	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Pogosto	Izpuščaj / luščenje	6,6	0,1	8,0	0,5
Bolezni sečil	Zelo pogosto	Povišan kreatinin	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosto	Utrujenost	42,7	6,7	44,9	4,9

*p-vrednosti < 0,05 v primerjavi pemetreksed/cisplatin proti gemcitabin/cisplatin, z uporabo Fisherjevega Exact testa.

**Glejte CTC Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (v2.0; NCI 1998), za vsako stopnjo toksičnosti.

***V skladu s CTC Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (v2.0; NCI 1998), alopecija mora biti poročana kot stopnja 1 ali 2.

Za namen te preglednice smo uporabili »cut off« 5% za vključitev vseh dogodkov, kjer je poročevalec upošteval možno povezavo s pemetreksedom in cisplatinom.

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

Klinično pomembne toksičnosti, o katerih so poročali pri $< 1\%$ bolnikov, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela cisplatin in pemetreksed, vključujejo: povišanje GGT, bolečino v prsnem košu, aritmijo in motorično nevropatijo.

Klinično pomembne toksičnosti glede na spol so bile podobne v celotni populaciji pri bolnikih, ki so prejeli pemetreksed skupaj s cisplatinom.

Spodnja preglednica navaja pogostnost in resnost neželenih učinkov, ki so jih ocenili kot možno povezane s študijskim zdravilom, o katerih so poročali pri $> 5\%$ od 800 bolnikov, ki so naključno prejeli pemetreksed kot edino zdravilo, in 402 bolnikov, ki so naključno prejeli placebo v študijah vzdrževalnega zdravljenja samo s pemetreksedom (JMEN: N=663) ter nadaljevalnega zdravljenja s pemetreksedom (PARAMOUNT: N=539). Vsi bolniki so imeli diagnozo nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma IIIB ali IV. stopnje in so predhodno prejeli kemoterapijo na osnovi platine. Bolniki v obeh skupinah zdravljenja so prejeli popolno dopolnilo s folno kislino in vitaminom B₁₂.

Organski sistem	Pogostnost	Dogodek**	Pemetreksed*** (N =800)		Placebo*** (N =402)	
			Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3 – 4 (%)	Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3 – 4 (%)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosto	Znižan hemoglobin	18,0	4,5	5,2	0,5
	Pogosto	Znižani levkociti	5,8	1,9	0,7	0,2
		Znižani nevtrofilciti	8,4	4,4	0,2	0,0
Bolezni živčevja	Pogosto	Nevropatija - senzorična	7,4	0,6	5,0	0,2
Bolezni prebavil	Zelo pogosto	Nausea	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anoreksija	12,8	1,1	3,2	0,0
	Pogosto	Bruhanje	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukozitis / stomatitis	6,8	0,8	1,7	0,0
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevoda	Pogosto	Povišanje SGPT (ALT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Povišanje SGOT (AST)	5,9	0,0	1,7	0,0
Bolezni kože in podkožja	Pogosto	Izpuščaj/ luščenje	8,1	0,1	3,7	0,0
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosto	Utrujenost	24,1	5,3	10,9	0,7
	Pogosto	Bolečina	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edem	5,6	0,0	1,5	0,0
Bolezni sečil	Pogosto	Bolezni sečil****	7,6	0,9	1,7	0,0

Okrajšave: ALT = alaninska aminotransferaza; AST = aspartatna aminotransferaza; CTCAE = običajni terminološki kriteriji za neželene učinke; NCI = nacionalni inštitut za rakava obolenja; SGOT

= serumska glutamat oksalocetna aminottransferaza; SGPT = serumska glutamat piruvična aminottransferaza.

*Definicija pogostnosti: Zelo pogosto - $\geq 10\%$; Pogosto - $> 5\%$ in $< 10\%$. Za namen te preglednice smo uporabili »cut off« 5% za vključitev vseh dogodkov, kjer je poročevalec upošteval možno povezavo s pemetreksedom.

**Glejte CTC Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (verzija 3.0; NCI 2003), za vsako stopnjo toksičnosti. Prikazana pogostnost navedb je skladna s CTCAE, verzija 3.0.

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

****Skupni izraz vključuje povišan kreatinin v serumu/krvni, znižano stopnjo glomerulne filtracije, ledvično odpoved in ledvice/sečila - drugo.

Klinično pomembne toksičnosti, o katerih so poročali pri $\geq 1\%$ in $\leq 5\%$ bolnikov, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela pemetreksed, vključujejo: febrilno nevtropenijo, infekcijo, znižane trombocite, diarejo, zaprtje, alopecijo, srbenje, zvišana telesna temperatura (v odsotnosti nevtropenije), boleznin površine očesa (vključno s konjunktivitisom), povečano soljenje, omotico in motorično nevropatijo.

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

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

Občasno so v kliničnih študijah pemetrekseda, običajno ob sočasnem dajanju z drugo citotoksično učinkovino, poročali o resnih srčnožilnih in možganskožilnih dogodkih, vključno z miokardnim infarktom, angino pektoris, cerebrovaskularnim insultom in prehodnimi ishemičnimi atakami. Večina bolnikov, pri katerih so take dogodke opazili, je imela v preteklosti srčnožilne dejavnike tveganja.

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

V kliničnih preskušanjih s pemetreksedom so redko poročali o pancitopeniji.

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so jih zdravili s pemetreksedom, občasno poročali o primerih kolitisa (vključno s črevesnimi krvavitvami in krvavitvami iz danke, ki so bile včasih usodne, črevesnimi perforacijami, črevesno nekrozo in vnetjem slepega črevesa).

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so jih zdravili s pemetreksedom, občasno poročali o primerih intersticijske pljučnice z respiratorno insuficienco, ki so bili včasih usodni.

Pri bolnikih, zdravljenih s pemetreksedom, so poročali o občasnih primerih edema.

V kliničnih preskušanjih s pemetreksedom so občasno poročali o ezofagitisu/radiacijskem ezofagitisu.

V kliničnih preskušanjih s pemetreksedom so pogosto poročali o sepsi, ki je bila včasih usodna.

V nadzoru po uvedbi zdravila na trg so pri bolnikih, ki so jih zdravili s pemetreksedom, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosto so poročali o hiperpigmentaciji.

Poročali so o občasnih primerih akutne odpovedi ledvic s pemetreksedom samim ali v povezavi z drugimi kemoterapevtiki (glejte poglavje 4.4). V obdobju trženja so z neznano pogostnostjo poročali o nefrogenem diabetesu insipidusu in ledvični tubulni nekrozi.

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

Poročali so o redkih primerih kožne reakcije ("radiation recall"), ki so se v preteklosti zdravili z radioterapijo (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o občasnih primerih periferne ishemije, ki je včasih vodila v nekrozo okončin.

Poročali so o redkih primerih buloznih stanj, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza, ki so bila v nekaterih primerih usodna.

Pri bolnikih, ki so se zdravili s pemetreksedom, so redko poročali o imunsko pogojeni hemolitični anemiji.

Poročali so o redkih primerih anafilaktičnega šoka.

Poročali so o eritematoznem edemu, ki se je pojavljal predvsem v spodnjih okončinah, z neznano pogostnostjo. Poročali so o infektivnih in neinfektivnih boleznih dermisa, hipodermisa in/ali podkožja z neznano pogostnostjo (na primer akutni bakterijski dermohipodermatitis, psevdocelulitis, dermatitis).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

Študije *in vitro* so pokazale, da se pemetreksed vede kot večtarčni antifolat z zaviranjem timidilatne sintaze (TS), dihidrofolatne reduktaze (DHFR) in glicinamidne ribonukleotidne formiltransferaze (GARFT), ki so ključni od folata odvisni encimi za *de novo* biosintezo timidinskih in purinskih nukleotidov. Pemetreksed pride v celice s prenašalcem reduciranega folata in tudi preko membranskih

transportnih sistemov folat vezavne beljakovine. Ko je enkrat v celici, se pemetreksed hitro in učinkovito pretvori z encimom folilpoliglutamato sintetazo v poliglutamato oblike. Poliglutamato oblike se zadržujejo v celicah in so še močnejši zaviralci TS in GARFT. Poliglutamacija je proces, odvisen od časa in koncentracije, ki se dogaja v tumorskih celicah, in v manjšem obsegu v normalnih tkivih. Poliglutamirani presnovki imajo podaljšani znotrajcelični razpolovni čas, kar povzroči podaljšano delovanje zdravila v malignih celicah.

Klinična učinkovitost

Mezoteliom

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

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

Učinkovitost pemetrekseda skupaj s cisplatinom v primerjavi s cisplatinom pri malignem pleuralnem mezoteliomu

Parameter učinkovitosti	Randomizirani in zdravljeni bolniki		Bolniki s popolnim dopolnjevanjem	
	pemetreksed / cisplatin (N = 226)	cisplatin (N = 222)	pemetreksed / cisplatin (N = 168)	cisplatin (N = 163)
Mediana skupnega preživetja (mesece) (95% IZ)	12,1 (10,0- 4,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Log Rank p-vrednosti*	0,020		0,051	
Mediana časa do napredovanja tumorja (mesece) (95% IZ)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Log Rank p-vrednosti*	0,001		0,008	
Čas do neuspeha zdravljenja (mesece) (95% IZ)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Log Rank p-vrednosti*	0,001		0,001	
Skupna stopnja odziva** (95% IZ)	41,3% (34,8 – 48,1)	16,7% (12,0 – 22,2)	45,5% (37,8 – 53,4)	19,6% (13,8 – 26,6)
Fisherjeva točna p-vrednost*	< 0,001		< 0,001	

Okrajšava: IZ = interval zaupanja

*p-vrednost se nanaša na primerjavo med vejami zdravljenja.

**V veji zdravljenja s pemetreksedom/cisplatinom, randomizirani in zdravljeni (N = 225) ter s popolnim dopolnjevanjem (N = 167).

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

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

NSCLC, zdravljenje drugega izbora:

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

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

Učinkovitost pemetrekseda v primerjavi z docetakselom pri NSCLC - ITT populacija

	pemetreksed	docetaksel
Čas preživetja (mesece)	(n = 283)	(n = 288)
□ Mediana (m)	8,3	7,9
□ 95% IZ za mediano	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
□ RT	0,99	
□ 95% IZ za RT	(0,82 – 1,20)	
□ Prednostna p-vrednost (RT)	0,226	
Preživetje brez napredovanja (mesece)	(n = 283)	(n = 288)
□ Mediana	2,9	2,9
□ RT (95% IZ)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Čas do neuspeha napredovanja (TTTF – mesece)	(n = 283)	(n = 288)
□ Mediana	2,3	2,1
□ HR (95 % IZ)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Odziv (n: ustrezen za odziv)	(n = 264)	(n = 274)
□ Stopnja odzivnosti (%) (95% IZ)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
□ Stabilna bolezen (%)	45,8	46,4

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; RT = razmerje tveganja; ITT = namen zdraviti; n = velikost populacije.

NSCLC, zdravljenje prvega izbora:

Multicentrična, randomizirana, odprta študija faze 3 pemetrekseda skupaj s cisplatinom proti gemcitabinu skupaj s cisplatinom pri bolnikih, ki v preteklosti še niso prejeli kemoterapije, z lokalno napredovalim ali metastatskim (stopnja IIIb ali IV) nedrobnoceličnim karcinomom pljuč (NSCLC), je pokazala, da je pemetreksed skupaj s cisplatinom (ITT populacija n = 862) dosegla prvotno končno točko in pokazala podobno klinično učinkovitost, kot gemcitabin skupaj s cisplatinom (ITT n = 863) v skupnem preživetju (prilagojeno razmerje tveganja 0,94; 95% IZ = 0,84-1,05). Vsi vključeni bolniki v tej študiji so imeli ECOG status učinka 0 ali 1.

Prvotna analiza učinkovitosti je bila osnovana na ITT populaciji. Analize občutljivosti glavne končne točke učinkovitosti so ocenili tudi s protokolom kvalificirano (PK) populacijo. Analiza učinkovitosti z uporabo PK populacije je skladna z analizo ITT populacije in podpira prednost AC proti GC.

Preživetje brez napredovanja (PBN) in celokupno razmerje odziva sta bila podobna med vejama zdravljenja: mediana PBN je bila 4,8 mesecev za pemetreksed skupaj s cisplatinom proti 5,1 mesecev za gemcitabin skupaj s cisplatinom (prilagojeno razmerje tveganja 1,04; 95% IZ 0,94-1,15) in celokupno razmerje odziva je bilo 30,6% (95% IZ 27,3-33,9) za pemetreksed skupaj s cisplatinom proti 28,2% (95% IZ 25,0-31,4) za gemcitabin skupaj s cisplatinom. PBN podatki so bili delno potrjeni z neodvisnim pregledom (400/1725 bolnikov je bilo naključno izbranih za pregled). Analiza vpliva histologije NSCLC na skupno preživetje je pokazala klinično ustrezne razlike v preživetju glede na histologijo, glejte preglednico spodaj.

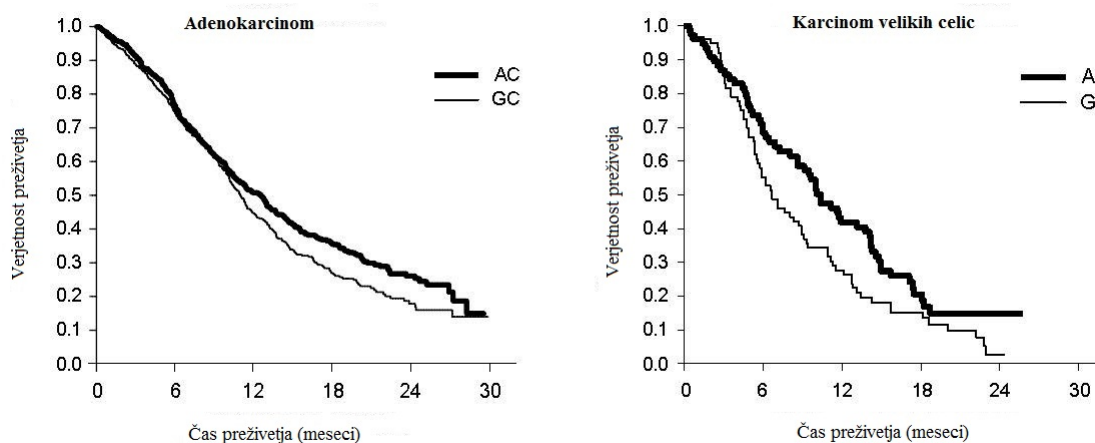
Učinkovitost pemetrekseda skupaj s cisplatinom proti gemcitabin u skupaj s cisplatinom pri zdravljenju prvega izbora nedrobnoceličnega karcinoma pljuč – ITT populacija in histološke podskupine

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

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

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

Kaplan Meier graf skupnega preživetja glede na histologijo



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

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

NSCLC, vzdrževalno zdravljenje:

JMEN

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

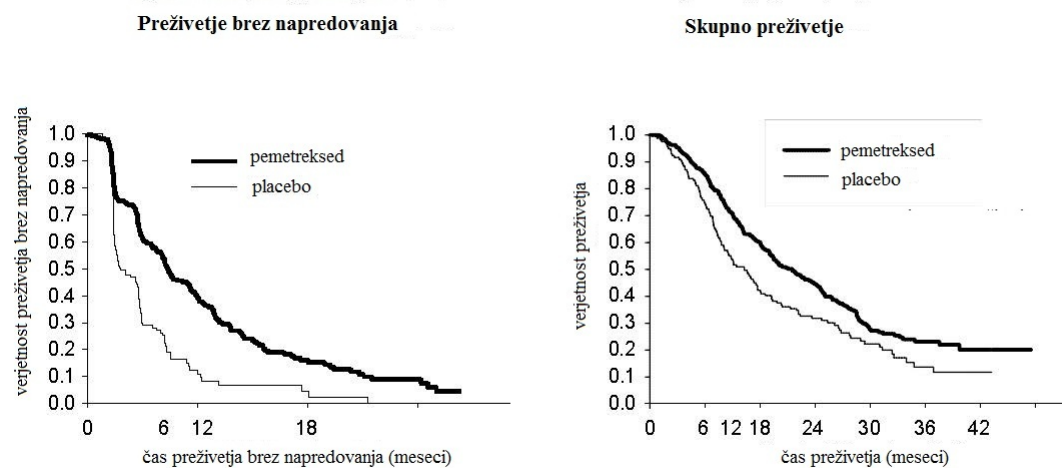
Študija je dosegla svojo primarno končno točko in pokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja v skupini s pemetreksedom glede na skupino s placebom (n = 581, neodvisno pregledana populacija; mediana 4,0 mesece in 2,0 meseca) (razmerje tveganja = 0,60, 95% IZ: 0,49 - 0,73, $p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

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

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

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

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



PARAMOUNT

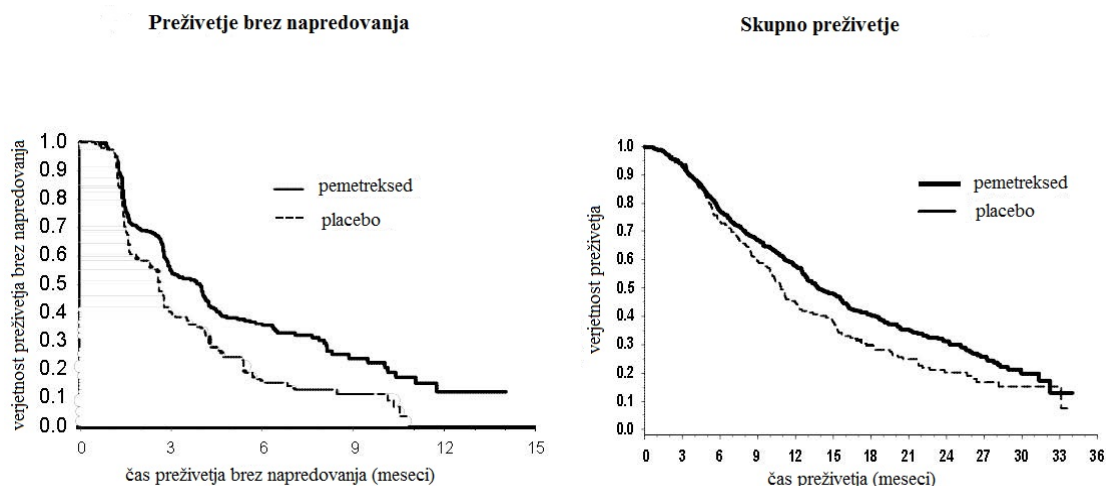
V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji v tretji fazi (PARAMOUNT) so primerjali učinkovitost in varnost nadaljevanja vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in najboljšo podporno oskrbo (n = 359) s placebom in najboljšo podporno oskrbo (n = 180) pri bolnikih z lokalno napredovanim (faza IIIB) ali metastatskim (faza IV) nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki nima prevladujoče ploščatocelične histologije ter pri katerih ni bilo napredka po 4 ciklih zdravljenja prve izbire z dubletami pemetrekseda v kombinaciji s cisplatinom. Izmed 939 bolnikov, ki so bili zdravljeni s pemetreksedom in indukcijskim zdravilom cisplatina, je bilo naključno izbranih za vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom ali s placebom. Izmed naključno izbranih bolnikov jih je 44,9% doseglo popoln/delen odziv in 51,9% jih je doseglo odziv stabilne bolezni na pemetreksed in indukcijsko zdravilo cisplatina. Bolniki, ki so bili naključno izbrani za vzdrževalno zdravljenje so morali imeti indeks zmogljivosti po ECOG 0 ali 1. Mediana časa od začetka zdravljenja s pemetreksedom in indukcijskim zdravilom cisplatina do začetka vzdrževalnega zdravljenja je bila 2,96 meseca tako v skupini s pemetreksedom, kot v skupini s placebom. Naključno izbrani bolniki so prejeli vzdrževalno zdravljenje do napredovanja bolezni. Učinkovitost in varnost sta bili merjeni od časa randomizacije po zaključku zdravljenja prve izbire (indukcije). Bolniki so prejeli mediano 4 cikle vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in 4 cikle placeba. Skupno je 169 bolnikov (47,1%) zaključilo ≥ 6 ciklov vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom, kar predstavlja vsaj 10 polnih ciklov pemetrekseda.

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

Po indukcijskem zdravljenju s pemetreksedom skupaj s cisplatinom (4 cikli) je bilo zdravljenje s pemetreksedom statistično boljše od placeba glede skupnega preživetja (mediana 13,9 mesecev v primerjavi z 11,0 meseci, razmerje tveganja = 0,78, 95% IZ=0,64-0,96, p=0,0195). V času te končne analize preživetja je bilo živih ali ni bilo na voljo za nadaljnje spremljanje 28,7% bolnikov v kraku pemetreksed v primerjavi z 21,7% v kraku s placebom. Relativni učinek zdravljenja s pemetreksedom je bil notranje konsistenten med podskupinami (vključno s stopnjo bolezni, odzivom na indukcijsko zdravljenje, stanjem zmogljivosti po ECOG, kajenjem, spolom, histologijo in starostjo) in podoben tistemu, ki so ga opazili pri neprilagojenih analizah skupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni. Stopnji preživetja pri 1 in pri 2 letih pri bolnikih, ki so prejeli pemetreksed sta bili 58% in 32%, v primerjavi s 45% in 21% pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Od začetka indukcijskega zdravljenja prve izbire s pemetreksedom skupaj s cisplatinom je bilo mediano skupno

preživetje bolnikov 16,9 meseca v kraku pemetrekseda in 14,0 mesecev v kraku s placebom (razmerje tveganja = 0,78, 95% IZ = 0,64 - 0,96). Odstotek bolnikov, ki so prejeli zdravljenje po študiji, je bil 64,3% za pemetreksed in 71,7% za placebo.

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



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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

Študij za oceno kancerogenega potenciala pemetrekseda niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)

klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)

natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Pemetreksed je fizikalno nekompatibilen z vehikli ki vsebujejo kalcij, vključujoč raztopino Ringerjevega laktata in Ringerjevo raztopino. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Rekonstituirane raztopine in raztopine za infundiranje

Kemijska in fizikalna obstojnost za uporabo raztopine pemetrekseda za infundiranje je bila dokazana za 24 ur pri temperaturah 2°C - 8°C ali 15°C - 25°C. Rekonstituirano raztopino je potrebno uporabiti takoj za pripravo raztopine za infundiranje.

Z mikrobiološkega vidika je potrebno raztopino za infundiranje uporabiti nemudoma. Če zdravila, pripravljena za uporabo, ne uporabimo takoj, je za čas shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik, in naj ne bi presegal 24 ur pri 2°C do 8°C ali 15°C do 25°C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprta viala

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa I ima klorobutilni gumijast zamašek in je zatesnjena z aluminijasto snemno zaporko. Viala je ovita s plastičnim filmom. Ena 50 ml viala vsebuje 500 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetreksed hemipentahidrata).

Pakiranje po 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

1. Pri rekonstituciji in nadaljnjemu redčenju pemetrekseda za intravensko infundiranje uporabljajte aseptično metodo.
2. Izračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila CIAMBRA. Da omogočimo dajanje označene količine, vsaka viala vsebuje presežek pemetrekseda.

3. 500 mg viale pripravite z 20 ml 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa. Tako dobite raztopino, ki vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda. Vsako vialo narahlo vrtite, dokler prašek ni popolnoma raztopljen. Raztopina, ki jo dobite, je bistra, brezbarvna do rumena ali zeleno-rumena, barve v tem razponu ne vplivajo na kakovost zdravila. pH pripravljene raztopine je med 6,6 in 7,8. **Raztopino moramo še nadalje redčiti.**
4. Ustrezno prostornino rekonstituirane raztopine pemetrekseda moramo še nadalje redčiti do 100 ml z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa, damo jo kot intravensko infuzijo, ki teče 10 minut.
5. Raztopine pemetrekseda za infundiranje, pripravljene, kot je navedeno zgoraj, so skladne s seti za dajanje in infuzijskimi vrečkami iz polivinilklorida in prevlečenimi s poliolefinom.
6. Videz parenteralnih zdravil moramo pred dajanjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev ali da nimajo spremenjene barve. Če opazite trdne delce, te vialo ne uporabite.
7. Raztopine pemetrekseda so namenjene samo enkratni uporabi. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Previdnostni ukrepi pri pripravi in dajanju:

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg
Luksemburg

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

EU/1/15/1055/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. December 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Rosslau
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

CIAMBRA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
pemetreksed

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol (E 421), klorovodikova kislina, natrijev hidroksid (za nadaljnje informacije
glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

citostatik

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg

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

EU/1/15/1055/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

CIAMBRA 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}
NN: {številka}

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE IN POT(I) UPORABE

CIAMBRA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
pemetreksed
Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ZUNANJA ŠKATLA**

1. IME ZDRAVILA

CIAMBRA 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
pemetreksed

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 500 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetreksed hemipentahidrata).
Po rekonstituciji vsebuje ena viala 25 mg/ml pemetrekseda.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol (E 421), klorovodikova kislina, natrijev hidroksid (za nadaljnje informacije
glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

citostatik

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1055/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

CIAMBRA 500 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}

SN: {številka}

NN: {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE IN POT(I) UPORABE

CIAMBRA 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
pemetreksed
Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

500 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

CIAMBRA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje CIAMBRA 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

pemetreksed

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo CIAMBRA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CIAMBRA
3. Kako jemati zdravilo CIAMBRA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CIAMBRA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo CIAMBRA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo CIAMBRA je zdravilo, ki ga uporabljamo pri zdravljenju raka.

Zdravilo CIAMBRA dajemo v kombinaciji s cisplatinom, drugim zdravilom proti raku, za zdravljenje malignega plevralnega mezotelioma, vrste raka, ki prizadene vrhno plast pljuč, bolnikom, ki pred tem še niso prejeli kemoterapije.

Zdravilo CIAMBRA se daje tudi v kombinaciji s cisplatinom, za začetno zdravljenje bolnikov z napredovalim stadijem pljučnega raka.

Zdravnik vam lahko predpiše zdravilo CIAMBRA, če imate pljučni rak v napredovalem stadiju in če se vaša bolezen odziva na zdravljenje oz. če po začetni kemoterapiji ostaja večinoma nespremenjena.

Zdravilo CIAMBRA je namenjena tudi zdravljenju bolnikov z napredovalim stadijem pljučnega raka, katerih bolezen se širi po tem, ko je bila že uporabljena druga začetna kemoterapija.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CIAMBRA

Ne jemljite zdravila CIAMBRA

- če ste alergični na pemetreksed ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če dojite, morate med zdravljenjem z zdravilom CIAMBRA dojenje prekiniti.
- če ste bili nedavno cepljeni ali boste kmalu cepljeni proti rumeni mrzlici.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila CIAMBRA se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate ali ste imeli težave z ledvicami, se pogovorite s svojim zdravnikom ali bolnišničnim farmacevtom, ker morda ne boste mogli prejeti zdravila CIAMBRA.

Pred vsako infuzijo vam bomo odvzeli vzorce krvi za vrednotenje delovanja vaših ledvic in jeter ter oceno, ali imate dovolj krvnih celic za prejemanje zdravila CIAMBRA. Vaš zdravnik se bo morda odločil spremeniti odmere ali odložiti zdravljenje, odvisno od vašega splošnega stanja, ter ob prenizkem številu krvnih celic. Če prejemate tudi cisplatin, bo vaš zdravnik pred prejemanjem cisplatina in po njem preveril, ali ste ustrezno hidrirani ter da prejemate ustrezno zdravljenje za preprečevanje bruhanja.

Če ste imeli ali če boste imeli zdravljenje z obsevanjem, prosimo, povejte to svojemu zdravniku, saj ob jemanju zdravila CIAMBRA lahko pride do zgodnje ali pozne reakcije na obsevanje.

Če ste bili nedavno cepljeni, prosimo, povejte to svojemu zdravniku saj lahko to ob jemanju zdravila CIAMBRA povzroča škodljive učinke.

Če imate bolezen srca ali če ste v preteklosti imeli bolezen srca, prosimo, povejte to svojemu zdravniku.

Če se vam okrog pljuč nabira tekočina, se bo vaš zdravnik morda odločil tekočino pred dajanjem zdravila CIAMBRA odstraniti.

Otroci in mladostniki

Zdravilo CIAMBRA ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji.

Druga zdravila in zdravilo CIAMBRA

Prosimo, povejte svojemu zdravniku, če jemljete kaka zdravila proti bolečinam ali vnetju (oteklinam), denimo zdravila, imenovana "nesteroidna protivnetna zdravila" (NSAID), vključno z zdravili, ki ste jih dobili brez recepta (kot denimo ibuprofen). Obstaja veliko vrst NSAID z različnimi trajanji delovanja. Na podlagi načrtovanega datuma vaše infuzije zdravila CIAMBRA in/ali glede na delovanje vaših ledvic, vam mora vaš zdravnik svetovati, katera zdravila lahko jemljete in kdaj jih lahko jemljete. Če niste prepričani, vprašajte svojega zdravnika ali farmacevta, ali so katera od vaših zdravil NSAID.

Povejte svojemu zdravniku ali bolnišničnemu farmacevtu, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, **to povejte svojemu zdravniku**. Uporabi zdravila CIAMBRA med nosečnostjo se izogibamo. S svojim zdravnikom se pogovorite o možnem tveganju pri prejemanju zdravila CIAMBRA v času nosečnosti. Med zdravljenjem z zdravilom CIAMBRA morajo ženske uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Dojenje

Če dojite, to povejte svojemu zdravniku. Dojenje morate med zdravljenjem z zdravilom CIAMBRA prekiniti.

Plodnost

Moškim odsvetujemo, da bi v času zdravljenja z zdravilom CIAMBRA ter do 6 mesecev po zdravljenju s tem zdravilom spočeli otroka, zato naj v času zdravljenja z zdravilom CIAMBRA ter do 6 mesecev po zdravljenju s tem zdravilom uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Če bi radi med

zdravljenjem ali v 6 mesecih po zdravljenju spočeli otroka, se pogovorite s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Morda se boste želeli pred začetkom zdravljenja posvetovati o shranjevanju sperme.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo CIAMBRA lahko povzroči, da se boste počutili utrujene. Pri vožnji ali upravljanju strojev bodite previdni.

Zdravilo CIAMBRA vsebuje natrij

Zdravilo CIAMBRA 100 mg vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni »brez natrija« .

Zdravilo CIAMBRA 500 mg vsebuje 54 mg natrija (glavna sestavina v kuharski soli) v eni viali. To je ekvivalentno 2,7% priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano pri odraslem.

3. Kako jemati zdravilo CIAMBRA

Odmerek zdravila CIAMBRA je 500 miligramov za vsak kvadratni meter površine vašega telesa. Za izračun površine vašega telesa izmerimo vašo telesno višino in maso. Vaš zdravnik bo uporabil to izračunano površino vašega telesa za določitev pravega odmerka za vas. Ta odmerek lahko prilagodimo, ali zdravljenje odložimo, odvisno od vašega števila krvnih celic ter vašega splošnega stanja. Bolnišnični farmacevt, medicinska sestra ali zdravnik bo prašek CIAMBRA, preden ga boste prejeli, zmešal z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Zdravilo CIAMBRA boste vedno prejeli v obliki infuzije v veno. Infuzija bo trajala približno 10 minut.

Kadar uporabljamo zdravilo CIAMBRA v kombinaciji s cisplatinom:

Zdravnik ali bolnišnični farmacevt bo določil odmerek, ki ga potrebujete, na podlagi vaše telesne višine in mase. Cisplatin tudi dajemo v obliki infuzije v veno, približno 30 minut po zaključku infuzije zdravila CIAMBRA. Infuzija cisplatina traja približno 2 uri.

Običajno boste infuzijo prejeli enkrat vsake 3 tedne.

Dodatna zdravila:

Kortikosteroidi: vaš zdravnik vam bo predpisal tablete steroidov (ustrezno 4 miligramom deksametazona dvakrat dnevno), ki jih boste morali jemati dan pred zdravljenjem z zdravilom CIAMBRA, na dan zdravljenja in na dan po zdravljenju z zdravilom CIAMBRA. To zdravilo vam dajemo, da bi zmanjšali pogostnost in resnost kožnih reakcij, ki jih lahko izkusite med zdravljenjem proti raku.

Dopolnjevanje vitaminov: vaš zdravnik vam bo predpisal peroralno folno kislino (vitamin) ali multivitaminski pripravek, ki jo vsebuje (350 do 1000 mikrogramov), ki ga boste morali med prejemanjem zdravila CIAMBRA jemati enkrat dnevno. V sedmih dneh pred prvim odmerkom zdravila CIAMBRA morate vzeti vsaj 5 odmerkov. Po zadnjem odmerku zdravila CIAMBRA morate še 21 dni jemati folno kislino. V tednu pred dajanjem zdravila CIAMBRA boste prejeli tudi injekcijo vitamina B₁₂ (1000 mikrogramov), nato pa še približno na vsakih 9 tednov (ustrezno 3 ciklusom zdravljenja z zdravilom CIAMBRA). Vitamin B₁₂ in folno kislino boste prejeli za zmanjšanje možnih toksičnih učinkov zdravljenja proti raku.

Če imate kakršna koli dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega od spodaj naštetih učinkov, morate nemudoma poklicati svojega zdravnika:

- Povišana telesna temperatura ali okužba: če se pojavi temperatura 38°C ali višja, znojenje ali drugi znaki okužbe (ker imate lahko manj belih krvničk kot normalno). Okužbe (sepsa) so lahko hude in povzročijo lahko smrt.
- Če se pojavi bolečina v prsnem košu ali hitro bitje srca.
- Če imate bolečine, rdečino, oteklino ali razjede v ustni votlini.
- Alergijska reakcija: če se pojavi izpuščaj / pekoč ali zbadajoč občutek, ali povišana telesna temperatura. Redko so kožne reakcije lahko hude in lahko povzročijo smrt. Obvestite svojega zdravnika, če se pojavi hud izpuščaj, srbenje ali mehurčki (Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza).
- Če ste utrujeni, omotični, se hitro zadihate, ste bledi (ker imate morda manj hemoglobina, kot je normalno).
- Če vam krvavijo dlesni, krvavite iz nosu ali ustne votline, ali se pojavi kakršnakoli krvavitev, ki se noče ustaviti, rdečkasto ali rožnato obarvan urin, nepričakovane podplutbe (ker imate lahko manj trombocitov, kot je normalno).
- Če doživite nenadno težko dihanje, močno bolečino v prsih ali kašelj s krvavim izmečkom (lahko kaže na krvni strdek v krvnih žilah v pljučih).

Neželeni učinki z zdravilom CIAMBRA lahko vključujejo:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Nizko število belih krvnih celic

Nizka raven hemoglobina (anemija)

Nizko število trombocitov

Driska

Bruhanje

Bolečina, rdečina, otekanje ali rane v vaših ustih

Občutek siljenja na bruhanje

Izguba apetita

Utrujenost (izčrpanost)

Kožni izpuščaji

Izguba las

Zaprte

Izguba občutka

Ledvice: nenormalne vrednosti krvnih testov

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Alergijske reakcije: kožni izpuščaji / pekoč ali zbadajoč občutek

Okužba vključno s sepsa

Povišana telesna temperatura

Dehidracija

Odpoved ledvic

Draženje kože in srbenje

Bolečina v prsnem košu

Mišična oslabelost

Konjunktivitis (vnetje očesa)

Razdražen želodec

Bolečina v trebuhu

Sprememba okusa

Jetra: nenormalne vrednosti krvnih testov

Solzne oči

Povečana pigmentiranost kože

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

Akutna odpoved ledvic

Hiter srčni utrip

Nekateri bolniki so med terapijo s pemetreksedom/obsevanjem doživeli vnetje sluznice požiralnika (grla).

Kolitis (vnetje sluznice debelega črevesa, ki ga lahko spremlja krvavitev iz črevesa ali danke)

Intersticijska pljučnica (vnetje pljučnih mešičkov)

Edem (preveč tekočine v telesnih tkivih, kar povzroča oteklino)

Nekateri bolniki so med prejemanjem zdravila CIAMBRA, običajno v kombinaciji z drugim zdravilom proti raku, doživeli srčno kap, možgansko kap ali "manjšo kap".

Pancitopenija - skupno nizko število belih krvnih celic, rdečih krvnih celic in trombocitov

Radiacijska pljučnica (brazgotinjenje pljučnih mešičkov, povezano z obsevanjem) se lahko pojavi pri bolnikih, ki so zdravljeni tudi z obsevanjem, pred, med ali po zdravljenju z zdravilom CIAMBRA.

Poročali so tudi o bolečinah v okončinah, nizki temperaturi in bledosti okončin.

Krvni strdki v krvnih žilah v pljučih (pljučna embolija)

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

Radiacijski izpuščaj (kožni izpuščaj kot pri hudi sončni opeklini), ki se lahko pojavi na koži, ki je bila v preteklosti izpostavljena obsevanju, in sicer od nekaj dni do več let po obsevanju..

Bulozna stanja (bolezni s kožnimi mehurji), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo

Imunsko pogojena hemolitična anemija (propad rdečih krvnih celic, ki ga povzročijo protitelesa)

Hepatitis (vnetje jeter)

Anafilaktični šok (huda alergijska reakcija)

Neznana pogostnost: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Otekanje spodnjih okončin z bolečino in pordelostjo

Povečano izločanje urina

Žeja in povečano pitje vode

Hipernatriemija – zvišana raven natrija v krvi

Vnetje kože, večinoma spodnjih okončin, z otekanjem, bolečino in pordelostjo

Pojavi se lahko katerikoli od teh simptomov in/ali stanj. Ko se pojavi kateri koli od teh neželenih učinkov, čimprej povejte svojemu zdravniku.

Če ste zaradi katerega koli neželenega učinka zaskrbljeni, se pogovorite s svojim zdravnikom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila CIAMBRA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Kemijska in fizikalna obstojnost za uporabo raztopine pemetrekseda za infundiranje je bila dokazana za 24 ur pri temperaturah 2°C - 8°C ali 15°C - 25°C. Rekonstituirano raztopino je potrebno uporabiti takoj za pripravo raztopine za infundiranje. Z mikrobiološkega vidika je potrebno raztopino za infundiranje uporabiti nemudoma. Če zdravila, pripravljene za uporabo, ne uporabimo takoj, je za

čas shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik, in naj ne bi presegal 24 ur pri 2°C do 8°C ali 15°C do 25°C.

To zdravilo je namenjeno samo enkratni uporabi, morebitno neporabljeno raztopino je treba odstraniti v skladu z lokalnim predpisom.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo CIAMBRA

Zdravilna učinkovina je pemetreksed.

CIAMBRA 100 mg: Ena viala vsebuje 100 miligramov pemetrekseda (v obliki dinatrijevega hemipentahidrat pemetrekseda).

CIAMBRA 500 mg: Ena viala vsebuje 500 miligramov pemetrekseda (v obliki dinatrijevega hemipentahidrat pemetrekseda).

Po rekonstituciji raztopina vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda. Pred dajanjem mora zdravstveni delavec raztopino še nadalje razredčiti.

- Druge sestavine zdravila so manitol (E421), klorovodikova kislina (prilagoditev pH) in natrijev hidroksid (prilagoditev pH) (glejte poglavje 2, »Zdravilo Ciambra vsebuje natrij«).

Izgled zdravila CIAMBRA in vsebina pakiranja

Zdravilo CIAMBRA je prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje v viali. Je bel do skoraj bel liofiliziran prašek.

Eno pakiranje zdravila CIAMBRA vsebuje eno vialo iz stekla s klorobutilno gumijasto zaporko, viala je zatesnjena z aluminijasto snemno zaporko ter ovita s plastičnim filmom. Ena viala vsebuje 100 mg ali 500 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetrekseda hemipentahidrata).

Pakiranje z 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.,
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg
Luksemburg

Izdelovalec:

Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Roßlau
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

AT A. Menarini Pharma GmbH. Tel: +43 1 879 95 85-0**BE** Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

BG Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД +359 2 454 0950

CY MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13

CZ Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o. Tel: +420 267 199 333

DE Berlin-Chemie AG Tel: +49 (0) 30 67070

DK Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS Tlf: +4548 217 110
EE OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti Tel: +372 667 5001
ES Laboratorios Menarini S.A. Tel: +34-93 462 88 00
FI Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY Puh/Tel: +358 403 000 760
FR MENARINI France Tél: +33 (0)1 45 60 77 20
GR MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13
HR Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 4821 361
HU Berlin-Chemie/A. Menarini Kft. Tel.: +36 23501301
IE A. Menarini Pharmaceuticals Ltd Tel: +353 1 284 6744
IS Menarini International Operations Luxembourg S.A. Sími: +352 264976
IT A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Tel: +39-055 56801
LT UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC" Tel: +370 52 691 947
LU Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545
LV SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic Tel: +371 67103210
MT Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976
NO Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tlf: +352 264976
NL Menarini Benelux NV/SA Tel: +32 (0)2 721 4545
PL Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 566 21 00
PT A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A. Tel: +351 210 935 500
RO Berlin-Chemie A. Menarini S.R.L. Tel: +40 21 232 34 32
SE Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976
SK Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 544 30 730
SI Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o. Tel: +386 01 300 2160
UK A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L. Tel: +44 (0)1628 856400

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

<----->

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje.

1. Pri rekonstituciji in nadaljnjemu redčenju pemetrekseda za intravensko infundiranje uporabljajte aseptično metodo.
 2. Izračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila CIAMBRA. Da omogočimo dajanje označene količine, vsaka viala vsebuje presežek pemetrekseda.
 3. CIAMBRA 100 mg:
100 mg viale pripravite s 4,2 ml 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa, tako dobite raztopino, ki vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.
- CIAMBRA 500 mg:
500 mg viale pripravite s 20 ml 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa, tako dobite raztopino, ki vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

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

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

5. Raztopine pemetrekseda za infundiranje, pripravljene, kot je navedeno zgoraj, so skladne s seti za dajanje in infuzijskimi vrečkami iz polivinilklorida in prevlečenimi s poliolefinom. Pemetreksed je nekompatibilen z vehikli, ki vsebujejo kalcij, vključujoč raztopino Ringerjevega laktata ter Ringerjevo raztopino.

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

7. Raztopine pemetrekseda so namenjene samo enkratni uporabi. Vse neporabljeno zdravilo ali odpadke je treba zavreči v skladu z lokalnimi zahtevami.

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

Priloga IV

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za pemetreksed je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Med rednim regulatornim pregledom uporabe pemetrekseda so opisali številne primere motenj pigmentacije s pogosto pogostnostjo. Na podlagi podatkov o originatorskem zdravilu so prepoznali 141 primerov motenj pigmentacije, kot so hiperpigmentacija (n = 48) in motnje pigmentacije, ki niso uvrščene drugje (n = 80), ki so ustrezale predvsem črnkasti ali povečani pigmentaciji; pri številnih primerih so opisali tudi izzvenenje simptomov po prekinitvi zdravljenja in njihov vnovični pojav ob ponovni uvedbi zdravljenja. To podpirajo tudi podatki iz klinične študije. Obstaja torej dovolj dokazov, ki kažejo na vzročno povezavo med uporabo pemetrekseda in hiperpigmentacijo. Poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila se posodobi skladno s tem, posledično pa se spremeni tudi navodilo za uporabo.

Z neznano pogostnostjo so poročali o več primerih celulitisa, psevdocelulitisa, dermatitisa in dermohipodermatitisa. Na podlagi podatkov o originatorskem zdravilu so prepoznali 91 primerov celulitisa, 42 primerov dermatitisa, 13 primerov dermohipodermatitisa in 3 primere psevdocelulitisa. Obstaja torej dovolj dokazov, ki kažejo na vzročno povezavo med uporabo pemetrekseda ter infektivnimi in neinfektivnimi motnjami dermisa, hipodermisa in/ali podkožja, vključno z akutnim bakterijskim dermohipodermatitisom, celulitisom, psevdocelulitisom in dermatitisom. Poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila se posodobi skladno s tem, posledično pa se spremeni tudi navodilo za uporabo.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za pemetreksed odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo pemetreksed, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom