

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

PEMETREKSED PHARMAS 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 500 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrij hemipentahidrata).

Nakon rekonstitucije (vidjeti dio 6.6), jedna bočica sadrži 25 mg/ml pemetrekseda.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna bočica sadrži približno 54 mg natrija (2,35 mmol).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli do svijetložuti prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### Maligni pleuralni mezoteliom

PEMETREKSED PHARMAS je u kombinaciji s cisplatinom indiciran za liječenje bolesnika s neoperabilnim malignim pleuralnim mezoteliomom koji prethodno nisu primali kemoterapiju.

##### Rak pluća nemalih stanica

PEMETREKSED PHARMAS je u kombinaciji s cisplatinom indiciran u prvoj liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice (vidjeti dio 5.1).

PEMETREKSED PHARMAS je indiciran kao monoterapija u terapiji održavanja lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka pluća nemalih stanica kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice u bolesnika u kojih bolest nije napredovala neposredno nakon kemoterapije na bazi platine (vidjeti dio 5.1).

PEMETREKSED PHARMAS je indiciran kao monoterapija u drugoj liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice (vidjeti dio 5.1).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje:

PEMETREKSED PHARMAS se smije primjenjivati samo pod nadzorom liječnika koji je obučen za

primjenu antitumorske kemoterapije.

#### *PEMETREKSED PHARMAS u kombinaciji s cisplatinom*

Preporučena doza lijeka PEMETREKSED PHARMAS je 500 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine, a primjenjuje se u obliku intravenske infuzije tijekom 10 minuta, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Preporučena doza cisplatina je 75 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine, a primjenjuje se infuzijom u trajanju od dva sata, približno 30 minuta nakon završetka infuzije pemetrekseda, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Prije i/ili nakon primjene cisplatina bolesnici moraju primiti odgovarajući antiemetik i primjerenu hidrataciju (vidjeti i posebne preporuke za doziranje u Sažetku opisa svojstava lijeka za cisplatin).

#### *PEMETREKSED PHARMAS u monoterapiji*

U bolesnika koji se liječe zbog raka pluća nemalih stanica nakon prethodne kemoterapije preporučena doza lijeka PEMETREKSED PHARMAS iznosi 500 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine, a primjenjuje se u obliku intravenske infuzije tijekom 10 minuta, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa.

#### *Protokol za premedikaciju*

Kako bi se smanjila incidencija i težina kožnih reakcija, bolesnik mora primiti kortikosteroid dan prije, na sam dan i dan nakon primjene pemetrekseda. Doza kortikosteroida mora biti ekvivalentna dozi od 4 mg deksametazona primijenjenog peroralno dvaput na dan (vidjeti dio 4.4).

Kako bi se smanjila toksičnost, bolesnici koji se liječe pemetreksedom moraju primiti i vitaminsku nadoknadu (vidjeti dio 4.4). Bolesnici moraju svakodnevno peroralno uzimati folatnu kiselinu ili multivitaminski pripravak koji sadrži folatnu kiselinu (350 do 1000 mikrograma). Bolesnici moraju uzeti najmanje pet doza folatne kiseline tijekom sedam dana koji prethode prvoj dozi pemetrekseda te je moraju nastaviti uzimati za cijelog trajanja liječenja i još 21 dan nakon posljednje doze pemetrekseda. Bolesnici moraju također primiti i intramuskularnu injekciju vitamina B12 (1000 mikrograma) u tjednu prije prve doze pemetrekseda te nakon toga jedanput svaka tri ciklusa. Kasnije injekcije vitamina B12 mogu se davati istog dana kada i pemetreksed.

#### *Nadzor*

U bolesnika koji primaju pemetreksed prije svake se doze mora provesti kontrola kompletne krvne slike, uključujući i diferencijalnu krvnu sliku (DKS) te broj trombocita. Prije svake kemoterapije moraju se provesti laboratorijske krvne pretrage kako bi se ocijenila funkcija bubrega i jetre. Prije početka svakog ciklusa kemoterapije bolesnici moraju imati sljedeće vrijednosti laboratorijskih parametara: apsolutni broj neutrofila (ABN) mora biti  $\geq 1500$  stanica/mm<sup>3</sup>, a broj trombocita mora biti  $\geq 100\ 000$  stanica/mm<sup>3</sup>. Klirens kreatinina mora biti  $\geq 45$  ml/min.

Vrijednost ukupnog bilirubina mora biti  $\leq 1,5$  puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti.

Vrijednosti alkalne fosfataze (ALP), aspartat aminotransferaze (AST ili SGOT) i alanin aminotransferaze (ALT ili SGPT) moraju biti  $\leq 3$  puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti.

Prihvatljive su vrijednosti alkalne fosfataze, AST-a i ALT-a od  $\leq 5$  puta iznad gornje granice normale ako je jetra zahvaćena tumorom.

#### *Prilagodbe doze*

Prilagođavanje doze na početku svakog ciklusa mora se temeljiti na najnižem broju krvnih stanica ili najvećoj nehematološkoj toksičnosti u prethodnom ciklusu kemoterapije. Ciklus se može odgoditi kako bi se bolesniku omogućilo dovoljno vremena za oporavak. Nakon oporavka bolesnika treba ponovno liječiti prema smjernicama za primjenu lijeka PEMETREKSED PHARMAS u monoterapiji ili u kombinaciji s cisplatinom, prikazanima u Tablicama 1, 2 i 3.

<b>Tablica 1 - Tablica za prilagodbu doze pemetrekseda (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - hematološka toksičnost</b>	
Najniži ABN < 500 /mm <sup>3</sup> i najniži broj trombocita ≥ 50 000 /mm <sup>3</sup>	75% prethodne doze (i pemetrekseda i cisplatina)
Najniži broj trombocita < 50 000 /mm <sup>3</sup> bez obzira na najniži ABN	75% prethodne doze (i pemetrekseda i cisplatina)
Najniži broj trombocita < 50 000/mm <sup>3</sup> uz krvarenje <sup>a</sup> , bez obzira na najniži ABN	50% prethodne doze (i pemetrekseda i cisplatina)

<sup>a</sup> Ovi kriteriji odgovaraju definiciji krvarenja stupnja ≥ 2 prema Zajedničkim kriterijima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998*).

Razvije li se u bolesnika nehematološka toksičnost stupnja ≥ 3 (osim neurotoksičnosti), primjena pemetrekseda mora se prekinuti dok se vrijednosti ne vrate na razinu prije liječenja ili nižu. Potom se liječenje može nastaviti prema smjernicama u Tablici 2.

<b>Tablica 2 - Tablica za prilagodbu doze pemetrekseda (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - nehematološka toksičnost <sup>a,b</sup></b>		
	<b>Doza pemetrekseda (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Doza cisplatina (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Bilo koja toksičnost stupnja 3 ili 4 osim mukozitisa	75% prethodne doze	75% prethodne doze
Svaki proljev koji zahtijeva hospitalizaciju (bez obzira na stupanj) ili proljev stupnja 3 ili 4	75% prethodne doze	75% prethodne doze
Mukozitis stupnja 3 ili 4	50% prethodne doze	100% prethodne doze

<sup>a</sup> Zajednički kriteriji toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (CTC v2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup> Osim neurotoksičnosti

Preporučena prilagodba doze pemetrekseda i cisplatina u slučaju neurotoksičnosti navedena je u Tablici 3. Liječenje se mora prekinuti ako se ustanovi neurotoksičnost stupnja 3 ili 4.

<b>Tablica 3 - Tablica za prilagodbu doze pemetrekseda (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - neurotoksičnost</b>		
<b>CTC <sup>a</sup> stupanj</b>	<b>Doza pemetrekseda (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Doza cisplatina (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0 – 1	100% prethodne doze	100% prethodne doze
2	100% prethodne doze	50% prethodne doze

<sup>a</sup> Zajednički kriteriji toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (CTC v2.0; NCI 1998)

Liječenje pemetreksedom se mora obustaviti ako se u bolesnika pojavi bilo kakva hematološka ili nehematološka toksičnost stupnja 3 ili 4 nakon dvaju sniženja doze, odnosno odmah kada se ustanovi neurotoksičnost stupnja 3 ili 4.

*Starije osobe:* U kliničkim ispitivanjima nije bilo naznaka da bolesnici u dobi od 65 ili više godina imaju veći rizik nuspojava u usporedbi s bolesnicima mlađima od 65 godina. Nisu potrebna druga sniženja doze osim onih preporučenih za sve bolesnike.

### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene lijeka PEMETREKSED PHARMAS u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji malignog pleuralnog mezotelioma i raka pluća nemalih stanica.

### *Bolesnici s oštećenjem bubrega:*

(klirens izračunat standardnom Cockcroftovom i Gaultovom formulom ili mjerenjem brzine glomerularne filtracije serumskog Tc99m-DPTA): Pemetreksed se prvenstveno eliminira putem bubrega u nepromijenjenom obliku. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s klirensom kreatinina  $\geq 45$  ml/min nisu bile potrebne druge prilagodbe doze osim onih preporučenih za sve bolesnike. Nema dovoljno podataka o primjeni pemetrekseda u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 45 ml/min; stoga se u tih bolesnika ne preporučuje primjena pemetrekseda (vidjeti dio 4.4).

### *Bolesnici s oštećenjem jetre:*

Nije utvrđen odnos između vrijednosti AST-a (SGOT-a), ALT-a (SGPT-a) odnosno ukupnog bilirubina i farmakokinetike pemetrekseda. Međutim, nisu posebno ispitivani bolesnici s oštećenjem jetre u kojih je vrijednost bilirubina bila  $> 1,5$  puta iznad gornje granice normale i/ili vrijednost aminotransferaza  $> 3,0$  puta iznad gornje granice normale (bez metastaza u jetri) odnosno  $> 5,0$  puta iznad gornje granice normale (uz metastaze u jetri).

### Način primjene:

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka PEMETREKSED PHARMAS, vidjeti dio 6.6.

Pemetreksed se mora primjenjivati u obliku intravenske infuzije u trajanju od 10 minuta prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka PEMETREKSED PHARMAS prije primjene, vidjeti dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Dojenje (vidjeti dio 4.6)

Istodobno cijepljenje cjepivom protiv žute groznice (vidjeti dio 4.5).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Pemetreksed može suprimirati funkciju koštane srži, što se očituje neutropenijom, trombocitopenijom i anemijom (ili pancitopenijom) (vidjeti dio 4.8). Mijelosupresija predstavlja toksičnost koja obično ograničava dozu. U bolesnika se tijekom liječenja moraju pratiti pokazatelji mijelosupresije i pemetreksed se ne smije davati sve dok apsolutni broj neutrofila (ABN) ne bude  $\geq 1500$  stanica/mm<sup>3</sup>, a broj trombocita  $\geq 100\ 000$  stanica/mm<sup>3</sup>. Smanjenja doze u sljedećim ciklusima temelje se na najnižim vrijednostima apsolutnog broja neutrofila i trombocita te najvećoj nehematološkoj toksičnosti iz prethodnog ciklusa (vidjeti dio 4.2).

Nakon primjene folatne kiseline i vitamina B<sub>12</sub> prije početka liječenja prijavljeno je manje toksičnosti te manje hematološke i nehematološke toksičnosti stupnja 3/4, poput neutropenije, neutropenijske vrućice i

infekcija praćenih neutropenijom stupnja 3/4. Stoga svi bolesnici koji se liječe pemetreksedom moraju uzimati folatnu kiselinu i vitamin B12 kao profilaktičku mjeru za smanjivanje toksičnosti povezane s liječenjem (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika koji prije početka liječenja nisu uzimali kortikosteroid prijavljene su kožne reakcije. Prethodnim davanjem deksametazona (ili ekvivalentnog lijeka) mogu se smanjiti incidencija i težina kožnih reakcija (vidjeti dio 4.2).

U kliničkim ispitivanjima nije sudjelovao dovoljan broj bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 45 ml/min pa se primjena pemetrekseda ne preporučuje u bolesnika s klirensom kreatinina < 45 ml/min (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s blagom do umjerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina od 45 do 79 ml/min) moraju izbjegavati uzimanje nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL-a) poput ibuprofena i acetilsalicilatne kiseline (> 1,3 g na dan) 2 dana prije, na sam dan i 2 dana nakon primjene pemetrekseda (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom bubrega koji mogu biti liječeni pemetreksedom, uzimanje nesteroidnih protuupalnih lijekova s dugim poluvremenom eliminacije mora se prekinuti najmanje 5 dana prije, na sam dan i najmanje 2 dana nakon primjene pemetrekseda (vidjeti dio 4.5).

Tijekom primjene pemetrekseda samog ili u kombinaciji s drugim kemoterapeutičima prijavljeni su ozbiljni bubrežni događaji, uključujući akutno zatajenje bubrega. Mnogi bolesnici u kojih se to dogodilo imali su podležće čimbenike rizika za razvoj bubrežnih događaja, uključujući dehidraciju, postojeću hipertenziju ili dijabetes. Pri primjeni pemetrekseda samog ili u kombinaciji s drugim kemoterapeutičima u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet također su prijavljeni nefrogeni dijabetes insipidus i renalna tubularna nekroza. Većina ovih događaja povukla se nakon prestanka primjene pemetrekseda. Potrebno je redovito praćenje bolesnika zbog moguće pojave akutne tubularne nekroze, smanjenja funkcije bubrega te znakova i simptoma nefrogenog dijabetesa insipidusa (npr. hipernatremija).

Nije sasvim jasno kako na pemetreksed utječu tekućine u transcelularnom prostoru, primjerice pleuralni izljev ili ascites. U ispitivanju pemetrekseda faze II u 31 bolesnika sa solidnim tumorom i stabilnom tekućinom u transcelularnom prostoru nije uočena razlika u koncentracijama pemetrekseda u plazmi normaliziranim za dozu, kao ni u klirensu pemetrekseda, u usporedbi s bolesnicima koji nisu imali nakupljanje tekućine u transcelularnom prostoru. Stoga prije početka liječenja pemetreksedom treba razmotriti drenažu tekućine iz transcelularnog prostora, no ona možda neće biti nužna.

Uočena je teška dehidracija zbog gastrointestinalne toksičnosti kod primjene pemetrekseda u kombinaciji s cisplatinom. Iz tog razloga bolesnici moraju primiti odgovarajući antiemetik i hidrataciju prije i/ili nakon primjene terapije.

Tijekom kliničkih ispitivanja pemetrekseda manje su često prijavljeni ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda te cerebrovaskularni događaji, obično onda kad se lijek davao u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekom. U većine bolesnika u kojih su opaženi takvi događaji od ranije su postojali kardiovaskularni čimbenici rizika (vidjeti dio 4.8).

U onkoloških je bolesnika imunološki status često oslabljen. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena živih atenuiranih cjepiva (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Pemetreksed može izazvati oštećenja gena. Spolno zrelim muškarcima preporučuje se da ne začinju dijete tijekom liječenja i do šest mjeseci po njegovu završetku. Preporučuje se primjena kontracepcijskih mjera ili apstinencija. Budući da liječenje pemetreksedom može izazvati trajnu neplodnost, muškarcima se preporučuje da prije početka liječenja potraže savjet o pohrani sperme.

Žene generativne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja pemetreksedom (vidjeti dio 4.6).

Prijavljeni su slučajevi radijacijskog pneumonitisa u bolesnika koji su prije, tijekom ili poslije terapije pemetreksedom liječeni zračenjem. Treba obratiti posebnu pozornost na te bolesnike i uz oprez primjenjivati druge lijekove koji povećavaju osjetljivost na zračenje.

Prijavljeni su slučajevi radijacijskog „recall“ dermatitisa u bolesnika koji su primali radioterapiju prije više tjedana ili godina.

PEMETREKSED PHARMAS sadržava približno 54 mg (2,35 mmol) natrija po bočici. To treba uzeti u obzir u bolesnika koji su na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Pemetreksed se uglavnom eliminira u nepromijenjenu obliku putem bubrega, tubularnom sekrecijom i u manjoj mjeri glomerularnom filtracijom. Istodobna primjena s nefrotoksičnim lijekovima (npr. aminoglikozidom, diureticima Henleyeve petlje, spojevima platine, ciklosporinom) može rezultirati odgođenim klirensom pemetrekseda. Kod primjene ove kombinacije potreban je oprez. Ako je potrebno, treba pažljivo nadzirati klirens kreatinina.

Istodobna primjena lijekova koji se također uklanjaju tubularnom sekrecijom (npr. probenecid, penicilin) može rezultirati odgođenim klirensom pemetrekseda. Potreban je oprez kada se ti lijekovi kombiniraju s pemetreksedom. Ako je potrebno, treba pažljivo nadzirati klirens kreatinina.

U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina  $\geq 80$  ml/min) visoke doze nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL, npr. ibuprofen  $> 1600$  mg na dan) i više doze acetilsalicilatne kiseline ( $\geq 1,3$  g na dan) mogu smanjiti eliminaciju pemetrekseda i, posljedično povećati pojavu nuspojava izazvanih pemetreksedom. Stoga je nužan oprez pri istodobnoj primjeni pemetrekseda i viših doza NSAIL-a ili acetilsalicilatne kiseline u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina  $\geq 80$  ml/min).

U bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina od 45 do 79 ml/min) mora se izbjegavati istodobna primjena NSAIL-a (npr. ibuprofena) ili viših doza acetilsalicilatne kiseline dva dana prije, na sam dan i dva dana nakon primjene pemetrekseda (vidjeti dio 4.4).

U nedostatku podataka o mogućim interakcijama s NSAIL s duljim poluvijekom, poput piroksikama ili rofekoksiba, u bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom bubrega, njihova se istodobna primjena mora prekinuti najmanje pet dana prije, na sam dan i najmanje dva dana nakon primjene pemetrekseda (vidjeti dio 4.4). Ako je istodobna primjena NSAIL-a nužna, bolesnici se moraju pažljivo nadzirati kako bi se uočili eventualni znakovi toksičnosti, naročito mijelosupresije i gastrointestinalne toksičnosti.

Pemetreksed podliježe ograničenom jetrenom metabolizmu. Rezultati *in vitro* ispitivanja na ljudskim jetrenim mikrosomima pokazali su da pemetreksed vjerojatno neće izazivati klinički značajnu inhibiciju metaboličkog klirensa lijekova koji se metaboliziraju posredstvom CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 i CYP1A2.

#### Interakcije koje su zajedničke svim citotoksičnim lijekovima:

Zbog povećanog rizika od tromboze onkološkim se bolesnicima često daje antikoagulantna terapija. S obzirom na veliku intraindividualnu varijabilnost koagulacijskog statusa tijekom bolesti i mogućnost interakcije između peroralnih antikoagulansa i antitumorske kemoterapije, nužno je češće praćenje INR-a (internacionalnog normaliziranog omjera) ako se bolesnika odluči liječiti peroralnim antikoagulansima.

Kontraindicirana je istodobna primjena cjepiva protiv žute groznice zbog rizika od smrtonosne generalizirane vakcinalne bolesti (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se istodobna primjena živih atenuiranih cjepiva (osim cjepiva protiv žute groznice, čija je istodobna primjena kontraindicirana), zbog rizika od sustavne bolesti koja može biti smrtonosna. Rizik je veći u osoba koje su već imunokompromitirane zbog osnovne bolesti. Treba koristiti inaktivirano cjepivo, ako postoji (poliomijelitis) (vidjeti dio 4.4).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### *Kontracepcija u muškaraca i žena*

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja pemetreksedom. Pemetreksed može izazvati oštećenja gena. Spolno zrelim muškarcima preporučuje se da ne začinju dijete tijekom liječenja i do šest mjeseci po njegovu završetku. Preporučuje se primjena kontracepcijskih mjera ili apstinencija.

### *Trudnoća*

Nema podataka o primjeni pemetrekseda u trudnica, no sumnja se da pemetreksed, kao i ostali antimetaboliti, uzrokuje teške prirodene mane ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Pemetreksed se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako to doista nije nužno i tek nakon što se pažljivo razmotre potrebe majke i mogućí rizik za plod (vidjeti dio 4.4).

### *Dojenje*

Nije poznato izlučuje li se pemetreksed u majčino mlijeko pa se mogu isključiti štetni učinci na dojenče. Za vrijeme liječenja pemetreksedom dojenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.3).

### *Plodnost*

Budući da liječenje pemetreksedom može uzrokovati trajnu neplodnost, muškarcima se preporučuje da prije početka liječenja potraže savjet o pohrani sperme.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o učincima lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, prijavljeno je da pemetreksed može izazvati umor pa se bolesnike mora upozoriti da u tom slučaju ne upravljaју vozilima niti rukuju strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s primjenom pemetrekseda, kako u monoterapiji tako i u kombinaciji s drugim lijekovima, su supresija koštane srži, koja se očituje kao anemija, neutropenija, leukopenija ili trombocitopenija; i gastrointestinalna toksičnost, koja se očituje kao anoreksija, mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija, faringitis, mukozitis i stomatitis. Ostale nuspojave uključuju bubrežnu toksičnost, povišene vrijednosti aminotransferaza, alopeciju, umor, dehidraciju, osip, infekciju/sepsu i neuropatiju. Među rijetko zabilježene događaje ubrajaju se Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza.

### Tablični prikaz nuspojava

U tablici koja slijedi navedene su učestalost i težina nuspojava koje su prijavljene u > 5% od 168 bolesnika s mezoteliomom randomiziranih u skupinu koja je primala cisplatin i pemetreksed i 163 bolesnika s mezoteliomom randomiziranih u skupinu koja je primala samo cisplatin. U obje skupine ti su bolesnici koji prethodno nisu primali kemoterapiju dobivali potpun nadomjestak folatne kiseline i vitamina B12.

### Nuspojave

Procjena učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski Sustav	Učestalost	Događaj*	Pemetreksed/Cisplatin		Cisplatin	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Svi stupnjevi toksičnosti (%)	Toksičnost stupnja 3 – 4 (%)	Svi stupnjevi toksičnosti (%)	Toksičnost stupnja 3 – 4 (%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	snižen broj neutrofila/granulocita	56,0	23,2	13,5	3,1
		snižen broj leukocita	53,0	14,9	16,6	0,6
		snižene vrijednosti hemoglobina	26,2	4,2	10,4	0,0
		snižen broj trombocita	23,2	5,4	8,6	0,0
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	dehidracija	6,5	4,2	0,6	0,6
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	senzorna neuropatija	10,1	0,0	9,8	0,6
	često	poremećaj okusa	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Poremećaji oka	često	konjunktivitis	5,4	0,0	0,6	0,0
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev	16,7	3,6	8,0	0,0
		povraćanje	56,5	10,7	49,7	4,3
		stomatitis/faringitis	23,2	3,0	6,1	0,0
		mučnina	82,1	11,9	76,7	5,5
		anoreksija	20,2	1,2	14,1	0,6



		konstipacija	11,9	0,6	7,4	0,6
	često	dispepsija	5,4	0,6	0,6	0,0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip	16,1	0,6	4,9	0,0
		alopecija	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	vrlo često	povišene vrijednosti kreatinina	10,7	0,6	9,8	1,2
		smanjen klirens kreatinina**	16,1	0,6	17,8	1,8
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor	47,6	10,1	42,3	9,2

\* Za sve stupnjeve toksičnosti vidjeti CTC NCI verziju 2, osim za izraz „smanjen klirens kreatinina“

\*\* Izveden iz izraza „ostali bubrežni/genitourinarni poremećaji“.

\*\*\* Prema CTC NCI (v2.0; NCI 1998), poremećaj osjeta okusa i alopecija prijavljuju se isključivo kao nuspojave stupnja 1 ili 2.

U ovu su tablicu uključene sve nuspojave čija je učestalost bila najmanje 5% i za koje je ispitivač procijenio da bi mogle biti povezane s primjenom pemetrekseda i cisplatina.

Među klinički značajne oblike toksičnosti prema CTC kriterijima, prijavljene u  $\geq 1\%$  i  $\leq 5\%$  bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala cisplatin i pemetreksed, ubrajaju se: zatajenje bubrega, infekcija, vrućica, neutropenijska vrućica, povišene vrijednosti AST-a, ALT-a i GGT-a, urtikarija i bol u prsima.

Klinički značajni oblici toksičnosti prema CTC kriterijima prijavljeni u  $< 1\%$  bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala cisplatin i pemetreksed uključuju aritmiju i motoričku neuropatiju.

U tablici koja slijedi navedena je učestalost i težina nuspojava koje su prijavljene u  $> 5\%$  od 265 bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala samo pemetreksed te nadomjestak folatne kiseline i vitamina B12 i 276 bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala samo docetaksel. Svi su bolesnici imali lokalno uznapredovali ili metastatski rak pluća nemalih stanica i prethodno su primali kemoterapiju.

Organski sustav	Učestalost	Događaj*	Pemetreksed N = 265		Docetaksel N = 276	
			Svi stupnjevi toksičnosti (%)	Toksičnost stupnja 3 – 4 (%)	Svi stupnjevi toksičnosti (%)	Toksičnost stupnja 3 – 4 (%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	snižen broj neutrofila/granulocita	10,9	5,3	45,3	40,2
		snižen broj leukocita	12,1	4,2	34,1	27,2
		snižene vrijednosti hemoglobina	19,2	4,2	22,1	4,3
	često	snižen broj trombocita	8,3	1,9	1,1	0,4
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljevanje	12,8	0,4	24,3	2,5
		povraćanje	16,2	1,5	12,0	1,1
		stomatitis/faringitis	14,7	1,1	17,4	1,1
		mučnina	30,9	2,6	16,7	1,8

		anoreksija	21,9	1,9	23,9	2,5
	često	konstipacija	5,7	0,0	4,0	0,0
Poremećaji jetre i žuči	često	povišene vrijednosti ALT-a (SGPT-a)	7,9	1,9	1,4	0,0
		povišene vrijednosti AST-a (SGOT-a)	6,8	1,1	0,7	0,0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip/ deskvamacija	14,0	0,0	6,2	0,0
	često	svrbež	6,8	0,4	1,8	0,0
		alopecija	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor	34,0	5,3	35,9	5,4
	često	vrućica	8,3	0,0	7,6	0,0

\* Za sve stupnjeve toksičnosti vidjeti Nacionalnog Instituta za rak CTC NCI verziju 2

\*\* Prema CTC NCI (v2.0; NCI 1998), alopecija se prijavljuje isključivo kao nuspojava stupnja 1 ili 2.

U ovu su tablicu uključene sve nuspojave čija je učestalost bila najmanje 5% i za koje je ispitivač procijenio da bi mogle biti povezane s primjenom pemetrekseda.

Među klinički značajne oblike toksičnosti prema CTC kriterijima, prijavljene u  $\geq 1\%$  i  $\leq 5\%$  bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala pemetreksed, ubrajaju se: infekcija bez neutropenije, neutropenijska vrućica, alergijska reakcija/preosjetljivost, povišene vrijednosti kreatinina, motorička neuropatija, senzorna neuropatija, multiformni eritem i bol u abdomenu. Klinički značajni oblici toksičnosti prema CTC kriterijima prijavljeni u  $< 1\%$  bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala pemetreksed uključuju supraventrikularne aritmije.

Klinički značajni oblici toksičnosti stupnja 3 i 4 utvrđeni laboratorijskim pretragama bili su podjednaki u objedinjenim rezultatima triju ispitivanja faze II pemetrekseda u monoterapiji (n = 164) i rezultatima gore opisanog kliničkog ispitivanja faze III pemetrekseda u monoterapiji, s iznimkom neutropenije (12,8% naspram 5,3%) i povišenih vrijednosti alanin aminotransferaze (15,2% naspram 1,9%). Te su razlike vjerojatno posljedica razlika između populacija bolesnika, s obzirom da su u ispitivanja faze II bile uključene i bolesnice s rakom dojke koje prethodno nisu primale kemoterapiju i one koje su prethodno primale više linija terapije i imale metastaze u jetri i/ili abnormalne vrijednosti jetrenih enzima na početku ispitivanja.

Tablica koja slijedi prikazuje učestalost i težinu nuspojave za koje se smatra da bi mogle biti povezane s ispitivanim lijekom, a koje su prijavljene u  $> 5\%$  od 839 bolesnika s rakom pluća nemalih stanica randomiziranih da primaju cisplatin i pemetreksed i 830 bolesnika s rakom pluća nemalih stanica randomiziranih da primaju cisplatin i gemcitabin. Svi su bolesnici primali ispitivanu terapiju kao početnu terapiju za lokalno uznapredovali ili metastatski rak pluća nemalih stanica, a uz to su bolesnici u obje ispitne skupine primali i potpun nadomjestak folatne kiseline i vitamina B12.

Organski sustav	Učestalost	Dogadaj**	Pemetreksed/ Cisplatin (N = 839)		Gemcitabin/ Cisplatin (N = 830)	
			Svi stupnjevi toksičnosti (%)	Toksičnost stupnja 3 – 4 (%)	Svi stupnjevi toksičnosti (%)	Toksičnost stupnja 3 – 4 (%)
Poremećaji krvi i	vrlo često	snižen hemoglobin	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*

limfnog sustava		snižen broj neutrofila/granulocita	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		snižen broj leukocita	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		snižen broj trombocita	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Poremećaji živčanog sustava	često	senzorna neuropatija	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		poremećaj okusa	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		povraćanje	39,7	6,1	35,5	6,1
		anoreksija	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		konstipacija	21,0	0,8	19,5	0,4
		stomatitis/faringitis	13,5	0,8	12,4	0,1
		proljevanje bez kolostomije	12,4	1,3	12,8	1,6
	često	dispepsija/žgaravica	5,2	0,1	5,9	0,0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	alopecija	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	često	osip/ deskvamacija	6,6	0,1	8,0	0,5
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	vrlo često	povišene vrijednosti kreatinina	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor	42,7	6,7	44,9	4,9

\* P-vrijednosti < 0,05 za usporedbu kombinacija pemetreksed/cisplatin i gemcitabin/cisplatin uz primjenu Fisherova egzaktnog testa.

\*\* Za sve stupnjeve toksičnosti vidjeti CTC NCI (v2.0; NCI 1998).

\*\*\* Prema CTC NCI (v2.0; NCI 1998), poremećaj osjeta okusa i alopecija prijavljuju se isključivo kao nuspojave stupnja 1 ili 2

U ovu su tablicu uključene sve nuspojave čija je učestalost bila najmanje 5% i za koje je ispitivač procijenio da bi mogle biti povezane s primjenom pemetrekseda i cisplatin.

Među klinički značajne oblike toksičnosti prema CTC kriterijima, prijavljene u  $\geq 1\%$  i  $\leq 5\%$  bolesnika randomiziranih da primaju cisplatin i pemetreksed ubrajaju se: povišene vrijednosti AST-a, povišene vrijednosti ALT-a, infekcija, neutropenijska vrućica, zatajenje bubrega, vrućica, dehidracija, konjunktivitis i smanjen klirens kreatinina.

Klinički značajne toksičnosti prijavljene u < 1% bolesnika randomiziranih da primaju cisplatin i pemetreksed uključuju: povišene vrijednosti GGT-a, bol u prsima, aritmiju i motoričku neuropatiju. Klinički značajne toksičnosti s obzirom na spol bile su podjednake u cjelokupnoj populaciji bolesnika koji su primali pemetreksed i cisplatin.

Tablica koja slijedi prikazuje učestalost i težinu nuspojava za koje se smatra da bi mogle biti povezane s ispitivanim lijekom, a koje su zabilježene u > 5% od 800 bolesnika randomiziranih da primaju samo pemetreksed i 402 bolesnika randomizirana da primaju placebo u ispitivanju monoterapije

pemetreksedom kao terapije održavanja (JMEN: N= 663) i ispitivanja kontinuirane terapije održavanja pemetreksedom (PARAMOUNT: N=539). Svi su bolesnici imali dijagnozu raka pluća nemalih stanica stadija IIIB ili IV i prethodno su primali kemoterapiju na bazi platine. Bolesnici u obje ispitivane skupine primali su potpun nadomjestak folatne kiseline i vitamina B12.

Organski sustav	Učestalost*	Događaj**	Pemetreksed*** (N=800)		Placebo*** (N=402)	
			Svi stupnjevi toksičnosti (%)	Toksičnost stupnja 3 – 4 (%)	Svi stupnjevi toksičnosti (%)	Toksičnost stupnja 3 – 4 (%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	snižene vrijednosti hemoglobina	18,0	4,5	5,2	0,5
	često	snižen broj leukocita	5,8	1,9	0,7	0,2
		snižen broj neutrofila	8,4	4,4	0,2	0,0
Poremećaji živčanog sustava	često	senzorna neuropatija	7,4	0,6	5,0	0,2
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina	17,3	0,8	4,0	0,2
		anoreksija	12,8	1,1	3,2	0,0
	često	povraćanje	8,4	0,3	1,5	0,0
		mukozitis/stomatitis	6,8	0,8	1,7	0,0
Poremećaji jetre i žuči	često	povišene vrijednosti ALT-a (SGPT-a)	6,5	0,1	2,2	0,0
		povišene vrijednosti AST-a (SGOT-a)	5,9	0,0	1,7	0,0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip/deskvamacija	8,1	0,1	3,7	0,0
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor	24,1	5,3	10,9	0,7
	često	bol	7,6	0,9	4,5	0,0
		edem	5,6	0,0	1,5	0,0
Poremećaji bubrega	često	poremećaji bubrega****	7,6	0,9	1,7	0,0

Kratice: ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; CTCAE = Zajednička terminologija za nuspojave; NCI = Nacionalni institut za rak; SGOT = serumski glutamat-oksaloacetatna aminotransferaza; SGPT = serumski glutamat piruvična aminotransferaza.

\* Definicije pojmova učestalosti: vrlo često -  $\geq 10\%$ ; često -  $> 5\%$  i  $< 10\%$ . U ovu su tablicu uključene sve nuspojave čija je učestalost bila najmanje 5% i za koje je ispitivač procijenio da bi mogle biti povezane s primjenom pemetrekseda.

\*\* Za sve stupnjeve toksičnosti vidjeti NCI CTCAE (verzija 3.0; NCI 2003). Prikazane stope prijave u skladu su s CTCAE verzijom 3.0.

\*\*\* Integrirana tablica nuspojava objedinjuje rezultate ispitivanja terapije održavanja pemetreksedom (JMEN) (N=663) i kontinuirane terapije održavanja pemetreksedom (PARAMOUNT) (N=539).

\*\*\*\* Združeni termin obuhvaća povišene vrijednosti kreatinina u serumu/krvi, smanjenu brzinu glomerularne filtracije, zatajenje bubrega i ostale poremećaje bubrega/genitourinarnog sustava.

Među klinički značajne oblike toksičnosti prema CTC kriterijima, prijavljene u  $\geq 1\%$  i  $\leq 5\%$  bolesnika randomiziranih da primaju pemetreksed ubrajaju se: neutropenijska vrućica, infekcija, snižen broj trombocita, proljev, konstipacija, alopecija, pruritus/svrbež, vrućica (bez neutropenije), površinske bolesti oka (uključujući konjunktivitis), pojačano suzenje, omaglica i motorička neuropatija.

Klinički značajni oblici toksičnosti prema CTC kriterijima prijavljeni u  $< 1\%$  bolesnika randomiziranih da primaju pemetreksed uključuju: alergijske reakcije/reakcije preosjetljivosti, multififormni eritem, supraventrikularnu aritmiju i plućnu emboliju.

Napravljena je procjena sigurnosti u bolesnika randomiziranih da primaju pemetreksed (N=800). Incidencija nuspojava ocijenjena je u bolesnika koji su primili  $\leq 6$  ciklusa pemetrekseda kao terapije održavanja (N=519) te je uspoređena s bolesnicima koji su primili  $> 6$  ciklusa pemetrekseda (N=281). Zabilježeno je povećanje broja nuspojava (svih stupnjeva) pri duljoj izloženosti lijeku. Zabilježeno je značajno povećanje incidencije neutropenije stupnja 3/4, koja je mogla biti povezana s lijekom, pri duljoj izloženosti pemetreksedu ( $\leq 6$  ciklusa: 3,3%,  $> 6$  ciklusa: 6,4%;  $p = 0,046$ ). Nisu uočene statistički značajne razlike između skupina za bilo koju drugu pojedinačnu nuspojavu stupnjeva 3/4/5 pri duljoj izloženosti lijeku.

Tijekom kliničkih ispitivanja pemetrekseda manje su često prijavljeni ozbiljni kardiovaskularni i cerebrovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, anginu pektoris, cerebrovaskularni inzult i tranzitornu ishemijsku ataku, obično kada se pemetreksed primjenjivao u kombinaciji s nekim drugim citotoksičnim lijekom. U većine bolesnika u kojih su opaženi takvi događaji od ranije su postojali kardiovaskularni čimbenici rizika.

Tijekom kliničkih ispitivanja pemetrekseda prijavljeni su rijetki, potencijalno ozbiljni slučajevi hepatitisa.

Tijekom kliničkih ispitivanja pemetrekseda manje je često prijavljena pancitopenija.

Tijekom kliničkih ispitivanja manje su često prijavljeni slučajevi kolitisa (uključujući intestinalno i rektalno krvarenje, koje je ponekad bilo smrtonosno, perforaciju crijeva, nekrozu crijeva i tiflitis) u bolesnika liječenih pemetreksedom.

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih pemetreksedom manje su često prijavljeni slučajevi intersticijske pneumonije s respiratornom insuficijencijom, ponekad sa smrtnim ishodom.

U bolesnika liječenih pemetreksedom manje su često prijavljeni slučajevi edema.

Tijekom kliničkih ispitivanja pemetrekseda ezofagitis/radijacijski ezofagitis je prijavljen manje često.

Tijekom kliničkih ispitivanja pemetrekseda često je prijavljena sepsa, ponekad sa smrtnim ishodom.

Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih pemetreksedom prijavljene su sljedeće nuspojave:

Često je prijavljena hiperpigmentacija.

Slučajevi akutnog zatajenja bubrega prijavljeni su manje često kod primjene pemetrekseda samog ili u kombinaciji s drugim kemoterapeutcima (vidjeti dio 4.4). U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su nefrogeni dijabetes insipidus i renalna tubularna nekroza, s nepoznatom učestalošću.

Slučajevi radijacijskog pneumonitisa prijavljeni su manje često u bolesnika koji su liječeni radioterapijom prije, tijekom ili nakon terapije pemetreksedom (vidjeti dio 4.4).

Slučajevi „recall“ radijacijskog dermatitisa prijavljeni su rijetko u bolesnika koji su prethodno liječeni radioterapijom (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su manje česti slučajevi periferne ishemije koja je ponekad dovela do nekroze ekstremiteta.

Prijavljeni su rijetki slučajevi buloznih stanja, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, koji su u nekim slučajevima završili smrtnim ishodom.

U bolesnika liječenih pemetreksedom rijetko je prijavljena imunološki posredovana hemolitička anemija.

Prijavljeni su rijetki slučajevi anafilaktičkog šoka.

Prijavljen je eritematozni edem, uglavnom na donjim ekstremitetima, a njegova je učestalost nepoznata.

Prijavljeni su infektivni i neinfektivni poremećaji dermisa, hipodermisa i/ili supkutanog tkiva, čija je učestalost nepoznata (npr. akutna bakterijska upala dermisa i hipodermisa, pseudocelulitis i dermatitis).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

## **4.9 Predoziranje**

Prijavljeni simptomi predoziranja uključuju neutropeniju, anemiju, trombocitopeniju, mukozitis, senzornu polineuropatiju i osip. Očekivane komplikacije predoziranja uključuju supresiju koštane srži koja se manifestira neutropenijom, trombocitopenijom i anemijom. Uz to je moguća i pojava infekcije, sa ili bez vrućice, te proljev i/ili mukozitis. Posumnja li se na predoziranje, treba pratiti krvnu sliku bolesnika i, prema potrebi, provesti potpuno liječenje. U liječenju predoziranja pemetreksedom valja razmotriti primjenu kalcijeva folinata/folinatne kiseline.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: analozi folne kiseline, ATK oznaka: L01BA04

PEMETREKSED PHARMAS (pemetreksed) je protutumorski lijek s višestrukim antifolatnim djelovanjem koji djeluje tako da prekida ključne metaboličke procese ovisne o folatima neophodne za umnažanje stanica.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da pemetreksed djeluje antifolatno na više načina, inhibirajući timidilat sintetazu (TS), dihidrofolat reduktazu (DHFR) i glicinamid ribonukleotid formiltransferazu (GARFT), enzima ovisnih o folatima i ključnih za *de novo* biosintezu timidinskih i purinskih nukleotida.

Pemetreksed se u stanice prenosi i nosačima reduciranih folata i prijenosnim sustavom membranskih proteina koji vežu folate. Kad uđe u stanicu, pemetreksed se pod utjecajem enzima folilpoliglutamata sintetaze brzo i učinkovito pretvara u poliglutamatane oblike. Poliglutamatani oblici ostaju u stanici i još potentnije inhibiraju TS i GARFT. Stvaranje poliglutamata je proces ovisan o vremenu i koncentraciji, koji se odvija u tumorskim stanicama i, u manjoj mjeri, u zdravim tkivima. Poluvrijeme poliglutamatah metabolita u stanicama je produljeno, zbog čega se produljuje i djelovanje lijeka na tumorske stanice.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja pemetrekseda u svim podskupinama pedijatrijske populacije u odobrenim indikacijama (vidjeti dio 4.2).

## Klinička djelotvornost:

### *Mezoteliom*

EMPHACIS, multicentrično, randomizirano, jednostruko slijepo ispitivanje faze III pemetrekseda i cisplatina u odnosu na monoterapiju cisplatinom u bolesnika s malignim pleuralnim mezoteliomom koji nisu ranije primali kemoterapiju, pokazalo je da je u bolesnika liječenih pemetreksedom i cisplatinom medijan preživljenja bio 2,8 mjeseci dulji nego u bolesnika liječenih samo cisplatinom, što se smatra klinički značajnom razlikom.

Tijekom ispitivanja bolesnici su radi ublažavanja toksičnosti primali niske doze nadomjeska folatne kiseline i vitamina B12. Primarnom analizom rezultata ispitivanja obuhvaćeni su svi bolesnici koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala ispitivani lijek (randomizirani i liječeni bolesnici). Provedena je analiza podskupine bolesnika koji su za cijelog trajanja liječenja u ispitivanju primali nadomjestak folatne kiseline i vitamina B12 (potpun nadomjestak). Rezultati tih analiza djelotvornosti su sažeti u tablici koja slijedi:

### **Djelotvornost pemetrekseda + cisplatina u odnosu na monoterapiju cisplatinom u bolesnika s malignim pleuralnim mezoteliomom**

Parametar djelotvornosti	Randomizirani i liječeni bolesnici		Bolesnici s potpunim nadomjeskom	
	pemetreksed/ cisplatin (N = 226)	cisplatin (N = 222)	pemetreksed/ cisplatin (N = 168)	cisplatin (N = 163)
Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci) (95% CI)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
Log-rang p-vrijednost*	0,020		0,051	
Medijan vremena do progresije tumora (mjeseci) (95% CI)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
Log-rang p-vrijednost*	0,001		0,008	
Vrijeme do prestanka odgovora na liječenje (mjeseci) (95% CI)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Log-rang p-vrijednost*	0,001		0,001	
Stopa ukupnog odgovora** (95% CI)	41,3% (34,8 - 48,1)	16,7% (12,0 - 22,2)	45,5% (37,8 - 53,4)	19,6% (13,8 - 26,6)
Fisherova egzaktna p-vrijednost	< 0,001		< 0,001	

Kratice: CI = interval pouzdanosti

\* p-vrijednost se odnosi na usporedbu između dviju skupina bolesnika

\*\* Skupina liječena kombinacijom pemetreksed/cisplatin, randomizirani i liječeni bolesnici (N = 225) i bolesnici s potpunim nadomjeskom (N = 167)

Primjenom ljestvice simptoma raka pluća (eng. *Lung Cancer Symptom Scale*) u skupini bolesnika liječenih kombinacijom pemetreksed /cisplatin (212 bolesnika) uočeno je statistički značajno poboljšanje klinički značajnih simptoma (bol i dispneja) povezanih s malignim pleuralnim mezoteliomom u odnosu na bolesnike liječene samo cisplatinom (218 bolesnika). Uočene su i statistički značajne razlike u nalazima testova plućne funkcije. Skupine su se razlikovale i po tome što se u bolesnika liječenih kombinacijom pemetreksed/cisplatin funkcija pluća poboljšala, dok se u kontrolnoj skupini s vremenom pogoršavala.

Podaci o bolesnicima s malignim pleuralnim mezoteliomom liječenima samo pemetreksedom su ograničeni. U 64 bolesnika s malignim pleuralnim mezoteliomom koji prethodno nisu primali kemoterapiju pemetreksed ispitan je u dozi od 500 mg/m<sup>2</sup> u monoterapiji. Stopa ukupnog odgovora iznosila je 14,1%.

*Rak pluća nemalih stanica (engl. non-small cell lung cancer, NSCLC), druga linija liječenja:*

U multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze III pemetrekseda u odnosu na docetaksel u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om nakon prethodne kemoterapije medijan preživljenja bolesnika liječenih pemetreksedom iznosio je 8,3 mjeseca (populacija svih uključenih bolesnika, engl. *Intent-To-Treat* [ITT], n=283), a u bolesnika liječenih docetakselom 7,9 mjeseci (ITT populacija, n = 288). Prethodna kemoterapija nije uključivala pemetreksed. Analiza utjecaja histologije NSCLC-a na učinak liječenja na ukupno preživljenje pokazuje prednost pemetrekseda u odnosu na docetaksel u tumora kod kojih histološki ne prevladavaju skvamozne stanice (n=399, 9,3 naspram 8,0 mjeseci, prilagođeni HR = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047) i prednost docetaksela u slučaju tumora kod kojih histološki prevladavaju skvamozne stanice (n=172, 6,2 naspram 7,4 mjeseci, prilagođeni HR = 1,56; 95% CI = 1,08-2,26, p = 0,018). Nije bilo klinički značajnih razlika u sigurnosnom profilu pemetrekseda između podskupina s različitim histološkim tipovima bolesti.

Ograničeni klinički podaci iz zasebnog randomiziranog kontroliranog ispitivanja faze III ukazuju na to da su podaci o djelotvornosti (ukupno preživljenje, preživljenje bez progresije bolesti) za pemetreksed podjednaki u bolesnika prethodno liječenih docetakselom (n = 41) i bolesnika koji prethodno nisu primali docetaksel (n = 540).

**Djelotvornost pemetrekseda u odnosu na docetaksel kod NSCLC – ITT populacija**

	pemetreksed	docetaksel
<b>Preživljenje (mjeseci)</b>	(n = 283)	(n = 288)
medijan (m)	8,3	7,9 (6,3 - 9,2)
95% CI za medijan	(7,0 - 9,4)	
HR		0,99
95% CI za HR		(0,82 - 1,20)
p-vrijednost za neinferiornost (HR)		0,226
<b>Preživljenje bez progresije bolesti (mjeseci)</b>	(n = 283)	(n = 288)
medijan	2,9	2,9
HR (95% CI)		0,97 (0,82 – 1,16)
<b>Vrijeme do prestanka odgovora na liječenje (mjeseci)</b>	(n = 283)	(n = 288)
medijan	2,3	2,1
HR (95% CI)		0,84 (0,71 - 0,997)
<b>Odgovor (n: broj bolesnika u kojih se mogao ocijeniti odgovor)</b>	(n = 264)	(n = 274)
stopa odgovora (%) (95% CI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
stabilna bolest (%)	45,8	46,4

Kratice: CI = interval pouzdanosti; HR = omjer rizika; ITT = populacija svih uključenih bolesnika; n = ukupan broj bolesnika.

*Rak pluća nemalih stanica, prva linija liječenja:*

Multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III pemetrekseda i cisplatina u odnosu na gemcitabin i cisplatin u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim (stadij IIIB ili IV) rakom pluća nemalih stanica (NSCLC) koji prethodno nisu primali kemoterapiju pokazalo je da su pemetreksed i cisplatin (ITT populacija, n = 862) ostvarili primarni ishod ispitivanja i pokazali sličnu kliničku djelotvornost kao gemcitabin i cisplatin (ITT n = 863) s obzirom na ukupno preživljenje (prilagođeni omjer rizika 0,94; 95% CI = 0,84-1,05). Svi bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanju imali su ECOG izvedbeni status 0 ili 1.

Analiza primarne djelotvornosti temeljila se na ITT populaciji. Analiza osjetljivosti glavnih ishoda



djelotvornosti obuhvaćala je i populaciju koja je ispunila kriterije protokola za uključenje u ispitivanje (PQ = *protocol qualified*). Analize djelotvornosti na PQ populaciji konzistentne su s analizom ITT populacije i podupiru neinferiornost kombinacije pemetrekseda /cisplatin naspram kombinacije gemcitabin/cisplatin.

Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i stopa ukupnog odgovora bili su podjednaki između terapijskih skupina: medijan PFS-a iznosio je 4,8 mjeseci za pemetreksed i cisplatin u usporedbi s 5,1 mjeseci za gemcitabin i cisplatin (prilagođen omjer rizika 1,04; 95% CI = 0,94-1,15), a stopa ukupnog odgovora bila je 30,6% (95% CI = 27,3-33,9) za pemetreksed i cisplatin u usporedbi s 28,2% (95% CI = 25,0-31,4) za gemcitabin i cisplatin. Podaci za PFS djelomično su potvrđeni neovisnom procjenom (400/1725 bolesnika bilo je nasumce odabrano za procjenu).

Analiza utjecaja histologije NSCLC-a na ukupno preživljenje pokazala je klinički značajnu razliku u preživljenju s obzirom na histološki tip tumora, vidjeti tablicu ispod.

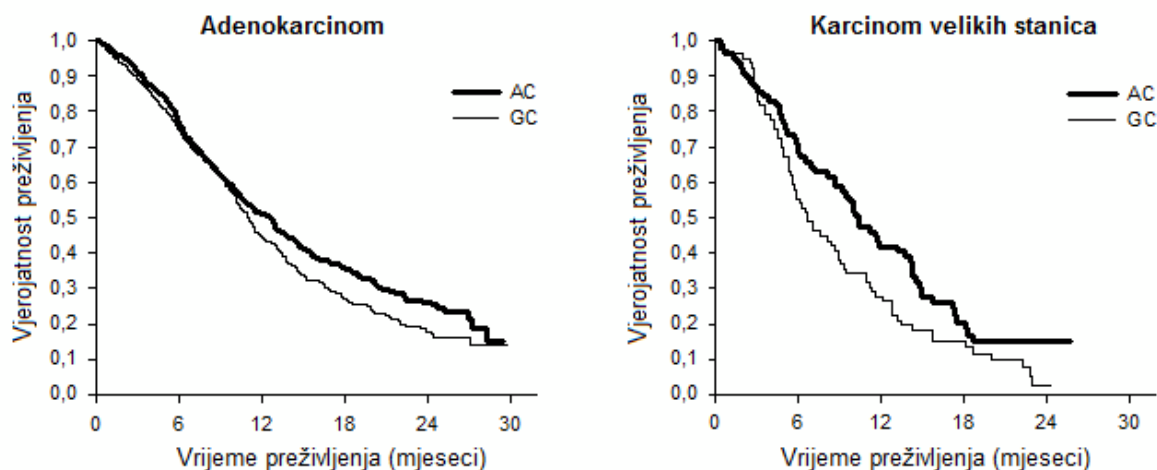
### Djelotvornost pemetrekseda + cisplatina u odnosu na gemcitabin + cisplatin u prvoj liniji liječenja raka pluća nemalih stanica – ITT populacija i podskupine prema histološkom tipu

ITT populacija i histološke podskupine	Medijan ukupnog preživljenja u mjesecima (95% CI)				Prilagođeni omjer rizika (HR) (95% CI)	p-vrijednost za superiornost
	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 <sup>a</sup> (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
Karcinom velikih stanica (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
Drugi oblici (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
Karcinom skvamoznih stanica (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

Kratice: CI = interval pouzdanosti; ITT = populacija svih uključenih bolesnika; N = ukupan broj bolesnika.

<sup>a</sup> Statistički značajan za neinferiornost, a cijeli interval pouzdanosti za HR nalazi se znatno ispod granice neinferiornosti od 1,17645 ( $p < 0,001$ ).

## Kaplan Meierove krivulje ukupnog preživljenja prema histološkom tipu tumora



Nisu uočene klinički značajne razlike u sigurnosnom profilu pemetrekseda u kombinaciji s cisplatinom unutar podskupina prema histološkom tipu.

Bolesnici liječeni pemetreksedom i cisplatinom trebali su manje transfuzija (16,4% naspram 28,9%,  $p < 0,001$ ), transfuzija eritrocita (16,1% naspram 27,3%,  $p < 0,001$ ) i transfuzija trombocita (1,8% naspram 4,5%,  $p = 0,002$ ). U tih je bolesnika također rjeđe trebalo primijeniti eritropoetin/darbopoetin (10,4% naspram 18,1%,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1% naspram 6,1%,  $p = 0,004$ ) i pripravke željeza (4,3% naspram 7,0%,  $p = 0,021$ ).

### Rak pluća nemalih stanica, terapija održavanja:

#### JMEN

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III (JMEN) uspoređivala se djelotvornost i sigurnost liječenja pemetreksedom kao terapijom održavanja uz najbolju potpurnu njegu (eng. *best supportive care*, BSC) ( $n = 441$ ) s djelotvornošću i sigurnošću primjene placeba uz BSC ( $n = 222$ ) u bolesnika s lokalno uznapredovalim (stadij IIIB) ili metastatskim (stadij IV) rakom pluća nemalih stanica (NSCLC) u kojih nije došlo do progresije nakon 4 ciklusa prve linije dvojne terapije cisplatinom ili karboplatinom u kombinaciji s gemcitabinom, paklitakselom ili docetakselom. Nije bila uključena prva linija dvojne terapije koja je sadržavala pemetreksed. Svi bolesnici koji su uključeni u ovo ispitivanje imali su ECOG izvedbeni status 0 ili 1. Bolesnici su primali terapiju održavanja sve do progresije bolesti. Djelotvornost i sigurnost mjereni su od randomizacije nakon završetka prve linije liječenja (uvodnog liječenja). Bolesnici su primili medijan od 5 ciklusa terapije održavanja pemetreksedom i 3,5 ciklusa placeba. Ukupno je 213 bolesnika (48,3%) završilo  $\geq 6$  ciklusa, dok su 103 bolesnika (23,4%) završila  $\geq 10$  ciklusa liječenja pemetreksedom.

Ispitivanje je ispunilo primarni ishod i pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a u skupini koja je primala pemetreksed u odnosu na skupinu koja je primala placebo ( $n=581$ , neovisno procijenjena populacija; medijan od 4 odnosno 2 mjeseca) (omjer rizika = 0,60, 95% CI = 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). Neovisna procjena snimaka bolesnika potvrdila je zaključke ispitivača pri procjeni PFS-a. Medijan ukupnog preživljenja za ukupnu populaciju ( $n = 663$ ) iznosio je 13,4 mjeseci u skupini koja je primala lijek pemetreksed i 10,6 mjeseci u skupini koja je primala placebo, omjer rizika = 0,79 (95% CI = 0,65-0,95,  $p = 0,01192$ ).

Kao i u drugim ispitivanjima pemetrekseda, u ispitivanju JMEN opažena je razlika u djelotvornosti s obzirom na histološki tip NSCLC-a. U bolesnika s NSCLC-om kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice ( $n=430$ , neovisno procijenjena populacija), medijan PFS-a bio je 4,4 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed te 1,8 mjeseci u skupini koja je primala placebo, omjer rizika = 0,47 (95% CI = 0,37-0,60,  $p = 0,00001$ ). Medijan ukupnog preživljenja u bolesnika s NSCLC-om kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice ( $n = 481$ ) bio je 15,5 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed i 10,3 mjeseca u skupini koja je primala placebo, omjer rizika = 0,70 (95% CI = 0,56-0,88,

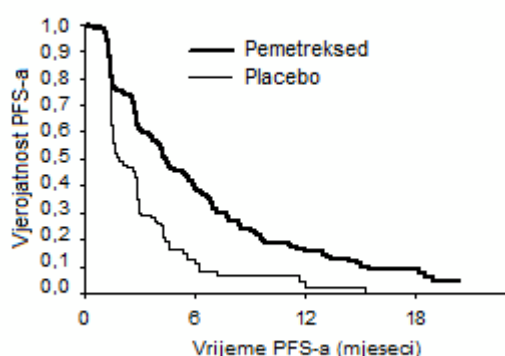
$p = 0,002$ ). Uključujući fazu uvodnog liječenja, medijan ukupnog preživljenja u bolesnika s NSCLC-om kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice bio je 18,6 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed te 13,6 mjeseci u skupini koja je primala placebo, omjer rizika = 0,71 (95% CI = 0,56-0,88,  $p = 0,002$ ).

Rezultati PFS-a i ukupnog preživljenja u bolesnika s rakom pluća skvamoznih stanica nisu pokazali prednost pemetrekseda nad placebom.

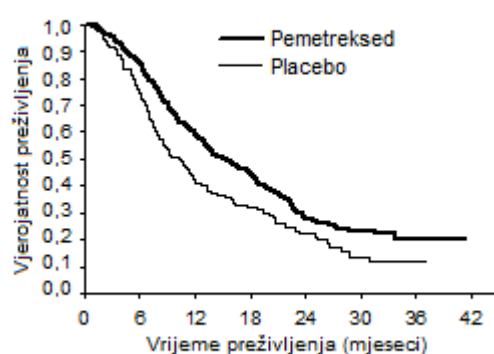
Nisu uočene klinički značajne razlike u sigurnosnom profilu pemetrekseda unutar podskupina prema histološkom tipu.

**JMEN: Kaplan Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (PFS) i ukupnog preživljenja uz primjenu pemetrekseda u odnosu na placebo u bolesnika s NSCLC-om kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice:**

Preživljenje bez progresije bolesti



Ukupno preživljenje



### PARAMOUNT

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III (PARAMOUNT) uspoređivala se djelotvornost i sigurnost liječenja pemetreksedom kao terapije održavanja uz BSC ( $n = 359$ ) s djelotvornošću i sigurnošću primjene placeba uz BSC ( $n = 180$ ) u bolesnika s lokalno uznapredovalim (stadij IIIB) ili metastatskim (stadij IV) NSCLC-om kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice u kojih nije došlo do progresije nakon 4 ciklusa prve linije dvojne terapije pemetreksedom u kombinaciji s cisplatinom. Od 939 bolesnika liječenih uvodnom terapijom pemetreksedom i cisplatinom, 539 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala terapiju održavanja pemetreksedom ili placebo. Od svih randomiziranih bolesnika njih je 44,9% imalo kompletan/djelomičan odgovor na uvodno liječenje pemetreksedom u kombinaciji s cisplatinom, a 51,9% njih odgovor u obliku stabilne bolesti. Bolesnici randomizirani u skupinu koja je primala terapiju održavanja morali su imati ECOG izvedbeni status 0 ili 1. Medijan vremena od početka uvodnog liječenja pemetreksedom i cisplatinom do početka terapije održavanja iznosio je 2,96 mjeseci i u skupini koja je primala pemetreksed i u skupini koja je primala placebo. Randomizirani bolesnici primali su terapiju održavanja do progresije bolesti. Djelotvornost i sigurnost mjerene su od randomizacije nakon završetka prve linije liječenja (uvodnog liječenja). Bolesnici su primili medijan od 4 ciklusa terapije održavanja pemetreksedom i 4 ciklusa placeba.

Ukupno je 169 (47,1%) bolesnika završilo  $\geq 6$  ciklusa terapije održavanja pemetreksedom, što znači da su primili najmanje 10 ciklusa pemetrekseda.

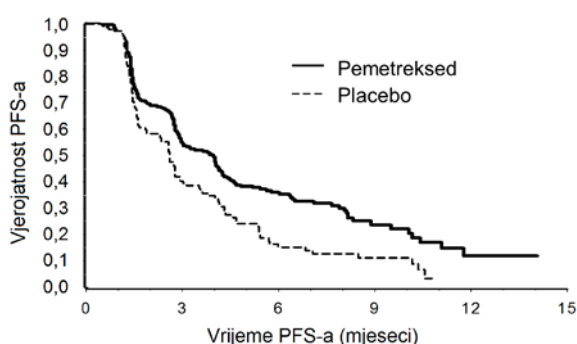
Ispitivanje je ispunilo primarni ishod i pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a u skupini koja je primala pemetreksed u odnosu na skupinu koja je primala placebo ( $n = 472$ , neovisno procijenjena populacija; medijan od 3,9 odnosno 2,6 mjeseci) (omjer rizika = 0,64, 95% CI = 0,51-0,81,  $p = 0,0002$ ). Neovisna procjena snimaka bolesnika potvrdila je zaključke ispitivača pri procjeni PFS-a. Prema procjeni ispitivača medijan PFS-a randomiziranih bolesnika, mjereno od početka prve linije uvodnog liječenja pemetreksedom i cisplatinom, iznosio je 6,9 mjeseci za skupinu koja je primala pemetreksed i

5,6 mjeseci za skupinu s placebom (omjer rizika = 0,59 95% CI = 0,47-0,74).

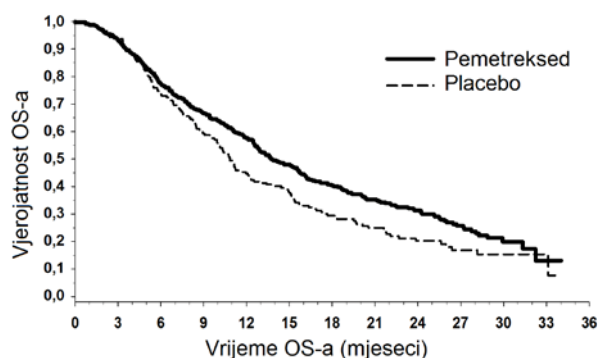
Nakon uvodnog liječenja pemetreksedom i cisplatinom (4 ciklusa), liječenje pemetreksedom bilo je statistički značajno bolje od placeba s obzirom na OS (medijan 13,9 mjeseci naspram 11,0 mjeseci, omjer rizika = 0,78, 95% CI = 0,64-0,96,  $p = 0,0195$ ). U vrijeme ove konačne analize preživljenja 28,7% bolesnika u skupini liječenoj pemetreksedom bilo je živo ili izgubljeno iz praćenja, u odnosu na 21,7% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Relativni učinak liječenja pemetreksedom bio je konzistentan u svim podskupinama (uključujući podskupine prema stadiju bolesti, odgovoru na uvodno liječenje, ECOG izvedbeni status, pušački status, spol, histološki tip tumora i dob) te podjednak onome opaženom u nekorigiranim analizama OS-a i PFS-a. Za bolesnike liječene pemetreksedom stopa jednogodišnjeg preživljenja iznosila je 58%, a stopa dvogodišnjeg preživljenja 32%, u usporedbi s 45% odnosno 21% za bolesnike koji su primali placebo. Medijan OS-a od početka prve linije uvodnog liječenja pemetreksedom i cisplatinom iznosio je 16,9 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksedom te 14,0 mjeseci u skupini koja je primala placebo (omjer rizika = 0,78, 95% CI = 0,64-0,96). Postotak bolesnika koji su liječeni nakon završetka ispitivanja iznosio je 64,3% u skupini koja je primala pemetreksed te 71,7% u skupini koja je primala placebo.

### **PARAMOUNT: Kaplan Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (PFS) i ukupnog preživljenja (OS) za nastavak terapije održavanja pemetreksedom u odnosu na placebo u bolesnika s NSCLC-om kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice (mjereno od randomizacije)**

Preživljenje bez progresije bolesti



Ukupno preživljenje



Sigurnosni profili terapije održavanja pemetreksedom bili su podjednaki u ispitivanjima JMEN i PARAMOUNT.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetička svojstva pemetrekseda nakon primjene u monoterapiji ispitana su u 426 onkoloških bolesnika s različitim solidnim tumorima, pri dozama od 0,2 do 838 mg/m<sup>2</sup> primijenjenima u infuziji tijekom 10 minuta. Volumen distribucije pemetrekseda u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 9 l/m<sup>2</sup>. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da se oko 81% pemetrekseda veže za proteine u plazmi. Različiti stupnjevi poremećaja bubrežne funkcije nisu znatnije utjecali na vezivanje lijeka. Pemetreksed podliježe ograničenom metabolizmu u jetri. Lijek se prvenstveno eliminira mokraćom, pri čemu se 70% do 90% primijenjene doze nađe u mokraći u nepromijenjenu obliku tijekom prvih 24 sata nakon primjene. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da se pemetreksed aktivno izlučuje putem OAT3 (organskog anionskog transportera). Ukupni sistemski klirens pemetrekseda iznosi 91,8 ml/min, a poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi 3,5 sati u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina 90 ml/min). Varijabilnost klirensa između pojedinih bolesnika je umjerena i iznosi 19,3%. Ukupna sistemaska izloženost pemetreksedu (AUC) i maksimalna koncentracija u plazmi rastu proporcionalno dozi. Farmakokinetika pemetrekseda konzistentna je u višestrukim ciklusima liječenja.

Istodobna primjena cisplatina ne utječe na farmakokinetička svojstva pemetrekseda. Na farmakokinetiku pemetrekseda ne utječu ni peroralna primjena folatne kiseline ni intramuskularno primijenjen nadomjestak vitamina B<sub>12</sub>.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primjena pemetrekseda u gravidnih ženki miševa rezultirala je smanjenjem preživljenja i tjelesne težine ploda, nepotpunim okoštavanjem nekih koštanih struktura i pojavom rascjepa nepca.

U mužjaka miševa primjena pemetrekseda je uzrokovala reproduktivnu toksičnost, čija su obilježja bila smanjena stopa plodnosti i atrofija testisa. U ispitivanju provedenom u pasa pasmine beagle, kojima su davane intravenske bolusne injekcije tijekom devet mjeseci, opažene su promjene na testisima (degeneracija/nekroza sjemenovodnog epitela). Ovo ukazuje da pemetreksed može smanjiti plodnost mužjaka. Utjecaj na plodnost ženki nije istražena.

Ni *in vitro* ispitivanje kromosomskih aberacija u stanicama jajnika kineskoga hrčka ni Amesov test nisu ukazali na mutageni učinak pemetrekseda. Mikronukleusni test na miševima *in vivo* pokazao je klastogeno djelovanje pemetrekseda.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenog potencijala pemetrekseda.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol  
kloridna kiselina (za podešavanje pH)  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Pemetreksed je fizički inkompatibilan s otapalima koja sadrže kalcij, uključujući Ringerovu otopinu s laktatom i Ringerovu otopinu za injekcije. Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### 6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica  
3 godine.

#### Pripremljena otopina i otopina za infuziju

Kada se pripremaju prema uputama, pripremljena otopina i otopina za infuziju pemetrekseda ne sadrže antimikrobne konzervanse. Dokazano je da su pripremljena otopina pemetrekseda i otopina pemetrekseda za infuziju fizički i kemijski stabilne tijekom 24 sata ako se čuvaju u hladnjaku (2°C do 8°C). S mikrobiološkog stajališta lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorena bočica:  
Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja, vidjeti dio 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa I s gumenim čepom (brombutilni ili klorobutilni elastomer, obložen npr. *Teflon*-om), aluminijskim zatvaračem i plavom „flip-top“ kapicom., koja sadrži 500 mg pemetrekseda. Pakiranje od 1 bočice.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

1. Koristiti aseptičku tehniku kod pripreme i daljnjeg razrjeđivanja pemetrekseda za primjenu u intravenskoj infuziji.
2. Izračunati dozu i potreban broj bočica lijeka PEMETREKSED PHARMAS. Jedna bočica sadrži pemetreksed u suvišku kako bi se olakšala primjena deklarirane količine lijeka.
3. Bočice od 500 mg rekonstituirajte s 20 ml 9 mg/ml otopine natrijeva klorida za injekciju od (0,9%), bez konzervansa, čime se dobiva otopina koja sadrži 25 mg/ml pemetrekseda. Svaku bočicu nježno vrtite dok se prašak u potpunosti ne otopi. Dobivena otopina je bistra i u rasponu boja od bezbojne do žute ili zeleno-žute, što ne utječe nepovoljno na kvalitetu lijeka. pH pripremljene otopine je između 6,6 i 7,8. **Otopina se mora dodatno razrijediti.** Ovisno o površini tijela, no do doze od 1700 mg, osmolalnost rekonstituirane i dalje razrijeđene otopine je izmjeđu 280 i 500 miliosmola/ kg.
4. Odgovarajući volumen pripremljene otopine pemetrekseda mora se dodatno razrijediti 9 mg/ml otopinom natrijeva klorida za injekciju (0,9%), bez konzervansa, do ukupnog volumena od 100 ml i primijeniti kao intravenska infuzija tijekom 10 minuta.
5. Otopina pemetrekseda za infuziju pripremljena na opisani način kompatibilna je s infuzijskim priborom i infuzijskim vrećicama od polivinilklorida i poliolefina.
6. Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je vizualno pregledati prije primjene kako bi se utvrdilo da ne sadrže čestice i da nisu promijenili boju. Lijek se ne smije primijeniti ako sadrži vidljive čestice.
7. Otopine pemetrekseda namijenjene su isključivo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima za citotoksične tvari.

**Mjere opreza pri pripremanju i primjeni:** Kao i kod svih potencijalno toksičnih antitumorskih lijekova, treba biti oprezan pri rukovanju i pripremi otopine pemetrekseda za infuziju. Preporučuje se uporaba rukavica. Ako otopina pemetrekseda dođe u dodir s kožom, kožu treba odmah temeljito oprati sapunom i vodom. Ako otopina pemetrekseda dođe u dodir sa sluznicom, treba je temeljito isprati vodom. Pemetreksed nije iritans. U slučaju ekstravazacije pemetrekseda nema specifičnog protulijeka. Prijavljeno je nekoliko slučajeva ekstravazacije pemetrekseda koje ispitivači nisu ocijenili ozbiljnima. Ekstravazaciju treba zbrinuti sukladno standardnoj lokalnoj praksi za lijekove koji nisu iritansi.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.  
Radnička cesta 47  
10000 Zagreb

## 8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

HR-H-101756271

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 28. listopada 2015./-

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Studenj, 2018.