

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Pemetreksed PharmaS, 500 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

INN: pemetreksed

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

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

Nakon rekonstitucije (videti odeljak 6.6), rastvor sadrži 25 mg/mL pemetrekseda.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju.

Prašak bele do svetložute boje.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Maligni mezoteliom pleure

Lek Pemetreksed PharmaS je u kombinaciji sa cisplatinom indikovano za lečenje pacijenata sa inoperabilnim malignim mezoteliomom pleure, koji ranije nisu primali hemioterapiju.

Nemikrocelularni karcinom pluća

Lek Pemetreksed PharmaS 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 (videti odeljak 5.1).

Lek Pemetreksed PharmaS 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 (videti odeljak 5.1).

Lek Pemetreksed PharmaS je indikovano u obliku monoterapije kao druga terapijska linija za lečenje pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća ukoliko nije predominantno skvamozne ćelijske histologije (videti odeljak 5.1).

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Doziranje

Primena leka Pemetreksed PharmaS mora da se odvija samo pod nadzorom lekara koji je obučeno za primenu antitumorske hemioterapije.

### Lek Pemetreksed PharmaS u kombinaciji sa cisplatinom

Preporučena doza leka Pemetreksed PharmaS je 500 mg/m<sup>2</sup> površine tela, primenjena u obliku intravenske infuzije u trajanju od najkraće 10 minuta prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Preporučena doza cisplatina je 75 mg/m<sup>2</sup> površine tela, primenjena 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 obezbediti odgovarajuća hidratacija pre i/ili posle primene cisplatina (specifične preporuke i uputstvo za doziranje cisplatina videti u Sažetku karakteristika leka za cisplatin).

### Lek Pemetreksed PharmaS kao pojedinačna terapija

Za lečenje pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća nakon prethodno sprovedene hemioterapije, preporučena doza leka Pemetreksed PharmaS je 500 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, primenjena 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 pre primene leka, na sam dan primene infuzije i dan posle infuzije pacijentu treba dati kortikosteroid. Doza kortikosteroida treba da je ekvivalentna dozi od 4 mg deksametazona, primenjena oralno dva puta na dan (videti odeljak 4.4).

Pacijenti lečeni sa pemetreksedom moraju, u cilju smanjenja toksičnosti, da primaju dopunsku terapiju vitaminima (videti odeljak 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 pre prve doze pemetrekseda, pacijent mora uzeti najmanje 5 doza folne kiseline, a uzimanje folne kiseline mora da se nastavi tokom celokupnog trajanja terapije, kao i 21 dan nakon poslednje primljene doze pemetrekseda. U periodu od nedelju dana pre prve doze pemetrekseda, pacijenti moraju, takođe, da prime intramuskularnu injekciju vitamina B<sub>12</sub> (1000 mikrograma), a potom po jednu i.m. injekciju na svaka tri terapijska ciklusa. Sve kasnije injekcije vitamina B<sub>12</sub> mogu se davati istog dana kad i infuzija pemetrekseda.

### Praćenje

Kod pacijenata koji primaju pemetreksed pre svake doze treba proveriti kompletnu krvnu sliku, uključujući diferencijalnu leukocitarnu formulu i broj trombocita. Pre svake primene hemioterapije moraju se obavezno prikupiti rezultati analize krvi, radi procene funkcije bubrega i jetre. Pre početka svakog hemioterapijskog ciklusa pacijenti moraju da imaju sledeće vrednosti laboratorijskih parametara: apsolutni broj neutrofila (ANC) mora da bude  $\geq 1500$  ćelija/mm<sup>3</sup>, a broj trombocita mora da bude  $\geq 100000$  ćelija/mm<sup>3</sup>. Klirens kreatinina mora da bude  $\geq 45$  mL/min.

Vrednost ukupnog bilirubina mora da bude  $\leq 1,5$  puta iznad gornje granice normalnih vrednosti. Vrednosti alkalne fosfataze (AP), aspartat aminotransferaze (AST ili SGOT) i alanin aminotransferaze (ALT ili SGPT) moraju da budu  $\leq 3$  puta iznad gornje granice normalnih vrednosti. Vrednosti alkalne fosfataze, AST i ALT od  $\leq 5$  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 vrednosti ili na osnovu maksimalne nehematološke toksičnosti u prethodnom ciklusu hemioterapije. Terapija se može odložiti da bi se ostavilo dovoljno vremena za oporavak pacijenta. Po oporavku, pacijente treba ponovo uključiti u terapiju, prema smernicama prikazanim u tabelama 1, 2 i 3, koje važe za primenu leka Pemetreksed PharmaS u monoterapiji ili u kombinaciji sa cisplatinom.

<b>Tabela 1:</b> <b>Tabela za modifikovanje doze leka Pemetreksed PharmaS (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - hematološka toksičnost</b>	
Najmanji ANC $< 500/\text{mm}^3$ i najmanji broj trombocita $\geq 50000/\text{mm}^3$	75% prethodne doze (i lek Pemetreksed PharmaS i cisplatin)
Najmanji broj trombocita $< 50000/\text{mm}^3$ nezavisno od najmanjeg ANC	75% prethodne doze (i lek Pemetreksed PharmaS i cisplatin)

Najmanji broj trombocita < 50000/mm <sup>3</sup> sa krvarenjem <sup>a</sup> , nezavisno od najmanjeg ANC	50% prethodne doze (i lek Pemetreksed PharmaS i cisplatin)
--	--

- a. Ovi kriterijumi odgovaraju definiciji krvarenja stepena  $\geq 2$ . 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  $\geq 3$ . stepena (s izuzetkom neurotoksičnosti), primenu leka Pemetreksed PharmaS treba obustaviti dok se vrednosti ne vrate na nivo pre početka terapije ili niži. Nakon toga terapiju treba nastaviti prema smernicama iz tabele 2.

<b>Tabeta 2:</b> <b>Tabela za modifikovanje doze leka Pemetreksed PharmaS (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - nehematološka toksičnost<sup>a,b</sup></b>		
	<b>Doza leka Pemetreksed PharmaS (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Doza cisplatina (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Sve toksičnosti 3. ili 4. stepena, izuzev mukozitisa	75% prethodne doze	75% prethodne doze
Svaka dijareja koja zahteva 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 leka Pemetreksed PharmaS i cisplatina u slučaju neurotoksičnosti. Ukoliko se registruje neurotoksičnost 3. ili 4. stepena, terapija se mora prekinuti.

<b>Tabela 3:</b> <b>Tabela za modifikovanje doze leka Pemetreksed PharmaS (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina – neurotoksičnost</b>		
<b>Stepen po CTC<sup>a</sup></b>	<b>Doza leka Pemetreksed PharmaS</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

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

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

#### *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 primena leka Pemetreksed PharmaS kod pedijatrijske populacije sa malignim mezoteliomom pleure i nemikrocelularnim karcinomom pluća.

#### *Pacijenti sa oštećenjem bubrega*

(Klirens izračunat standardnom *Cockcroft-Gault*-ovom formulom ili merenjem brzine glomerularne filtracije serumskog klirensa Tc99m-DPTA): Pemetreksed se prvenstveno eliminiše putem bubrega u nepromenjenom obliku. U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa klirensom kreatinina  $\geq 45$  mL/min nije bilo potrebno posebno podešavanje doze, osim navedenog u preporukama koje se odnose na sve pacijente. O primeni pemetrekseda kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 45 mL/min nema dovoljno podataka; zbog toga se primena pemetrekseda kod ovih pacijenata ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

Nije utvrđen odnos između vrednosti AST (SGOT), ALT (SGPT) ili ukupnog bilirubina i farmakokinetike pemetrekseda. Međutim, nisu posebno ispitivani pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre kod kojih je vrednost bilirubina bila  $> 1,5$  puta od gornje granice normalne vrednosti i/ili vrednost 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 primene:

Za mere predostrožnosti koje treba preduzeti pre rukovanja ili primene leka Pemetreksed PharmaS, videti odeljak 6.6.

Lek Pemetreksed PharmaS se mora primenjivati putem intravenske infuzije tokom najkraće 10 minuta prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Za instrukcije o rekonstituciji i razblaživanju leka Pemetreksed PharmaS pre primene, videti odeljak 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Dojenje (videti odeljak 4.6).

Istovremena primena vakcine protiv žute groznice (videti odeljak 4.5).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Pemetreksed može da suprimira funkciju koštane srži što se manifestuje neutopenijom, trombocitopenijom i anemijom (ili pancitopenijom) (videti odeljak 4.8). Mijelosupresija predstavlja toksičnost koja obično ograničava dozu. U toku terapije pemetreksedom, pacijente treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave mijelosupresije, a pemetreksed se ne sme primenjivati pacijentima dok se apsolutni broj neutrofila (ANC) ne vrati na nivo  $\geq 1500$  ćelija/mm<sup>3</sup>, a broj trombocita na  $\geq 100000$  ćelija/mm<sup>3</sup>. Redukcije doze u narednim ciklusima zasnivaju se na najnižim vrednostima ANC, broju trombocita i najvećoj nehematološkoj toksičnosti iz prethodnog ciklusa (videti odeljak 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 primena folne kiseline i vitamina B<sub>12</sub>. Zbog toga svim pacijentima na terapiji pemetreksedom mora biti propisana folna kiselina i vitamin B<sub>12</sub> kao profilaktička mera u cilju redukovanja toksičnosti terapije (videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata koji pre terapije nisu primali kortikosteroid prijavljene su kožne reakcije. Prethodna terapija deksametazonom (ili ekvivalentnim lekom) može da doprinese smanjenju učestalosti i težine kožnih reakcija (videti odeljak 4.2).

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

Pacijenti sa blagom do umerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 45-79 mL/min) treba da izbegavaju uzimanje nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) kao što su ibuprofen i acetilsalicilna

kiselina (>1,3 g dnevno) 2 dana pre, na sam dan i tokom 2 dana nakon primene pemetrekseda (videti odeljak 4.5).

Kod pacijenata sa blagom do umerenom insuficijencijom bubrega kod kojih je potrebno sprovesti terapiju pemetreksedom, treba prekinuti primenu NSAID sa dugim poluvremenom eliminacije najmanje 5 dana pre, na sam dan i bar 2 dana posle primene pemetrekseda (videti odeljak 4.5).

Ozbiljne bubrežne promene, uključujući akutno oštećenje bubrega, prijavljivane su kada je pemetreksed primenjivan sam ili u kombinaciji sa drugim hemioterapeuticima. Mnogi pacijenti kod kojih se ovo javilo imali su postojeće faktore rizika za razvoj bubrežnih komplikacija uključujući dehidraciju, postojeću hipertenziju ili dijabetes. Pri primeni pemetrekseda samog ili u kombinaciji sa drugim hemioterapeuticima u periodu nakon stavljanja leka u promet takođe su prijavljeni nefrogeni dijabetes insipidus i bubrežna tubularna nekroza. Većina ovih komplikacija se povukla nakon prestanka primene pemetrekseda. Potrebno je redovno praćenje pacijenata zbog moguće pojave akutne tubularne nekroze, smanjenja funkcije bubrega i znakova i simptoma nefrogenog dijabetesa insipidusa (npr. hipernatremija).

Nije sasvim jasno kako na pemetreksed utiče pojava tečnosti u „trećem prostoru“, kao što su 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 koncentracije u plazmi ili klirensa pemetrekseda u odnosu na pacijente kod kojih nije bilo nakupljanja tečnosti u „trećem prostoru“. Zbog toga, pre primene pemetrekseda treba razmotriti drenažu nakupljene tečnosti iz „trećeg prostora“, ali to ne mora biti neophodno.

Zabeležena je pojava teške dehidracije kao posledica gastrointestinalne toksičnosti kod primene pemetrekseda u kombinaciji sa cisplatinom. Zbog toga pre i/ili posle primene terapije, pacijentima treba obezbediti odgovarajuću antiemetičku terapiju i odgovarajuću hidraciju.

U kliničkim ispitivanjima pemetrekseda, i to obično kada je primenjivan u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lekom, 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 (videti odeljak 4.8).

Kod pacijenata sa karcinomom imunski status je često oslabljen. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena živih atenuisanih vakcina (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Pemetreksed može izazvati oštećenja genetskog materijala. Polno zreli muškarcima se savetuje da ne planiraju potomstvo tokom terapije, kao ni u periodu do 6 meseci posle terapije. Preporučuje se korišćenje kontraceptivnih mera ili apstinencija. Imajući u vidu mogućnost da terapija pemetreksedom može da dovede do ireverzibilne neplodnosti, muškarcima se preporučuje da pre početka terapije potraže stručni savet o načinu deponovanja sperme.

Žene u reproduktivnom periodu moraju u toku terapije pemetreksedom da koriste efikasne mere kontracepcije (videti odeljak 4.6).

Slučajevi radijacionog pneumonitisa su prijavljivani kod pacijenata koji su pre, tokom ili nakon terapije pemetreksedom bili na terapiji zračenjem. Posebnu pažnju treba obratiti na te pacijente i uz oprez primenjivati druge lekove koji povećavaju osetljivost na zračenje.

Prijavljeni su slučajevi radijacionog „recall“ dermatitisa (inflamatorna reakcija na koži) kod pacijenata koji su primali radijacionu terapiju pre više nedelja ili godina.

Ovaj lek sadrži približno 54 mg natrijuma (2,35 mmol) po bočici, što odgovara 2,7 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma, prema preporukama SZO za odraslu osobu.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

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

Istovremena primena lekova koji se takođe eliminišu tubularnom sekrecijom (npr. probenecida, penicilina) može da uspori klirens pemetrekseda. Potreban je oprez kada se ovi lekovi primenjuju u kombinaciji sa pemetreksedom. Ako je potrebno, treba pažljivo pratiti klirens kreatinina.

Kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega (klirens kreatinina  $\geq 80$  mL/min), visoke doze NSAIL (npr. ibuprofena  $> 1600$  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 primenu pemetrekseda. Zato je neophodan oprez kad se više doze NSAIL ili acetilsalicilne kiseline primenjuju istovremeno sa pemetreksedom kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega (klirens kreatinina  $\geq 80$  mL/min).

Kod pacijenata sa blagom do umerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 45-79 mL/min), istovremenu primenu pemetrekseda sa NSAIL (npr. ibuprofenom) ili višim dozama acetilsalicilne kiseline treba izbegavati bar 2 dana pre, na sam dan i najmanje 2 dana posle primene pemetrekseda (videti odeljak 4.4).

U odsustvu podataka koji se odnose na potencijalne interakcije sa NSAIL sa dužim poluvremenom eliminacije, npr. piroksikamom ili rofekoksibom, njihovu istovremenu primenu sa pemetreksedom kod pacijenata sa blagom do umerenom insuficijencijom bubrega treba prekinuti bar 5 dana pre, na sam dan i najmanje 2 dana posle primene pemetrekseda (videti odeljak 4.4). Ukoliko je neophodna istovremena primena lekova iz grupe NSAIL, pacijente treba pažljivo pratiti kako bi se uočili eventualni znaci toksičnosti, pogotovo mijelosupresije i gastrointestinalne toksičnosti.

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

#### Interakcije koje su zajedničke za sve citotoksične lekove:

Zbog povećanog rizika od tromboze onkološkim pacijentima se često daje antikoagulantna terapija. Zbog velike intraindividualne varijabilnosti koagulacionog statusa u toku bolesti i mogućnosti interakcije između oralnih antikoagulansa i antitumorske hemioterapije, neophodno je češće praćenje vrednosti INR-a\* ukoliko se donese odluka da se pacijent leči oralnim antikoagulansima.

Kontraindikovana je istovremena primena vakcine protiv žute groznice zbog rizika od generalizovane vakcinalne bolesti sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.3).

Ne preporučuje se istovremena primena živih atenuisanih vakcina (izuzev vakcine protiv žute groznice, čija je istovremena primena kontraindikovana) zbog rizika od sistemske bolesti koja može biti sa smrtnim ishodom. Rizik je povećan kod pacijenata koji su već imunokompromitovani zbog osnovne bolesti. Treba koristiti inaktivisanu vakcinu, ako postoji (poliomijelitis) (videti odeljak 4.4).

\* *International Normalised Ratio (INR): odnos protrombinskog vremena (PT) pacijenta u poređenju sa srednjom vrednošću PT zdravih davalaca.*

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

### Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efikasnu kontracepciju tokom terapije pemetreksedom. Pemetreksed može izazvati oštećenja genetskog materijala. Polno zrelim muškarcima se savetuje da ne planiraju potomstvo tokom terapije, kao ni u periodu do 6 meseci posle terapije. Preporučuje se primena kontraceptivnih mera ili apstinencija.

### Trudnoća

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

### Dojenje

Pošto nije poznato da li se pemetreksed izlučuje u majčino mleko, ne mogu se isključiti neželjeni efekti na odojče. U toku terapije pemetreksedom dojenje se mora prekinuti (videti odeljak 4.3).

### Plodnost

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

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju pemetrekseda na sposobnost upravljanja 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 bezbednosnog profila

Najčešće prijavljena neželjena dejstva pemetrekseda, bilo da se on primenjivao kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim lekovima, su supresija koštane srži koja se manifestuje kao anemija, neutropenija, leukopenija, trombocitopenija; zatim gastrointestinalna toksičnost koja se ispoljava kao anoreksija, mučnina, povraćanje, proliv, konstipacija, faringitis, mukozitis i stomatitis. Ostala neželjena dejstva uključuju bubrežnu toksičnost, povećane vrednosti aminotransferaza, alopeciju, umor, dehidraciju, osip, infekciju/sepsu i neuropatiju. Među retko zabeležene događaje spadaju *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza.

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli u nastavku teksta navedene su učestalost i težina neželjenih dejstava koja su prijavljena kod >5% od 168 pacijenata sa mezoteliomom, randomizovanih u grupu koja je primala cisplatin i pemetreksed i 163 pacijenta sa mezoteliomom, randomizovanih u grupu koja je primala samo cisplatin. U obe terapijske grupe pacijenti, koji prethodno nisu nikad primali hemioterapiju, dobijali su adekvatnu dopunsku terapiju folnom kiselinom i vitaminom B12.

### *Neželjene reakcije*

Procena učestalosti: veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), retka ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ), veoma retka ( $< 1/10000$ ) i nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	Učestalost	Događaj*	Pemetreksed /cisplatin (N=168)		Cisplatin (N=163)	
			Svi stepeni toksičnosti (%)	Toksičnost 3-4. stepena (%)	Svi stepeni toksičnosti (%)	Toksičnost 3-4. stepena (%)

<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Veoma često	Smanjen broj neutrofila/granulocita	56,0	23,2	13,5	3,1
		Smanjen broj leukocita	53,0	14,9	16,6	0,6
		Snižene vrednosti hemoglobina	26,2	4,2	10,4	0,0
		Smanjen broj trombocita	23,2	5,4	8,6	0,0
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Često	Dehidracija	6,5	4,2	0,6	0,6
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Veoma često	Senzorna neuropatija	10,1	0,0	9,8	0,6
	Često	Poremećaj ukusa	7,7	0,0***	6,1	0,0***
<i>Poremećaji oka</i>	Često	Konjunktivitis	5,4	0,0	0,6	0,0
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Veoma često	Dijareja	16,7	3,6	8,0	0,0
		Povraćanje	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatitis / faringitis	23,2	3,0	6,1	0,0
		Mučnina	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anoreksija	20,2	1,2	14,1	0,6
	Konstipacija	11,9	0,6	7,4	0,6	
	Često	Dispepsija	5,4	0,6	0,6	0,0
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Veoma često	Osip	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecija	11,3	0,0***	5,5	0,0***
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Veoma često	Povećanje vrednosti kreatinina	10,7	0,6	9,8	1,2
		Smanjen klirens kreatinina**	16,1	0,6	17,8	1,8
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Veoma često	Umor	47,6	10,1	42,3	9,2

\* Za svaki stepen toksičnosti videti CTC NCI (engl. *National Cancer Institute*) verziju 2, osim za termin „smanjenje klirensa kreatinina“

\*\* izveden iz termina „ostali renalni/genitourinarni poremećaji“.

\*\*\* u skladu sa CTC NCI (v2.0; NCI 1998), poremećaj ukusa i alopeciju treba prijavljivati samo kao neželjena dejstva stepena 1 ili 2.

U ovu tabelu uključena su sva neželjena dejstva čija je učestalost bila najmanje 5% i za koja je izvestilac procenio da bi mogla biti povezana sa primenom pemetrekseida i cisplatinu.



Među klinički značajne oblike toksičnosti prema CTC kriterijumima, prijavljene kod  $\geq 1\%$  i  $\leq 5\%$  pacijenata randomizovanih da primaju cisplatin i pemetreksed, ubrajaju se: bubrežna insuficijencija, infekcija, pireksija, febrilna neutropenija, povećane vrednosti AST, ALT i GGT, urtikarija i bol u grudima.

Klinički značajni toksični efekti prema CTC kriterijumima, prijavljeni kod  $< 1\%$  pacijenata randomizovanih da primaju cisplatin i pemetreksed, obuhvataju aritmiju i motornu neuropatiju.

U tabeli koja sledi navedene su učestalost i težina neželjenih događaja prijavljenih kod  $> 5\%$  od 265 pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala samo pemetreksed uz dodatak folne kiseline i vitamina B12 i 276 pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala samo docetaksel. Kod svih pacijenata je potvrđena dijagnoza lokalno uznapredovalog ili metastatskog nemikrocelularnog karcinoma pluća, a svi su prethodno primali hemioterapiju.

Klasa sistema organa	Učestalost	Dogadjaj*	Pemetreksed N=265		Docetaksel N= 276	
			Svi stepeni toksičnosti (%)	Toksičnost 3-4. stepena (%)	Svi stepeni toksičnosti (%)	Toksičnost 3-4. stepena (%)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Veoma često	Smanjen broj neutrofila/granulocita	10,9	5,3	45,3	40,2
		Smanjen broj leukocita	12,1	4,2	34,1	27,2
		Snižene vrednosti hemoglobina	19,2	4,2	22,1	4,3
	Često	Smanjen broj trombocita	8,3	1,9	1,1	0,4
<i>Gastrointestinalni i poremećaji</i>	Veoma često	Dijareja	12,8	0,4	24,3	2,5
		Povraćanje	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatitis/ Faringitis	14,7	1,1	17,4	1,1
		Mučnina	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anoreksija	21,9	1,9	23,9	2,5
	Često	Konstipacija	5,7	0,0	4,0	0,0
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Često	Povećane vrednosti ALT (SGPT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Povećane vrednosti AST (SGOT)	6,8	1,1	0,7	0,0
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Veoma često	Osip kože/ deskvamacija	14,0	0,0	6,2	0,0
	Često	Pruritus	6,8	0,4	1,8	0,0

		Alopecija	6,4	0,4**	37,7	2,2**
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Veoma često	Umor	34,0	5,3	35,9	5,4
		Često	Groznica	8,3	0,0	7,6

\* Za svaki stepen toksičnosti videti CTC NCI, verziju 2

\*\* u skladu sa opštim kriterijumima toksičnosti NCI (CTC) (v2.0; NCI 1998), alopeciju treba prijavljivati samo kao neželjeno dejstvo stepena 1 ili 2.

U ovu tabelu uključena su sva neželjena dejstva čija je učestalost bila najmanje 5% i za koja je izvestilac procenio da bi mogla biti povezana sa primenom pemetrekseda.

Klinički značajni toksični efekti prema CTC kriterijumima, prijavljeni kod  $\geq 1\%$  i  $\leq 5\%$  pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala pemetreksed, obuhvataju: infekciju bez neutropenije, febrilnu neutropeniju, alergijsku reakciju/preosetljivost, povećane vrednosti kreatinina, motornu neuropatiju, senzornu neuropatiju, multiformni eritem i bol u abdomenu.

Klinički značajni toksični efekti prema CTC kriterijumima, prijavljeni kod  $< 1\%$  pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala pemetreksed, obuhvataju supraventrikularne aritmije.

Klinički značajni oblici toksičnosti 3. i 4. stepena utvrđeni laboratorijskim analizama bili su podjednaki u objedinjenim rezultatima tri ispitivanja faze 2 pemetrekseda u monoterapiji (n=164) i prethodno navedenog ispitivanja monoterapije pemetreksedom faze 3, sa izuzetkom neutropenije (12,8% prema 5,3%) i povećanih vrednosti alanin aminotransferaze (15,2% prema 1,9%). Ove razlike su verovatno posledica razlika u strukturi populacije pacijenata, pošto su u ispitivanju faze 2 bile uključene i pacijentkinje sa karcinomom dojke koje prethodno nisu primale hemioterapiju i one koje su prethodno lečene intenzivnom hemoterapijom sa već prisutnim metastazama u jetri i/ili abnormalnim vrednostima enzima jetre na početku ispitivanja.

Sledeća tabela prikazuje učestalost i težinu neželjenih dejstava za koje se smatra da bi mogla da budu povezana sa ispitivanim lekom, a koja su prijavljena kod  $> 5\%$  od 839 pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC) koji su bili randomizovani da primaju cisplatin i pemetreksed i 830 pacijenata sa NSCLC koji su bili randomizovani da primaju cisplatin i gemcitabin. Svi pacijenti su primali ispitivanu terapiju kao inicijalnu terapiju za lokalno uznapredovali ili metastatski NSCLC i svi pacijenti u obe ispitivane grupe su bili u potpunosti suplementirani folnom kiselinom i vitaminom B<sub>12</sub>.

Klasa sistema organa	Učestalost	Događaj**	Pemetreksed/ cisplatin (N = 839)		Gemcitabin/ cisplatin (N = 830)	
			Svi stepeni toksičnosti (%)	Toksičnost 3-4. stepena (%)	Svi stepeni toksičnosti (%)	Toksičnost 3-4. stepena (%)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Veoma često	Snižen hemoglobin	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Smanjen broj neutrofila /granulocita	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Smanjen broj leukocita	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Smanjen broj trombocita	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Često	Neuropatija - senzorna	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Poremećaj ukusa	8,1	0,0***	8,9	0,0***

<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Veoma 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
	Često	Dijareja bez kolostome	12,4	1,3	12,8	1,6
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Veoma često	Alopecija	11,9*	0,0***	21,4*	0,5***
	Često	Osip/Deskvamacija	6,6	0,1	8,0	0,5
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Veoma često	Povećane vrednosti kreatinina	10,1*	0,8	6,9*	0,5
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Veoma često	Umor	42,7	6,7	44,9	4,9

\* P-vrednost <0,05 poredeći pemetreksed/cisplatin u odnosu na gemcitabin/cisplatin, pomoću *Fisher Exact* testa.

\*\* Za sve stepene toksičnosti videti NCI CTC, verziju 2 (v2.0; NCI 1998).

\*\*\* u skladu sa opštim kriterijumima toksičnosti NCI (CTC) (v2.0; NCI 1998), poremećaj ukusa i alopeciju treba prijavljivati samo kao neželjena dejstva stepena 1 ili 2.

U ovu tabelu uključena su sva neželjena dejstva čija je učestalost bila najmanje 5% i za koja je izvestilac procenio da bi mogla biti povezana sa primenom pemetrekseda i cisplatina.

Klinički značajni toksični efekti, prijavljeni kod  $\geq 1\%$  i  $\leq 5\%$  pacijenata, randomizovanih na terapiju pemetreksedom i cisplatinom, obuhvataju: povećanje vrednosti AST, povećanje vrednosti ALT, infekciju, febrilnu neutropeniju, bubrežnu insuficijenciju, pireksiju, dehidraciju, konjunktivitis i smanjen klirens kreatinina.

Klinički značajni toksični efekti, prijavljeni kod  $< 1\%$  pacijenata, randomizovanih na terapiju cisplatinom i pemetreksedom, obuhvataju: povećane vrednosti GGT (gama-glutamyl-transferaze), bol u grudima, aritmiju i motornu neuropatiju.

Klinički značajna toksičnost u odnosu na pol bila je slična ukupnoj populaciji pacijenata koji su primali pemetreksed i cisplatin.

Sledeća tabela prikazuje učestalost i težinu neželjenih dejstava za koja se smatra da mogu biti povezana sa ispitivanim lekom i koja su prijavljena kod  $> 5\%$  od 800 pacijenata koji su bili randomizovani da primaju samo pemetreksed i 402 pacijenta koji su bili randomizovani da primaju placebo u studiji održavanja pemetreksedom kao monoterapijom (JMEN:N=663) i studiji kontinuirane terapije odražavanja pemetreksedom (PARAMOUNT:N=539). Svim pacijentima je dijagnostikovano stadijum IIIB ili IV NSCLC i prethodno su primali hemioterapiju na bazi platine. Pacijenti u obe terapijske grupe su primali dopunsku terapiju sa folnom kiselinom i vitaminom B<sub>12</sub>.

Klasa sistema organa	Učestalost*	Dogadaj**	Pemetreksed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Svi stepeni toksičnosti i (%)	Toksičnost 3-4. stepena (%)	Svi stepeni toksičnosti i (%)	Toksičnost 3-4. stepena (%)

<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Veoma često	Snižene vrednosti 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
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Često	Neuropatija -senzorna	7,4	0,6	5,0	0,2
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Veoma 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
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Često	Povećane vrednosti ALT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Povećane vrednosti AST (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	Osip/deskvacijacija	8,1	0,1	3,7	0,0
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Veoma često	Malaksalost	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
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Često	Poremećaji bubrega****	7,6	0,9	1,7	0,0

Skraćenice: ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; CTCAE (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Event*), Zajednička terminologija za neželjene događaje; NCI (engl. *National Cancer Institute*), Nacionalni institut za rak; SGOT (engl. *serum glutamic oxaloacetic aminotransferase*), serumska glutamat-oksaloacetat aminotransferaza; SGPT (engl. *serum glutamic pyruvic aminotransferase*), serumska glutamat piruvična aminotransferaza.

\* Definicija učestalosti: veoma često  $\geq 10\%$ ; često  $> 5\%$  i  $< 10\%$ . U ovu tabelu uključena su sva neželjena dejstva čija je učestalost bila najmanje 5% i za koja je izvestilac procenio da bi mogla biti povezana sa primenom pemetrekseda.

\*\* Za svaki stepen toksičnosti videti NCI CTCAE kriterijum (verzija 3.0; NCI 2003). Učestalost prijava je prikazana u skladu sa CTCAE verzijom 3.0.

\*\*\* Integrirana tabela neželjenih reakcija objedinjuje rezultate studija terapije održavanja pemetreksedom (JMEN) (N=663) i kontinuirane terapije održavanja pemetreksedom (PARAMOUNT) (N=539).

\*\*\*\* Kombinovani termin obuhvata povećanje kreatinina u serumu/krv, smanjenu brzinu glomerularne filtracije, insuficijenciju bubrega i ostale poremećaje bubrega/urogenitalnog sistema.

Klinički značajni toksični efekti bilo kog stepena prema CTC kriterijumima, prijavljeni kod  $\geq 1\%$  i  $\leq 5\%$  pacijenata, randomizovanih na terapiju pemetreksedom, obuhvataju: febrilnu neutropeniju, infekciju, smanjenje broja trombocita, dijareju, konstipaciju, alopeciju, pruritus/svrab, groznicu (bez neutropenije), površinske bolesti oka (uključujući konjunktivitis), pojačano suzenje, vrtoglavicu i motornu neuropatiju.

Klinički značajni toksični efekti prema CTC kriterijumima, prijavljeni kod  $<1\%$  pacijenata, randomizovanih na terapiju pemetreksedom, obuhvataju: alergijsku reakciju/preosetljivost, multiformni eritem, supraventrikularnu aritmiju i plućnu emboliju.

Ispitana je bezbednost kod pacijenata koji su randomizovani da primaju pemetreksed (N=800). Učestalost neželjenih reakcija je procenjena kod pacijenata koji su primili  $\leq 6$  ciklusa pemetrekseda kao terapije održavanja (N=519) i upoređivana je sa pacijentima koji su primili  $> 6$  ciklusa pemetrekseda (N=281). Zabeleženo je povećanje broja neželjenih reakcija (svih stepena) pri dužoj izloženosti pemetreksedu. Zabeleženo je značajno povećanje učestalosti neutropenije 3/4 stepena, koja je mogla biti povezana sa lekom, pri dužoj izloženosti pemetreksedu ( $\leq 6$  ciklusa: 3,3%,  $> 6$  ciklusa: 6,4%;  $p=0,046$ ). Nisu uočene statistički značajne razlike između grupa za bilo koju drugu pojedinačnu neželjenu reakciju stepena 3/4/5 pri dužoj izloženosti leku.

Tokom kliničkih ispitivanja pemetrekseda povremeno su prijavljeni ozbiljni kardiovaskularni i cerebrovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, anginu pektoris, cerebrovaskularni događaj i tranzitorni ishemijski napad, obično kada se pemetreksed primenjivao u kombinaciji s nekim drugim citotoksičnim lekom. Većina pacijenata kod kojih su registrovani ovi događaji već je imala prisutne kardiovaskularne faktore rizika.

Tokom kliničkih ispitivanja pemetrekseda prijavljeni su retki, potencijalno ozbiljni slučajevi hepatitisa.

Tokom kliničkih ispitivanja pemetrekseda povremeno je prijavljena pancitopenija.

Tokom kliničkih ispitivanja povremeno su prijavljeni slučajevi kolitisa (uključujući intestinalno i rektalno krvarenje, koje je ponekad bilo smrtonosno, perforaciju creva, nekrozu creva i tiflitis) kod pacijenata lečenih pemetreksedom.

Tokom kliničkih ispitivanja kod pacijenata lečenih pemetreksedom povremeno su prijavljivani slučajevi intersticijalne pneumonije sa respiratornom insuficijencijom, ponekad sa smrtnim ishodom.

Kod pacijenata lečenih pemetreksedom povremeno su prijavljeni slučajevi edema.

Tokom kliničkih ispitivanja pemetrekseda povremeno je prijavljen ezofagitis/radijacioni ezofagitis.

Tokom kliničkih ispitivanja pemetrekseda često su prijavljivani slučajevi sepse, ponekad sa smrtnim ishodom.

Tokom postmarketinškog praćenja kod pacijenata na terapiji pemetreksedom prijavljena su sledeća neželjena dejstva:

Često je prijavljena hiperpigmentacija.

Povremeno su prijavljeni slučajevi akutne insuficijencije bubrega kada je pemetreksed primenjivan sam ili u kombinaciji sa drugim hemioterapeuticima (videti odeljak 4.4). U periodu nakon stavljanja leka u promet prijavljeni su nefrogeni dijabetes insipidus i tubularna nekroza bubrega, sa nepoznatom učestalošću.

Povremeno su prijavljeni slučajevi radijacionog pneumonitisa kod pacijenata na terapiji zračenjem bilo pre, tokom ili nakon terapije pemetreksedom (videti odeljak 4.4).

Retko su prijavljeni slučajevi radijacionog „recall” dermatitisa (inflamatorna reakcija na koži) kod pacijenata koji su prethodno primali radijacionu terapiju (videti odeljak 4.4).

Povremeno su prijavljeni slučajevi periferne ishemije koja je ponekad dovela do nekroze ekstremiteta.

Prijavljeni su retki slučajevi buloznih stanja, uključujući *Stevens-Johnson-ov* sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, koji su u nekim slučajevima bili sa smrtnim ishodom.

Kod pacijenata lečenih pemetreksedom retko je prijavljena imunski posredovana hemolitička anamija.

Prijavljeni su retki 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. akutno bakterijsko zapaljenje dermisa i hipodermisa, pseudocelulitis i dermatitis).

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **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 povišene telesne temperature, dijareja i/ili mukozitis. U slučaju da se posumnja na predoziranje, pacijent treba da bude pod strogim medicinskim nadzorom uz obavezno praćenje krvne slike i, prema potrebi, treba primeniti suportivnu terapiju. U lečenju predoziranja pemetreksedom treba razmotriti primenu kalcijum folinata/folinske kiseline.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antineoplastici; analozi folne kiseline

**ATC šifra:** L01BA04

Pemetreksed je antikancerski lek sa višestrukim antifolatnim delovanjem, koji deluje tako što prekida ključne metaboličke procese zavisne od folata, koji su od suštinskog značaja za ćelijsku replikaciju.

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da pemetreksed deluje antifolatno na više načina, tako što inhibira timidilat sintazu (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 pomoću oba transportna sistema: redukovano folatnog nosača i membranskog proteina koji vezuje folat. Kad uđe u ćeliju, pemetreksed se pomoću enzima folilpoliglutamata sintetaze brzo i efikasno konvertuje u poliglutamata oblike. Poliglutamata 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 meri, u zdravim tkivima. Poliglutamata metaboliti imaju produženo poluvreme eliminacije u ćeliji, što za posledicu ima produženo dejstvo leka u malignim ćelijama.

Evropska Agencija za lekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata studija sa pemetreksekom u svim podgrupama pedijatrijske populacije u odobrenim indikacijama (videti odeljak 4.2).

## **Klinička efikasnost**

### **Mezoteliom:**

U EMPHACIS, multicentričnom, randomizovanom, jednostruko slepom ispitivanju faze 3, u kojem je upoređivana efikasnost pemetrekseka i cisplatina u odnosu na monoterapiju cisplatinom kod pacijenata sa malignim mezoteliomom pleure koji prethodno nisu primali hemioterapiju, je pokazano da su pacijenti lečeni kombinacijom pemetrekseka i cisplatina imali klinički značajnu prednost u srednjem vremenu preživljavanja od 2,8 meseci u odnosu na pacijente koji su dobijali samo cisplatin.

Pacijenti su u toku ispitivanja u cilju smanjenja toksičnih efekata, primali male doze suplemenata folne kiseline i vitamina B<sub>12</sub>. Primarna analiza ovog ispitivanja izvršena je na populaciji svih pacijenata raspoređenih metodom slučajnog izbora u terapijsku grupu koja je primala ispitivani lek (randomizovani i lečeni pacijenti). Analizom podgrupe obuhvaćeni su pacijenti koji su tokom čitavog ispitivanja dobijali nadoknadu folne kiseline i vitamina B<sub>12</sub> (potpuna nadoknada, suplementacija). Rezultati tih analiza su predstavljeni u sledećoj tabeli:

### **Efikasnost kombinacije pemetrekseka + cisplatin u poređenju sa cisplatinom kod malignog pleuralnog mezotelioma**

<b>Parametar efikasnosti</b>	<b>Randomizovani i lečeni pacijenti</b>		<b>Pacijenti sa potpunom nadoknadom</b>	
	<b>Pemetrekseka / Cisplatin (N=226)</b>	<b>Cisplatin (N=222)</b>	<b>Pemetrekseka / Cisplatin (N=168)</b>	<b>Cisplatin (N=163)</b>
Medijana vrednosti ukupnog preživljavanja (u mesecima) (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-vrednost* log ranga	0,020		0,051	
Medijana vreme do progresije tumora (u mesecima) (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-vrednost* log ranga	0,001		0,008	
Vreme do neuspeha terapije (u mesecima) (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-vrednost* 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-vrednost*	<0,001		<0,001	

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

\*p-vrednost se odnosi na poređenje između dve grupe pacijenata

\*\*Grupa lečena kombinacijom pemetrekseka/cisplatin, randomizovani i lečeni pacijenti (N=225) i pacijenti sa potpunom nadoknadom (N=167)

Primenom skale za ocenu simptoma raka pluća (engl. *Lung Cancer Symptom Scale*) u grupi pacijenata lečenih kombinacijom pemetrekseka/cisplatin (212 pacijenata) uočeno je statistički značajno poboljšanje klinički značajnih simptoma (bol i dispnea) povezanih sa malignim pleuralnim mezoteliomom u odnosu na pacijente lečene 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 lečenih kombinacijom pemetreksed/cisplatin funkcija pluća poboljšala, dok se u kontrolnoj grupi vremenom pogoršavala.

Podaci o pacijentima sa malignim mezoteliomom pleure koji su lečeni samo pemetreksedom su ograničeni. U dozi od 500 mg/m<sup>2</sup>, pemetreksed je ispitivan u vidu monoterapije kod 64 pacijenta sa malignim mezoteliomom pleure, koji nikad ranije nisu bili na hemioterapiji. Stopa ukupnog terapijskog odgovora (engl. *overall response rate*) bila je 14,1%.

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

U multicentričnom, randomizovanom, otvorenom ispitivanju faze 3, u kojem je upoređivan pemetreksed sa docetakselom kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC) nakon prethodne hemioterapije, je pokazano da je medijana vreme preživljavanja kod pacijenata koji su primali pemetreksed (populacija predviđena za lečenje (engl. *Intent To Treat population-ITT*) n=283) iznosila 8,3 meseca, a kod pacijenata lečenih docetakselom (ITT n=288) 7,9 meseci. Prethodna hemioterapija nije uključivala pemetreksed. Analiza uticaja histologije NSCLC na efekat lečenja i ukupno preživljavanje bila je u korist pemetrekseda u odnosu na docetaksel, ukoliko se nije radilo o predominantno skvamoznoj histologiji (n=399: 9,3 u odnosu na 8,0 meseci, sa podešenim HR=0,78; 95% CI=0,61-1,00; p=0,047) i bila je u korist docetaksela kod karcinoma sa skvamoznom ćelijskom histologijom (n=172: 6,2 u odnosu na 7,4 meseca, sa podešenim HR=1,56; 95% CI=1,08-2,26; p=0,018). Nije bilo klinički značajnih razlika u bezbednosnom 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 kod NSCLC – ITT populacija**

	Pemetreksed	Docetaksel
<b>Vreme preživljavanja (u mesecima)</b>	(n=283)	(n=288)
• Medijana (u mesecima)	8,3	7,9
• 95% CI za medijanu	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
• HR (odnos rizika)		0,99
• 95% CI za HR		(0,82-1,20)
• p-vrednost za neinferiornost (HR)		0,226
<b>Preživljavanje bez progresije bolesti (u mesecima)</b>	(n=283)	(n=288)
• Medijana	2,9	2,9
• HR (95% CI)		0,97 (0,82 -1,16)
<b>Vreme do prestanka odgovora na terapiju (TTTF- u mesecima)</b>	(n=283)	(n=288)
• Medijana	2,3	2,1
• HR (95% CI)		0,84 (0,71-0,997)
<b>Odgovor (n: broj pacijenata kod kojih se mogao proceniti odgovor)</b>	(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 poverenja; HR - hazard ratio; ITT (engl. intent to treat) – populacija svih uključenih pacijenata; n – ukupan broj pacijenata*

### **Nemikrocelularni karcinom pluća (NSCLC), 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 hemioterapiju, pokazala je da je primena pemetrekseda u kombinaciji sa cisplatinom (u populaciji predviđenoj za terapiju (ITT- *Intent-To-Treat*, n=862) ostvarila primarni terapijski cilj 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 pacijenti uključeni u ovu studiju su imali ECOG performans status 0 ili 1.

Primarna analiza efikasnosti je bila bazirana na ITT populaciji. Analiza osetljivosti osnovnih ciljnih parametara efikasnosti je takođe procenjena 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 (*overall response rate*) bili su slični među terapijskim grupama: medijana PFS je bila 4,8 meseci za kombinaciju pemetreksed +cisplatin u odnosu na 5,1 mesec za kombinaciju gemcitabin+cisplatin (pri podešenom HR 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 delimično 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, videti sledeću tabelu:

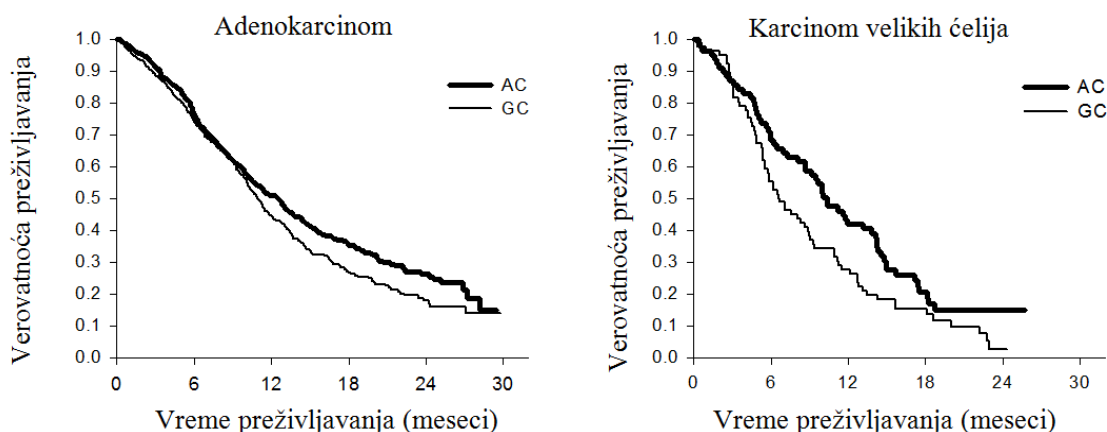
#### **Efikasnost kombinacije pemetreksed + cisplatin u odnosu na kombinaciju gemcitabin + cisplatin kao prva terapijska linija za nemikrocelularni karcinom pluća - ITT populacija i podgrupe prema histološkom tipu**

ITT populacija i histološke podgrupe	Medijana ukupnog preživljavanja u mesecima (95% CI)		Podešeni HR (95% CI)	p-vrednost za superiornost		
	Pemetreksed + Cisplatin	Gemcitabin + Cisplatin				
ITT populacija (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 <sup>a</sup> (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarcinom (N=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Karcinom velikih ćelija (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
Karcinom skvamoznih ćelija (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 poverenja; ITT (engl. intent to treat) – populacija svih uključenih pacijenata; n – ukupan broj pacijenata*

<sup>a</sup> Statistički značajno za neinferiornost, sa celim intervalom poverenja za HR daleko ispod 1,17645 granice neinferiornosti ( $p < 0,001$ ).

### Kaplan Meier-ove krive ukupnog preživljavanja prema histološkom tipu tumora



U okviru podgrupa prema histološkom tipu nisu uočene klinički značajne razlike u bezbednosnom profilu kod primene kombinacije pemetreksed+cisplatin.

Pacijentima lečenim kombinacijom pemetreksed+cisplatin su ređe 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 takođe je ređe bila potrebna primena 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 (NSCLC), terapija održavanja:**

#### Studija JMEN

U multicentričnom, randomizovanom, duplo slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju faze 3 (JMEN) je upoređivana efikasnost i bezbednost terapije održavanja pemetreksedom uz najbolju suportivnu negu (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 bezbednost su bili mereni od vremena randomizacije nakon završetka indukcionog terapije prve linije (uvodno lečenje). Pacijenti su primili 5 ciklusa terapije održavanja (medijana broja ciklusa) pemetreksedom i 3,5 ciklusa placeba. Ukupno 213 pacijenata (48,3%) je završilo  $\geq 6$  ciklusa, dok su 103 pacijenta (23,4%) završila  $\geq 10$  ciklusa terapije pemetreksedom.

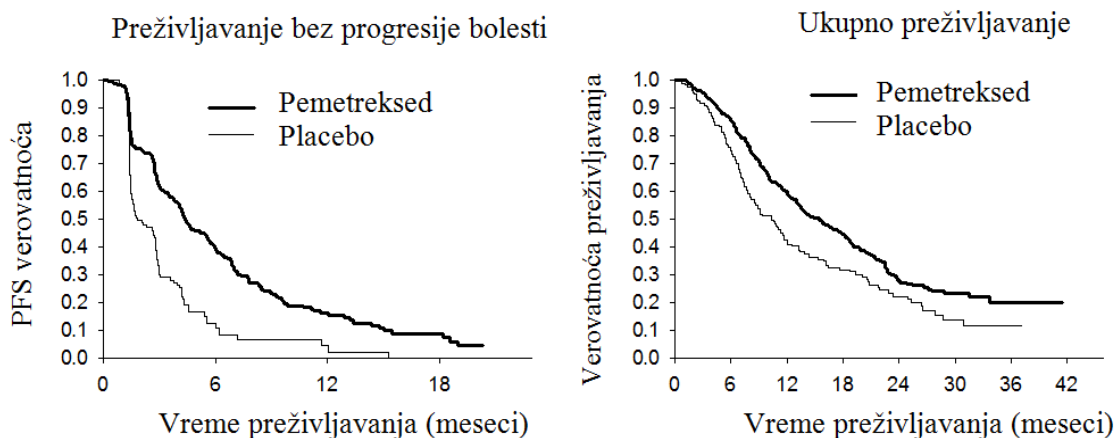
Studija je ispunila primarni cilj i pokazala statistički značajno poboljšanje preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) u grupi koja je primala pemetreksed u odnosu na placebo (n = 581, nezavisno procenjena populacija; medijana od 4,0 meseca odnosno 2,0 meseca) (HR = 0,60, 95% CI: 0,49-0,73, p < 0,00001). Nezavistan pregled pacijenata je potvrdio nalaze ispitivača koji su se odnosili na procenu PFS. Medijana ukupnog preživljavanja (OS) za ukupnu populaciju (n=663) je bila 13,4 u grupi koja je primala pemetreksed i 10,6 meseci u grupi na placebo, sa HR = 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 procenjena populacija) medijana PFS je bila 4,4 meseca u grupi koja je primala pemetreksed i 1,8 meseci u grupi na placebo, sa HR = 0,47, 95% CI: 0,37-0,60, p=0,00001. Medijana ukupnog preživljavanja (OS) kod pacijenata sa NSCLC kod kojih nije bila prisutna predominantno skvamozna ćelijska histologija (n=481) je bila 15,5 meseci u grupi koja je primala pemetreksed i 10,3 meseci u grupi na placebo (sa odnosom rizika = 0,70, 95% CI: 0,56-0,88, p=0,002). Uključujući fazu indukcije, medijana OS kod pacijenata sa NSCLC kod kojih nije bila prisutna predominantno skvamozna ćelijska histologija je bila 18,6 meseci u grupi koja je primala pemetreksed i 13,6 meseci u grupi na placebo (hazard ratio = 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.

U okviru podgrupa prema histološkom tipu nije bilo klinički značajnih razlika u bezbednosnom profilu pemetrekseda.

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



U multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji faze III (PARAMOUNT), je upoređivana efikasnost i bezbednost 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 ćelijske 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 pemetreksedom plus cisplatin, 539 pacijenata je randomizovano na terapiju održavanja sa pemetreksedom i placebo. Od svih randomizovanih pacijenata, njih 44,9% je imalo kompletan/parcijalan odgovor na uvodno lečenje pemetreksedom u kombinaciji sa cisplatinom, a kod njih 51,9% odgovor je bio stabilizacija bolesti. Pacijenti randomizovani na terapiju održavanja su morali da imaju ECOG status 0 ili 1. Medijana vremena od početka terapije pemetreksedom plus cisplatin do početka terapije održavanja je bila 2,96 meseci, kako u grupi sa pemetreksedom, tako i u grupi koja je primala placebo. Randomizovani pacijenti su primali terapiju održavanja do progresije bolesti. Efikasnost i bezbednost su mereni od momenta randomizacije nakon

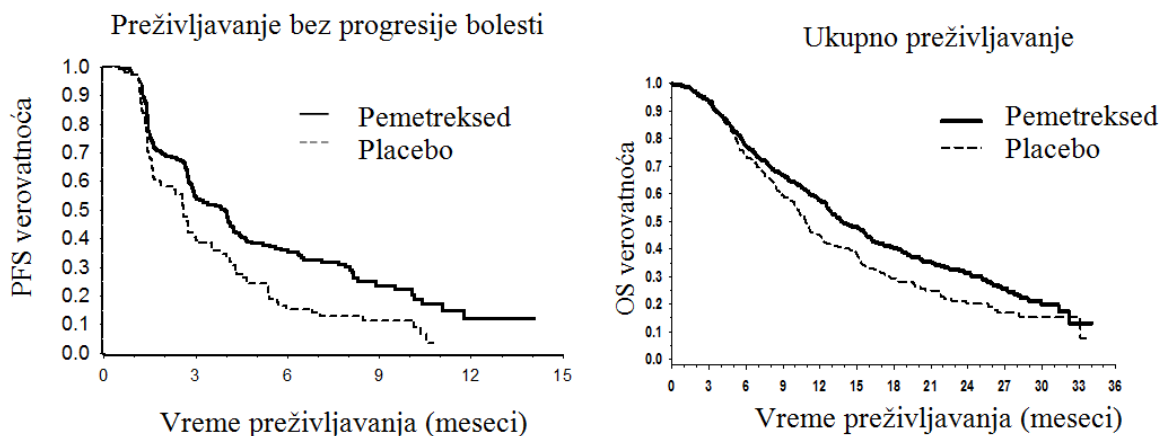
završetka inicijalne terapije prve linije (uvodnog lečenja). Pacijenti su primili 4 ciklusa terapije održavanja (medijana broja ciklusa) sa pemetreksedom kao i 4 ciklusa sa placebo. Ukupno 169 pacijenata (41,7%) je završilo  $\geq 6$  ciklusa terapije održavanja pemetreksedom, što znači da su primili najmanje 10 ciklusa pemetreksedom.

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; medijana 3,9 meseci u odnosu na 2,6 meseci) (HR=0,64, 95% CI=0,51-0,81, p=0,0002). Nezavisan pregled rezultata skenera kod pacijenata je potvrdio zaključke istraživača o proceni PFS. Kod randomizovanih pacijenata, mereno od početka inicijalne terapije prve linije kombinacijom pemetreksedom plus cisplatin, medijana vremena PFS je prema proceni istraživača bila 6,9 meseci u grupi koja je primala pemetreksed a 5,6 meseci u grupi koja je primala placebo (hazard ratio=0,59, 95% CI=0,47-0,74).

Nakon uvodne terapije pemetreksedom i cisplatinom (4 ciklusa), terapija pemetreksedom je bila statistički superiorna u odnosu na placebo u pogledu ukupnog perioda preživljavanja (OS) (medijana 13,9 meseci u odnosu na 11,0 meseci, HR=0,78, 95% CI=0,64-0,96, p=0,0195).

U vreme kada je urađena finalna analiza preživljavanja, 28,7% pacijenata koji su primali pemetreksed je bilo živo ili izgubljeno iz daljeg praćenja u grupi koja je primala pemetreksed 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 zabeležen u nekorigovanim analizama ukupnog preživljavanja (OS) i preživljavanja bez progresije bolesti (PFS). Jednogodišnji i dvogodišnji stepen preživljavanja kod pacijenata na terapiji pemetreksedom je bio 58% i 32%, redom, u poređenju sa 45% i 21% kod pacijenata na placebo. Od početka indukcione terapije pemetreksedom plus cisplatin, medijana OS kod pacijenata je bila 16,9 meseci u grupi koja je primala pemetreksed i 14,0 meseci u grupi koja je primala placebo (hazard ratio=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 pemetreksedom u odnosu na placebo kod pacijenata sa NSCLC kod kojih nije prisutna predominantno skvamozna ćelijska histologija (merena od randomizacije):**



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/m<sup>2</sup>, primenjene u obliku infuzije u trajanju od najkraće 10 minuta. Volumen distribucije pemetrekseda u stanju dinamičke ravnoteže je 9 L/m<sup>2</sup>. 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 posle primene 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 poluvreme eliminacije iz plazme je 3,5 sata kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 90 mL/min). Varijabilnost klirensa između pojedinih pacijenata je umerena i iznosi 19,3%. Ukupna sistemska izloženost pemetreksedu (vrednost PIK) i maksimalna koncentracija u plazmi se povećavaju proporcionalno povećanju doze. Farmakokinetika pemetrekseda se ne menja tokom višestrukih ciklusa terapije.

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

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Posledica primene pemetrekseda kod skotnih ženki miševa bilo je smanjeno preživljavanje ploda, smanjenje telesne mase ploda, nepotpuno okoštavanje nekih skeletnih struktura i pojava rascepa nepca.

Primena pemetrekseda kod mužjaka miša imala je za posledicu reproduktivnu toksičnost, koju je karakterisala smanjena plodnost i atrofija testisa. U studiji sprovedenoj na psima pasmine *beagle*, nakon primene intravenske bolus injekcije tokom 9 meseci, primeće su promene na testisima (degeneracija/nekroza epitela semenika). Ovi podaci navode na zaključak da pemetreksed može da ošteti mušku plodnost. Uticaj na žensku plodnost 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 kod miševa je pokazao klastogeno dejstvo pemetrekseda.

Ispitivanja u cilju procene 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 lekovima i sredstvima za razblaživanje) nema, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim medicinskim preparatima.

### 6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka:

3 godine

Rok upotrebe nakon rekonstitucije/razblaženja: upotrebiti odmah

Pripremljen prema uputstvu, rekonstituisani rastvor i rastvor za infuziju pemetrekseda ne sadrže antimikrobne konzervanse. Hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog i rastvora za infuziju pemetrekseda je dokazana tokom 24 sata u frižideru (na temperature od 2°C do 8°C).

Sa mikrobiološke tačke gledišta, rekonstituisan i razblažen rastvor se mora upotrebiti odmah. Ukoliko se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i ne bi trebalo biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

#### 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

##### Neotvorena bočica

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja leka videti odeljak 6.3.

#### 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica ( tip I), zapremine 25 mL, sa gumenim čepom (od brombutil gume, obložene elastomerom) i aluminijskim prstenom sa *flip-off* poklopcem plave boje. Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa 500 mg pemetrekseda i Uputstvo za lek.

#### 6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

1. Tokom rekonstituisanja i daljeg razblaživanja pemetrekseda za primenu intravenskom infuzijom koristite aseptični metod.
2. Izračunajte dozu i broj potrebnih bočica leka Pemetreksed PharmaS. Svaka bočica sadrži malo više pemetrekseda da bi se lakše dobila deklarirana količina.
3. 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. Vrednost 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 primeniti u obliku intravenske infuzije u trajanju od najkraće 10 minuta.
5. Infuzioni rastvori pemetrekseda pripremljeni na opisani način, kompatibilni su sa polivinil hloridom i poliolefinom infuzionih setova i kesama za infuziju.
6. Lekovi za parenteralnu primenu se moraju vizuelno prekontrolisati pre primene na prisustvo čestica i promenu boje. Ukoliko se uoče čestice, rastvor se ne sme primeniti.
7. Rastvori pemetrekseda namenjeni su isključivo za jednokratnu primenu. Neiskorišćeni lek ili otpadni materijal moraju se eliminisati u skladu sa lokalnim propisima.

*Mere opreza pri pripremanju i primeni:* Kao i prilikom rukovanja drugim, potencijalno toksičnim antikancerskim lekovima, 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 ekstravazacije pemetrekseda ne postoji specifični antidot. Među podacima o primeni ima nekoliko slučajeva prijavljene ekstravazacije pemetrekseda, koje ispitivači nisu ocenili kao ozbiljne. U slučaju ekstravazacije primenjuje se lokalna standardna praksa koja se odnosi na ostale preparate koji ne izazivaju plikove. Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## 7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMAS D.O.O. BEOGRAD,

Viline vode bb, Beograd-Palilula

**8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-04714-21-001

**9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 01.06.2017.

Datum poslednje obnove dozvole: 30.12.2022.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Decembar, 2022.