

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Pelimera 100mg, prašak za rastvor za koncentrat za rastvor za infuziju

Pelimera 500mg, prašak za rastvor za koncentrat za rastvor za infuziju

INN: pemetreksed

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg pemetrekseda (u obliku pemetreksed-dinatrijum hemipentahidrata).

Jedna bočica sadrži 500 mg pemetrekseda (u obliku pemetreksed-dinatrijum hemipentahidrata).

Nakon rekonstitucije (vidjeti odjeljak 6.6), svaka bočica sadrži 25 mg/mL pemetrekseda.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom:

Svaka bočica sa 100 mg pemetrekseda sadrži približno 11 mg natrijuma (<1 mmol).

Svaka bočica sa 500 mg pemetrekseda sadrži približno 54 mg natrijuma (2.35 mmol).

Spisak svih pomoćnih supstanci naveden je u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju.

Prašak je bijele do blijedo žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Maligni mezoteliom pleure

U kombinaciji sa cisplatinom lijek Pelimera je indikovano za liječenje pacijenata sa inoperabilnim malignim mezoteliomom pleure, koji ranije nisu primali hemoterapiju.

Nemikrocelularni karcinom pluća

Pelimera je u kombinaciji sa cisplatinom indikovano kao prva terapijska linija kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća ukoliko nije predominantno prisutna skvamozna ćelijska histologija (vidjeti odjeljak 5.1).

Lijek Pelimera je indikovano kao monoterapija za terapiju održavanja kod lokalno uznapredovalog ili metastatskog nemikrocelularnog karcinoma pluća, koji nije predominantno skvamozne ćelijske histologije kod pacijenata kod kojih bolest nije napredovala odmah nakon završene hemioterapije na bazi preparata platine (vidjeti odjeljak 5.1).

U obliku monoterapije, lijek Pelimera je indikovano kao druga terapijska linija za liječenje pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća ukoliko nije predominantno skvamozne ćelijske histologije (vidjeti odjeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Primjena lijeka Pelimera mora da se odvija samo pod nadzorom ljekara koji je obučen za primjenu antitumorske hemoterapije.

Pelimera u kombinaciji sa cisplatinom

Preporučena doza lijeka Pelimera je 500 mg/m² površine tijela, primjenjena u obliku intravenske infuzije u trajanju od najkraće 10 minuta prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Preporučena doza cisplatina je 75 mg/m² površine tijela, primjenjena infuzijom u trajanju od 2 sata, približno 30 minuta po završetku infuzije pemetrekseda, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Pacijentu se mora dati odgovarajuća antiemetička terapija i obezbijediti odgovarajuća hidratacija prije i/ili poslije primjene cisplatina (specifične preporuke i uputstvo za doziranje cisplatina vidjeti u Sažetku karakteristika lijeka za cisplatin).

Pelimera u monoterapiji

Za liječenje pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća nakon prethodno provedene hemoterapije, preporučena doza lijeka Pelimera je 500 mg/m² tjelesne površine, primjenjena u obliku intravenske infuzije u trajanju od najkraće 10 minuta, prvog dana svakog 21-dnevnog terapijskog ciklusa.

Režim premedikacije

Da bi se smanjila učestalost i težina kožnih reakcija, dan prije primjene lijeka, na sam dan primjene infuzije i dan poslije infuzije pacijentu treba dati kortikosteroid. Doza kortikosteroida treba da je ekvivalentna dozi od 4 mg deksametazona, primjenjena oralno dva puta na dan (vidjeti odjeljak 4.4).

Pacijenti liječeni sa pemetreksedom moraju, u cilju smanjenja toksičnosti, da primaju dopunsku terapiju vitaminima (vidjeti odjeljak 4.4). Pacijenti moraju svakodnevno da uzimaju folnu kiselinu ili multivitaminski preparat koji sadrži folnu kiselinu (350 do 1000 mikrograma). U periodu od sedam dana prije prve doze pemetrekseda, pacijent mora uzeti najmanje 5 doza folne kiseline, a uzimanje folne kiseline mora da se nastavi tokom cjelokupnog trajanja terapije, kao i 21 dan nakon posljednje primljene doze pemetrekseda. U periodu od nedjelju dana prije prve doze pemetrekseda, pacijenti moraju, također, da prime intramuskularnu injekciju vitamina B₁₂ (1000 mikrograma), a potom po jednu i.m. injekciju na svaka tri terapijska ciklusa. Sve kasnije injekcije vitamina B₁₂ mogu se davati istog dana kad i infuzija pemetrekseda.

Praćenje

Kod pacijenata koji primaju pemetreksed prije svake doze treba provjeriti kompletnu krvnu sliku, uključujući diferencijalnu leukocitarnu formulu i broj trombocita. Prije svake primjene hemoterapije moraju se obavezno prikupiti rezultati analize krvi, radi procjene funkcije bubrega i jetre. Prije početka svakog hemoterapijskog ciklusa pacijenti moraju da imaju sljedeće vrijednosti laboratorijskih parametara: apsolutni broj neutrofila (ANC) mora da bude ≥ 1.500 ćelija/mm³, a broj trombocita mora da bude ≥ 100.000 ćelija/mm³. Klirens kreatinina mora da bude ≥ 45 mL/min.

Vrijednost ukupnog bilirubina mora da bude $\leq 1,5$ puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti. Vrijednosti alkalne fosfataze (AP), aspartat aminotransferaze (AST ili SGOT) i alanin aminotransferaze (ALT ili SGPT) moraju da budu ≤ 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti. Vrijednosti alkalne fosfataze, AST i ALT od ≤ 5 puta iznad gornje granice normale smatraju se prihvatljivim ako je tumorom zahvaćena i jetra.

Prilagođavanje doze

Prilagođavanje doze na početku svakog narednog ciklusa treba da se vrši na osnovu najnižih hematoloških vrijednosti ili na osnovu maksimalne nehematološke toksičnosti u prethodnom ciklusu

hemoterapije. Terapija se može odložiti da bi se ostavilo dovoljno vremena za oporavak pacijenta. Po oporavku, pacijente treba ponovo uključiti u terapiju, prema smjernicama prikazanim u tabelama 1, 2 i 3, koje važe za primjenu lijeka Pelimera u monoterapiji ili u kombinaciji sa cisplatinom.

Tabela 1:

Tabela za modifikovanje doze pemetrekseda (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - hematološka toksičnost

Najmanji ANC < 500/mm ³ i najmanji broj trombocita ≥ 50.000/mm ³	75% prethodne doze (i pemetreksed i cisplatin)
Najmanji broj trombocita < 50.000/mm ³ nezavisno od najmanjeg ANC	75% prethodne doze (i pemetreksed i cisplatin)
Najmanji broj trombocita < 50.000/mm ³ sa krvarenjem ^a , nezavisno od najmanjeg ANC	50% prethodne doze (i pemetreksed i cisplatin)

a. Ovi kriterijumi odgovaraju definiciji krvarenja stepena ≥ 2. prema Opštim kriterijumima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*, CTC v2.0; NCI 1998)

Ako se kod pacijenata razvije nehematološka toksičnost koja je ≥ 3. stepena (s izuzetkom neurotoksičnosti), primjenu pemetrekseda treba obustaviti dok se vrijednosti ne vrate na nivo prije početka terapije ili niži. Nakon toga terapiju treba nastaviti prema smjernicama iz tabele 2.

Tabela 2:

Tabela za modifikovanje doze pemetrekseda (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - nehematološka toksičnost^{a,b}

	Doza pemetrekseda (mg/m ²)	Doza cisplatina (mg/m ²)
Sve toksičnosti 3. ili 4. stepena, izuzev mukozitisa	75% prethodne doze	75% prethodne doze
Svaka dijareja koja zahtjeva hospitalizaciju (nezavisno od stepena) ili dijareja 3. ili 4. stepena	75% prethodne doze	75% prethodne doze
Mukozitis 3. ili 4. stepena	50% prethodne doze	100% prethodne doze

a. Opšti kriterijumi toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (CTC v2.0; NCI 1998)

b. Izuzev neurotoksičnosti

U tabeli 3. date su preporuke za prilagođavanje doze pemetrekseda i cisplatina u slučaju neurotoksičnosti. Ukoliko se registruje neurotoksičnost 3. ili 4. stepena, terapija se mora prekinuti.

Tabela 3:

Tabela za modifikovanje doze pemetrekseda (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - neurotoksičnost

Stepen po CTC ^a	Doza pemetrekseda (mg/m ²)	Doza cisplatina (mg/m ²)
0-1	100% prethodne doze	100% prethodne doze
2	100% prethodne doze	50% prethodne doze

a. Opšti kriterijumi toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (CTC v2.0; NCI 1998)

Terapija pemetreksedom se mora prekinuti ukoliko se kod pacijenta ispolji bilo kakva hematološka ili nehematološka toksičnost 3. ili 4. stepena poslije 2 smanjenja doze, ili odmah kada se uoči neurotoksičnost 3. ili 4. stepena.

Posebne populacije

Starije osobe

Klinička ispitivanja nisu ukazala na to da je kod pacijenata starijih od 65 godina rizik za pojavu neželjenih događaja povećan u odnosu na pacijente mlađe od 65 godina. Nisu potrebne redukcije doza osim onih koje se preporučuju za sve pacijente.

Pedijatrijska populacija

Nije relevantna primjena lijeka Pelimera kod pedijatrijske populacije sa malignim mezoteliomom pleure i nemikrocelularnim karcinomom pluća.

Pacijenti sa oštećenjem bubrega

(Klirens izračunat standardnom *Cockcroft-Gault*-ovom formulom ili mjerenjem brzine glomerularne filtracije serumskog Tc99m-DPTA): Pemetreksed se prvenstveno eliminiše putem bubrega u nepromijenjenom obliku. U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa klirensom kreatinina ≥ 45 mL/min nije bilo potrebno posebno podešavanje doze, osim navedenog u preporukama koje se odnose na sve pacijente. O primjeni pemetrekseda kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 45 mL/min nema dovoljno podataka; stoga se primjena pemetrekseda kod ovih pacijenata ne preporučuje (vidjeti odjeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem jetre

Nije utvrđen odnos između vrijednosti AST (SGOT), ALT (SGPT) ili ukupnog bilirubina i farmakokinetike pemetrekseda. Međutim, nisu posebno ispitivani pacijenti sa oštećenjem jetre kod kojih je vrijednost bilirubina bila $> 1,5$ puta od gornje granice normalne vrijednosti i/ili vrijednost aminotransferaze $> 3,0$ puta od gornje granice normale (bez metastaza u jetri) ili $> 5,0$ puta iznad gornje granice normale (uz metastaze u jetri).

Način primjene:

Lijek PELIMERA namijenjen je za intravensku primjenu. PELIMERA se mora primjenjivati u obliku intravenske infuzije u trajanju od 10 minuta prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa.

Za mjere predostrožnosti koje treba preduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka Pelimera, te za upute rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka PELIMERA prije primjene, vidjeti odjeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na pemetreksed ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.

Dojenje (vidjeti odjeljak 4.6).

Istovremena primjena vakcine protiv žute groznice (vidjeti odjeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Pemetreksed može da suprimira funkciju koštane srži što se manifestuje neutropenijom, trombocitopenijom i anemijom (ili pancitopenijom) (vidjeti odjeljak 4.8). Mijelosupresija predstavlja toksičnost koja obično ograničava dozu. U toku terapije pemetreksedom, pacijente treba pažljivo pratiti na mijelosupresiju, a pemetreksed se ne smije davati pacijentima dok se apsolutni broj neutrofila (ANC) ne vrati na nivo ≥ 1.500 ćelija/mm³, a broj trombocita na ≥ 100.000 ćelija/mm³. Redukcije doze u narednim ciklusima zasnivaju se na najnižim vrijednostima ANC, trombocita i najvećoj nehematološkoj toksičnosti iz prethodnog ciklusa (vidjeti odjeljak 4.2).

Prijavljeno je manje toksičnosti i manji broj hematoloških i nehematoloških toksičnih pojava stepena 3/4, poput neutropenije, febrilne neutropenije i infekcije sa neutropenijom stepena 3/4, ako je sprovedena preterapijska primjena folne kiseline i vitamina B₁₂. Stoga svim pacijentima na terapiji pemetreksedom treba propisati folnu kiselinu i vitamin B₁₂ kao profilaktičku mjeru u cilju redukovanja toksičnosti terapije (vidjeti odjeljak 4.2).

Kod pacijenata koji prije terapije nisu primali kortikosteroid prijavljene su kožne reakcije. Prethodna terapija deksametazonom (ili ekvivalentnim lijekom) može da doprinese smanjenju učestalosti i težine kožnih reakcija (vidjeti odjeljak 4.2).

S obzirom na to da je nedovoljan broj pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 45 mL/min obuhvaćen kliničkim ispitivanjima, primjena pemetrekseda kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 45 mL/min se ne preporučuje (vidjeti odjeljak 4.2).

Pacijenti sa blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 45-79 mL/min) treba da izbjegavaju uzimanje nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL) kao što su ibuprofen i acetilsalicilna kiselina (>1,3 g dnevno) 2 dana prije, na sam dan i 2 dana nakon primjene pemetrekseda (vidjeti odjeljak 4.5).

Kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem bubrega kod kojih je potrebno sprovesti terapiju pemetreksedom, treba prekinuti primjenu NSAIL sa dugim poluvremenom eliminacije najmanje 5 dana prije, na sam dan i bar 2 dana poslije primjene pemetrekseda (vidjeti odjeljak 4.5).

Ozbiljne bubrežne promjene, uključujući akutno oštećenje bubrega, prijavljivane su kada je pemetreksed primjenjivan sam ili u kombinaciji sa drugim hemoterapeutcima. Mnogi pacijenti kod kojih se ovo javilo imali su postojeće faktore rizika za razvoj bubrežnih komplikacija uključujući dehidraciju, postojeću hipertenziju ili dijabetes. Pri primjeni pemetrekseda samog ili u kombinaciji s drugim hemoterapeutcima 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 utiče pojava tečnosti u trećem prostoru, npr. pleuralna efuzija ili ascites. Studija faze 2 sa pemetreksedom kod 31 pacijenta sa solidnim tumorom i stabilnim volumenom tečnosti u trećem prostoru nije pokazala razliku ravnotežne plazma koncentracije ili klirensa pemetrekseda u odnosu na pacijente kod kojih nije bilo nakupljanja tečnosti u trećem prostoru. Stoga, prije primjene pemetrekseda treba razmotriti drenažu nakupljene tečnosti iz trećeg prostora, ali to ne mora biti neophodno.

Uočena je teška dehidracija kao posljedica gastrointestinalne toksičnosti kod primjene pemetrekseda u kombinaciji sa cisplatinom. Stoga prije i/ili poslije primjene terapije, pacijentima treba obezbijediti odgovarajuću antiemetičku terapiju i odgovarajuću hidrataciju.

U kliničkim ispitivanjima pemetrekseda, i to obično kada je primjenjivan u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lijekom, povremeno su prijavljivani ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt

miokarda i cerebrovaskularne događaje. Većina pacijenata kod kojih su uočeni ovi događaji već je imala prisutne kardiovaskularne faktore rizika (vidjeti odjeljak 4.8).

Kod pacijenata sa karcinomom imunološki status je često oslabljen. Stoga se ne preporučuje istovremena primjena živih atenuisanih vakcina (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.5).

Pemetreksed može izazvati oštećenja genskog materijala. Seksualno zrelim muškarcima se savetuje da ne začinju dijete tokom terapije, kao ni u periodu do 3 mjeseci poslije terapije. Preporučuje se korištenje kontraceptivnih mjera ili apstinencija. Imajući u vidu mogućnost da terapija pemetreksedom može da dovede do ireverzibilne neplodnosti, muškarcima se preporučuje da prije početka terapije potraže stručni savjet o načinu deponovanja sperme.

Žene u generativnom dobu moraju u toku terapije pemetreksedom da koriste efikasne mjere kontracepcije i nastaviti 6 mjeseci nakon završetka terapije (vidjeti odjeljak 4.6).

Slučajevi radijacionog pneumonitisa su prijavljivani kod pacijenata koji su prije, tokom ili nakon terapije pemetreksedom bili na terapiji zračenjem. Posebnu pažnju treba obratiti na te pacijente i uz oprez primjenjivati druge lijekove koji povećavaju osjetljivost na zračenje.

Prijavljeni su slučajevi radijacijskog „recall“ dermatitisa (inflamatorna reakcija na koži) kod pacijenata koji su primali radijacionu terapiju prije više nedjelja ili godina.

Pelimera 100 mg sadrži približno 11 mg natrijuma (<1 mmol) po bočici.

Pelimera 500 mg sadrži približno 54 mg natrijuma (2.35 mmol) po bočici.

To treba uzeti u obzir kod pacijenata čiji način ishrane zahtjeva kontrolisan unos soli.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pemetreksed se uglavnom eliminiše putem bubrega u nepromijenjenom obliku i to tubularnom sekrecijom, a u manjoj mjeri glomerularnom filtracijom. Istovremena primjena sa nefrotoksičnim lijekovima (npr. aminoglikozidom, diureticima Henleove petlje, jedinjenjima platine, ciklosporinom) može da dovede do usporavanja klirensa pemetrekseda. Kod primjene ove kombinacije potreban je oprez. Ukoliko je potrebno, treba pažljivo pratiti klirens kreatinina.

Istovremena primjena lijekova koji se također eliminišu tubularnom sekrecijom (npr. probenecida, penicilina) može da uspori klirens pemetrekseda. Potreban je oprez kada se ovi lijekovi kombinuju sa pemetreksedom. Ako je potrebno, treba pažljivo pratiti klirens kreatinina.

Pemetreksed se eliminiše tubularnom sekrecijom putem humanog transportera organskih aniona 3 (hOAT3). Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni pemetrekseda sa inhibitorima protonske pumpe ili drugim hOAT3 inhibitorima.

Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≥ 80 mL/min), visoke doze NSAID (npr. ibuprofena > 1.600 mg/dnevno) i više doze acetilsalicilne kiseline ($\geq 1,3$ g dnevno) mogu da smanje eliminaciju pemetrekseda, povećavajući na taj način, učestalost pojave neželjenih događaja vezanih za primjenu pemetrekseda. Zato je neophodan oprez kad se više doze NSAID ili acetilsalicilne kiseline primjenjuju istovremeno sa pemetreksedom kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≥ 80 mL/min).

Kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 45-79 mL/min), istovremenu primjenu pemetrekseda sa NSAID (npr. ibuprofenom) ili višim dozama acetilsalicilne kiseline treba izbjegavati bar 2 dana prije, na sam dan i najmanje 2 dana poslije primjene pemetrekseda (vidjeti odjeljak 4.4).

U odsustvu podataka koji se odnose na potencijalne interakcije sa NSAIL sa dužim poluvremenom eliminacije, npr. piroksikamom ili rofekoksibom, njihovu istovremenu primjenu sa pemetreksedom kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem bubrega treba prekinuti bar 5 dana prije, na sam dan i najmanje 2 dana poslije primjene pemetrekseda (vidjeti odjeljak 4.4). Ukoliko je neophodna istovremena primjena lijekova iz grupe NSAIL, pacijente treba pažljivo pratiti kako bi se uočili eventualni znaci toksičnosti, pogotovo mijelosupresije i gastrointestinalne toksičnosti.

Pemetreksed se u ograničenoj mjeri metaboliše u jetri. Rezultati *in vitro* studija na mikrozomima humane jetre pokazali su da pemetreksed vjerovatno neće izazvati klinički značajnu inhibiciju metaboličkog klirensa lijekova koji se metabolišu posredstvom CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 i CYP1A2.

Interakcije koje su zajedničke za sve citotoksične lijekove

Zbog povećanog rizika od tromboze onkološkim pacijentima se često daje antikoagulantna terapija. S obzirom na veliku intraindividualnu varijabilnost koagulacionog statusa u toku bolesti i mogućnost interakcije između oralnih antikoagulanasa i antikancerske hemoterapije, neophodno je češće praćenje INR-a* ukoliko se donese odluka da se pacijent liječi oralnim antikoagulansima.

Kontraindikovana je istovremena primjena vakcine protiv žute groznice zbog rizika od fatalne generalizovane vakcinalne bolesti (vidjeti odjeljak 4.3).

Ne preporučuje se istovremena primjena živih atenuisanih vakcina (izuzev vakcine protiv žute groznice, čija je istovremena primjena kontraindikovana) zbog rizika od sistemske bolesti koja može biti smrtonosna. Rizik je povećan kod osoba koje su već imunokompromitovane zbog osnovne bolesti. Treba koristiti inaktivisanu vakcinu, ako postoji (poliomijelitis) (vidjeti odjeljak 4.4).

* *International Normalised Ratio (INR): odnos pacijentovog protrombinskog vremena (PT) u poređenju sa srednjom vrijednošću PT zdravih davalaca.*

4.6. Trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi /Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene u generativnom dobu moraju da koriste efikasnu kontracepciju tokom terapije pemetreksedom i nastaviti 6 mjeseci nakon završetka terapije. Pemetreksed može izazvati oštećenja genskog materijala. Seksualno zrelim muškarcima se savjetuje da ne začinju dijete tokom terapije, kao ni u periodu do 3 mjeseca poslije terapije. Preporučuje se primjena kontraceptivnih mjera ili apstinencija.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni pemetrekseda kod trudnica, ali se sumnja da pemetreksed, kao i ostali antimetaboliti, uzrokuje ozbiljne urođene defekte ako se primjenjuje tokom trudnoće. Istraživanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3). Pemetreksed se ne smije koristiti u trudnoći, osim ukoliko je potpuno jasno da je to neophodno, a i tada tek pošto se pažljivo razmotre potrebe majke i mogući rizik po fetus (vidjeti odjeljak 4.4).

Dojenje

Pošto nije poznato da li se pemetreksed izlučuje u majčino mlijeko, ne mogu se isključiti neželjeni efekti na dojenče. U toku terapije pemetreksedom dojenje se mora prekinuti (vidjeti odjeljak 4.3).

Fertilitet

Zbog mogućnosti da pemetreksed izazove ireverzibilnu neplodnost, muškarcima se preporučuje da prije početka terapije potraže savjet o načinu deponovanja sperme.

4.7. Uticaj na sposobnosti upravljanja motornim vozilom i rada na mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja o efektima pemetrekseda na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. Ipak, prijavljeno je da pemetreksed može da izazove umor. Zato pacijente treba upozoriti da, u slučaju pojave umora, ne upravljaju vozilom niti rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

Najčešće prijavljena neželjena dejstva pemetrekseda, bilo da se on primjenjivao kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim lijekovima, su supresija koštane srži koja se manifestuje kao anemija, neutropenija, leukopenija, trombocitopenija; zatim gastrointestinalna toksičnost koja se ispoljava kao anoreksija, mučnina, povraćanje, proliv, opstipacija, faringitis, mukozitis i stomatitis. Ostala neželjena dejstva uključuju renalnu toksičnost, povišene vrijednosti aminotransferaza, alopeciju, umor, dehidraciju, osip, infekciju/sepsu i neuropatiju. Među rijetko zabilježene događaje spadaju Stevens-Johnson-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza.

Tabelarni prikaz nuspojava

U Tabeli 4 navedeni su štetni događaji povezani s pemetreksedom primijenjenim u monoterapiji ili u kombinaciji s cisplatinom, neovisno o uzročnoj povezanosti, koji su prijavljeni u pivotalnim registracijskim ispitivanjima (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN i PARAMOUNT) i nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema. Za određivanje učestalosti korištene su sljedeće kategorije: vrlo često: $\geq 1/10$; često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$; manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$; rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$; vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$; te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tabela 4. Učestalosti štetnih događaja svih stepena težine (neovisno o uzročnoj povezanosti) prijavljenih u pivotalnim registracijskim ispitivanjima: JMEI (ALIMTA u odnosu na docetaksel), JMDB (ALIMTA i cisplatin u odnosu na GEMZAR i cisplatin), JMCH (ALIMTA plus cisplatin u odnosu na cisplatin), JMEN i PARAMOUNT (pemetreksed plus najbolja potporna skrb u odnosu na placebo plus najbolju potpornu skrb) i nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija ^a faringitis	sepsa ^b			upala dermisa i hipodermisa	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	neutropenija, leukopenija, snižene vrijednosti hemoglobina	febrilna neutropenija, smanjen broj trombocita	pancitopenija	autoimuna hemolitička anemija		
Poremećaji imunološkog sistema		preosjetljivost		anafilaktički šok		
Poremećaji metabolizma i prehrane		dehidracija				

Poremećaji nervnog sistema		poremećaj osjeta okusa, periferna motorička neuropatija, periferna senzorna neuropatija, omaglica	cerebrovaskularni incident, ishemijski moždani udar, intrakranijalno krvarenje			
Poremećaji oka		konjunktivitis, suho oko, pojačano suzenje, suhi keratokonjunktivitis, edem vjeđe, bolest očne površine				
Srčani poremećaji		zatajenje srca, aritmija	angina, infarkt miokarda, bolest koronarnih arterija, supraventrikularna aritmija			
Poremećaji krvi			periferna ishemija ^c			
Poremećaji Respiratornog sistema, prsišta i sredoprsja			plućna embolija, intersticijski pneumonitis ^{b,d}			
Poremećaji probavnog sistema	stomatitis, anoreksija, povraćanje, proljev, mučnina	dispepsija, konstipacija, bol u abdomenu	krvarenje iz rektuma, krvarenje u probavnom sistemu, perforacija crijeva, ezofagitis, kolitis ^e			
Poremećaji jetre i žuči		povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze		hepatitis		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip, ljuštenje kože	hiperpigmentacija, pruritus, multififormni eritem, alopecija, urtikarija		Eritem	StevensJohnsonov sindrom ^b , toksična epidermalna nekroliza ^b , pemfigoid,	

					bulozni dermatitis, stečena bulozna epidermoliza, eritematozni edem ^f , pseudocelulitis, dermatitis, ekcem, prurigo	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	smanjen klirens kreatinina, povišene vrijednosti kreatinina u krvi ^e	zatajenje bubrega, smanjena brzina glomerularne filtracije				nefrogen i dijabetes insipidus renalna tubularna nekroza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	vrućica, bol, edem, bol u prsnom košu, upala sluznice				
Pretrage		povišene vrijednosti gamaglutamiltransferraze				
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			radijacijski ezofagitis, radijacijski pneumonitis	fenomen upalne reakcije na ozračenom mjestu		

^a praćena neutropenijom ili bez nje

^b u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom

^c koja je u nekim slučajevima dovela do nekroze ekstremiteta

^d praćeni respiratornom insuficijencijom e opaženo samo kod primjene u kombinaciji s cisplatinom

^f pretežno donjih ekstremiteta

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Prijavljeni simptomi predoziranja obuhvataju neutropeniju, anemiju, trombocitopeniju, mukozitis, senzornu polineuropatiju i osip.

Očekivane komplikacije predoziranja uključuju supresiju koštane srži koja se manifestuje neutropenijom, trombocitopenijom i anemijom. Uz to je moguća i pojava infekcije, sa ili bez groznice, dijareje i/ili mukozitisa. U slučaju da se posumnja na predoziranje, pacijenta treba držati pod strogim nadzorom uz obavezno praćenje krvne slike i, prema potrebi, treba primijeniti suportivnu terapiju. U liječenju predoziranja pemetreksedom treba razmotriti primjenu kalcijum folinata/folinske kiseline.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: analozi folne kiseline

ATC kod: L01BA04

Pelimera (pemetreksed) je antikancerski lijek sa višestrukim antifolatnim djelovanjem, koji djeluje tako što prekida ključne metaboličke procese zavisne od folata, koji su od suštinskog značaja za ćelijsku replikaciju.

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da pemetreksed djeluje antifolatno na više načina, tako što inhibira timidilat sintetazu (TS), dihidrofolat reduktazu (DHFR) i glicinamid ribonukleotid formiltransferazu (GARFT), koji su folat-zavisni enzimi ključni za *de novo* biosintezu timidinskih i purinskih nukleotida. Pemetreksed se u ćelije transportuje transportnim sistemima: redukovano folatnog nosača i membranskog proteina koji vezuje folat. Kad uđe u ćeliju, pemetreksed se pomoću enzima folilpoliglutamat sintetaze brzo i efikasno konvertuje u poliglutamatne oblike. Poliglutamatni oblici ostaju u ćelijama i još snažnije inhibiraju TS i GARFT. Stvaranje poliglutamata je proces koji zavisi od vremena i koncentracije, koji se odvija u tumorskim ćelijama i u manjoj mjeri, u zdravim tkivima. Poliglutamatni metaboliti imaju produženo poluvrijeme eliminacije u ćeliji, što za posljedicu ima produženo dejstvo lijeka u malignim ćelijama.

Evropska Agencija za lijekove je obustavila obavezu podnošenja rezultata studija sa pemetreksedom u svim podgrupama pedijatrijske populacije u odobrenim indikacijama (vidjeti odjeljak 4.2).

Klinička efikasnost

Mezoteliom:

EMPHACIS, multicentrično, randomizovano, jednostruko slijepo ispitivanje faze 3 pemetrekseda i cisplatina u odnosu na monoterapiju cisplatinom kod pacijenata sa malignim mezoteliomom pleure koji prethodno nisu primali hemoterapiju, pokazalo je da su pacijenti liječeni kombinacijom pemetrekseda i cisplatina imali klinički značajnu prednost u srednjem vremenu preživljavanja od 2,8 mjeseci u odnosu na pacijente koji su dobijali samo cisplatin.

Pacijenti su u toku ispitivanja u cilju redukovanja toksičnih efekata, primali male doze folne kiseline i vitamina B₁₂. Primarna analiza ovog ispitivanja izvršena je na populaciji svih pacijenata raspoređenih metodom slučajnog izbora u terapijske grupe, koji su primali ispitivani lijek (randomizovani i liječeni pacijenti). Analizom podgrupe obuhvaćeni su pacijenti koji su tokom čitavog ispitivanja dobijali nadoknadu folne kiseline i vitamina B₁₂ (potpuna nadoknada). Rezultati tih analiza su predstavljeni u sljedećoj tabeli:

Efikasnost kombinacije pemetreksed + cisplatin u poređenju sa cisplatinom kod malignog pleuralnog mezotelioma

	Randomizovani i liječeni pacijenti		Pacijenti sa potpunom nadoknadom	
Parametar efikasnosti	Pemetreksed Cisplatin (N=226)	/ Cisplatin (N=222)	Pemetreksed Cisplatin (N=168)	/ Cisplatin (N=163)
Srednja vrijednost ukupnog preživljavanja (u mjesecima) (95% CI)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
p-vrijednost* log ranga	0,020		0,051	
Srednje vrijeme do progresije tumora (u mjesecima) (95% CI)	5,7 (4,9-6,5)	3,9 (2,8-4,4)	6,1 (5,3-7,0)	3,9 (2,8-4,5)
p-vrijednost* log ranga	0,001		0,008	
Vrijeme do neuspjeha terapije (u mjesecima) (95% CI)	4,5 (3,9-4,9)	2,7 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,6)	2,7 (2,2-3,1)
p-vrijednost* log ranga	0,001		0,001	
Stopa ukupnog odgovora** (95% CI)	41,3% (34,8-48,1)	16,7% (12,0-22,2)	45,5% (37,8-53,4)	19,6% (13,8-26,6)
Fišerova tačna p-vrijednost*	<0,001		<0,001	

Skraćenice: CI (*confidence interval*) - interval pouzdanosti

*p-vrijednost se odnosi na poređenje između dvije grupe pacijenata

**Grupa liječena kombinacijom pemetreksed/cisplatin, randomizovani i liječeni pacijenti (N=225) i pacijenti sa potpunom nadoknadom (N=167)

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

Podaci o pacijentima sa malignim mezoteliomom pleure koji su liječeni samo pemetreksedom su ograničeni. U dozi od 500 mg/m² pemetreksed je ispitivan u vidu monoterapije na 64 pacijenta sa malignim mezoteliomom pleure, koji nikad ranije nisu bili na hemoterapiji. Stopa ukupnog terapijskog odgovora bila je 14,1%.

Nemikrocelularni karcinom pluća (engl. non-small cell lung cancer, NSCLC), druga terapijska linija:

Multicentrično, randomizovano, otvoreno ispitivanje faze 3, koje je poredilo pemetreksed docetakselom kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC) nakon prethodne hemoterapije, pokazalo je da je srednje vrijeme preživljavanja kod pacijenata koji su primali pemetreksed (populacija predviđena za liječenje n=283) iznosilo 8,3 mjeseca, a kod pacijenata liječenih docetakselom (populacija predviđena za liječenje n=288) 7,9 mjeseci. Prethodna hemoterapija nije uključivala pemetreksed. Analiza uticaja histologije NSCLC na efekat liječenja na ukupno preživljavanje bila je u korist lijeka pemetreksed u odnosu na docetaksel, ukoliko se nije radilo o predominantno skvamoznoj histologiji (n=399: 9,3 u odnosu na 8,0 mjeseci, sa podešenim HR=0,78; 95% CI=0,61-1,00; p=0,047) i bila je u korist docetaksela kod karcinoma sa skvamoznom čelijskom histologijom (n=172: 6,2 u odnosu na 7,4 mjeseca, sa podešenim HR=1,56; 95% CI=1,08-2,26; p=0,018). Nije bilo klinički značajnih razlika u bezbjednosnom profilu pemetrekseda između podgrupa sa različitim histološkim tipovima bolesti.

Ograničeni klinički podaci iz odvojenog randomizovanog, kontrolisanog ispitivanja faze 3, sugerišu da su podaci o efikasnosti (ukupno preživljavanje, preživljavanje bez progresije bolesti) za pemetreksed slični među pacijentima koji su prethodno bili na terapiji docetakselom (n=41) i pacijenata koji prethodno nisu primali docetaksel (n=540).

Efikasnost pemetrekseda u odnosu na docetaksel u populaciji pacijenata sa NSCLC predviđenoj za liječenje

	Pemetreksed	Docetaksel
Vrijeme preživljavanja (u mjesecima)	(n=283)	(n=288)
• Srednja vrijednost (u mjesecima)	8,3	7,9
• 95% CI za srednju vrijednost	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
• HR (odnos rizika)	0,99	
• 95% CI za HR	(0,82-1,20)	
• p-vrijednost za neinferiornost (HR)	0,226	
Preživljavanje bez progresije bolesti (u mjesecima)	(n=283)	(n=288)
• Srednja vrijednost	2,9	2,9
• HR (95% CI)	0,97 (0,82 -1,16)	
Vrijeme do prestanka odgovora na terapiju (TTTF- u mjesecima)	(n=283)	(n=288)
• Srednja vrijednost	2,3	2,1
• HR (95% CI)	0,84 (0,71-0,997)	
Odgovor (n: broj pacijenata kod kojih se mogao procjeniti odgovor)	(n=264)	(n=274)
• Nivo odgovora (%)(95% CI)	9,1(5,9-13,2)	8,8(5,7-12,8)
• Stabilna bolest	45,8	46,4

Skraćenice: CI (confidence interval) - interval pouzdanosti; HR (hazard ratio) - odnos rizika; ITT (engl. intent to treat) - populacija svih uključenih pacijenata; n - ukupan broj pacijenata

Nemikrocelularni karcinom pluća, prva terapijska linija:

Multicentrična, randomizovana, otvorena studija faze 3 pemetrekseda u kombinaciji sa cisplatinom u odnosu na gemcitabin u kombinaciji sa cisplatinom kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim (stadijum IIIb ili IV) nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC), koji prethodno nisu primali hemoterapiju, pokazala je da pemetreksed u kombinaciji sa cisplatinom (u populaciji predviđenoj za terapiju (ITT- Intent-To-Treat, n=862) odgovara primarnom terapijskom cilju i pokazala je sličnu kliničku efikasnost kao gemcitabin u kombinaciji sa cisplatinom (ITT n=863) u ukupnom preživljavanju (sa podešenim odnosom rizika 0,94; 95% CI=0,84-1.05). Svi pacijeni uključeni u ovu studiju su imali ECOG performans status 0 ili 1.

Primarna analiza efikasnosti je bila bazirana na ITT populaciji. Osetljivost analize osnovnih ciljnih parametara efikasnosti je također procjenjena u populaciji koja je kvalifikovana prema protokolu (*Protocol Qualified* - PQ). Analize efikasnosti pomoću PQ populacije su konzistentne sa analizama ITT populacije i idu u prilog neinferiornosti kombinacije AC (pemetreksed+cisplatin) u odnosu na kombinaciju GC (gemcitabin+cisplatin).

Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) i stepen ukupnog terapijskog odgovora bili su slični među terapijskim grupama: srednje PFS je bilo 4,8 mjeseci za kombinaciju pemetreksed+cisplatin u odnosu na 5,1 mjesec za kombinaciju gemcitabin+cisplatin (pri podešenom odnosu rizika 1,04; 95% CI=0,94-1,15), a stepen ukupnog terapijskog odgovora bio je 30,6% (95% CI=27,3-33,9) za kombinaciju pemetreksed+cisplatin u odnosu na 28,2% (95% CI=25,0-31,4) za kombinaciju gemcitabin+cisplatin. Podaci za PFS djelimično su potvrđeni nezavisnim pregledom (400/1725 pacijenata je bilo nasumično izabrano za pregled).

Analiza uticaja histologije NSCLC na ukupno preživljavanje pokazala je klinički značajnu razliku u preživljavanju s obzirom na histološki tip tumora, vidjeti sljedeću tabelu:

Efikasnost kombinacije pemetreksed + cisplatin u odnosu na kombinaciju gemcitabin + cisplatin kao prva terapijska linija za nemikrocelularni karcinom pluća

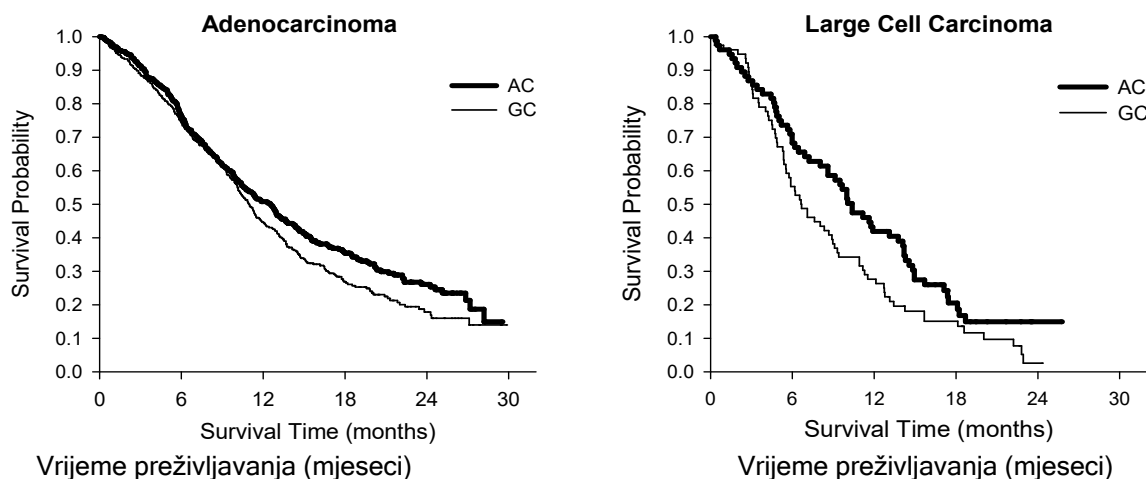
- ITT populacija i podgrupe prema histološkom tipu

ITT populacija i histološke podgrupe	Srednje ukupno preživljavanje u mjesecima (95% CI)				Podešeni odnos rizika (HR) (95% CI)	p-vrijednost za superiornost
	Pemetreksed + Cisplatin		Gemcitabin + Cisplatin			
ITT populacija (N = 1725)	10.3 (9.8 - 11.2)	N=862	10.3 (9.6 - 10.9)	N=863	0.94 ^a (0.84 - 1.05)	0.259
Adenokarcinom (N=847)	12.6 (10.7 - 13.6)	N=436	10.9 (10.2 - 11.9)	N=411	0.84 (0.71-0.99)	0.033
Velike ćelije (N=153)	10.4 (8.6 - 14.1)	N=76	6.7 (5.5 - 9.0)	N=77	0.67 (0.48-0.96)	0.027
Ostali (N=252)	8.6 (6.8 - 10.2)	N=106	9.2 (8.1 - 10.6)	N=146	1.08 (0.81-1.45)	0.586
Skvamozne ćelije (N=473)	9.4 (8.4 - 10.2)	N=244	10.8 (9.5 - 12.1)	N=229	1.23 (1.00-1.51)	0.050

Skraćenice: CI (confidence interval) - interval pouzdanosti; ITT (engl. intent to treat) - populacija svih uključenih pacijenata; n - ukupan broj pacijenata

^a *Statistički značajno za neinferiornost, sa cijelim intervalom pouzdanosti za HR daleko ispod 1.17645 granice neinferiornosti ($p < 0.001$).*

Kaplan Meier-ove krive ukupnog preživljavanja prema histološkom tipu tumora



Nisu uočene klinički značajne razlike u bezbjednosnom profilu kombinacije pemetreksed+cisplatin u okviru podgrupa prema histološkom tipu.

Pacijentima liječenim kombinacijom pemetreksed+cisplatin su rjeđe bile potrebne transfuzije (16,4% u odnosu na 28,9%, $p < 0,001$), transfuzije eritrocita (16,1% u odnosu na 27,3%, $p < 0,001$) i transfuzije trombocita (1,8% u odnosu na 4,5%, $p = 0,002$). Tim pacijentima također je rjeđe bila potrebna primjena eritropoetina/darbopoetina (10,4% u odnosu na 18,1%, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% u odnosu na 6,1%, $p = 0,004$) i preparata gvožđa (4,3% u odnosu na 7,0%, $p = 0,021$).

Nemikrocelularni karcinom pluća, terapija održavanja:

Studija JMEN

Multicentrično, randomizovano, duplo slijepo, placebo kontrolisano ispitivanje faze 3 (JMEN) poredilo je efikasnost i bezbjednost terapije održavanja pemetreksedom uz najbolju suportivnu njegu (BSC- engl. *best supportive care*) (n = 441) u odnosu na placebo uz BSC (n= 222) kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim (stadijum IIIB) ili metastatskim (stadijum IV) nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC) koji nije napredovao nakon 4 ciklusa prve terapijske linije koja sadrži cisplatin ili karboplatin u kombinaciji sa gemcitabinom, paklitakselom ili docetakselom. Prva terapijska linija sa kombinacijom koja sadrži pemetreksed nije bila uključena. Svi pacijenti uključeni u ovo ispitivanje imali su ECOG performans status 0 ili 1. Pacijenti su primali terapiju održavanja sve do progresije bolesti. Efikasnost i bezbjednost su bili mjereni od vremena randomizacije nakon završetka indukciono terapije prve linije (uvodno liječenje). Pacijenti su prosječno primili 5 ciklusa terapije održavanja lijekom pemetreksed i 3,5 ciklusa placeba. Ukupno 213 pacijenata (48,3%) je završilo ≥ 6 ciklusa, dok su 103 pacijenta (23,4%) završila ≥ 10 ciklusa terapije lijekom pemetreksed.

Studija je ispunila primarni cilj i pokazala statistički značajno poboljšanje preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) u grupi koja je primala pemetreksed u odnosu na placebo (n = 581, nezavisno procjenjena populacija; prosječno 4.0 mjeseca odnosno 2.0 mjeseca) (odnos rizika = 0.60, 95% CI: 0.49-0.73, $p < 0.00001$). Nezavisan pregled pacijenata je potvrdio nalaze ispitivača koji su se odnosili na procjenu PFS. Prosječno ukupno preživljavanje (OS) za ukupnu populaciju (n=663) je bilo 13,4 u grupi koja je primala pemetreksed i 10,6 mjeseci u grupi na placebo, sa odnosom rizika = 0.79 (95% CI: 0.65-0.95; $p=0.01192$).

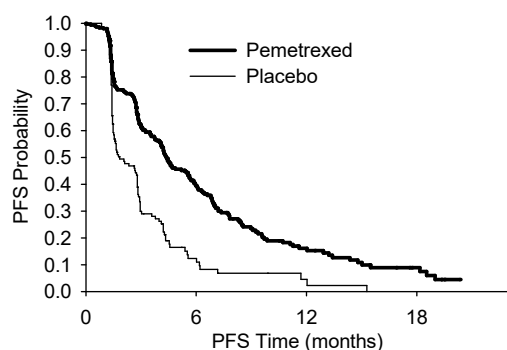
U skladu sa drugim studijama u kojima je ispitivan pemetreksed, i u JMEN studiji je uočena razlika u efikasnosti u zavisnosti od histologije NSCLC. Kod pacijenata sa NSCLC kod kojih nije bila prisutna predominantno skvamozna ćelijska histologija (n=430, nezavisno procjenjena populacija) prosječno PFS je bilo 4,4 mjeseca u grupi koja je primala pemetreksed i 1,8 mjeseci u grupi na placebo, sa odnosom rizika = 0.47, 95% CI: 0.37-0.60, $p=0.00001$. Prosječno ukupno preživljavanje (OS) kod pacijenata sa NSCLC kod kojih nije bila prisutna predominantno skvamozna ćelijska histologija (n=481) je bilo 15,5 mjeseci u grupi koja je primala pemetreksed i 10,3 mjeseci u grupi na placebo (sa odnosom rizika = 0.70, 95% CI: 0.56-0.88, $p=0.002$). Uključujući fazu indukcije, prosječan OS kod pacijenata sa NSCLC kod kojih nije bila prisutna predominantno skvamozna ćelijska histologija je bio 18,6 mjeseci u grupi koja je primala pemetreksed i 13,6 mjeseci u grupi na placebo (sa odnosom rizika = 0.71, 95% CI: 0.56-0.88, $p=0.002$).

Rezultati PFS i OS kod pacijenata sa skvamoznom ćelijskom histologijom pokazuju da pemetreksed nema prednosti u odnosu na placebo.

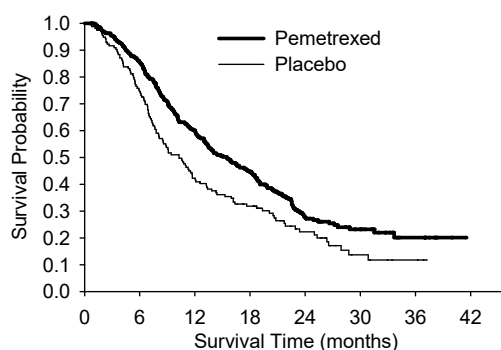
Nije bilo klinički značajnih razlika u bezbjednosnom profilu pemetrekseda u okviru podgrupa prema histološkom tipu.

JMEN: Kaplan Meier-ova kriva preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) i ukupnog preživljavanja kod primjene pemetrekseda u odnosu na placebo kod pacijenata sa NSCLC kod kojih nije prisutna predominantno skvamozna ćelijska histologija:

Preživljavanje bez progresije bolesti



Ukupno preživljavanje



Vrijeme PFS-a (mjeseci)

Vrijeme preživljavanja (mjeseci)

Studija PARAMOUNT

Multicentrična, randomizovana, dvostruko slijepa, placebo-kontrolisana studija faze III (PARAMOUNT), poredila je efikasnost i bezbjednost terapije održavanja pemetreksedom u kombinaciji sa BSC (n=359) u odnosu na placebo u kombinaciji sa BSC (n=180) kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim (stadijum IIIB) ili metastatskim (stadijum IV) NSCLC koji nije predominantno skvamozne čelijske histologije, kod kojih bolest nije napredovala nakon 4 ciklusa dvojne terapije pemetreksedom kao prva terapijska linija u kombinaciji sa cisplatinom. Od 939 pacijenata kod kojih je započeta terapija pemetreksed plus cisplatin, 539 pacijenata je randomizovano na terapiju održavanja sa pemetreksedom i placebo. 44,9% randomizovanih pacijenata je imalo kompletan/parcijalan odgovor, a kod 51,9% odgovor je bio stabilizacija bolesti primjenom kombinacije pemetreksed plus cisplatin. Pacijenti randomizovani na terapiju održavanja su morali da imaju ECOG status 0 ili 1. Srednje vrijeme od početka terapije pemetreksed plus cisplatin do početka terapije održavanja je bilo 2,96 mjeseci, kako u grupi sa pemetreksedom, tako i u grupi koja je primala placebo. Randomizovani pacijenti su primali terapiju održavanja do progresije bolesti. Efikasnost i bezbjednost su mjereni od momenta randomizacije nakon završetka inicijalne terapije prve linije (uvodnog liječenja). Pacijenti su prosječno primili 4 ciklusa terapije održavanja sa pemetreksedom kao i 4 ciklusa sa placebo. Ukupno 169 pacijenata (41,7%) je završilo ≥ 6 ciklusa terapije održavanja pemetreksedom, što znači da su primili najmanje 10 ciklusa lijekom pemetreksed.

Studija je ostvarila primarni cilj i pokazala statistički značajno poboljšanje PFS u grupi koja je primala pemetreksed u odnosu na placebo (n=472, nezavisno pregledana populacija; srednja vrijednost 3,9 mjeseci u odnosu na 2,6 mjeseci, datim redoslijedom) (odnos rizika=0,64, 95% CI=0,51-0,81, p=0,0002). Nezavisan pregled rezultata skenera kod pacijenata je potvrdio zaključke istraživača o procjeni PFS. Kod randomizovanih pacijenata, mjereno od početka inicijalne terapije prve linije kombinacijom pemetreksed plus cisplatin, srednje vrijeme PFS je prema procjeni istraživača bilo 6,9 mjeseci u grupi koja je primala pemetreksed, a 5,6 mjeseci u grupi koja je primala placebo (odnos rizika=0,59, 95% CI=0,47-0,74).

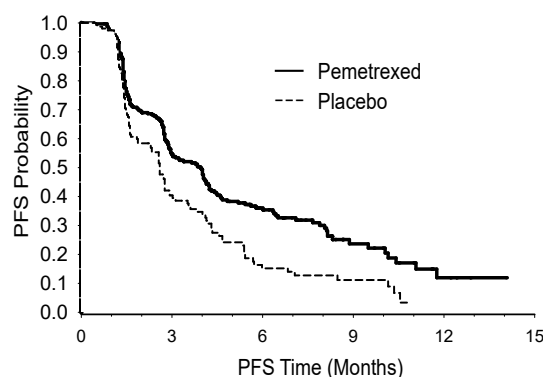
Nakon uvodne terapije lijekom pemetreksed i cisplatinom (4 ciklusa), terapija pemetreksedom je bila statistički superiorna u odnosu na placebo u pogledu ukupnog perioda preživljavanja (OS) (prosječno 13,9 mjeseci u odnosu na 11,0 mjeseci, hazard ratio=0,78, 95% CI=0,64-0,96, p=0,0195). U vrijeme kada

je urađena finalna analiza preživljavanja, 28,7% pacijenata koji su primali pemetreksed je bilo živo ili bez naknadnog praćenja u odnosu na 21,7% pacijenata u placebo grupi.

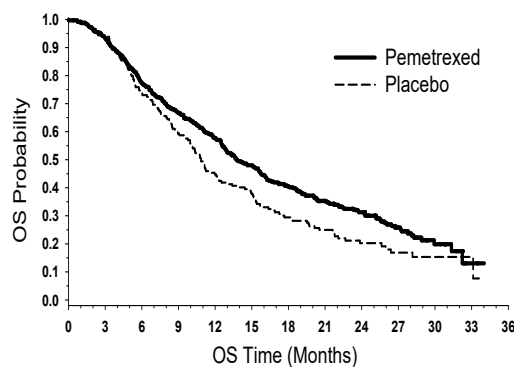
Relativni efekat terapije pemetreksedom je bio konzistentan interno među podgrupama (uključujući stadijum bolesti, odgovor na indukciju, ECOG PS, pušački status, pol, histologiju i starost) i sličan onom koji je primjećen u analizama ukupnog preživljavanja i preživljavanja bez progresije bolesti. Jednogodišnji i dvogodišnji stepen preživljavanja kod pacijenata na terapiji pemetreksedom je bio 58% i 32%, datim redoslijedom, u poređenju sa 45% i 21% kod pacijenata na placebo. Od početka indukcione terapije pemetreksed plus cisplatin, prosječna vrijednost OS kod pacijenata je bila 16,9 mjeseci u grupi koja je primala pemetreksed i 14,0 mjeseci u grupi koja je primala placebo (odnos rizika=0,78, 95%CI=0,64-0,96). Procenat pacijenata koji je dobio terapiju nakon završetka studije je bio 64,3% u grupi koja je primala pemetreksed, a 71,7% u grupi koja je primala placebo.

PARAMOUNT: Kaplan Meier-ova kriva preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) i ukupnog preživljavanja (OS) za nastavak terapije održavanja lijekom pemetreksed u odnosu na placebo kod pacijenata sa NSCLC kod kojih nije prisutna predominantno skvamozna ćelijska histologija (mjerena od randomizacije):

Preživljavanje bez progresije bolesti



Ukupno preživljavanje



Vrijeme PFS-a (u mjesecima)

Vrijeme OS-a (u mjesecima)

Bezbednosni profili pemetrekseda u terapiji održavanja u studijama JMEN i PARAMOUNT su bili slični.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetička svojstva pemetrekseda kao monoterapije su procenjivana kod 426 onkoloških pacijenata sa različitim solidnim tumorima; ispitivane su doze u rasponu od 0,2 do 838 mg/m², primenjene u obliku infuzije u trajanju od najkraće 10 minuta. Volumen distribucije pemetrekseda u stanju dinamičke ravnoteže je 9 L/m². Ispitivanja *in vitro* su ukazala na to da se približno 81% pemetrekseda vezuje za proteine plazme. Na vezivanje ne utiču značajno različiti stepeni oštećenja funkcije bubrega. Pemetreksed se u jetri ograničeno metaboliše. Pemetreksed se eliminiše uglavnom urinom. Tokom prva 24 sata poslije primjene 70% do 90% primljene doze se izluči urinom u nepromenjenom obliku. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da se pemetreksed aktivno izlučuje preko OAT3 (organskog anjonskog transportera). Ukupni sistemski klirens pemetrekseda je 91,8 mL/min, a poluvrijeme eliminacije iz plazme je 3,5 sata kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 90 mL/min). Varijabilnost klirensa između pojedinih pacijenata je umjerena i iznosi 19,3%. Ukupna sistemska izloženost pemetreksedu (PIK) i

maksimalna koncentracija u plazmi se povećavaju proporcionalno povećanju doze. Farmakokinetika pemetrekseda se ne mjenja tokom višestrukih ciklusa terapije.

Istovremena primjena cisplatina ne utiče na farmakokinetička svojstva pemetrekseda. Na farmakokinetiku pemetrekseda ne utiču ni peroralna primjena folne kiseline, ni intramuskularna nadoknada vitamina B12.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Posljedice primjene pemetrekseda kod skotnih ženki miševa bile su smanjeno preživljavanje fetusa, smanjenje težine fetusa, nepotpuno okoštavanje nekih skeletnih struktura i pojava rascepa nepca.

Primjena pemetrekseda kod mužjaka miševa imala je za posljedicu reproduktivnu toksičnost, koju je karakterisala smanjena plodnost i atrofija testisa. U studiji sprovedenoj na psim rase *beagle*, nakon primjene intravenske bolus injekcije tokom 9 mjeseci, primećene su promjene na testisima (degeneracija/nekroza epitela sjemenika). Ovi podaci navode na zaključak da pemetreksed može da oštetiti mušku plodnost. Uticaj na plodnost ženki nije obuhvaćen ispitivanjem.

Pemetreksed nije ispoljio mutagene sposobnosti kako u *in vitro* testu aberacije hromozoma kod jajnih ćelija kineskog hrčka, tako ni u Amesovom testu. *In vivo* test na mikronukleusu miševa je pokazao klastogeno dejstvo pemetrekseda.

Ispitivanja u cilju procjene kancerogenog potencijala pemetrekseda nisu vršena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Manitol;
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH);
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH).

6.2. Inkompatibilnost

Pemetreksed je fizički inkompatibilan sa rastvorima koji sadrže kalcijum, uključujući laktatni Ringerov rastvor za injekcije i Ringerov rastvor za injekcije. S obzirom na to da ispitivanja kompatibilnosti (sa drugim lijekovima i sredstvima za razblaživanje) nema, ovaj lijek se ne smije mješati sa drugim lijekovima kao što je opisano u odjeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Neotvorena bočica

100 mg: 3 godine

500 mg: 3 godine

Stabilnost rekonstituisanog rastvora i rastvora u kesama za infuziju

Pripremljen prema uputstvu, rekonstituisani rastvor i rastvor za infuziju pemetrekseda ne sadrže antimikrobne konzervanse. Pripremljeni za upotrebu, rekonstituisani i infuzioni rastvori pemetrekseda su dokazano hemijski i fizički stabilni tokom 24 sata u frižideru (2°C do 8°C). Sa mikrobiološkog stanovišta, proizvod bi trebalo upotrebiti odmah po pripremi. Ukoliko se pripremljeni rastvori ne iskoriste odmah, odgovornost za vrijeme i uslove čuvanja do upotrebe snosi korisnik, a normalno ne bi trebalo da pređu 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju lijeka

Neotvorena bočica

Lijek ne zahtjeva posebne uslove čuvanja. Neotvorenu bočicu čuvati na temperaturi do 25°C.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja vidjeti odjeljak 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja ambalaže

Unutrašnje pakovanje:

Staklena bočica hidrolitičke otpornosti (tip I) 10 mL, sadrži 100 mg pemetrekseda, sa gumenim čepom (bromobutil- ili hlوروبutil elastomer), aluminijumskom kapom i flip-top zatvaračem boje slonove kosti.

Staklena bočica hidrolitičke otpornosti (tip I) 25 mL, sadrži 500 mg pemetrekseda, sa gumenim čepom (bromobutil- ili hlوروبutil elastomer), aluminijumskom kapom i flip-top zatvaračem plave boje.

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lijek.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

1. Tokom rekonstituisanja i daljeg razblaživanja pemetrekseda za primjenu intravenskom infuzijom koristite aseptični metod.
2. Izračunajte dozu i broj potrebnih bočica lijeka Pelimera. Svaka bočica sadrži malo više pemetrekseda da bi se lakše dobila deklarirana količina.
3. Rekonstituišite bočicu od 100 mg sa 4,2 mL rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) bez konzervansa, čime se dobija rastvor koji sadrži 25 mg/mL pemetrekseda. Kružnim pokretom blago promućkajte svaku bočicu dok se prašak ne rastvori potpuno. Dobijeni rastvor je bistar, a boja mu je od bezbojnog do žutog ili žutozelenog, s tim da obojenost ne narušava kvalitet proizvoda. Vrijednost pH rekonstituisanog rastvora je 6,6 - 7,8. **Dalje razblaživanje je neophodno.**
Rekonstituišite bočicu od 500 mg sa 20 mL rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) bez konzervansa, čime se dobija rastvor koji sadrži 25 mg/mL pemetrekseda. Kružnim pokretom blago promućkajte svaku bočicu dok se prašak ne rastvori potpuno. Dobijeni rastvor je bistar, a boja mu je od bezbojnog do žutog ili žutozelenog, s tim da obojenost ne narušava kvalitet proizvoda. Vrijednost pH rekonstituisanog rastvora je 6,6 - 7,8. **Dalje razblaživanje je neophodno.**
4. Odgovarajuća količina rekonstituisanog rastvora pemetrekseda se mora dalje razblažiti do 100 mL dodavanjem rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) bez konzervansa i primjeniti u obliku intravenske infuzije u trajanju od najkraće 10 minuta.
5. Infuzioni rastvori pemetrekseda pripremljeni na opisani način, kompatibilni su sa polivinil hlорidom i poliolefinom infuzionih setova i kesama za infuziju.
6. Lijekovi za parenteralnu primjenu se moraju vizuelno prekontrolisati prije primjene na prisustvo čestica i promjenu boje. Ukoliko se uoče čestice, rastvor se ne smije primjeniti.
7. Rastvori pemetrekseda namenjeni su isključivo za jednokratnu primjenu. Neiskorišćeni lijek ili otpadni material moraju se eliminisati u skladu sa lokalnim propisima.

Mjere opreza pri pripremanju i primjeni: Kao i prilikom rukovanja drugim, potencijalno toksičnim antikancerskim lijekovima, pri pripremi i rukovanju infuzionim rastvorima pemetrekseda neophodna je posebna pažnja. Preporučuje se upotreba rukavica. Ukoliko rastvor pemetrekseda dođe u kontakt sa kožom, kožu treba odmah i detaljno oprati sapunom i vodom. Ako rastvor pemetrekseda dođe u kontakt sa sluzokožom, sluzokožu pažljivo isprati vodom. Pemetreksed ne izaziva plikove. U slučaju ekstrasvazacije pemetrekseda ne postoji specifični antidot. Među podacima o primjeni ima nekoliko slučajeva prijavljene ekstrasvazacije pemetrekseda, koje ispitivači nisu ocijenili kao ozbiljne. U slučaju ekstrasvazacije primenjuje se lokalna standardna praksa koja se odnosi na ostale preparate koji ne izazivaju plikove.

6.7 Režim izdavanja lijeka

ZU - Lijek se izdaje na recept i primjenjuje se samo u zdravstvenoj ustanovi prilikom pružanja zdravstvenih usluga od strane zdravstvenog radnika.

8. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Synthon B.V.
Microweg 22, 6545CM Nijmegen, Holandija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Synthon Hispania S.L.,
c/Castello 1, Sant Boi de Llobregat 08830 Barcelona, Španija

Synthon s.r.o. Blansko,
Brnenska 32/597, 678 01 Blansko, Češka Republika

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva Pharma d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Pelimera 100 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju: 04-07.3-2-6634/22 od 08.12.2023. godine

Pelimera 500 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju: 04-07.3-2-6635/22 od 08.12.2023. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

19.08.2026.