

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Pemetrexed Krka 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
Pemetrexed Krka 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Pemetrexed Krka 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadrži 100 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrij hemipentahidrata).  
Nakon rekonstitucije (vidjeti dio 6.6), jedna bočica sadrži 25 mg/ml pemetrekseda.

### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna bočica sadrži približno 11 mg (0,48 mmol) natrija.

### Pemetrexed Krka 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadrži 500 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrij hemipentahidrata).  
Nakon rekonstitucije (vidjeti dio 6.6), jedna bočica sadrži 25 mg/ml pemetrekseda.

### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).  
Bijeli do svijetložuti ili zeleno-žuti liofilizirani kolačić ili prašak.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Maligni pleuralni mezoteliom

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

#### Rak pluća nemalih stanica

Pemetrexed Krka 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).

Pemetrexed Krka 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).

Pemetrexed Krka 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

Pemetrexed Krka se smije primjenjivati samo pod nadzorom liječnika koji je obučen za primjenu

antitumorske kemoterapije.

#### *Pemetrexed Krka u kombinaciji s cisplatinom*

Preporučena doza lijeka Pemetrexed Krka 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).

#### *Pemetrexed Krka u monoterapiji*

U bolesnika koji se liječe zbog raka pluća nemalih stanica nakon prethodne kemoterapije preporučena doza lijeka Pemetrexed Krka 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 B<sub>12</sub> (1000 mikrograma) u tjednu prije prve doze pemetrekseda te nakon toga jedanput svaka tri ciklusa. Sljedeće injekcije vitamina B<sub>12</sub> 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 sljedećeg 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 Pemetrexed Krka u monoterapiji ili u kombinaciji s cisplatinom, prikazanima u Tablicama 1, 2 i 3.

| <b>Tablica 1 - Tablica za prilagodbu doze lijeka Pemetrexed Krka (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina – hematološka toksičnost</b> |  |
|---|--|
| Najniži ABN $< 500/\text{mm}^3$ i najniži broj trombocita $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$  | 75% prethodne doze (i lijeka Pemetrexed Krka i cisplatina) |
| Najniži broj trombocita $< 50\ 000/\text{mm}^3$ bez obzira  | 75% prethodne doze (i lijeka Pemetrexed Krka i             |

|  |  |
|--|--|
| na najniži ABN   | cisplatina)  |
| Najniži broj trombocita < 50 000/mm <sup>3</sup> uz krvarenje <sup>a</sup> , bez obzira na najniži ABN   | 50% prethodne doze (i lijeka Pemetrexed Krka i cisplatina) |
| <sup>a</sup> Ovi kriteriji odgovaraju definiciji krvarenja stupnja ≥ 2 prema Zajedničkim kriterijima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak ( <i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998</i> ). |  |

Razvije li se u bolesnika nehematološka toksičnost stupnja ≥ 3 (osim neurotoksičnosti), primjena lijeka Pemetrexed Krka 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 lijeka Pemetrexed Krka (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina – nehematološka toksičnost<sup>a, b</sup></b> |   |   |
|--|---|---|
|  | <b>Doza lijeka Pemetrexed Krka (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 lijeka Pemetrexed Krka 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 lijeka Pemetrexed Krka (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina – neurotoksičnost</b> |   |   |
|--|---|---|
| <b>CTC<sup>a</sup> stupanj</b>   | <b>Doza lijeka Pemetrexed Krka (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 lijekom Pemetrexed Krka se mora obustaviti ako se u bolesnika pojavi bilo kakva hematološka ili nehematološka toksičnost stupnja 3 ili 4 nakon dvaju sniženja doze, odnosno odmah ako 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 Pemetrexed Krka u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju 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)*

Pemetrexed 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

Pemetrexed Krka 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 Pemetrexed Krka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Za mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka Pemetrexed Krka, vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari 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).

Manja toksičnost te 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 B<sub>12</sub>. Stoga se sve bolesnike koji se liječe pemetreksedom mora uputiti da uzimaju folatnu kiselinu i vitamin B<sub>12</sub> kao profilaktičku mjeru za smanjenje toksičnosti povezane s liječenjem (vidjeti dio 4.2).

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

Nije ispitan dovoljan broj bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 45 ml/min. Stoga se primjena pemetrekseda u bolesnika s klirensom kreatinina < 45 ml/min ne preporučuje (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 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 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 kemoterapeutičkim lijekovima 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,

prethodno 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 prikladnu 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.

#### Pomoćne tvari

*Pemetrexed Krka 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

*Pemetrexed Krka 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju*

Ovaj lijek sadrži 54 mg natrija po bočici, što odgovara 2,7% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za odraslu osobu.

#### **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 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 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 blagim do umjerenim zatajenjem bubrega (klirens kreatinina od 45 do 79 ml/min) mora se izbjeđavati 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 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.

#### Istodobna primjena koja je kontraindicirana

Cjepivo protiv žute groznice: rizik od smrtonosne generalizirane vakcinalne bolesti (vidjeti dio 4.3).

#### Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Živa atenuirana cjepiva (osim cjepiva protiv žute groznice, čija je istodobna primjena kontraindicirana). Rizik 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 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 mogu isključiti nuspojave 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. Stoga 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 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 B<sub>12</sub>.

– 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 | Dogadaj*                           | Pemetreksed/cisplatin (N=168)   |                            | Cisplatin (N=163)               |                            |
|-----------------------------------|------------|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|---------------------------------|----------------------------|
|                                   |            |                                    | Svi stupnjevi toksičnosti i (%) | Toksičnost stupnja 3-4 (%) | Svi stupnjevi toksičnosti i (%) | 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 | proljevanje                     | 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    |
|   | često      | konstipacija                    | 11,9 | 0,6    | 7,4  | 0,6    |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva             | vrlo često | dispepsija                      | 5,4  | 0,6    | 0,6  | 0,0    |
|   |            | osip                            | 16,1 | 0,6    | 4,9  | 0,0    |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava        | vrlo često | alopecija                       | 11,3 | 0,0*** | 5,5  | 0,0*** |
|   |            | povišene vrijednosti kreatinina | 10,7 | 0,6    | 9,8  | 1,2    |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | vrlo često | smanjen klirens kreatinina**    | 16,1 | 0,6    | 17,8 | 1,8    |
|   |            | 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 prijavitelj 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 B<sub>12</sub> 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 | Dogadaj* | Pemetreksed (N=265) |           | Docetaksel (N=276) |           |
|-----------------|------------|----------|---------------------|-----------|--------------------|-----------|
|                 |            |          | Svi                 | Toksičnos | Svi                | Toksičnos |

|  |            |   | stupnjevi<br>toksičnost<br>i (%) | t stupnja<br>3-4 (%) | stupnjevi<br>toksičnost<br>i (%) | t stupnja<br>3-4 (%) |
|--|------------|---|----------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------|
| Poremećaj<br>i krvi i<br>limfnog<br>sustava              | vrlo često | snižen broj<br>neutrofila/granulocit<br>a | 10,9                             | 5,3                  | 45,3                             | 40,2                 |
|  |            | snižen broj leukocita                     | 12,1                             | 4,2                  | 34,1                             | 27,2                 |
|  |            | snižene vrijednosti<br>hemoglobina        | 19,2                             | 4,2                  | 22,1                             | 4,3                  |
|  | često      | snižen broj<br>trombocita                 | 8,3                              | 1,9                  | 1,1                              | 0,4                  |
| Poremećaj<br>i<br>probavnog<br>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                  |
|  | često      | anoreksija                                | 21,9                             | 1,9                  | 23,9                             | 2,5                  |
|  | često      | konstipacija                              | 5,7                              | 0,0                  | 4,0                              | 0,0                  |
| Poremećaj<br>i jetre i<br>žuči                           | često      | povišene vrijednosti<br>ALT-a (SGPT-a)    | 7,9                              | 1,9                  | 1,4                              | 0,0                  |
|  |            | povišene vrijednosti<br>AST-a (SGOT-a)    | 6,8                              | 1,1                  | 0,7                              | 0,0                  |
| Poremećaj<br>i kože i<br>potkožnog<br>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<br>poremećaj<br>i reakcije<br>na mjestu<br>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 prijavitelj 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, multififormni 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 B<sub>12</sub>.

| Organski sustav   | Učestalost                  | Događaj**                           | 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 limfnog sustava   | vrlo često                  | snižen hemoglobin                   | 33,0*                         | 5,6*                       | 45,7*                         | 9,9*                       |
|   |                             | 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 prijavitelj 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 da primaju cisplatin i pemetreksed ubrajaju se: povišene vrijednosti AST-a, povišene vrijednosti ALT-a, infekcija, neutropenijska vrućica, zatajenje bubrega, vrućica, dehidracija, konjuktivitis 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 B<sub>12</sub>.

| Organski sustav                   | Učestalost* | Događaj**                           | Pemetreksed***<br>(N=800)     |                            | Placebo***<br>(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     | 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                        |

|                    |       |                        |     |     |     |     |
|--------------------|-------|------------------------|-----|-----|-----|-----|
| mjestu primjene    |       |                        |     |     |     |     |
| 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 = serumska glutamat-oksaloctena aminotransferaza; SGPT = serumska glutamat piruvična aminotransferaza.

\*Definicije pojmovi 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 prijavitelj procijenio da bi mogle biti povezane s primjenom pemetrekseda.

\*\* Za sve stupnjeve toksičnosti vidjeti NCI CTCAE (verzija 3.0; NCI 2003). Prikazane stope prijavljivanja 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/krv, 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 suženje, 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 intersticijskog pneumonitisa 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 smrću.

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: **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.

Pemetrexed Krka (pemetrexed) 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 folilpoliglutamat sintetaze brzo i učinkovito pretvara u poliglutamatske oblike. Poliglutamatski 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 poliglutamatskih metabolita u stanicama je produljeno, zbog čega se produljuje i djelovanje lijeka na tumorske stanice.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja pemetrekseda u svim podskupinama pedijatrijske populacije za odobrene indikacije (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 B<sub>12</sub>. 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 B<sub>12</sub> (potpun nadomjestak). Rezultati tih analiza djelotvornosti su sažeti u tablici koja slijedi.

#### **Djelotvornost pemetrekseda plus cisplatina u odnosu na cisplatin u bolesnika s malignim pleuralnim mezoteliomom**

| Parametar djelotvornosti                                   | Randomizirani i liječeni bolesnici   |                      | Bolesnici s potpunim nadomjestkom    |                      |
|--|--------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|----------------------|
|  | Pemetreksed/<br>cisplatin<br>(N=226) | Cisplatin<br>(N=222) | Pemetreksed/<br>cisplatin<br>(N=168) | Cisplatin<br>(N=163) |
| Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci)<br>(95% CI)         | 12,1<br>(10,0-14,4)                  | 9,3<br>(7,8-10,7)    | 13,3<br>(11,4-14,9)                  | 10,0<br>(8,4-11,9)   |
| Log rank p-vrijednost*                                     | 0,020                                |                      | 0,051                                |                      |
| Medijan vremena do progresije tumora (mjeseci)<br>(95% CI) | 5,7<br>(4,9-6,5)                     | 3,9<br>(2,8-4,4)     | 6,1<br>(5,3-7,0)                     | 3,9<br>(2,8-4,5)     |
| Log rank p- vrijednost *                                   | 0,001                                |                      | 0,008                                |                      |
| Vrijeme do prestanka odgovora na liječenje (mjeseci)       | 4,5<br>(3,9-4,9)                     | 2,7<br>(2,1-2,9)     | 4,7<br>(4,3-5,6)                     | 2,7<br>(2,2-3,1)     |

|  |                      |                      |                      |                      |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| (95% CI)   |                      |                      |                      |                      |
| Log rank p-vrijednost*   | 0,001                |                      | 0,001                |                      |
| Stopa ukupnog odgovora **<br>(95% CI)  | 41,3%<br>(34,8-48,1) | 16,7%<br>(12,0-22,2) | 45,5%<br>(37,8-53,4) | 19,6%<br>(13,8-26,6) |
| Fisherova egzaktna p-vrijednost*   | <0,001               |                      | <0,001               |                      |
| Kratica: 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 je ispitan 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 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 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        |
| • 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            |            |
| <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 hazarda; ITT = populacija svih uključenih bolesnika; N = ukupan broj bolesnika. |                   |                |

#### *Rak pluća nemalih stanica, prva linija liječenja*

Multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III pemtrekseda 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 pemtreksed 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 uključivanje u ispitivanje (PQ = *protocol qualified*). Analize djelotvornosti na PQ populaciji konzistentne su s analizom ITT populacije i podupiru neinferiornost kombinacije pemtreksed/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 pemtreksed 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 pemtreksed 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 pemtrekseda + cisplatina u odnosu na gemcitabin + cisplatin u prvoj liniji liječenja raka pluća nemalih stanica – ITT populacija i podskupine prema histološkom tipu**

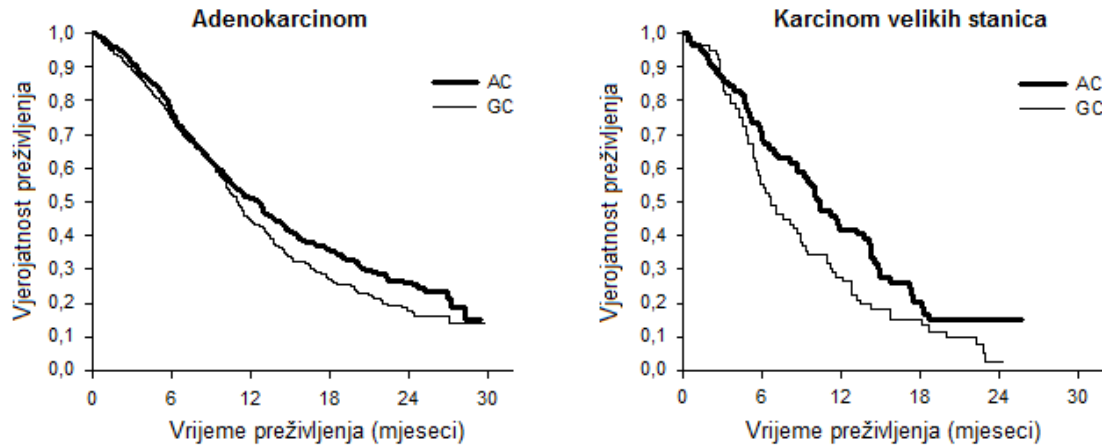
| ITT populacija i histološke podskupine | Medijan ukupnog preživljenja u mjesecima (95% CI) |       |                       |       | Prilagođeni omjer hazarda (HR) (95% CI) | p-vrijednost za superiornost |
|--|---|-------|-----------------------|-------|---|------------------------------|
|  | pemtreksed+cisplatin                              |       | gemcitabin+cisplatin  |       |   |                              |
| ITT populacija (N=1725)                | 10,3<br>(9,8 – 11,2)                              | N=862 | 10,3<br>(9,6 – 10,9)  | N=863 | 0,94 <sup>a</sup><br>(0,84 – 1,05)      | 0,259                        |
| Adenokarcinom (N=847)                  | 12,6<br>(10,7 – 13,6)                             | N=436 | 10,9<br>(10,2 – 11,9) | N=411 | 0,84<br>(0,71–0,99)                     | 0,033                        |
| Karcinom velikih stanica (N=153)       | 10,4<br>(8,6 – 14,1)                              | N=76  | 6,7<br>(5,5 – 9,0)    | N=77  | 0,67<br>(0,48–0,96)                     | 0,027                        |
| Drugi oblici (N=252)                   | 8,6<br>(6,8 – 10,2)                               | N=106 | 9,2<br>(8,1 – 10,6)   | N=146 | 1,08<br>(0,81–1,45)                     | 0,586                        |
| Karcinom skvamoznih stanica            | 9,4<br>(8,4 – 10,2)                               | N=244 | 10,8<br>(9,5 – 12,1)  | N=229 | 1,23<br>(1,00–1,51)                     | 0,050                        |

(N=473)

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

a 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/darbepoetin (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 hazarda = 0,60, 95% CI = 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). Neovisna procjena snimaka bolesnika potvrdila je zaključke ispitača pri procjeni PFS-a. Medijan ukupnog preživljenja za ukupnu populaciju (N = 663) iznosio je 13,4 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed i 10,6 mjeseci u skupini koja je primala placebo, omjer hazarda = 0,79

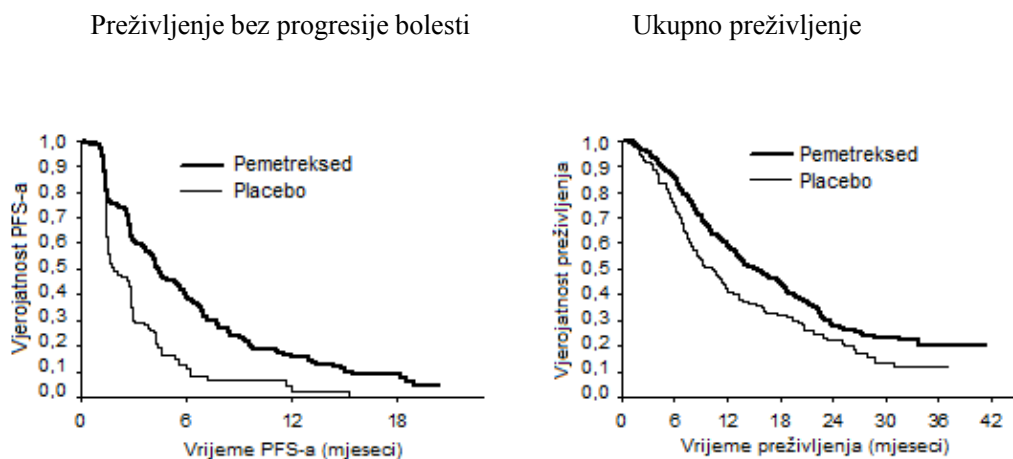
(95% CI = 0,65-0,95, p = 0,01192).

Kao i u drugim ispitivanjima pemetreksesta, 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 pemetreksesta 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 pemetreksesta 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 pemetreksesta 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 pemetreksesta nad placebo.

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

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



**PARAMOUNT**

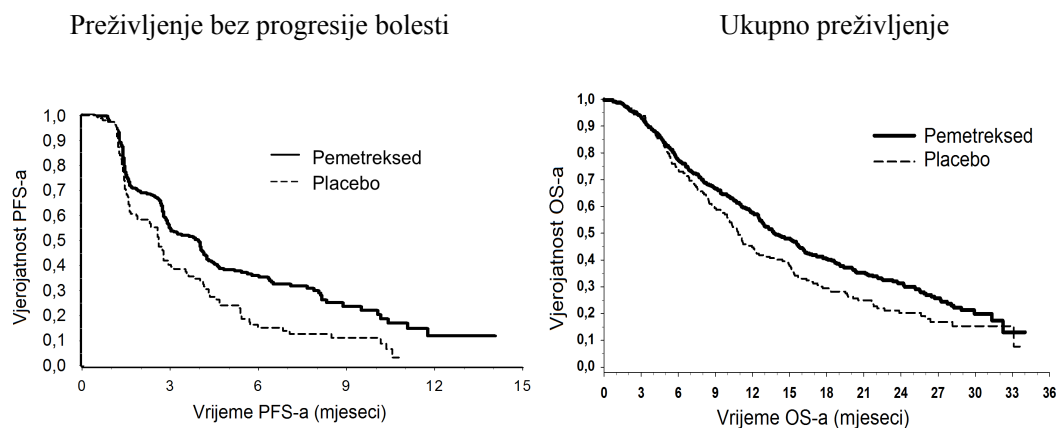
U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III (PARAMOUNT) uspoređivala se djelotvornost i sigurnost liječenja pemetreksestom kao terapije održavanja uz BSC (N = 359) s djelotvornošću i sigurnošću primjene placeba uz BSC (N = 180) u bolesnika s lokalno 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 pemetreksestom u kombinaciji s cisplatinom. Od 939 bolesnika liječenih uvodnom terapijom pemetreksestom i cisplatinom, 539 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala terapiju održavanja pemetreksestom ili placebo. Od svih randomiziranih bolesnika njih je 44,9% imalo kompletan/djelomičan odgovor na uvodno liječenje pemetreksestom 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 pemetreksestom i cisplatinom do početka terapije održavanja iznosio je 2,96 mjeseci i u skupini koja je primala pemetreksesta 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 pemetrekseodom i 4 ciklusa placeba. Ukupno je 169 (47,1%) bolesnika završilo  $\geq 6$  ciklusa terapije održavanja pemetrekseodom, što znači da su primili najmanje 10 ciklusa pemetrekseoda.

Ispitivanje je ispunilo primarni ishod i pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a u skupini koja je primala pemetrekseod 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 pemetrekseodom i cisplatinom, iznosio je 6,9 mjeseci za skupinu koja je primala pemetrekseod i 5,6 mjeseci za skupinu s placebom (omjer hazarda = 0,59 95% CI = 0,47-0,74).

Nakon uvodnog liječenja pemetrekseodom i cisplatinom (4 ciklusa), liječenje pemetrekseodom 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 pemetrekseodom bilo je živo ili izgubljeno iz praćenja, u odnosu na 21,7% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Relativan učinak liječenja pemetrekseodom 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 pemetrekseodom 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 pemetrekseodom i cisplatinom iznosio je 16,9 mjeseci u skupini koja je primala pemetrekseod 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 pemetrekseod 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 pemetrekseodom u odnosu na placebo u bolesnika s NSCLC-om kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice (mjereno od randomizacije)**



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

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetička svojstva pemetrekseoda 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 pemetrekseoda u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 9 l/m<sup>2</sup>. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da se oko 81% pemetrekseoda veže za proteine u plazmi. Različiti stupnjevi poremećaja bubrežne funkcije nisu znatnije utjecali na vezivanje lijeka. Pemetrksed

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 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 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

manitol  
kloridna kiselina (za podešavanje pH)  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH) (E524)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Pemetreksed je fizikalno 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.

### 6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica  
3 godine

#### Rekonstituirana i razrijeđena otopina

Dokazano je da su rekonstituirana otopina pemetrekseda i otopina pemetrekseda za infuziju fizikalno i kemijski stabilne tijekom 24 sata ako se čuvaju na temperaturi od 2°C do 8°C (i 25°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**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđenja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

##### Pemetrexed Krka 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

10 ml bočica (prozirno staklo tipa I) s brombutilnim gumenim čepom i aluminijskim zatvaračem od polipropilena s plastičnom dijelom koji se otkida (s utisnutim znakom "FLIP OFF"): sadrži 100 mg pemetrekseda. Dostupno je pakiranje od 1 bočice u kutiji.

##### Pemetrexed Krka 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

50 ml bočica (prozirno staklo tipa I) s brombutilnim gumenim čepom i aluminijskim zatvaračem od polipropilena s plastičnom dijelom koji se otkida (s utisnutim znakom "FLIP OFF"): sadrži 500 mg pemetrekseda. Dostupno je pakiranje od 1 bočice u kutiji.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

1. Koristiti aseptičku tehniku kod rekonstitucije i daljnjeg razrjeđivanja pemetrekseda za primjenu u intravenskoj infuziji.

2. Izračunati dozu i potreban broj bočica lijeka Pemetrexed Krka. Jedna bočica od 100 mg sadrži pemetreksed u suvišku kako bi se olakšala primjena deklarirane količine lijeka.

##### 3. Pemetrexed Krka 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Bočice od 100 mg rekonstituirajte s 4,2 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bez konzervansa, čime se dobiva otopina koja sadrži 25 mg/ml pemetrekseda.

##### Pemetrexed Krka 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Bočice od 500 mg rekonstituirajte s 20 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (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 rekonstituirane otopine je između 6,6 i 7,8. Otopina se mora dodatno razrijediti.

4. Odgovarajući volumen rekonstituirane otopine pemetrekseda mora se dodatno razrijediti otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (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 potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim 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. Pemetreksed 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 kao za lijekove koji nisu vezikanti.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

EU/1/18/1283/001

EU/1/18/1283/002

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

Datum prvog odobrenja: 22. svibnja 2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**



## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenija

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pemetrexed Krka 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
pemetreksed

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 100 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrij hemipentahidrata).  
Nakon pripreme, jedna bočica sadrži 25 mg/ml pemetrekseda.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: manitol, kloridna kiselina, natrijev hidroksid (E524).  
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intravenski nakon pripreme otopine i razrjeđivanja.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

citotoksičan lijek

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1283/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pemetrexed Krka 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
pemetreksed

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 500 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrij hemipentahidrata).  
Nakon pripreme, jedna bočica sadrži 25 mg/ml pemetrekseda.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: manitol, kloridna kiselina, natrijev hidroksid (E524).  
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intravenski nakon pripreme otopine i razrjeđivanja.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

citotoksičan lijek

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1283/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA ZA BOČICU**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Pemetrexed Krka 100 mg prašak za koncentrat  
pemetreksed

i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP:

**4. BROJ SERIJE**

Lot:

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

100 mg

**6. DRUGO**

KRKA



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA ZA BOČICU**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Pemetrexed Krka 500 mg prašak za koncentrat  
pemetreksed

i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP:

**4. BROJ SERIJE**

Lot:

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

500 mg

**6. DRUGO**

KRKA

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### **Pemetrexed Krka 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju** **Pemetrexed Krka 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju** pemetreksed

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Pemetrexed Krka i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Pemetrexed Krka
3. Kako uzimati Pemetrexed Krka
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Pemetrexed Krka
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Pemetrexed Krka i za što se koristi**

Pemetrexed Krka je lijek koji se koristi za liječenje raka.

Pemetrexed Krka se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom, još jednim protutumorskim lijekom, za liječenje zloćudnog pleuralnog mezotelioma, oblika raka koji zahvaća plućne ovojnice, u bolesnika koji prethodno nisu primili kemoterapiju.

Pemetrexed Krka se također primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom za početno liječenje bolesnika s uznapredovalim stadijem raka pluća.

Pemetrexed Krka Vam se može propisati ako imate rak pluća u uznapredovaloj fazi i ako je Vaša bolest reagirala na liječenje ili ostala uglavnom nepromijenjena nakon početne kemoterapije.

Pemetrexed Krka se također primjenjuje u bolesnika s uznapredovalim rakom pluća u kojih je bolest napredovala nakon primjene neke druge početne kemoterapije.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Pemetrexed Krka**

##### **Nemojte uzimati Pemetrexed Krka**

- ako ste alergični na pemetreksed ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako dojite; tijekom liječenja lijekom Pemetrexed Krka morate prestati dojiti.
- ako ste nedavno primili ili ćete uskoro primiti cjepivo protiv žute groznice.

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili bolničkom ljekarniku prije nego primite lijek Pemetrexed Krka.

Ako trenutno imate ili ste prethodno imali problema s bubrezima, obratite se svom liječniku ili bolničkom ljekarniku jer možda nećete smjeti primiti lijek Pemetrexed Krka.

Prije svake infuzije uzet će Vam se uzorak krvi kako bi se provjerilo jesu li Vam bubrežna ili jetrena funkcija dovoljno dobre i imate li dovoljno krvnih stanica da biste primili lijek Pemetrexed Krka. Liječnik može promijeniti dozu ili odgoditi liječenje ovisno o Vašem općem stanju i u slučaju da je broj krvnih stanica prenizak. Ako primete i cisplatin, liječnik će se pobrinuti da ste propisno hidrirani i

da prije i nakon primjene cisplatina dobijete odgovarajuće lijekove za sprječavanje povraćanja. Ako ste primali ili ćete primiti terapiju zračenjem, obavijestite o tome svog liječnika jer se uz primjenu lijeka Pemetrexed Krka mogu pojaviti rane ili kasne reakcije na zračenje. Ako ste nedavno cijepljeni, obavijestite o tome svog liječnika jer to može izazvati štetne učinke uz primjenu lijeka Pemetrexed Krka.

Ako bolujete ili ste ranije bolovali od srčane bolesti, obavijestite o tome svog liječnika.

Ako Vam se oko pluća nakupila tekućina, liječnik može odlučiti ukloniti tu tekućinu prije primjene lijeka Pemetrexed Krka.

### **Djeca i adolescenti**

Pemetrexed Krka nema relevantne primjene u pedijatrijskoj populaciji.

### **Drugi lijekovi i Pemetrexed Krka**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji lijek protiv bolova ili upale (otekline), poput lijekova iz skupine takozvanih „nesteroidnih protuupalnih lijekova“ (NSAIL), uključujući lijekove koje ste nabavili bez liječničkog recepta (poput ibuprofena). Postoje brojne vrste nesteroidnih protuupalnih lijekova s različitim trajanjem djelovanja. Ovisno o planiranom datumu primjene infuzije lijeka Pemetrexed Krka i/ili Vašoj bubrežnoj funkciji, liječnik Vam mora reći koje lijekove možete uzimati i kada ih možete uzimati. Ako niste sigurni, pitajte svog liječnika ili ljekarnika je li koji od Vaših lijekova NSAIL.

Obavijestite svog liječnika ili bolničkog ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste nabavili bez recepta.

### **Trudnoća**

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, **obavijestite o tome svog liječnika**. Primjena lijeka Pemetrexed Krka mora se izbjegavati tijekom trudnoće. Liječnik će s Vama razgovarati o mogućem riziku primjene lijeka Pemetrexed Krka u trudnoći. Žene moraju primjenjivati djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Pemetrexed Krka.

### **Dojenje**

Ako dojite, obavijestite o tome svog liječnika.

Tijekom liječenja lijekom Pemetrexed Krka dojenje se mora prekinuti.

### **Plodnost**

Muškarcima se savjetuje da ne začinju djecu tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon završetka liječenja lijekom Pemetrexed Krka. Stoga moraju primjenjivati djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Pemetrexed Krka i do 6 mjeseci nakon njegova završetka. Ako želite začeti dijete tijekom liječenja ili unutar 6 mjeseci nakon njegova završetka, posavjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom. Možete potražiti savjet o pohrani sperme prije početka liječenja.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Pemetrexed Krka može izazvati umor. Budite oprezni kada upravljate vozilom ili rukujete strojevima.

### **Pemetrexed Krka sadrži natrij**

Pemetrexed Krka 100 mg sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Pemetrexed Krka 500 mg sadrži 54 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske/stolne soli) po bočici. To odgovara 2,7% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

## **3. Kako uzimati Pemetrexed Krka**

Doza lijeka Pemetrexed Krka je 500 miligrama po svakom kvadratnom metru Vaše površine tijela. Površina tijela izračunava se prema Vašoj izmjerenoj visini i težini. Liječnik će na temelju površine

Vašeg tijela odrediti odgovarajuću dozu za Vas. Doza se može prilagoditi ili se liječenje može odgoditi ovisno o broju krvnih stanica i Vašem općem stanju. Prije primjene lijeka Pemetrexed Krka bolnički ljekarnik, medicinska sestra ili liječnik će pomiješati Pemetrexed Krka prašak s otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%).

Pemetrexed Krka ćete uvijek primiti infuzijom u jednu od vena. Infuzija će trajati otprilike 10 minuta.

Kad se Pemetrexed Krka primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom:

Liječnik ili bolnički ljekarnik će odrediti potrebnu dozu na temelju Vaše visine i težine. Cisplatin se također primjenjuje infuzijom u jednu od vena i daje se približno 30 minuta nakon završetka infuzije lijeka Pemetrexed Krka. Infuzija cisplatina traje otprilike 2 sata.

Obično biste infuziju trebali dobivati jednom svaka 3 tjedna.

Dodatni lijekovi:

Kortikosteroidi: liječnik će Vam propisati tablete kortikosteroida (ekvivalentne dozi deksametazona od 4 mg dvaput na dan) koje ćete morati uzeti dan prije, na sam dan i dan nakon primjene lijeka Pemetrexed Krka. Taj se lijek daje kako bi se smanjila učestalost i težina kožnih reakcija koje se mogu pojaviti tijekom liječenja raka.

Vitaminska nadoknada: liječnik će Vam propisati folatnu kiselinu (vitamin) koja se uzima kroz usta ili multivitaminski pripravak koji sadrži folatnu kiselinu (350 do 1000 mikrograma), koji morate uzimati jedanput na dan za vrijeme liječenja lijekom Pemetrexed Krka. Morate uzeti barem 5 doza tijekom 7 dana prije prve doze lijeka Pemetrexed Krka. Morate nastaviti uzimati folatnu kiselinu još najmanje 21 dan nakon posljednje doze lijeka Pemetrexed Krka. Također ćete dobiti injekciju vitamina B<sub>12</sub> (1000 mikrograma) u tjednu prije primjene lijeka Pemetrexed Krka i zatim otprilike svakih 9 tjedana (što odgovara 3 ciklusa liječenja lijekom Pemetrexed Krka). Vitamin B<sub>12</sub> i folatna kiselina daju se kako bi se smanjili mogući toksični učinci koji se javljaju tijekom liječenja raka.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Morate se odmah javiti svom liječniku ako primijetite bilo što od sljedećeg:

- vrućicu ili infekciju (često): ako Vam je tjelesna temperatura 38°C ili viša, ako se znojite ili imate neke druge znakove infekcije (jer broj bijelih krvnih stanica može biti niži od normalnog, što je vrlo česta pojava). Infekcija (sepsa) može biti vrlo teška i potencijalno smrtonosna.
- ako počnete osjećati bolove u prsima (često) ili ubrzano kucanje srca (manje često).
- ako imate bolove, crvenilo, oteklinu ili ranice u ustima (vrlo često).
- alergijska reakcija: ako dobijete osip na koži (vrlo često) / osjećaj pečenja ili bockanja (često) ili vrućicu (često). Kožne reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti teške i potencijalno smrtonosne. Obratite se liječniku ako dobijete težak osip, svrbež ili mjehuriće na koži (Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza).
- ako osjetite umor, nesvjesticu, nedostatak zraka ili ste blijedi (jer razina hemoglobina može biti niža od normalne, što je vrlo česta pojava).
- ako imate krvarenje iz desni, nosa ili usta ili bilo kakvo krvarenje koje ne prestaje, crvenkastu ili ružičastu boju mokraćne, neočekivane modrice (jer broj krvnih pločica može biti niži od normalnog, što je vrlo česta pojava).
- ako iskusite iznenadni nedostatak zraka, osjećate intenzivnu bol u prsima ili iskašljavate krv (manje često) (može ukazivati na krvni ugrušak u krvnim žilama u plućima).

Moguće nuspojave lijeka Pemetrexed Krka su:

#### Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- nizak broj bijelih krvnih stanica
- niska razina hemoglobina (anemija)
- nizak broj krvnih pločica
- proljev
- povraćanje
- bol, crvenilo, oteklina ili ranice u ustima
- mučnina
- gubitak teka
- umor
- kožni osip
- gubitak kose
- zatvor
- gubitak osjeta
- bubrezi: poremećeni rezultati krvnih pretraga

#### Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- alergijska reakcija: kožni osip/osjećaj pečenja ili bockanja
- infekcija, uključujući sepsu
- vrućica
- dehidracija
- zatajenje bubrega
- iritacija kože i svrbež
- bol u prsima
- slabost mišića
- konjunktivitis (upala oka)
- želučane tegobe
- bol u trbuhu
- promjena okusa
- jetra: poremećeni rezultati krvnih pretraga
- suzenje očiju
- pojačana pigmentacija kože

#### Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- akutno zatajenje bubrega
- ubrzano kucanje srca
- kod primjene pemetrekseda i zračenja prijavljena je upala sluznice jednjaka (ezofagusa)
- kolitis (upala sluznice debelog crijeva koja može biti praćena krvarenjem iz crijeva ili završnog dijela debelog crijeva)
- intersticijski pneumonitis (stvaranje ožiljaka na mjehurićima u plućima (alveolama))
- edem (višak tekućine u tjelesnom tkivu koji izaziva oticanje)
- neki su bolesnici doživjeli srčani udar, moždani udar ili „mali moždani udar“ pri primjeni pemetrekseda, obično u kombinaciji s nekim drugim protutumorskim lijekom
- pancitopenija – udruženi nizak broj bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i krvnih pločica
- radijacijski pneumonitis (stvaranje ožiljaka na mjehurićima u plućima povezano s terapijom zračenjem) može se pojaviti u bolesnika koji su zračeni prije, tijekom ili nakon liječenja pemetreksedom.
- prijavljeni su bol u udovima, snižena temperatura i promjene boje
- krvni ugrušci u krvnim žilama u plućima (plućna embolija)

#### Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- radijacijski „recall“ dermatitis (kožni osip poput teške opekline od sunca) koji se može pojaviti na koži prethodno izloženoj zračenju, više dana ili više godina nakon zračenja
- bulozna stanja (bolesti kože kod kojih se stvaraju mjehurići na koži) – uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu

- imunološki posredovana hemolitička anemija (razaranje crvenih krvnih stanica posredstvom protutijela)
- hepatitis (upala jetre)
- anafilaktički šok (teška alergijska reakcija)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- oticanje donjih udova praćeno boli i crvenilom
- povećano stvaranje mokraće
- žeđ i povećan unos vode
- hipernatremija – povećana razina natrija u krvi
- upala kože koja se uglavnom javlja na donjim udovima, a praćena je oticanjem, boli i crvenilom

Možete dobiti bilo koji od navedenih simptoma i/ili stanja. Morate što prije obavijestiti svog liječnika ako primijetite bilo koju od ovih nuspojava.

Ako ste zabrinuti zbog bilo koje nuspojave, obratite se liječniku.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljuvanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Pemetrexed Krka**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Dokazano je da su rekonstituirana otopina pemetrekseda i otopina pemetrekseda za infuziju fizikalno i kemijski stabilne tijekom 24 sata ako se čuvaju na temperaturi od 2°C do 8°C (i 25°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.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Pemetrexed Krka sadrži**

- Djelatna tvar je pemetreksed.  
Pemetrexed Krka 100 mg: Jedna bočica sadrži 100 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrij hemipentahidrata).  
Nakon pripreme, otopina sadrži 25 mg/ml pemetrekseda.  
Pemetrexed Krka 500 mg: Jedna bočica sadrži 500 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrij hemipentahidrata).  
Nakon pripreme, otopina sadrži 25 mg/ml pemetrekseda.
- Drugi sastojci su manitol, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH) (E524). Vidjeti dio 2. „Pemetrexed Krka sadrži natrij“.

### **Kako Pemetrexed Krka izgleda i sadržaj pakiranja**

Pemetrexed Krka je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat). To je bijeli do svijetložuti ili zeleno-žuti liofilizirani kolačić ili prašak.

Pemetrexed Krka je dostupan u prozirnim staklenim bočicama koji sadrže 100 mg ili 500 mg pemetrekseda. Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

**България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Malta**

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: + 30 210 6256177

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Portugal**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100



**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**United Kingdom**

Krka UK Ltd.  
Tel: +44 (0)207 400 3352

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

**Upute za uporabu, rukovanje i odlaganje.**

1. Koristite aseptičku tehniku kod rekonstitucije i daljnjeg razrjeđivanja pemetrekseda za primjenu u intravenskoj infuziji.
2. Izračunajte dozu i potreban broj bočica lijeka Pemetrexed Krka. Jedna bočica od 100 mg sadrži pemetreksed u suvišku kako bi se olakšala primjena deklarirane količine lijeka.
3. Pemetrexed Krka 100 mg:  
Bočice od 100 mg rekonstituirajte s 4,2 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bez konzervansa, čime se dobiva otopina koja sadrži 25 mg/ml pemetrekseda.  
  
Pemetrexed Krka 500 mg:  
Bočice od 500 mg rekonstituirajte s 20 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (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 rekonstituirane otopine je između 6,6 i 7,8. Otopina se mora dodatno razrijediti.
4. Odgovarajući volumen rekonstituirane otopine pemetrekseda mora se dodatno razrijediti otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (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. Pemetreksed je inkompatibilan s otapalima koji sadrže kalcij, uključivši Ringerovu otopinu s laktatom i Ringerovu otopinu za injekcije.
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 potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim 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. Pemetreksed nije vezikant. 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 kao za lijekove koji nisu vezikanti.