

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Pemetrexed EVER Pharma 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 25 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrija).

Jedan bočica s 4 ml koncentrata sadrži 100 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrija).

Jedan bočica s 20 ml koncentrata sadrži 500 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrija).

Jedan bočica s 40 ml koncentrata sadrži 1000 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrija).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 2,7 mg/ml natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Koncentrat je bistra, blago žućkasta ili žuto-zelenkasta vodena otopina.

pH vrijednost je između 7,5 i 8,1.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Maligni pleuralni mezoteliom

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

Rak pluća nemalih stanica

Pemetreksed u kombinaciji s cisplatinom indiciran je 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 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 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 se smije primjenjivati samo pod nadzorom liječnika koji je obučan za primjenu antitumorske kemoterapije.

Pemetreksed u kombinaciji s cisplatinom

Preporučena doza pemetrekseda je 500 mg/m² tjelesne površine, a primjenjuje se u obliku intravenske infuzije tijekom 10 minuta, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Preporučena doza cisplatina je 75 mg/m² 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 u monoterapiji

U bolesnika koji se liječe zbog raka pluća nemalih stanica nakon prethodne kemoterapije preporučena doza pemetrekseda iznosi 500 mg/m² 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 svaki dan 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. Sljedeće 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 ≥ 1500 stanica/mm³, a broj trombocita mora biti $\geq 100\ 000$ stanica/mm³. Klirens kreatinina mora biti ≥ 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 ≤ 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti.

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

Prilagodba 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 pemetrekseda u monoterapiji ili u kombinaciji s cisplatinom, prikazanima u Tablicama 1, 2 i 3.

Tablica 1 – Tablica za prilagodbu doze pemetrekseda (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina – hematološka toksičnost	
Najniži ABN < 500 /mm ³ i najniži broj trombocita $\geq 50\ 000$ /mm ³	75% prethodne doze (i pemetrekseda i cisplatina)

Najniži broj trombocita < 50 000 /mm ³ bez obzira na najniži ABN	75% prethodne doze (i pemetrekseda i cisplatina)
Najniži broj trombocita < 50 000/mm ³ uz krvarenje ^a , bez obzira na najniži ABN	50% prethodne doze (i pemetrekseda i cisplatina)
^a 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.

Tablica 2 – Tablica za prilagodbu doze pemetrekseda (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina – nehematološka toksičnost^{a,b}		
	Doza pemetrekseda (mg/m ²)	Doza cisplatina (mg/m ²)
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
^a Zajednički kriteriji toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (CTC v2.0; NCI 1998)		
^b 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.

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

Posebne populacije

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 pemetrekseda u pedijatrijskoj populaciji za indicaciju malignog pleuralnog mezotelioma i raka pluća nemalih stanica.

Bolesnici s oštećenjem bubrega (serumski klirens izračunat standardnom Cockcroftovom i Gaultovom formulom ili metodom mjerenja brzine glomerularne filtracije Tc99m-DPTA)

Pemetreksed se prvenstveno eliminira putem bubrega u nepromijenjenom obliku. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s klirensom kreatinina ≥ 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 intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

Pemetrexed EVER Pharma mora se primjenjivati u obliku intravenske infuzije u trajanju od 10 minuta prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Za upute o razrjeđivanju lijeka Pemetrexed EVER Pharma prije primjene vidjeti dio 6.6.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja pemetreksedom ili njegove 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

Pemetrexed 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 pemetrexed se ne smije davati sve dok apsolutni broj neutrofila (ABN) ne bude ≥ 1500 stanica/mm³, a broj trombocita $\geq 100\,000$ stanica/mm³. 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).

Manja toksičnost i smanjenje hematološke i nehematološke toksičnosti stupnja 3/4, poput neutropenije, febrilne neutropenije i infekcija praćenih neutropenijom stupnja 3/4 prijavljene su kada je primijenjeno prethodno liječenje folatnom kiselinom i vitaminom B12. Stoga se sve bolesnike koji se liječe pemetreksedom mora uputiti da uzimaju folatnu kiselinu i vitamin B12 kao profilaktičku mjeru za smanjenje 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 blagim do umjerenim zatajenjem bubrega (klirens kreatinina od 45 do 79 ml/min) moraju izbjegavati uzimanje nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL-a) poput ibuprofena i aceti

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 blagim do umjerenim zatajenjem 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 podležeće 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 normaliziranima 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 3 mjeseca 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 i 6 mjeseci po završetku liječenja (vidjeti dio 4.6).

Prijavljeni su slučajevi radijacijskog pneumonitisa u bolesnika koji su prije, tijekom ili nakon 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.

Ovaj lijek sadržava 96,6 mg natrija po dozi [500 mg/m² tjelesne površine (na temelju prosječne tjelesne površine od 1.79 m²)] što je ekvivalentno količini od 4,8 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija za odrasle koji preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija.

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 djelatnim tvarima (npr. aminoglikozidom, diureticima Henleove 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 te djelatne tvari kombiniraju s pemetreksedom. Ako je potrebno, treba pažljivo nadzirati klirens kreatinina.

U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≥ 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 ≥ 80 ml/min).

U bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem 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 blagim do umjerenim zatajenjem 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 djelatnih tvari 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

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Pemetreksed može izazvati oštećenja gena. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja pemetreksedom i 6 mjeseci po završetku liječenja. Spolno zrelim

muškarcima preporučuje se da koriste učinkovitu metodu kontracepcije i ne začinju dijete tijekom liječenja i do 3 mjeseca po njegovu završetku.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni pemetrekseda u trudnica, no sumnja se da pemetreksed, kao i ostali antimetaboliti, uzrokuje teške prirođene 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 je to doista nužno i tek nakon što se pažljivo razmotre potrebe majke i mogući rizik za plod (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

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

Plodnost

Budući da liječenje pemetreksedom može izazvati 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 provedene studije utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ipak, prijavljeno je da pemetreksed može izazvati umor pa se bolesnike mora upozoriti da u tom slučaju ne upravljaju 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 popis nuspojava

U tablici 4 navedeni su štetni događaji povezani s pemetreksedom primijenjenim u monoterapiji ili u kombinaciji s cisplatinom, neovisno o uzročnoj povezanosti, koji su prijavljeni u glavnim registracijskim ispitivanjima (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN i PARAMOUNT) i nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Za određivanje učestalosti korištene su sljedeće kategorije: 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: $< 1/10\ 000$; te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 4. Učestalosti štetnih događaja svih stupnjeva težine neovisno o uzročnoj povezanosti prijavljenih u glavnim registracijskim ispitivanjima: JMEI (pemetreksed u odnosu na docetaksel), JMDB (pemetreksed i cisplatin u odnosu na gemcitabin i cisplatin), JMCH (pemetreksed plus cisplatin u odnosu na cisplatin), JMEN i PARAMOUNT (pemetreksed plus najbolja potporna skrb u odnosu na placebo plus najbolju potpurnu skrb) i nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija ^a , faringitis	sepsa ^b			upala dermisa i hipodermisa	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija, leukopenija, snižene vrijednosti hemoglobina	febrilna neutropenija, smanjen broj trombocita	pancitopenija	autoimuna hemolitička anemija		
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost		anafilaktički šok		
Poremećaji metabolizma i prehrane		dehidracija				
Poremećaji živčanog sustava		poremećaj osjeta okusa, periferna motorička neuropatija, periferna senzorna neuropatija, omaglica	cerebrovaskularni incident, ishemijski moždani udar, intrakranijalno krvarenje			
Poremećaji oka		konjunktivitis, suho oko, pojačano suženje, suhi kerato-konjunktivitis, edem vjeđe, bolest očne površine				
Srčani poremećaji		zatajenje srca, aritmija	angina, infarkt miokarda, bolest koronarnih arterija, supraventrikularna aritmija			
Krvožilni poremećaji			periferna ishemija ^c			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja			plućna embolija, intersticijski pneumonitis ^{b,d}			
Poremećaji probavnog sustava	stomatitis, anoreksija, povraćanje, proljev, mučnina	dispepsija, konstipacija, bol u abdomenu	krvarenje iz rektuma, krvarenje u probavnom sustavu, perforacija crijeva, ezofagitis, kolitis ^e			
Poremećaji jetre i žuči		povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze		Hepatitis		

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip, ljuštenje kože	hiperpigmentacija, pruritus, multififormni eritem, alopecija, urtikarija		Eritem	Stevens-Johnsonov sindrom ^b , toksična epidermalna nekroliza ^b , pemfigoid, bulozni dermatitis, stečena bulozna epidermoliza, eritematozni edem ^f , pseudoecelulitis, dermatitis, ekcem, prurigo	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	smanjen klirens kreatinina, povišene vrijednosti kreatinina u krvi ^e	zatajenje bubrega, smanjena brzina glomerularne filtracije				nefrogeni dijabetes insipidus, renalna tubularna nekroza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	vrućica, bol, edem, bol u prsnoj koži, upala sluznice				
Pretrage		povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze				
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			radijacijski ezofagitis, radijacijski pneumonitis	fenomen upalne reakcije na ozračenom mjestu		

^a praćena neutropenijom ili bez nje

^b u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom

^c koja je u nekim slučajevima dovela do nekroze ekstremiteta

^d praćeni respiratornom insuficijencijom

^e opaženo samo kod primjene u kombinaciji s cisplatinom

^f pretežno donjih ekstremiteta

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 navedenog u [Dodatku V](#).

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 potrebno je razmotriti primjenu kalcijeva folinata/folinske kiseline.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, analozi folatne kiseline, ATK oznaka: L01BA04

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 poliglutamata u stanicama je produljeno, zbog čega se produljuje i djelovanje djelatne tvari na tumorske stanice.

Klinička djelotvornost

Mezoteliom

EMPHACIS, multicentrično, randomizirano, jednostruko slijepo ispitivanje faze III lijeka pemetreksed 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 lijekom pemetreksed 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 sažeti su u tablici koja slijedi:

Djelotvornost lijeka pemetrekсед + cisplatina u odnosu na monoterapiju cisplatinom u bolesnika s malignim pleuralnim mezoteliomom

Parametar djelotvornosti	Randomizirani i liječeni bolesnici		Bolesnici s potpunim nadomjestkom	
	Pemetrekсед/ cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetrekсед/ 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 pemetrekсед/cisplatin, randomizirani i liječeni bolesnici (N = 225) i bolesnici s potpunim nadomjestkom (N = 167)				

Primjenom ljestvice simptoma raka pluća (eng. Lung Cancer Symptom Scale) u skupini bolesnika liječenih kombinacijom pemetrekсед/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 pemetrekсед/cisplatin funkcija pluća poboljšala, dok se u kontrolnoj skupini s vremenom pogoršavala.

Podaci o bolesnicima s malignim pleuralnim mezoteliomom liječenima samo lijekom pemetrekсед su ograničeni. U 64 bolesnika s malignim pleuralnim mezoteliomom koji prethodno nisu primali kemoterapiju lijek pemetrekсед ispitan je u dozi od 500 mg/m² 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 lijeka pemetrekсед u odnosu na docetaksel u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om nakon prethodne kemoterapije medijan preživljenja bolesnika liječenih pemetrekседom 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 lijek pemetrekсед. Analiza utjecaja histologije NSCLC-a na učinak liječenja na ukupno preživljenje pokazuje prednost lijeka pemetrekсед u odnosu na docetaksel u tumora kod kojih histološki ne prevladavaju skvamozne stanice (n=399, 9,3 naspram 8,0 mjeseci, prilagođeni omjer hazarda (engl.

hazard ratio) 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 lijeka pemetreksed 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 lijeka pemetreksed u odnosu na docetaksel kod NSCLC – ITT populacija

	Pemetreksed	Docetaksel
Preživljenje (mjeseci)	(n = 283)	(n = 288)
• medijan (m)	8,3	7,9
• 95% CI za medijan	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
• HR	0,99	
• 95% CI za HR	(0,82 – 1,20)	
• p-vrijednost za neinferiornost (HR)	0,226	
Preživljenje bez progresije (mjeseci)	(n = 283)	(n = 288)
• medijan	2,9	2,9
• HR (95 % CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Vrijeme do prestanka odgovora na liječenje (mjeseci)	(n = 283)	(n = 288)
• medijan	2,3	2,1
• HR (95 % CI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Odgovor (n: broj bolesnika u kojih se mogao ocijeniti odgovor)	(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: Kratice: CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; ITT = populacija svih uključenih bolesnika; n = ukupan broj bolesnika.

Rak pluća nemalih stanica, prva linija liječenja

Multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III lijeka pemetreksed i cisplatin 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 hazarda 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 uključivanje u ispitivanje (PQ = protocol qualified). Analize djelotvornosti na PQ populaciji konzistentne su s analizom ITT populacije i podupiru neinferiornost kombinacije pemetreksed /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 lijek pemetreksed i cisplatin u usporedbi s 5,1 mjeseci za gemcitabin i cisplatin (prilagođen omjer hazarda 1,04; 95% CI = 0,94-1,15), a stopa ukupnog odgovora bila je 30,6% (95% CI = 27,3-33,9) za lijek 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).

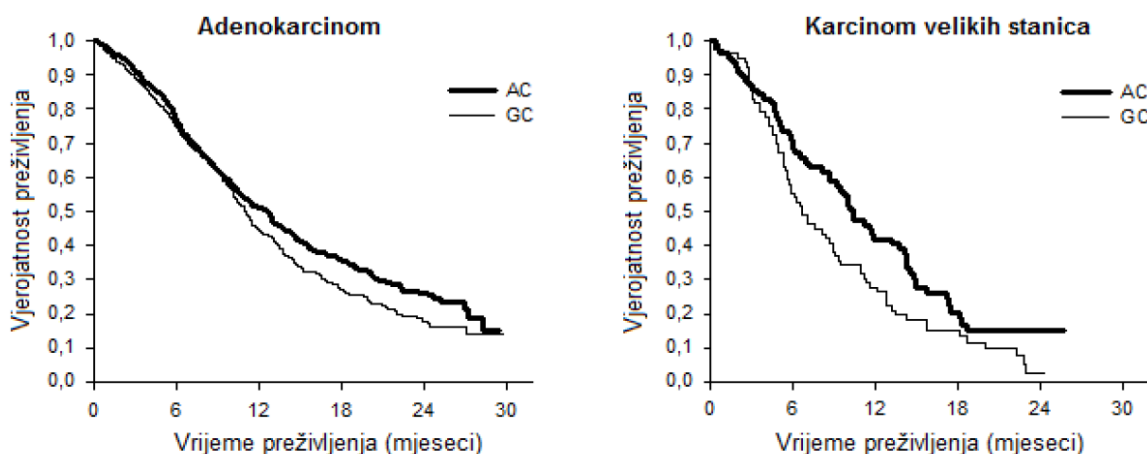
Analiza utjecaja histologije NSCLC-a na ukupno preživljenje pokazala je klinički značajnu razliku u preživljenju s obzirom na histološki tip tumora, vidjeti tablicu ispod.

Djelotvornost lijeka pemetreksed + cisplatin 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 hazarda (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 ^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
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
Ostalo (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.
^aStatistički 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 lijeka pemetreksed u kombinaciji s cisplatinom unutar podskupina prema histološkom tipu.

Bolesnici liječeni lijekom pemetreksed 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, placebom kontroliranom ispitivanju faze III (JMEN) uspoređivala se djelotvornost i sigurnost liječenja lijekom pemetreksed 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 lijek pemetreksed. Svi bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanju 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 lijekom pemetreksed i 3,5 ciklusa placeba. Ukupno je 213 bolesnika (48,3%) završilo ≥ 6 ciklusa, dok su 103 bolesnika (23,4%) završila ≥ 10 ciklusa liječenja lijekom pemetreksed.

Ispitivanje je ispunilo primarni ishod i pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a u skupini koja je primala lijek pemetreksed u odnosu na skupinu koja je primala placebo (n=581, neovisno procijenjena populacija; medijan od 4 odnosno 2 mjeseca) (omjer hazarda = 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 hazarda = 0,79 (95% CI = 0,65-0,95, $p = 0,01192$).

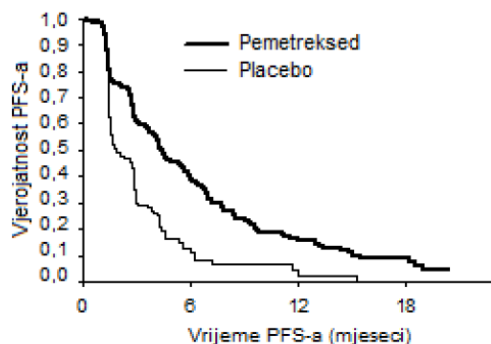
Kao i u drugim ispitivanjima lijeka pemetreksed, u ispitivanju JMEN opažena je razlika u djelotvornosti s obzirom na histološki tip NSCLC-a. U bolesnika s NSCLC-om kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice (n=430, neovisno procijenjena populacija), medijan PFS-a bio je 4,4 mjeseci u skupini koja je primala lijek pemetreksed te 1,8 mjeseci u skupini koja je primala placebo, omjer hazarda = 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 lijek pemetreksed i 10,3 mjeseca u skupini koja je primala placebo, omjer hazarda = 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 lijek pemetreksed te 13,6 mjeseci u skupini koja je primala placebo, omjer hazarda = 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 lijeka pemetreksed nad placebom.

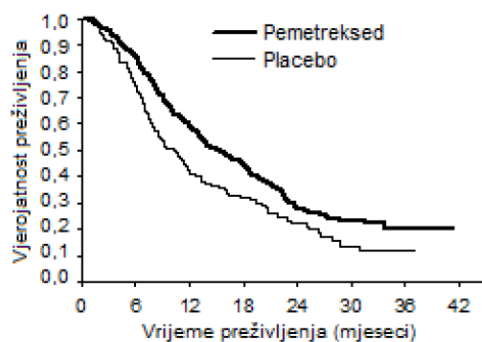
Nije bilo klinički značajnih razlika u sigurnosnom profilu lijeka pemetreksed između podskupina s različitim histološkim tipovima bolesti.

JMEN: Kaplan Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (PFS) i ukupnog preživljenja uz primjenu lijeka pemetreksed 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, placebom kontroliranom ispitivanju faze III (PARAMOUNT) uspoređivala se djelotvornost i sigurnost liječenja lijekom pemetreksed 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 lijekom pemetreksed u kombinaciji s cisplatinom. Od 939 bolesnika liječenih uvodnom terapijom lijekom pemetreksed 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 lijekom pemetreksed 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 lijekom pemetreksed 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 odražavanja do progresije bolesti. Djelotvornost i sigurnost mjereni su od randomizacije nakon završetka prve linije liječenja (uvodnog liječenja).

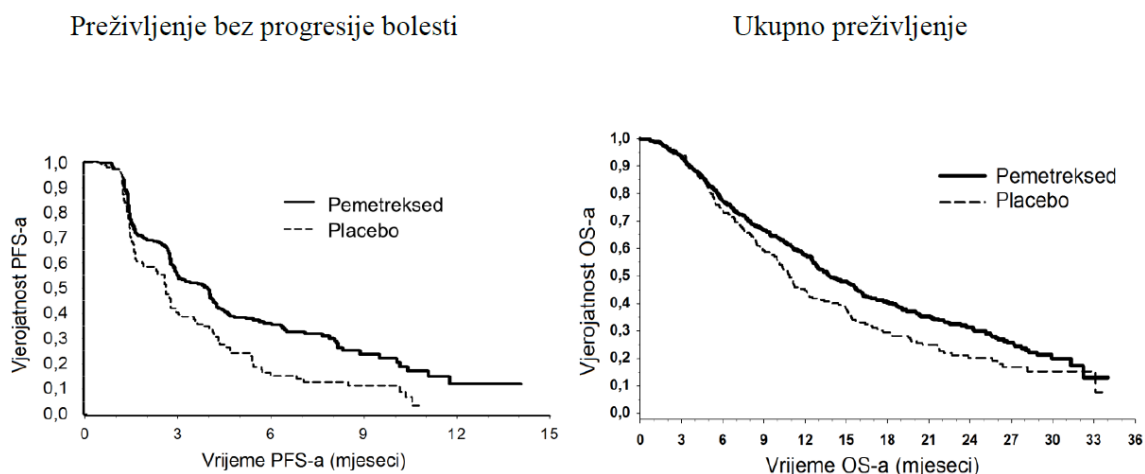
Bolesnici su primili medijan od 4 ciklusa terapije održavanja lijekom pemetreksed i 4 ciklusa placeba. Ukupno je 169 (47,1%) bolesnika završilo ≥ 6 ciklusa terapije održavanja lijekom pemetreksed, što znači da su primili najmanje 10 ciklusa lijeka pemetreksed.

Ispitivanje je ispunilo primarni ishod i pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a u skupini koja je primala lijek pemetreksed u odnosu na skupinu koja je primala placebo (n = 472, neovisno procijenjena populacija; medijan od 3,9 odnosno 2,6 mjeseci) (omjer hazarda = 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, mjeren od početka prve linije uvodnog liječenja lijekom pemetreksed i cisplatinom, iznosio je 6,9 mjeseci za skupinu koja je primala lijek pemetreksed i 5,6 mjeseci za skupinu s placebom (omjer hazarda = 0,59 95% CI = 0,47-0,74).

Nakon uvodnog liječenja lijekom pemetreksed i cisplatinom (4 ciklusa), liječenje lijekom pemetreksed bilo je statistički značajno bolje od placeba s obzirom na OS (medijan 13,9 mjeseci naspram 11,0 mjeseci, omjer hazarda = 0,78, 95% CI = 0,64-0,96, p = 0,0195). U vrijeme ove konačne analize preživljenja 28,7% bolesnika u skupini liječenoj lijekom pemetreksed bilo je živo ili izgubljeno iz praćenja, u odnosu na 21,7% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Relativan učinak liječenja lijekom pemetreksed 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 lijekom pemetreksed 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 od početka prve linije uvodnog liječenja lijekom pemetreksed i cisplatinom iznosio je 16,9 mjeseci u skupini koja je primala lijek pemetreksed te 14,0 mjeseci u skupini koja je primala placebo (omjer hazarda = 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 lijek 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 lijekom pemetreksed u odnosu na placebo u bolesnika s NSCLC-om kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice (mjereno od randomizacije)



Sigurnosni profili terapije održavanja lijekom pemetreksed 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/m² primijenjenima u infuziji tijekom 10 minuta. Volumen distribucije pemetrekseda u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 9 l/m². 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 prva 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 sistemska 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 B12.

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 uzrokovala je reproduktivnu toksičnost, čija su obilježja bila smanjena stopa plodnosti i atrofija testisa. U ispitivanju provedenom u pasa pasmine bigl, 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

trometamol
monotioglicerol
citratna kiselina
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
klorovodična kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

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.

Pemetreksed EVER Pharma sadrži trometamol kao pomoćnu tvar. Trometamol je inkompatibilan sa cisplatinom što uzrokuje degradaciju cisplatina. Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima. Intravenske linije treba isprati nakon primjene lijeka Pemetreksed EVER Pharma.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
3 godine.

Razrijeđena otopina

Pokazalo se da je otopina za infuziju lijeka pemetreksed fizikalno i kemijski stabilna tijekom 28 dana ako se čuva u hladnjaku (2°C–8°C) i 7 dana na temperaturi od 20°C do 30°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–8°C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne zamrzavati.
Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna staklena bočica (tip I) s gumenim bromobutilnim čepom s fluoropolimernim premazom i aluminijskom kapicom s plastičnim „flip-off“ zatvaračem. Bočice mogu i ne moraju biti obložene zaštitnim ovojem.

Veličine pakiranja

1 x 4 ml bočica (100 mg/4 ml)

1 x 20 ml bočica (500 mg/20 ml)
1 x 40 ml bočica (1000 mg/40 ml)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Trudnice ne smiju rukovati lijekom.

1. Koristiti aseptičku tehniku kod razrjeđivanja pemetrekseda za primjenu u intravenskoj infuziji.
2. Izračunati dozu i potreban broj bočica lijeka Pemetrexed EVER Pharma.
3. Odgovarajući volumen lijeka Pemetrexed EVER Pharma mora se razrijediti 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida za injekcije ili 5%-tnom otopinom glukoze za injekcije, bez konzervansa, do ukupnog volumena od 100 ml i primijeniti kao intravenska infuzija tijekom 10 minuta.
4. Otopina pemetrekseda za infuziju pripremljena na opisani način kompatibilna je s infuzijskim priborom i infuzijskim vrećicama od polivinilklorida i poliolefina.
5. 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.
6. Otopine pemetrekseda namijenjene su isključivo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Mjere opreza pri pripremanju i primjeni

Kao i kod svih potencijalno toksičnih protutumorskih 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. Pemetrexed nije vezikant. U slučaju ektravazacije pemetrekseda nema specifičnog protulijeka. Prijavljeno je nekoliko slučajeva ektravazacije pemetrekseda koje ispitivači nisu ocijenili ozbiljnima. Ektravazaciju treba zbrinuti sukladno standardnoj lokalnoj praksi za lijekove koji nisu vezikanti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-120964063

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27.11.2020.
Datum posljednje obnove: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14.02.2024.