

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

CIAMBRA 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrij hemipentahidrata)

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži približno 11 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli liofilizirani prašak.

pH rekonstituirane otopine je između 6,6 i 7,8

Osmolalnost rekonstituirane otopine je 230-270 mOsmol/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Maligni pleuralni mezoteliom

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

Rak pluća nemalih stanica

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

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

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

4.2 Doziranje i način primjene

CIAMBRA se smije primjenjivati samo pod nadzorom liječnika kvalificiranog za primjenu antitumorske kemoterapije.

Doziranje

CIAMBRA u kombinaciji s cisplatinom

Preporučena doza lijeka CIAMBRA je 500 mg/m² tjelesne površine, primijenjene u obliku intravenske infuzije tijekom 10 minuta, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Preporučena doza cisplatina je 75 mg/m² tjelesne površine, primijenjene u infuziji tijekom dva sata, približno 30 minuta nakon završetka infuzije pemetrekseda, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Prije i/ili nakon primjene cisplatina bolesnici moraju primiti odgovarajući antiemetik i primjerenu hidrataciju (vidjeti i posebne preporuke za doziranje u Sažetku opisa svojstava lijeka za cisplatin).

CIAMBRA u monoterapiji

U bolesnika koji se liječe zbog raka pluća nemalih stanica nakon prethodne kemoterapije, preporučena doza lijeka CIAMBRA iznosi 500 mg/m² tjelesne površine, primijenjene intravenskom infuzijom tijekom 10 minuta, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa.

Protokol za premedikaciju

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

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

Nadzor

U bolesnika koji primaju pemetreksed prije svake se doze mora provesti kontrola kompletne krvne slike, uključujući i diferencijalnu krvnu sliku (DKS) te broj trombocita. Prije svake kemoterapije moraju se provesti laboratorijske krvne pretrage kako bi se ocijenila funkcija bubrega i jetre. Prije početka svakog ciklusa kemoterapije bolesnici moraju imati sljedeće vrijednosti laboratorijskih parametara: apsolutni broj neutrofila (ABN) mora biti ≥ 1500 stanica/mm³, a broj trombocita mora biti $\geq 100\ 000$ stanica/mm³.

Klirens kreatinina mora biti ≥ 45 ml/min.

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

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

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

Prilagodbe doze

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

Tablica 1 – Tablica za prilagodbu doze lijeka CIAMBRA (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina – hematološka toksičnost	
Najniži ABN < 500 /mm ³ i najniži broj trombocita $\geq 50\ 000$ /mm ³	75% prethodne doze (i lijeka CIAMBRA i cisplatina)
Najniži broj trombocita $< 50\ 000$ /mm ³ bez obzira na najniži ABN	75% prethodne doze (i lijeka CIAMBRA i cisplatina)
Najniži broj trombocita $< 50\ 000$ /mm ³ uz krvarenje ^a , bez obzira na najniži ABN	50% prethodne doze (i lijeka CIAMBRA i cisplatina)

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

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

Tablica 2 – Tablica za prilagodbu doze lijeka CIAMBRA (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina – nehematološka toksičnost^{a,b}		
	Doza lijeka CIAMBRA (mg/m²)	Doza cisplatina (mg/m²)
Bilo koja toksičnost stupnja 3 ili 4, osim mukozitisa	75% prethodne doze	75% prethodne doze
Svaki proljev koji zahtijeva hospitalizaciju (bez obzira na stupanj) ili proljev stupnja 3 ili 4	75% prethodne doze	75% prethodne doze
Mukozitis stupnja 3 ili 4	50% prethodne doze	100% prethodne doze

^aZajednički kriteriji toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (CTC v2.0; NCI 1998)

^bOsim neurotoksičnosti

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

Tablica 3 – Tablica za prilagodbu doze lijeka CIAMBRA (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina – neurotoksičnost		
CTC^a stupanj	Doza lijeka CIAMBRA (mg/m²)	Doza cisplatina (mg/m²)
0 – 1	100% prethodne doze	100% prethodne doze
2	100% prethodne doze	50% prethodne doze

^aZajednički kriteriji toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (CTC v2.0; NCI 1998)

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

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Nije opravdana primjena lijeka CIAMBRA u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji malignog pleuralnog mezotelioma i raka pluća nemalih stanica.

Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom (serumski klirens izračunat standardnom Cockcroftovom i Gaultovom formulom ili metodom mjerenja brzine glomerularne filtracije Tc99m-DPTA.)

Pemetreksed se prvenstveno eliminira putem bubrega u nepromijenjenom obliku. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s klirensom kreatinina ≥ 45 ml/min nisu bile potrebne druge prilagodbe doze osim onih preporučenih za sve bolesnike. Nema dovoljno podataka o primjeni pemetrekseda u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 45 ml/min; stoga se u tih bolesnika ne preporučuje primjena pemetrekseda (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem jetre

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

Način primjene

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

Istodobno cijepljenje cjepivom protiv žute groznice (vidjeti dio 4.5)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pemetreksed može suprimirati funkciju koštane srži, što se očituje neutropenijom, trombocitopenijom i anemijom (ili pancitopenijom) (vidjeti dio 4.8). Mijelosupresija predstavlja toksičnost koja obično ograničava dozu. U bolesnika se tijekom liječenja moraju pratiti pokazatelji mijelosupresije i pemetreksed se ne smije davati sve dok apsolutni broj neutrofila (ABN) ne bude ≥ 1500 stanica/mm³, a broj trombocita $\geq 100\,000$ stanica/mm³. Smanjenja doze u sljedećim ciklusima temelje se na najnižim vrijednostima apsolutnog broja neutrofila i trombocita te najvećoj nehematološkoj toksičnosti zamijećenoj u prethodnom ciklusu (vidjeti dio 4.2).

Manja toksičnost te smanjenje hematološke i nehematološke toksičnosti stupnja 3/4, poput neutropenije, febrilne neutropenije i infekcija praćenih neutropenijom stupnja 3/4 prijavljene su kada je primijenjeno prethodno liječenje folatnom kiselinom i vitaminom B₁₂. Stoga se sve bolesnike koji primaju pemetreksed mora uputiti da uzimaju folatnu kiselinu i vitamin B₁₂ kao profilaktičku mjeru za smanjenje toksičnosti povezane s liječenjem (vidjeti dio 4.2).

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

Nije ispitan dovoljan broj bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 45 ml/min. Stoga se primjena pemetrekseda u bolesnika s klirensom kreatinina <45 ml/min ne preporučuje (vidjeti dio 4.2).

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

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

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

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

Zbog gastrointestinalne toksičnosti pemetrekseda primijenjenog u kombinaciji s cisplatinom uočena je teška dehidracija. Stoga bolesnici moraju primiti odgovarajući antiemetik i prikladnu hidrataciju prije i/ili nakon primjene terapije.

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

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

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

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

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

Prijavljeni su slučajevi radijacijske „recall“ reakcije u bolesnika koji su primali radioterapiju tjednima ili godinama ranije.

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pemetreksed se uglavnom eliminira u nepromijenjenu obliku putem bubrega, tubularnom sekrecijom i u manjoj mjeri glomerularnom filtracijom. Istodobna primjena s nefrotoksičnim lijekovima (npr. aminoglikozidom, diureticima Henleove petlje, spojevima platine, ciklosporinom) može rezultirati odgođenim klirensom pemetrekseda. Tu kombinaciju treba primjenjivati oprezno. Bude li potrebno, treba pažljivo nadzirati klirens kreatinina.

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

U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina ≥ 80 ml/min), visoke doze nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL, poput ibuprofena > 1600 mg/dan) i više doze acetilsalicilatne kiseline ($\geq 1,3$ g na dan) mogu smanjiti eliminaciju pemetrekseda i, posljedično povećati pojavnost nuspojava pemetrekseda. Stoga je nužan oprez kada se bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina ≥ 80 ml/min) daju više doze NSAIL-a ili acetilsalicilatne kiseline istodobno s pemetreksedom.

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

U nedostatku podataka o mogućoj interakciji s NSAIL-ima duljeg poluvijeka, poput piroksikama ili rofekoksiba, njihovu istodobnu primjenu s pemetreksedom, u bolesnika s blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom treba prekinuti najmanje pet dana prije, na sam dan primjene, i najmanje dva dana nakon primjene pemetrekseda (vidjeti dio 4.4). Ako je istodobna primjena NSAIL-a nužna, bolesnike treba pažljivo nadzirati kako bi se uočili eventualni znakovi toksičnosti, naročito mijelosupresije i gastrointestinalne toksičnosti.

Pemetreksed se ograničeno metabolizira u jetri. Rezultati *in vitro* ispitivanja na ljudskim jetrenim mikrosomima upućuju na to da pemetreksed ne bi uzrokovao klinički značajnu inhibiciju metaboličkog klirensa lijekova koji se metaboliziraju posredstvom CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 i CYP1A2.

Interakcije koje su zajedničke svim citotoksičnim lijekovima

Zbog povećanog rizika od tromboze u onkoloških bolesnika, često se daje antikoagulantna terapija. Radi velike intraindividualne varijabilnosti koagulacijskog statusa tijekom bolesti i moguće interakcije između peroralnih antikoagulansa i antitumorske kemoterapije, nužno je češće praćenje INR-a (internacionalnog normaliziranog omjera) ako se bolesnika odluči liječiti peroralnim antikoagulansima.

Istodobna primjena kontraindicirana: cjepivo protiv žute groznice: rizik od smrtonosne generalizirane vakcinalne bolesti (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena se ne preporučuje: živa atenuirana cjepiva (osim cjepiva protiv žute groznice, čija je istodobna primjena kontraindicirana): rizik od sustavne bolesti koja može biti smrtonosna. Rizik je veći u osoba koje su već imunosuprimirane zbog podležće bolesti. Treba koristiti inaktivirano cjepivo, ako postoji (poliomijelitis) (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

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

Trudnoća

Nema podataka o primjeni pemetrekseda u trudnica, no sumnja se da pemetreksed, kao i ostali antimetaboliti, uzrokuje teške prirodene mane ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Pemetreksed se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je to doista nužno i nakon pažljive procjene potreba majke i rizika za plod (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se pemetreksed u majčino mlijeko pa se nuspojave u dojenčeta ne mogu isključiti. Dojenje se tijekom liječenja pemetreksedom mora prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Zbog mogućnosti da liječenje pemetreksedom prouzroči ireverzibilnu neplodnost, muškarcima se savjetuje da se prije početka liječenja posavjetuju o pohrani sperme.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Tablični popis nuspojava

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

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

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

Organski sustav	Učestalost	Dogadaj*	Pemetreksed/cisplatin		Cisplatin	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Svi stupnjevi toksičnosti (%)	Toksičnost stupnjeva 3-4 (%)	Svi stupnjevi toksičnosti (%)	Toksičnost stupnjeva 3-4 (%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	snižen broj neutrofila/granulocita	56,0	23,2	13,5	3,1
		snižen broj leukocita	53,0	14,9	16,6	0,6
		snižene vrijednosti hemoglobina	26,2	4,2	10,4	0,0
		snižen broj trombocita	23,2	5,4	8,6	0,0
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	dehidracija	6,5	4,2	0,6	0,6
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	neuropatija – senzorna	10,1	0,0	9,8	0,6
	često	poremećaj osjeta okusa	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Poremećaji oka	često	konjunktivitis	5,4	0,0	0,6	0,0
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljevi	16,7	3,6	8,0	0,0
		povraćanje	56,5	10,7	49,7	4,3
		stomatitis/faringitis	23,2	3,0	6,1	0,0
		mučnina	82,1	11,9	76,7	5,5
		anoreksija	20,2	1,2	14,1	0,6
		konstipacija	11,9	0,6	7,4	0,6
	često	dispepsija	5,4	0,6	0,6	0,0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip	16,1	0,6	4,9	0,0
		alopecija	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	vrlo često	povišene vrijednosti kreatinina	10,7	0,6	9,8	1,2
		smanjen klirens kreatinina**	16,1	0,6	17,8	1,8
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor	47,6	10,1	42,3	9,2

* Za sve stupnjeve toksičnosti, osim za izraz „smanjen klirens kreatinina“, vidjeti CTC Nacionalnog instituta za rak, verzija 2

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

*** Prema CTC Nacionalnog instituta za rak (v2.0; NCI 1998), poremećaj osjeta okusa i alopecija trebaju se prijavljivati samo kao stupanj 1 ili 2.

Za potrebe ove tablice, uključene su sve nuspojave čija je učestalost bila najmanje 5% i za koje je prijavitelj ocijenio da je moguća povezanost s pemetreksedom i cisplatinom.

Klinički značajne toksičnosti prema CTC kriterijima, prijavljene u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ bolesnika randomiziranih da primaju cisplatin i pemetreksed uključuju: zatajenje bubrega, infekciju, pireksiju, febrilnu neutropeniju, povišene vrijednosti AST-a, ALT-a i GGT-a, urtikariju i bol u prsištu.

Klinički značajne toksičnosti prema CTC kriterijima prijavljene u $< 1\%$ bolesnika randomiziranih da primaju cisplatin i pemetreksed uključuju aritmiju i motornu neuropatiju.

U tablici koja slijedi prikazane su učestalosti i težina nuspojava prijavljenih u $> 5\%$ od 265 bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala samo pemetreksed te nadomjestak folatne kiseline i vitamina B₁₂, te u 276 bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala samo docetaksel. Svi su bolesnici imali dijagnozu lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka pluća nemalih stanica i prethodno su primali kemoterapiju.

Organski sustav	Učestalost	Dogadaj*	Pemetreksed N = 265		Docetaksel N = 276	
			Svi stupnjevi toksičnosti (%)	Toksičnost stupnjeva 3-4 (%)	Svi stupnjevi toksičnosti (%)	Toksičnost stupnjeva 3-4 (%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	snižen broj neutrofila/granulocita	10,9	5,3	45,3	40,2
		snižen broj leukocita	12,1	4,2	34,1	27,2
		snižene vrijednosti hemoglobina	19,2	4,2	22,1	4,3
	često	snižen broj trombocita	8,3	1,9	1,1	0,4
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljevanje	12,8	0,4	24,3	2,5
		povraćanje	16,2	1,5	12,0	1,1
		stomatitis/faringitis	14,7	1,1	17,4	1,1
		mučnina	30,9	2,6	16,7	1,8
		anoreksija	21,9	1,9	23,9	2,5
	često	konstipacija	5,7	0,0	4,0	0,0
Poremećaji jetre i žuči	često	povišene vrijednosti SGPT-a (ALT-a)	7,9	1,9	1,4	0,0
		povišene vrijednosti SGOT-a (AST-a)	6,8	1,1	0,7	0,0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip/deskvamacija	14,0	0,0	6,2	0,0
	često	pruritus	6,8	0,4	1,8	0,0
		alopecija	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Opći poremećaji	vrlo često	umor	34,0	5,3	35,9	5,4

i reakcije na mjestu primjene	često	vrućica	8,3	0,0	7,6	0,0
----------------------------------	-------	---------	-----	-----	-----	-----

*Za sve stupnjeve toksičnosti vidjeti CTC Nacionalnog instituta za rak, verzija 2.

** Prema CTC Nacionalnog Instituta za rak (v2.0; NCI 1998), alopecija se treba prijavljivati samo kao stupanj 1 ili 2.

Za potrebe ove tablice, uključene su sve nuspojave čija je učestalost bila najmanje 5 % i za koje je prijavitelj ocijenio da je moguća povezanost s pemetreksedom.

Klinički značajne toksičnosti prema CTC kriterijima, prijavljene u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala pemetreksed uključuju: infekciju bez neutropenije, febrilnu neutropeniju, alergijsku reakciju/preosjetljivost, povišene vrijednosti kreatinina, motornu neuropatiju, senzornu neuropatiju, multiformni eritem i bol u abdomenu.

Klinički značajne toksičnosti prema CTC kriterijima prijavljene u $< 1\%$ bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala pemetreksed uključuju supraventrikularne aritmije.

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

U tablici koja slijedi navedene su učestalosti i težina nuspojava za koje se smatra da je moguća povezanost s ispitivanim lijekom, a koje su prijavljene u $>5\%$ od 839 bolesnika s rakom pluća nemalih stanica randomiziranih da primaju cisplatin i pemetreksed i 830 bolesnika s rakom pluća nemalih stanica randomiziranih da primaju cisplatin i gemcitabin. Svi su bolesnici primali ispitivanu terapiju kao početnu terapiju za lokalno uznapredovali ili metastatski rak pluća nemalih stanica, te su bolesnici u obje skupine primali i potpun nadomjestak folatne kiseline i vitamina B₁₂.

Organski sustav	Učestalost	Dogadaj**	Pemetreksed/ cisplatin (N = 839)		Gemcitabin/ cisplatin (N = 830)	
			Svi stupnjevi toksičnosti (%)	Toksičnost stupnjeva 3-4 (%)	Svi stupnjevi toksičnosti (%)	Toksičnost stupnjeva 3-4 (%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	sniženi hemoglobin	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		sniženi broj neutrofila/ granulocita	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		sniženi broj leukocita	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		snižen broj trombocita	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Poremećaji živčanog sustava	često	neuropatija – senzorna	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		poremećaj osjeta okusa	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		povraćanje	39,7	6,1	35,5	6,1
		anoreksija	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		konstipacija	21,0	0,8	19,5	0,4
		stomatitis/ faringitis	13,5	0,8	12,4	0,1
		proljevanje bez kolostome	12,4	1,3	12,8	1,6
	često	dispepsija/ žgaravica	5,2	0,1	5,9	0,0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	alopecija	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	često	osip/deskvamacija	6,6	0,1	8,0	0,5
Poremećaji bubrega i mokračnog sustava	vrlo često	povišene vrijednosti kreatinina	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor	42,7	6,7	44,9	4,9

* P-vrijednosti <0,05 za usporedbu pemetreksed/cisplatin u odnosu na gemcitabin/cisplatin uz primjenu Fisherova egzaktnog testa.

** Za sve stupnjeve toksičnosti vidjeti CTC Nacionalnog instituta za rak, (v2.0; NCI 1998).

*** Prema CTC Nacionalnog Instituta za rak (v2.0; NCI 1998), poremećaj osjeta okusa i alopecija trebaju se prijavljivati samo kao stupanj 1 ili 2.

Za potrebe ove tablice, uključene su sve nuspojave čija je učestalost bila najmanje 5% i za koje je prijavitelj ocijenio da je moguća povezanost s pemetreksedom i cisplatinom.

Klinički značajne toksičnosti prema CTC kriterijima, prijavljene u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ bolesnika randomiziranih da primaju cisplatin i pemetreksed uključuju: povišene vrijednosti AST-a, povišene vrijednosti ALT-a, infekciju, febrilnu neutropeniju, zatajenje bubrega, pireksiju, dehidraciju, konjunktivitis i smanjeni klirens kreatinina.

Klinički značajne toksičnosti prema CTC kriterijima prijavljene u $< 1\%$ bolesnika randomiziranih da primaju cisplatin i pemetreksed uključuju: povišene vrijednosti GGT-a, bol u prsištu, aritmiju i motornu neuropatiju.

Klinički značajne toksičnosti s obzirom na spol bile su podjednake u cjelokupnoj populaciji bolesnika koji su primali pemetreksed i cisplatin.

U tablici koja slijedi prikazane su učestalost i težina nuspojava za koje se smatra da je moguća povezanost s ispitivanim lijekom, a koje su zabilježene u $> 5\%$ od 800 bolesnika randomiziranih da primaju samo pemetreksed i 402 bolesnika randomizirana da primaju placebo u ispitivanju monoterapije pemetreksedom kao terapije održavanja (JMEN: N= 663) i ispitivanja kontinuirane terapije održavanja pemetreksedom (PARAMOUNT: N=539). Svi su bolesnici imali dijagnozu raka pluća nemalih stanica stadija IIIB ili IV i prethodno su primali kemoterapiju na bazi platine. Bolesnici u obje ispitivane skupine primali su potpun nadomjestak folatne kiseline i vitamina B₁₂.

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

mjestu primjene		edem	5,6	0,0	1,5	0,0
Poremećaji bubrega	često	Poremećaji bubrega****	7,6	0,9	1,7	0,0

Kratice: ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event (zajednička terminologija za štetne događaje); NCI = National Cancer Institute (Nacionalni institut za rak); SGOT = serumska glutamat-oksalocetna aminotransferaza; SGPT = serumska glutamat-piruvična aminotransferaza).

* Definicije pojmova učestalosti: vrlo često - $\geq 10\%$; često - $> 5\%$ i $< 10\%$. Za potrebe ove tablice, uključene su sve nuspojave čija je učestalost bila najmanje 5% i za koje je prijavitelj ocijenio da je moguća povezanost s pemetreksedom

** Za sve stupnjeve toksičnosti vidjeti NCI CTCAE kriterije (Verzija 3.0; NCI 2003). Prikazane stope prijavljivanja u skladu su s CTCAE verzijom 3.0.

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

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

Klinički značajne toksičnosti prema CTC kriterijima bilo kojeg stupnja, prijavljene u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ bolesnika randomiziranih da primaju pemetreksed uključuju: febrilnu neutropeniju, infekciju, snižen broj trombocita, proljev, konstipaciju, alopeciju, pruritus/svrbež, vrućicu (bez neutropenije), bolest površine oka (uključujući konjunktivitis), pojačano suženje, omaglicu i motornu neuropatiju.

Klinički značajne toksičnosti prema CTC kriterijima prijavljene u $< 1\%$ bolesnika randomiziranih da primaju pemetreksed uključuju: alergijsku reakciju/preosjetljivost, multiformni eritem, supraventrikularnu aritmiju i plućnu emboliju.

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

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

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

Tijekom kliničkih ispitivanja pemetrekseda manje je često prijavljena pancitopenija.

Tijekom kliničkih su ispitivanja manje su često prijavljeni slučajevi kolitisa (uključujući intestinalno i rektalno krvarenje, katkada sa smrtnim ishodom, perforaciju crijeva, nekrozu crijeva i tiflitis) u bolesnika liječenih pemetreksedom.

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih pemetreksedom manje su često prijavljeni slučajevi intersticijskog pneumonitisa s respiratornom insuficijencijom, katkada sa smrtnim ishodom.

U bolesnika liječenih pemetreksedom manje su često prijavljeni slučajevi edema.

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

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

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

Često je prijavljena hiperpigmentacija.

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

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

Slučajevi „recall“ radijacijske reakcije prijavljeni su rijetko u bolesnika koji su prethodno primali radioterapiju (vidjeti dio 4.4).

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

Prijavljene su rijetki slučajevi buloznih stanja, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, koji su u nekim slučajevima imali smrtni ishod.

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

Prijavljene su rijetki slučajevi anafilaktičkog šoka.

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

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

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se pemetreksed djeluje antifolatno na više načina, inhibirajući timidilat sintetazu (TS), dihidrofolat reduktazu (DHFR) i glicinamid ribonukleotid formiltransferazu (GARFT), enzima ovisnih o folatima i ključnih za *de novo* biosintezu timidinskih i purinskih nukleotida. Pemetreksed se u stanice prenosi i nosačima reduciranih folata i prijenosnim sustavom membranskih proteina koji vežu folate. Kad uđe u stanicu, pemetreksed se djelovanjem enzima folilpoliglutamata sintetaze brzo i učinkovito pretvara u poliglutamatane oblike. Poliglutamata se oblici zadržavaju u stanicama i još su snažniji inhibitori enzima TS i GARFT. Stvaranje poliglutamata je proces ovisan o vremenu i koncentraciji, koji se odvija u tumorskim stanicama i, u manjoj mjeri, u zdravim tkivima. Poluvrijeme poliglutamatah metabolita u stanici je produljeno, zbog čega se produljuje i djelovanje lijeka na maligne stanice.

Klinička djelotvornost

Mezoteliom

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

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

Djelotvornost pemetrekseda + cisplatina u odnosu na cisplatin kod malignog pleuralnog mezotelioma

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

Kratice: CI = interval pouzdanosti

* p-vrijednost se odnosi na usporedbu između skupina.

** U skupini pemetreksed/cisplatin, randomizirani i liječeni bolesnici (N = 225), s potpunim nadomjeskom (N = 167)

Primjenom ljestvice simptoma raka pluća (eng. *Lung Cancer Symptom Scale*) u skupini bolesnika liječenih kombinacijom pemetreksed/cisplatin (212 bolesnika) uočeno je statistički značajno poboljšanje klinički značajnih simptoma (bol i dispneja) povezanih s malignim pleuralnim mezoteliomom u odnosu na bolesnike liječene samo cisplatinom (218 bolesnika). Uočene su i statistički značajne razlike u nalazima testova plućne funkcije. Razlike među skupinama očitovale su se poboljšanjem plućne funkcije u skupini pemetreksed/cisplatin i pogoršanjem plućne funkcije tijekom vremena u kontrolnoj skupini.

Podaci o bolesnicima s malignim pleuralnim mezoteliomom liječenima samo pemetreksedom su ograničeni. Pemetreksed u dozi od 500 mg/m² ispitivan je u monoterapiji u 64 bolesnika s malignim pleuralnim mezoteliomom koji prethodno nisu primali kemoterapiju. Stopa ukupnog odgovora iznosila je 14,1%.

Rak pluća nemalih stanica (engl. *Non small lung cancer, NSCLC*), druga linija liječenja

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

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

Djelotvornost pemetrekseda u odnosu na docetaksel kod NSCLC – ITT populacija

	Pemetreksed	Docetaksel
Vrijeme preživljenja (mjeseci)	(N = 283)	(N = 288)
<input type="checkbox"/> Medijan (m)	8,3	7,9
<input type="checkbox"/> 95% CI za medijan	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
<input type="checkbox"/> HR		0,99
<input type="checkbox"/> 95% CI za HR		(0,82 - 1,20)
<input type="checkbox"/> p-vrijednost za neinferiornost (HR)		0,226
Preživljenje bez progresije bolesti (mjeseci)	(N = 283)	(N = 288)
<input type="checkbox"/> Medijan	2,9	2,9
<input type="checkbox"/> HR (95% CI)		0,97 (0,82 – 1,16)
Vrijeme do prestanka odgovora na liječenje (TTTF – mjeseci)	(N = 283)	(N = 288)
<input type="checkbox"/> Medijan	2,3	2,1
<input type="checkbox"/> HR (95% CI)		0,84 (0,71 - 0,997)
Odgovor (N: broj bolesnika u kojih se mogao ocijeniti odgovor)	(N = 264)	(N = 274)
<input type="checkbox"/> Stopa odgovora (%) (95% CI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
<input type="checkbox"/> Stabilna bolest (%)	45,8	46,4

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

NSCLC, prva linija liječenja

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

Analiza primarne djelotvornosti temeljila se na ITT populaciji. Analiza osjetljivosti glavnih ishoda djelotvornosti obuhvaćala je i populaciju koja je ispunila kriterije protokola za uključenje u ispitivanje (*Protocol Qualified*, PQ). Analize djelotvornosti u PQ populaciji konzistentne su analizom ITT populacije i podupiru neinferiornost AC u odnosu na GC.

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

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

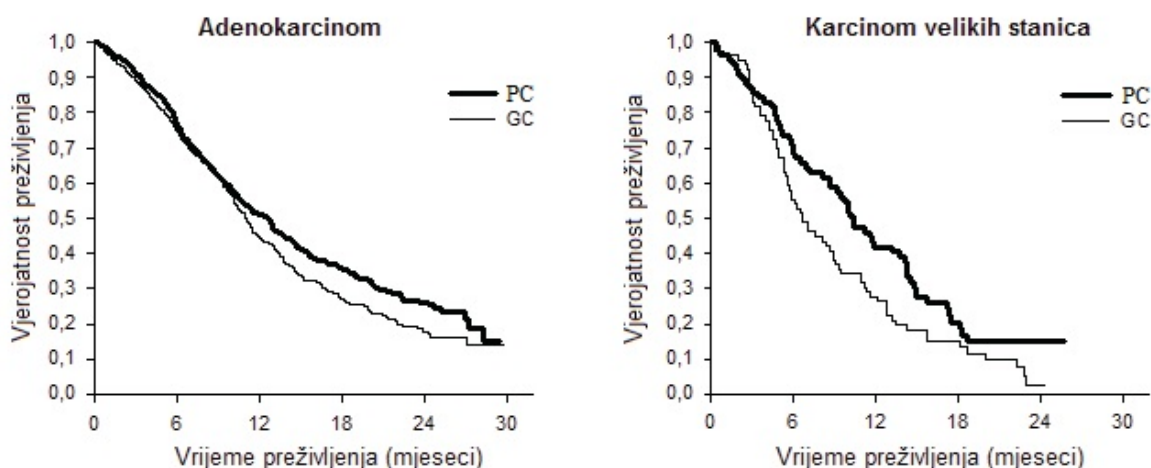
Djelotvornost pemetrekseda + cisplatina u odnosu na gemcitabin + cisplatin u prvoj liniji liječenja raka pluća nemalih stanica - ITT populacija i podskupine prema histološkom tipu

ITT populacija i podskupine prema histološkom tipu tumora	Medijan ukupnog preživljenja u mjesecima (95% CI)				Prilagođeni omjer hazarda (HR) (95% CI)	p-vrijednost za superiornost
	pemetreksed + cisplatin		gemcitabin + cisplatin			
ITT populacija (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 ^a	0,259
Adenokarcinom (N=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Karcinom velikih stanica (N=153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Drugi oblici (N=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Karcinom skvamoznih stanica (N=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

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

^a Statistički značajno za neinferiornost, cijeli interval pouzdanosti za HR znatno ispod granice neinferiornosti od 1,17645 (p <0,001).

Kaplan Meierove krivulje ukupnog preživljenja prema histološkom tipu tumora



Nije bilo klinički značajnih razlika u sigurnosnom profilu pemetrekseda u kombinaciji s cisplatinom unutar podskupina prema histološkom tipu.

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

NSCLC, terapija održavanja

JMEN

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

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

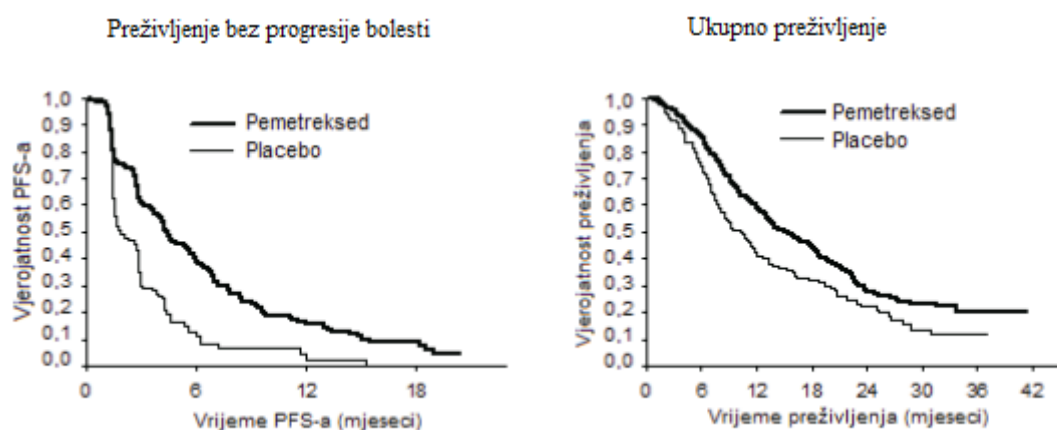
Kao i u drugim ispitivanjima pemetrekseda, u ispitivanju JMEN opažena je razlika u djelotvornosti s obzirom na histološki tip NSCLC-a. U bolesnika s NSCLC-om kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice (N = 430, neovisno procijenjena populacija) medijan PFS-a bio je 4,4 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed te 1,8 mjeseci u skupini koja je primala placebo omjer hazarda = 0,47 (95% CI = 0,37-0,60, $p = 0,00001$). Medijan ukupnog preživljenja bolesnika s NSCLC-om kod kojega histološki ne prevladavaju skvamozne stanice (N = 481) bio je 15,5 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed i 10,3 mjeseca u skupini koja je primala placebo, omjer hazarda = 0,70 (95% CI = 0,56-0,88, $p = 0,002$). Ako se uključi i faza uvodnog liječenja, medijan ukupnog preživljenja

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

Rezultati PFS-a i ukupnog preživljenja bolesnika sa skvamoznim stanicama u histološkom nalazu nisu uputili na prednost pemetrekseda u odnosu na placebo.

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

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



PARAMOUNT

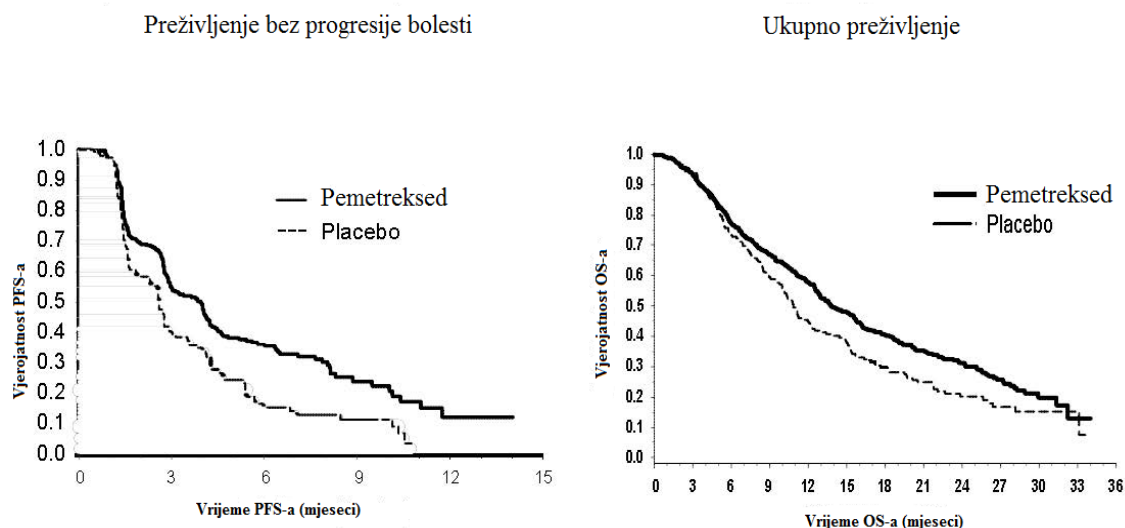
U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III (PARAMOUNT) uspoređivala se djelotvornost i sigurnost liječenja pemetreksedom kao terapije održavanja uz BSC (N = 359) s djelotvornošću i sigurnošću primjene placeba uz BSC (N = 180) u bolesnika s lokalno uznapredovalim (stadij IIIB) ili metastatskim (stadij IV) NSCLC-om kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice, u kojih nije došlo do progresije nakon 4 ciklusa prve linije dvojne terapije pemetreksedom i cisplatinom. Od 939 bolesnika liječenih uvodnom terapijom pemetreksedom i cisplatinom, 539 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala terapiju održavanja pemetreksedom ili placebo. Od svih randomiziranih bolesnika njih je 44,9% imalo kompletan/djelomičan odgovor na uvodno liječenje pemetreksedom i cisplatinom a 51,9% njih je imalo odgovor u obliku stabilne bolesti. Bolesnici randomizirani u skupinu koja je primala terapiju održavanja morali su imati ECOG izvedbeni status 0 ili 1. Medijan vremena od početka uvodnog liječenja pemetreksedom i cisplatinom do početka terapije održavanja iznosio je 2,96 mjeseci i u skupini koja je primala pemetreksed i u skupini koja je primala placebo. Randomizirani bolesnici su primali terapiju održavanja do progresije bolesti. Djelotvornost i sigurnost mjerene su od randomizacije nakon završetka prve linije liječenja (uvodnog liječenja). Bolesnici su primili medijan od 4 ciklusa terapije održavanja pemetreksedom i 4 ciklusa placeba. Ukupno 169 bolesnika (47,1%) završilo je ≥ 6 ciklusa terapije održavanja pemetreksedom, što predstavlja najmanje 10 ciklusa pemetrekseda.

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

pemetreksed i 5,6 mjeseci za skupinu koja je primala placebo (omjer hazarda = 0,59; 95% CI = 0,47-0,74).

Nakon uvodnog liječenja pemetreksedom i cisplatinom (4 ciklusa), liječenje pemetreksedom bilo je statistički značajno bolje od placeba s obzirom na ukupno preživljenje (medijan 13,9 mjeseci naspram 11,0 mjeseci, omjer hazarda= 0,78; 95% CI = 0,64-0,96, p = 0,0195). U vrijeme ove konačne analize preživljenja 28,7% bolesnika u skupini liječenoj pemetreksedom bilo je živo ili izgubljeno za praćenje, u odnosu na 21,7% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Relativan učinak liječenja pemetreksedom bio je konzistentan u svim podskupinama (uključujući podskupine prema stadiju bolesti, odgovoru na uvodno liječenje, ECOG izvedbenom statusu, pušačkom statusu, spolu, histološkom tipu tumora i dobi) te podjednak onome opaženom u nekorigiranim analizama ukupnog preživljenja i PFS-a. Stope jednogodišnjeg i dvogodišnjeg preživljenja bolesnika liječenih pemetreksedom iznosile su 58% odnosno 32%, u usporedbi s 45% odnosno 21% za bolesnike koji su primali placebo. Medijan ukupnog preživljenja od početka prve linije uvodnog liječenja pemetreksedom i cisplatinom iznosio je 16,9 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed te 14,0 mjeseci u skupini koja je primala placebo (omjer hazarda = 0,78; 95% CI= 0,64-0,96). Postotak bolesnika koji su liječeni nakon završetka ispitivanja iznosio je 64,3% u skupini koja je primala pemetreksed te 71,7% u skupini koja je primala placebo.

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



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

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja pemetrekseda u svim podskupinama pedijatrijske populacije za odobrene indikacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva pemetrekseda nakon primjene u monoterapiji ispitana su u 426 onkoloških bolesnika s različitim solidnim tumorima, pri dozama od 0,2 do 838 mg/m², primijenjenima u infuziji tijekom 10 minuta. Volumen distribucije pemetrekseda u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 9 l/m². Ispitivanja *in vitro* pokazuju da se oko 81 % pemetrekseda veže za proteine plazme. Različiti stupnjevi poremećaja bubrežne funkcije nisu znatnije utjecali na vezanje lijeka. Pemetreksed podliježe ograničenom metabolizmu u jetri. Eliminira se prvenstveno urinom, pri čemu se 70 % do 90 % primijenjene doze nađe u urinu u nepromijenjenu obliku tijekom prva 24 sata nakon primjene.

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da se pemetreksed aktivno izlučuje putem OAT3 (organskog anionskog transportera). Ukupni sistemski klirens pemetrekseda je 91,8 ml/min, a poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi 3,5 sata u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina 90 ml/min). Varijabilnost klirensa između pojedinih bolesnika je umjerena i iznosi 19,3%. Ukupna sistemska izloženost pemetreksedu (AUC) i maksimalna koncentracija u plazmi rastu proporcionalno dozi. Farmakokinetika pemetrekseda konzistentna je u višestrukim ciklusima liječenja.

Istodobna primjena cisplatin ne utječe na farmakokinetička svojstva pemetrekseda. Na farmakokinetiku pemetrekseda ne utječu ni peroralna primjena folatne kiseline ni intramuskularno primijenjen nadomjestak vitamina B₁₂.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Primjena pemetrekseda u mužjaka miševa rezultirala reproduktivnom toksičnošću, čija su obilježja bila smanjena stopa plodnosti i atrofija testisa. U ispitivanju provedenom u pasa pasmine bigl, kojima su davane intravenske bolusne injekcije tijekom devet mjeseci, opažene su promjene na testisima (degeneracija/nekroza sjemenovodnog epitela). Ovo ukazuje da pemetreksed može smanjiti plodnost mužjaka. Utjecaj na plodnost ženki nije ispitana.

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

Nisu provedena ispitivanja kancerogenog potencijala pemetrekseda.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)

kloridna kiselina (za prilagodbu pH)

natrijev hidroksid (za prilagodbu pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Pemetreksed je fizikalno inkompatibilan s otapalima koja sadrže kalcij, uključujući Ringerovu otopinu s laktatom i Ringerovu otopinu za injekcije. Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

2 godine

Rekonstituirane otopine i otopine za infuziju

Dokazano je da je otopina pemetrekseda za infuziju fizikalno i kemijski stabilna tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C-8°C ili 15-25°C. Rekonstituirana otopina se mora odmah koristiti za pripremu otopine za infuziju. S mikrobiološkog stajališta otopina za infuziju se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i ne smiju biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C ili od 15°C do 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Neotvorena bočica

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije/razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa I s čepom od klorobutilne gume i aluminijskim prstenom s „flip-off“ poklopcem. Bočica je prekrivena plastičnom navlakom („shrink-wrapped“). Svaka bočica od 10 ml sadrži 100 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrij hemipentahidrata).

Pakiranje od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

1. Koristiti aseptičku tehniku kod rekonstitucije i daljnjeg razrjeđivanja pemetrekseda za primjenu u intravenskoj infuziji.
2. Izračunati dozu i potreban broj bočica lijeka CIAMBRA. Jedna bočica sadrži pemetreksed u suvišku kako bi se olakšala primjena deklarirane količine lijeka.
3. Bočice od 100 mg rekonstituirajte sa 4,2 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bez konzervansa, čime se dobiva otopina koja sadrži 25 mg/ml pemetrekseda. Svaku bočicu nježno vrtite dok se prašak u potpunosti ne otopi. Dobivena otopina je bistra i u rasponu boja od bezbojne do žute ili zeleno-žute, što ne utječe nepovoljno na kakvoću lijeka. pH rekonstituirane otopine je između 6,6 i 7,8. **Otopina se mora dodatno razrijediti.**
4. Odgovarajući volumen rekonstituirane otopine pemetrekseda mora se dodatno razrijediti otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bez konzervansa, do ukupnog volumena od 100 ml i dati u intravenskoj infuziji tijekom 10 minuta.
5. Otopine pemetrekseda za infuziju pripremljene na gore opisani način kompatibilne su s infuzijskim priborom i infuzijskim vrećicama od polivinilklorida i poliolefina.
6. Lijekovi za parenteralnu primjenu moraju se prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo da ne sadrže čestice i da nisu promijenili boju. Nemojte primijeniti lijek ako sadrži vidljive čestice.
7. Otopine pemetrekseda namijenjene su samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Mjere opreza pri pripremi i primjeni:

Kao i kod svih potencijalno toksičnih protutmorskih lijekova, potreban je oprez pri rukovanju i pripremi otopine pemetrekseda za infuziju. Preporučuje se uporaba rukavica. Ako otopina pemetrekseda dođe u dodir s kožom, odmah temeljito operite kožu sapunom i vodom. Ako otopina pemetrekseda dođe u dodir sa sluznicom, operite je temeljito vodom. Pemetreksed nije vezikant. U slučaju ektravazacije pemetrekseda nema specifičnog antidota. Prijavljeno je nekoliko slučajeva ektravazacije pemetrekseda koje ispitivači nisu ocijenili ozbiljnima. Ektravazaciju treba zbrinuti sukladno standardnoj lokalnoj praksi kao za lijekove koji nisu vezikanti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Luksemburg

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

EU/1/15/1055/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2 Prosinca 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

CIAMBRA 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži približno 54 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli liofilizirani prašak.

pH rekonstituirane otopine je između 6,6 i 7,8

Osmolalnost rekonstituirane otopine je 230-270 mOsmol/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Maligni pleuralni mezoteliom

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

Rak pluća nemalih stanica

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

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

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

4.2 Doziranje i način primjene

CIAMBRA se smije primjenjivati samo pod nadzorom liječnika kvalificiranog za primjenu antitumorske kemoterapije.

Doziranje

CIAMBRA u kombinaciji s cisplatinom

Preporučena doza lijeka CIAMBRA je 500 mg/m² tjelesne površine, primijenjene u obliku intravenske infuzije tijekom 10 minuta, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Preporučena doza cisplatina je 75 mg/m² tjelesne površine, primijenjene u infuziji tijekom dva sata, približno 30 minuta nakon završetka infuzije pemetrekseda, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Prije i/ili nakon primjene cisplatina bolesnici moraju primiti odgovarajući antiemetik i primjerenu hidrataciju (vidjeti i posebne preporuke za doziranje u Sažetku opisa svojstava lijeka za cisplatin).

CIAMBRA u monoterapiji

U bolesnika koji se liječe zbog raka pluća nemalih stanica nakon prethodne kemoterapije, preporučena doza lijeka CIAMBRA iznosi 500 mg/m² tjelesne površine, primijenjene intravenskom infuzijom tijekom 10 minuta, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa.

Protokol za premedikaciju

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

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

Nadzor

U bolesnika koji primaju pemetreksed prije svake se doze mora provesti kontrola kompletne krvne slike, uključujući i diferencijalnu krvnu sliku (DKS) te broj trombocita. Prije svake kemoterapije moraju se provesti laboratorijske krvne pretrage kako bi se ocijenila funkcija bubrega i jetre. Prije početka svakog ciklusa kemoterapije bolesnici moraju imati sljedeće vrijednosti laboratorijskih parametara: apsolutni broj neutrofila (ABN) mora biti ≥ 1500 stanica/mm³, a broj trombocita mora biti $\geq 100\ 000$ stanica/mm³.

Klirens kreatinina mora biti ≥ 45 ml/min.

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

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

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

Prilagodbe doze

Prilagođavanje doze na početku svakog sljedećeg ciklusa mora se temeljiti na najnižem broju krvnih stanica ili najvećoj nehematološkoj toksičnosti u prethodnom ciklusu terapije. Ciklus se može dogoditi kako bi se ostavilo dovoljno vremena za oporavak. Nakon oporavka bolesnike treba ponovno liječiti prema smjernicama za primjenu lijeka CIAMBRA u monoterapiji ili u kombinaciji s cisplatinom, prikazanima u Tablicama 1, 2 i 3.

Tablica 1 – Tablica za prilagodbu doze lijeka CIAMBRA (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina – hematološka toksičnost	
Najniži ABN < 500 /mm ³ i najniži broj trombocita $\geq 50\ 000$ /mm ³	75% prethodne doze (i lijeka CIAMBRA i cisplatina)
Najniži broj trombocita $< 50\ 000$ /mm ³ bez obzira na najniži ABN	75% prethodne doze (i lijeka CIAMBRA i cisplatina)
Najniži broj trombocita $< 50\ 000$ /mm ³ uz krvarenje ^a , bez obzira na najniži ABN	50% prethodne doze (i lijeka CIAMBRA i cisplatina)

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

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

Tablica 2 – Tablica za prilagodbu doze lijeka CIAMBRA (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina – nehematološka toksičnost^{a,b}		
	Doza lijeka CIAMBRA (mg/m²)	Doza cisplatina (mg/m²)
Bilo koja toksičnost stupnja 3 ili 4, osim mukozitisa	75% prethodne doze	75% prethodne doze
Svaki proljev koji zahtijeva hospitalizaciju (bez obzira na stupanj) ili proljev stupnja 3 ili 4	75% prethodne doze	75% prethodne doze
Mukozitis stupnja 3 ili 4	50% prethodne doze	100% prethodne doze

^aZajednički kriteriji toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (CTC v2.0; NCI 1998)

^bOsim neurotoksičnosti

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

Tablica 3 – Tablica za prilagodbu doze lijeka CIAMBRA (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina – neurotoksičnost		
CTC^a stupanj	Doza lijeka CIAMBRA (mg/m²)	Doza cisplatina (mg/m²)
0 – 1	100% prethodne doze	100% prethodne doze
2	100% prethodne doze	50% prethodne doze

^aZajednički kriteriji toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (CTC v2.0; NCI 1998)

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

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Nije opravdana primjena lijeka CIAMBRA u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji malignog pleuralnog mezotelioma i raka pluća nemalih stanica.

Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom (serumski klirens izračunat standardnom Cockcroftovom i Gaultovom formulom ili metodom mjerenja brzine glomerularne filtracije Tc99m-DPTA.)

Pemetreksed se prvenstveno eliminira putem bubrega u nepromijenjenom obliku. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s klirensom kreatinina ≥ 45 ml/min nisu bile potrebne druge prilagodbe doze osim onih preporučenih za sve bolesnike. Nema dovoljno podataka o primjeni pemetrekseda u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 45 ml/min; stoga se u tih bolesnika ne preporučuje primjena pemetrekseda (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem jetre

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

Način primjene

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

Istodobno cijepljenje cjepivom protiv žute groznice (vidjeti dio 4.5)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pemetreksed može suprimirati funkciju koštane srži, što se očituje neutropenijom, trombocitopenijom i anemijom (ili pancitopenijom) (vidjeti dio 4.8). Mijelosupresija predstavlja toksičnost koja obično ograničava dozu. U bolesnika se tijekom liječenja moraju pratiti pokazatelji mijelosupresije i pemetreksed se ne smije davati sve dok apsolutni broj neutrofila (ABN) ne bude ≥ 1500 stanica/mm³, a broj trombocita $\geq 100\,000$ stanica/mm³. Smanjenja doze u sljedećim ciklusima temelje se na najnižim vrijednostima apsolutnog broja neutrofila i trombocita te najvećoj nehematološkoj toksičnosti zamijećenoj u prethodnom ciklusu (vidjeti dio 4.2).

Manja toksičnost te smanjenje hematološke i nehematološke toksičnosti stupnja 3/4, poput neutropenije, febrilne neutropenije i infekcija praćenih neutropenijom stupnja 3/4 prijavljene su kada je primijenjeno prethodno liječenje folatnom kiselinom i vitaminom B₁₂. Stoga se sve bolesnike koji primaju pemetreksed mora uputiti da uzimaju folatnu kiselinu i vitamin B₁₂ kao profilaktičku mjeru za smanjenje toksičnosti povezane s liječenjem (vidjeti dio 4.2).

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

Nije ispitan dovoljan broj bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 45 ml/min. Stoga se primjena pemetrekseda u bolesnika s klirensom kreatinina <45 ml/min ne preporučuje (vidjeti dio 4.2).

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

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

Ozbiljni bubrežni događaji, uključujući akutno zatajenje bubrega, prijavljeni su pri primjeni pemetrekseda samog ili u kombinaciji s drugim kemoterapeutima. Mnogi bolesnici u kojih se to

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

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

Zbog gastrointestinalne toksičnosti pemetrekseda primijenjenog u kombinaciji s cisplatinom uočena je teška dehidracija. Stoga bolesnici moraju primiti odgovarajući antiemetik i prikladnu hidrataciju prije i/ili nakon primjene terapije.

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

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

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

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

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

Prijavljeni su slučajevi radijacijske „recall“ reakcije u bolesnika koji su primali radioterapiju tjednima ili godinama ranije.

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pemetreksed se uglavnom eliminira u nepromijenjenu obliku putem bubrega, tubularnom sekrecijom i u manjoj mjeri glomerularnom filtracijom. Istodobna primjena s nefrotoksičnim lijekovima (npr. aminoglikozidom, diureticima Henleove petlje, spojevima platine, ciklosporinom) može rezultirati odgođenim klirensom pemetrekseda. Tu kombinaciju treba primjenjivati oprezno. Bude li potrebno, treba pažljivo nadzirati klirens kreatinina.

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

U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina ≥ 80 ml/min), visoke doze nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL, poput ibuprofena > 1600 mg/dan) i više doze acetilsalicilatne kiseline ($\geq 1,3$ g na dan) mogu smanjiti eliminaciju pemetrekseda i, posljedično povećati pojavnost nuspojava pemetrekseda. Stoga je nužan oprez kada se bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina ≥ 80 ml/min) daju više doze NSAIL-a ili acetilsalicilatne kiseline istodobno s pemetreksedom.

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

U nedostatku podataka o mogućoj interakciji s NSAIL-ima duljeg poluvijeka, poput piroksikama ili rofekoksiba, njihovu istodobnu primjenu s pemetreksedom, u bolesnika s blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom treba prekinuti najmanje pet dana prije, na sam dan primjene, i najmanje dva dana nakon primjene pemetrekseda (vidjeti dio 4.4). Ako je istodobna primjena NSAIL-a nužna, bolesnike treba pažljivo nadzirati kako bi se uočili eventualni znakovi toksičnosti, naročito mijelosupresije i gastrointestinalne toksičnosti.

Pemetreksed se ograničeno metabolizira u jetri. Rezultati *in vitro* ispitivanja na ljudskim jetrenim mikrosomima upućuju na to da pemetreksed ne bi uzrokovao klinički značajnu inhibiciju metaboličkog klirensa lijekova koji se metaboliziraju posredstvom CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 i CYP1A2.

Interakcije koje su zajedničke svim citotoksičnim lijekovima

Zbog povećanog rizika od tromboze u onkoloških bolesnika, često se daje antikoagulantna terapija. Radi velike intraindividualne varijabilnosti koagulacijskog statusa tijekom bolesti i moguće interakcije između peroralnih antikoagulansa i antitumorske kemoterapije, nužno je češće praćenje INR-a (internacionalnog normaliziranog omjera) ako se bolesnika odluči liječiti peroralnim antikoagulansima.

Istodobna primjena kontraindicirana: cjepivo protiv žute groznice: rizik od smrtonosne generalizirane vakcinalne bolesti (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena se ne preporučuje: živa atenuirana cjepiva (osim cjepiva protiv žute groznice, čija je istodobna primjena kontraindicirana): rizik od sustavne bolesti koja može biti smrtonosna. Rizik je veći u osoba koje su već imunosuprimirane zbog podležće bolesti. Treba koristiti inaktivirano cjepivo, ako postoji (poliomijelitis) (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

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

Trudnoća

Nema podataka o primjeni pemetrekseda u trudnica, no sumnja se da pemetreksed, kao i ostali antimetaboliti, uzrokuje teške prirođene mane ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Pemetreksed se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je to doista nužno i nakon pažljive procjene potreba majke i rizika za plod (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se pemetreksed u majčino mlijeko pa se nuspojave u dojenčeta ne mogu isključiti. Dojenje se tijekom liječenja pemetreksedom mora prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Zbog mogućnosti da liječenje pemetreksedom prouzroči ireverzibilnu neplodnost, muškarcima se savjetuje da se prije početka liječenja posavjetuju o pohrani sperme.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, prijavljeno je da pemetreksed može izazvati umor. Stoga se bolesnike mora upozoriti da u tom slučaju ne upravljaju vozilima niti rukuju strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Tablični popis nuspojava

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

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

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

Organski sustav	Učestalost	Događaj*	Pemetreksed/cisplatin		Cisplatin	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Svi stupnjevi toksičnosti (%)	Toksičnost stupnjeva 3-4 (%)	Svi stupnjevi toksičnosti (%)	Toksičnost stupnjeva 3-4 (%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	snižen broj neutrofila/granulocita	56,0	23,2	13,5	3,1
		snižen broj leukocita	53,0	14,9	16,6	0,6
		snižene vrijednosti hemoglobina	26,2	4,2	10,4	0,0
		snižen broj trombocita	23,2	5,4	8,6	0,0
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	dehidracija	6,5	4,2	0,6	0,6
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	neuropatija – senzorna	10,1	0,0	9,8	0,6
	često	poremećaj osjeta okusa	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Poremećaji oka	često	konjunktivitis	5,4	0,0	0,6	0,0
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljevi	16,7	3,6	8,0	0,0
		povraćanje	56,5	10,7	49,7	4,3
		stomatitis/faringitis	23,2	3,0	6,1	0,0
		mučnina	82,1	11,9	76,7	5,5
		anoreksija	20,2	1,2	14,1	0,6
		konstipacija	11,9	0,6	7,4	0,6
	često	dispepsija	5,4	0,6	0,6	0,0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip	16,1	0,6	4,9	0,0
		alopecija	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	vrlo često	povišene vrijednosti kreatinina	10,7	0,6	9,8	1,2
		smanjen klirens kreatinina**	16,1	0,6	17,8	1,8
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor	47,6	10,1	42,3	9,2

* Za sve stupnjeve toksičnosti, osim za izraz „smanjen klirens kreatinina“, vidjeti CTC Nacionalnog instituta za rak, verzija 2

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

*** Prema CTC Nacionalnog instituta za rak (v2.0; NCI 1998), poremećaj osjeta okusa i alopecija trebaju se prijavljivati samo kao stupanj 1 ili 2.

Za potrebe ove tablice, uključene su sve nuspojave čija je učestalost bila najmanje 5% i za koje je prijavitelj ocijenio da je moguća povezanost s pemetreksedom i cisplatinom.

Klinički značajne toksičnosti prema CTC kriterijima, prijavljene u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ bolesnika randomiziranih da primaju cisplatin i pemetreksed uključuju: zatajenje bubrega, infekciju, pireksiju, febrilnu neutropeniju, povišene vrijednosti AST-a, ALT-a i GGT-a, urtikariju i bol u prsištu. Klinički značajne toksičnosti prema CTC kriterijima prijavljene u $< 1\%$ bolesnika randomiziranih da primaju cisplatin i pemetreksed uključuju aritmiju i motornu neuropatiju.

U tablici koja slijedi prikazane su učestalosti i težina nuspojava prijavljenih u $> 5\%$ od 265 bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala samo pemetreksed te nadomjestak folatne kiseline i vitamina B₁₂, te u 276 bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala samo docetaksel. Svi su bolesnici imali dijagnozu lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka pluća nemalih stanica i prethodno su primali kemoterapiju.

Organski sustav	Učestalost	Dogadaj*	Pemetreksed N = 265		Docetaksel N = 276	
			Svi stupnjevi toksičnosti (%)	Toksičnost stupnjeva 3-4 (%)	Svi stupnjevi toksičnosti (%)	Toksičnost stupnjeva 3-4 (%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	snižen broj neutrofila/ granulocita	10,9	5,3	45,3	40,2
		snižen broj leukocita	12,1	4,2	34,1	27,2
		snižene vrijednosti hemoglobina	19,2	4,2	22,1	4,3
	često	snižen broj trombocita	8,3	1,9	1,1	0,4
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljevanje	12,8	0,4	24,3	2,5
		povraćanje	16,2	1,5	12,0	1,1
		stomatitis/ faringitis	14,7	1,1	17,4	1,1
		mučnina	30,9	2,6	16,7	1,8
		anoreksija	21,9	1,9	23,9	2,5
	često	konstipacija	5,7	0,0	4,0	0,0
Poremećaji jetre i žuči	često	povišene vrijednosti SGPT-a (ALT-a)	7,9	1,9	1,4	0,0
		povišene vrijednosti SGOT-a (AST-a)	6,8	1,1	0,7	0,0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip/ deskvamacija	14,0	0,0	6,2	0,0
	često	pruritus	6,8	0,4	1,8	0,0
		alopecija	6,4	0,4**	37,7	2,2**

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor	34,0	5,3	35,9	5,4
	često	vrućica	8,3	0,0	7,6	0,0

*Za sve stupnjeve toksičnosti vidjeti CTC Nacionalnog instituta za rak, verzija 2.

** Prema CTC Nacionalnog Instituta za rak (v2.0; NCI 1998), alopecija se treba prijavljivati samo kao stupanj 1 ili 2.

Za potrebe ove tablice, uključene su sve nuspojave čija je učestalost bila najmanje 5 % i za koje je prijavitelj ocijenio da je moguća povezanost s pemetreksedom.

Klinički značajne toksičnosti prema CTC kriterijima, prijavljene u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala pemetreksed uključuju: infekciju bez neutropenije, febrilnu neutropeniju, alergijsku reakciju/preosjetljivost, povišene vrijednosti kreatinina, motornu neuropatiju, senzornu neuropatiju, multiformni eritem i bol u abdomenu.

Klinički značajne toksičnosti prema CTC kriterijima prijavljene u $< 1\%$ bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala pemetreksed uključuju supraventrikularne aritmije.

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

U tablici koja slijedi navedene su učestalosti i težina nuspojava za koje se smatra da je moguća povezanost s ispitivanim lijekom, a koje su prijavljene u $>5\%$ od 839 bolesnika s rakom pluća nemalih stanica randomiziranih da primaju cisplatin i pemetreksed i 830 bolesnika s rakom pluća nemalih stanica randomiziranih da primaju cisplatin i gemcitabin. Svi su bolesnici primali ispitivanu terapiju kao početnu terapiju za lokalno uznapredovali ili metastatski rak pluća nemalih stanica, te su bolesnici u obje skupine primali i potpun nadomjestak folatne kiseline i vitamina B₁₂.

Organski sustav	Učestalost	Dogadaj**	Pemetreksed/ cisplatin (N = 839)		Gemcitabin/ cisplatin (N = 830)	
			Svi stupnjevi toksičnosti (%)	Toksičnost stupnjeva 3-4 (%)	Svi stupnjevi toksičnosti (%)	Toksičnost stupnjeva 3-4 (%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	sniženi hemoglobin	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		sniženi broj neutrofila/ granulocita	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		sniženi broj leukocita	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		snižen broj trombocita	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Poremećaji živčanog sustava	često	neuropatija – senzorna	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		poremećaj osjeta okusa	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		povraćanje	39,7	6,1	35,5	6,1
		anoreksija	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		konstipacija	21,0	0,8	19,5	0,4
		stomatitis/ faringitis	13,5	0,8	12,4	0,1
		proljevanje bez kolostome	12,4	1,3	12,8	1,6
	često	dispepsija/ žgaravica	5,2	0,1	5,9	0,0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	alopecija	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	često	osip/deskvamacija	6,6	0,1	8,0	0,5
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	vrlo često	povišene vrijednosti kreatinina	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor	42,7	6,7	44,9	4,9

* P-vrijednosti <0,05 za usporedbu pemetreksed/cisplatin u odnosu na gemcitabin/cisplatin uz primjenu Fisherova egzaktnog testa.

** Za sve stupnjeve toksičnosti vidjeti CTC Nacionalnog instituta za rak, (v2.0; NCI 1998).

*** Prema CTC Nacionalnog Instituta za rak (v2.0; NCI 1998), poremećaj osjeta okusa i alopecija trebaju se prijavljivati samo kao stupanj 1 ili 2.

Za potrebe ove tablice, uključene su sve nuspojave čija je učestalost bila najmanje 5% i za koje je prijavitelj ocijenio da je moguća povezanost s pemetreksedom i cisplatinom.

Klinički značajne toksičnosti prema CTC kriterijima, prijavljene u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ bolesnika randomiziranih da primaju cisplatin i pemetreksed uključuju: povišene vrijednosti AST-a, povišene vrijednosti ALT-a, infekciju, febrilnu neutropeniju, zatajenje bubrega, pireksiju, dehidraciju, konjunktivitis i smanjeni klirens kreatinina.

Klinički značajne toksičnosti prema CTC kriterijima prijavljene u $< 1\%$ bolesnika randomiziranih da primaju cisplatin i pemetreksed uključuju: povišene vrijednosti GGT-a, bol u prsištu, aritmiju i motornu neuropatiju.

Klinički značajne toksičnosti s obzirom na spol bile su podjednake u cjelokupnoj populaciji bolesnika koji su primali pemetreksed i cisplatin.

U tablici koja slijedi prikazane su učestalost i težina nuspojava za koje je se smatra da je moguća povezanost s ispitivanim lijekom, a koje su zabilježene u $> 5\%$ od 800 bolesnika randomiziranih da primaju samo pemetreksed i 402 bolesnika randomizirana da primaju placebo u ispitivanju monoterapije pemetreksedom kao terapije održavanja (JMEN: N= 663) i ispitivanja kontinuirane terapije održavanja pemetreksedom (PARAMOUNT: N=539). Svi su bolesnici imali dijagnozu raka pluća nemalih stanica stadija IIIB ili IV i prethodno su primali kemoterapiju na bazi platine. Bolesnici u obje ispitivane skupine primali su potpun nadomjestak folatne kiseline i vitamina B₁₂.

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

mjestu primjene		edem	5,6	0,0	1,5	0,0
Poremećaji bubrega	često	Poremećaji bubrega****	7,6	0,9	1,7	0,0

Kratice: ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event (zajednička terminologija za štetne događaje); NCI = National Cancer Institute (Nacionalni institut za rak); SGOT = serumska glutamat-oksalocetna aminotransferaza; SGPT = serumska glutamat-piruvična aminotransferaza).

* Definicije pojmova učestalosti: vrlo često - $\geq 10\%$; često - $> 5\%$ i $< 10\%$. Za potrebe ove tablice, uključene su sve nuspojave čija je učestalost bila najmanje 5% i za koje je prijavitelj ocijenio da je moguća povezanost s pemetreksedom

** Za sve stupnjeve toksičnosti vidjeti NCI CTCAE kriterije (Verzija 3.0; NCI 2003). Prikazane stope prijavljivanja u skladu su s CTCAE verzijom 3.0.

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

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

Klinički značajne toksičnosti prema CTC kriterijima bilo kojeg stupnja, prijavljene u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ bolesnika randomiziranih da primaju pemetreksed uključuju: febrilnu neutropeniju, infekciju, snižen broj trombocita, proljev, konstipaciju, alopeciju, pruritus/svrbež, vrućicu (bez neutropenije), bolest površine oka (uključujući konjunktivitis), pojačano suženje, omaglicu i motornu neuropatiju.

Klinički značajne toksičnosti prema CTC kriterijima prijavljene u $< 1\%$ bolesnika randomiziranih da primaju pemetreksed uključuju: alergijsku reakciju/preosjetljivost, multiformni eritem, supraventrikularnu aritmiju i plućnu emboliju.

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

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

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

Tijekom kliničkih ispitivanja pemetrekseda manje je često prijavljena pancitopenija.

Tijekom kliničkih su ispitivanja manje su često prijavljeni slučajevi kolitisa (uključujući intestinalno i rektalno krvarenje, katkada sa smrtnim ishodom, perforaciju crijeva, nekrozu crijeva i tiflitis) u bolesnika liječenih pemetreksedom.

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih pemetreksedom manje su često prijavljeni slučajevi intersticijskog pneumonitisa s respiratornom insuficijencijom, katkada sa smrtnim ishodom.

U bolesnika liječenih pemetreksedom manje su često prijavljeni slučajevi edema.

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

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

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

Često je prijavljena hiperpigmentacija.

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

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

Slučajevi „recall“ radijacijske reakcije prijavljeni su rijetko u bolesnika koji su prethodno primali radioterapiju (vidjeti dio 4.4).

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

Prijavljeni su rijetki slučajevi buloznih stanja, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, koji su u nekim slučajevima imali smrtni ishod.

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

Prijavljeni su rijetki slučajevi anafilaktičkog šoka.

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

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

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se pemetreksed djeluje antifolatno na više načina, inhibirajući timidilat sintetazu (TS), dihidrofolat reduktazu (DHFR) i glicinamid ribonukleotid formiltransferazu (GARFT), enzima ovisnih o folatima i ključnih za *de novo* biosintezu timidinskih i purinskih nukleotida. Pemetreksed se u stanice prenosi i nosačima reduciranih folata i prijenosnim sustavom membranskih proteina koji vežu folate. Kad uđe u stanicu, pemetreksed se djelovanjem enzima folilpoliglutamat sintetaze brzo i učinkovito pretvara u poliglutamatsne oblike. Poliglutamatsni se oblici zadržavaju u stanicama i još su snažniji inhibitori enzima TS i GARFT. Stvaranje poliglutamata je proces ovisan o vremenu i koncentraciji, koji se odvija u tumorskim stanicama i, u manjoj mjeri, u zdravim tkivima. Poluvrijeme poliglutamatsnih metabolita u stanici je produljeno, zbog čega se produljuje i djelovanje lijeka na maligne stanice.

Klinička djelotvornost

Mezoteliom

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

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

Djelotvornost pemetrekseda + cisplatina u odnosu na cisplatin kod malignog pleuralnog mezotelioma

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

Kratice: CI = interval pouzdanosti

* p-vrijednost se odnosi na usporedbu između skupina.

** U skupini pemetreksed/cisplatin, randomizirani i liječeni bolesnici (N = 225), s potpunim nadomjeskom (N = 167)

Primjenom ljestvice simptoma raka pluća (eng. *Lung Cancer Symptom Scale*) u skupini bolesnika liječenih kombinacijom pemetreksed/cisplatin (212 bolesnika) uočeno je statistički značajno poboljšanje klinički značajnih simptoma (bol i dispneja) povezanih s malignim pleuralnim mezoteliomom u odnosu na bolesnike liječene samo cisplatinom (218 bolesnika). Uočene su i statistički značajne razlike u nalazima testova plućne funkcije. Razlike među skupinama očitovale su se poboljšanjem plućne funkcije u skupini pemetreksed/cisplatin i pogoršanjem plućne funkcije tijekom vremena u kontrolnoj skupini.

Podaci o bolesnicima s malignim pleuralnim mezoteliomom liječenima samo pemetreksedom su ograničeni. Pemetreksed u dozi od 500 mg/m² ispitivan je u monoterapiji u 64 bolesnika s malignim pleuralnim mezoteliomom koji prethodno nisu primali kemoterapiju. Stopa ukupnog odgovora iznosila je 14,1%.

Rak pluća nemalih stanica (engl. *Non small lung cancer, NSCLC*), druga linija liječenja

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

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

Djelotvornost pemetrekseda u odnosu na docetaksel kod NSCLC – ITT populacija

	Pemetreksed	Docetaksel
Vrijeme preživljenja (mjeseci)	(N = 283)	(N = 288)
<input type="checkbox"/> Medijan (m)	8,3	7,9
<input type="checkbox"/> 95% CI za medijan	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
<input type="checkbox"/> HR		0,99
<input type="checkbox"/> 95% CI za HR		(0,82 - 1,20)
<input type="checkbox"/> p-vrijednost za neinferiornost (HR)		0,226
Preživljenje bez progresije bolesti (mjeseci)	(N = 283)	(N = 288)
<input type="checkbox"/> Medijan	2,9	2,9
<input type="checkbox"/> HR (95% CI)		0,97 (0,82 – 1,16)
Vrijeme do prestanka odgovora na liječenje (TTTF – mjeseci)	(N = 283)	(N = 288)
<input type="checkbox"/> Medijan	2,3	2,1
<input type="checkbox"/> HR (95% CI)		0,84 (0,71 - 0,997)
Odgovor (N: broj bolesnika u kojih se mogao ocijeniti odgovor)	(N = 264)	(N = 274)
<input type="checkbox"/> Stopa odgovora (%) (95% CI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
<input type="checkbox"/> Stabilna bolest (%)	45,8	46,4

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

NSCLC, prva linija liječenja

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

Analiza primarne djelotvornosti temeljila se na ITT populaciji. Analiza osjetljivosti glavnih ishoda djelotvornosti obuhvaćala je i populaciju koja je ispunila kriterije protokola za uključenje u ispitivanje (*Protocol Qualified*, PQ). Analize djelotvornosti u PQ populaciji konzistentne su analizom ITT populacije i podupiru neinferiornost AC u odnosu na GC.

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

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

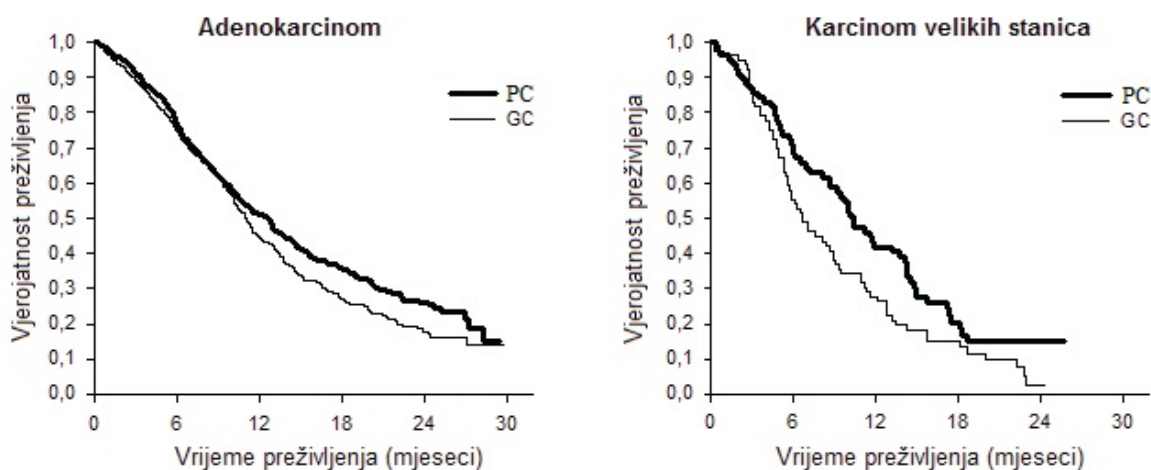
Djelotvornost pemetrekseda + cisplatina u odnosu na gemcitabin + cisplatin u prvoj liniji liječenja raka pluća nemalih stanica - ITT populacija i podskupine prema histološkom tipu

ITT populacija i podskupine prema histološkom tipu tumora	Medijan ukupnog preživljenja u mjesecima (95% CI)				Prilagođeni omjer hazarda (HR) (95% CI)	p-vrijednost za superiornost
	pemetreksed + cisplatin		gemcitabin + cisplatin			
ITT populacija (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 ^a	0,259
Adenokarcinom (N=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Karcinom velikih stanica (N=153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Drugi oblici (N=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Karcinom skvamoznih stanica (N=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

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

^a Statistički značajno za neinferiornost, cijeli interval pouzdanosti za HR znatno ispod granice neinferiornosti od 1,17645 (p <0,001).

Kaplan Meierove krivulje ukupnog preživljenja prema histološkom tipu tumora



Nije bilo klinički značajnih razlika u sigurnosnom profilu pemetrekseda u kombinaciji s cisplatinom unutar podskupina prema histološkom tipu.

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

NSCLC, terapija održavanja

JMEN

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

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

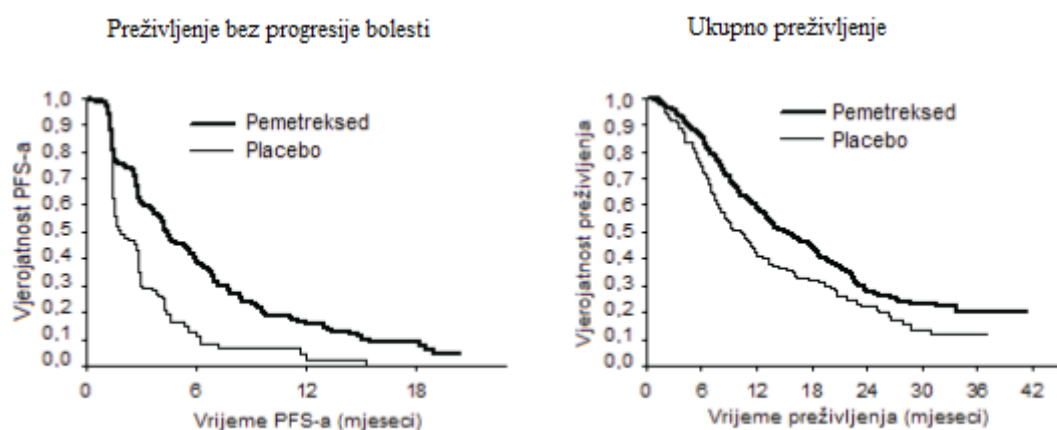
Kao i u drugim ispitivanjima pemetrekseda, u ispitivanju JMEN opažena je razlika u djelotvornosti s obzirom na histološki tip NSCLC-a. U bolesnika s NSCLC-om kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice ($N = 430$, neovisno procijenjena populacija) medijan PFS-a bio je 4,4 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed te 1,8 mjeseci u skupini koja je primala placebo omjer hazarda = 0,47 (95% CI = 0,37-0,60, $p = 0,00001$). Medijan ukupnog preživljenja bolesnika s NSCLC-om kod kojega histološki ne prevladavaju skvamozne stanice ($N = 481$) bio je 15,5 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed i 10,3 mjeseca u skupini koja je primala placebo, omjer hazarda = 0,70 (95% CI = 0,56-0,88, $p = 0,002$). Ako se uključi i faza uvodnog liječenja, medijan ukupnog preživljenja

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

Rezultati PFS-a i ukupnog preživljenja bolesnika sa skvamoznim stanicama u histološkom nalazu nisu uputili na prednost pemetrekseda u odnosu na placebo.

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

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



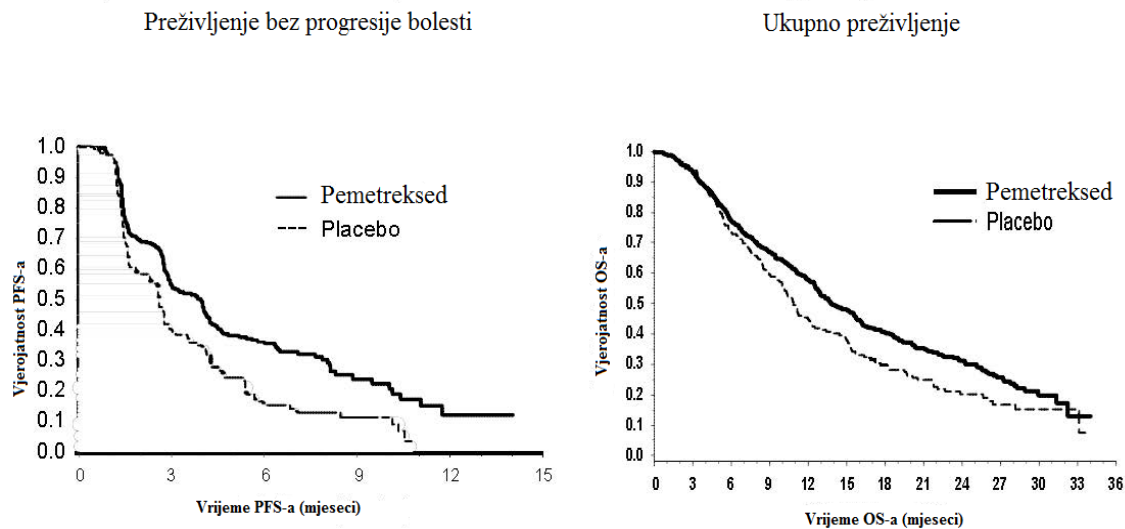
PARAMOUNT

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III (PARAMOUNT) uspoređivala se djelotvornost i sigurnost liječenja pemetreksedom kao terapije održavanja uz BSC (N = 359) s djelotvornošću i sigurnošću primjene placeba uz BSC (N = 180) u bolesnika s lokalno uznapredovalim (stadij IIIB) ili metastatskim (stadij IV) NSCLC-om kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice, u kojih nije došlo do progresije nakon 4 ciklusa prve linije dvojne terapije pemetreksedom i cisplatinom. Od 939 bolesnika liječenih uvodnom terapijom pemetreksedom i cisplatinom, 539 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala terapiju održavanja pemetreksedom ili placebo. Od svih randomiziranih bolesnika njih je 44,9% imalo kompletan/djelomičan odgovor na uvodno liječenje pemetreksedom i cisplatinom a 51,9% njih je imalo odgovor u obliku stabilne bolesti. Bolesnici randomizirani u skupinu koja je primala terapiju održavanja morali su imati ECOG izvedbeni status 0 ili 1. Medijan vremena od početka uvodnog liječenja pemetreksedom i cisplatinom do početka terapije održavanja iznosio je 2,96 mjeseci i u skupini koja je primala pemetreksed i u skupini koja je primala placebo. Randomizirani bolesnici su primali terapiju održavanja do progresije bolesti. Djelotvornost i sigurnost mjerene su od randomizacije nakon završetka prve linije liječenja (uvodnog liječenja). Bolesnici su primili medijan od 4 ciklusa terapije održavanja pemetreksedom i 4 ciklusa placeba. Ukupno 169 bolesnika (47,1%) završilo je ≥ 6 ciklusa terapije održavanja pemetreksedom, što predstavlja najmanje 10 ciklusa pemetrekseda.

Ispitivanje je ispunilo primarni ishod i pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a u skupini koja je primala pemetreksed u odnosu na skupinu koja je primala placebo (N = 472, neovisno procijenjena populacija; medijan od 3,9 odnosno 2,6 mjeseci) (omjer hazarda = 0,64, 95% CI = 0,51-0,81, p = 0,0002). Neovisna procjena snimaka bolesnika potvrdila je zaključke ispitivača pri procjeni PFS-a. Prema procjeni ispitivača medijan PFS-a randomiziranih bolesnika, mjereno od početka prve linije uvodnog liječenja pemetreksedom i cisplatinom, iznosio je 6,9 mjeseci za skupinu koja je primala pemetreksed i 5,6 mjeseci za skupinu koja je primala placebo (omjer hazarda = 0,59; 95% CI = 0,47-0,74).

Nakon uvodnog liječenja pemetreksedom i cisplatinom (4 ciklusa), liječenje pemetreksedom bilo je statistički značajno bolje od placeba s obzirom na ukupno preživljenje (medijan 13,9 mjeseci naspram 11,0 mjeseci, omjer hazarda = 0,78; 95% CI = 0,64-0,96, $p = 0,0195$). U vrijeme ove konačne analize preživljenja 28,7% bolesnika u skupini liječenoj pemetreksedom bilo je živo ili izgubljeno za praćenje, u odnosu na 21,7% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Relativan učinak liječenja pemetreksedom bio je konzistentan u svim podskupinama (uključujući podskupine prema stadiju bolesti, odgovoru na uvodno liječenje, ECOG izvedbenom statusu, pušačkom statusu, spolu, histološkom tipu tumora i dobi) te podjednak onome opaženom u nekorigiranim analizama ukupnog preživljenja i PFS-a. Stope jednogodišnjeg i dvogodišnjeg preživljenja bolesnika liječenih pemetreksedom iznosile su 58% odnosno 32%, u usporedbi s 45% odnosno 21% za bolesnike koji su primali placebo. Medijan ukupnog preživljenja od početka prve linije uvodnog liječenja pemetreksedom i cisplatinom iznosio je 16,9 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed te 14,0 mjeseci u skupini koja je primala placebo (omjer hazarda = 0,78; 95% CI= 0,64-0,96). Postotak bolesnika koji su liječeni nakon završetka ispitivanja iznosio je 64,3% u skupini koja je primala pemetreksed te 71,7% u skupini koja je primala placebo.

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



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

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja pemetrekseda u svim podskupinama pedijatrijske populacije za odobrene indikacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva pemetrekseda nakon primjene u monoterapiji ispitana su u 426 onkoloških bolesnika s različitim solidnim tumorima, pri dozama od 0,2 do 838 mg/m², primijenjenima u infuziji tijekom 10 minuta. Volumen distribucije pemetrekseda u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 9 l/m². Ispitivanja *in vitro* pokazuju da se oko 81 % pemetrekseda veže za proteine plazme. Različiti stupnjevi poremećaja bubrežne funkcije nisu znatnije utjecali na vezanje lijeka. Pemetreksed podliježe ograničenom metabolizmu u jetri. Eliminira se prvenstveno urinom, pri čemu se 70 % do 90 % primijenjene doze nađe u urinu u nepromijenjenu obliku tijekom prva 24 sata nakon primjene. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da se pemetreksed aktivno izlučuje putem OAT3 (organskog anionskog transportera). Ukupni sistemski klirens pemetrekseda je 91,8 ml/min, a poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi 3,5 sata u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina 90 ml/min).

Varijabilnost klirensa između pojedinih bolesnika je umjerena i iznosi 19,3%. Ukupna sistemska izloženost pemetreksedu (AUC) i maksimalna koncentracija u plazmi rastu proporcionalno dozi. Farmakokinetika pemetrekseda konzistentna je u višestrukim ciklusima liječenja.

Istodobna primjena cisplatin ne utječe na farmakokinetička svojstva pemetrekseda. Na farmakokinetiku pemetrekseda ne utječu ni peroralna primjena folatne kiseline ni intramuskularno primijenjen nadomjestak vitamina B₁₂.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Primjena pemetrekseda u mužjaka miševa rezultirala reproduktivnom toksičnošću, čija su obilježja bila smanjena stopa plodnosti i atrofija testisa. U ispitivanju provedenom u pasa pasmine bigl, kojima su davane intravenske bolusne injekcije tijekom devet mjeseci, opažene su promjene na testisima (degeneracija/nekroza sjemenovodnog epitela). Ovo ukazuje da pemetreksed može smanjiti plodnost mužjaka. Utjecaj na plodnost ženki nije ispitana.

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

Nisu provedena ispitivanja kancerogenog potencijala pemetrekseda.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)

kloridna kiselina (za prilagodbu pH)

natrijev hidroksid (za prilagodbu pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Pemetreksed je fizikalno inkompatibilan s otapalima koja sadrže kalcij, uključujući Ringerovu otopinu s laktatom i Ringerovu otopinu za injekcije. Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Rekonstituirane otopine i otopine za infuziju

Dokazano je da je otopina pemetrekseda za infuziju fizikalno i kemijski stabilna tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C-8°C ili 15-25°C. Rekonstituirana otopina se mora odmah koristiti za pripremu otopine za infuziju. S mikrobiološkog stajališta otopina za infuziju se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i ne smiju biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C ili od 15°C do 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Neotvorena bočica

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije/razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa I s čepom od klorobutilne gume i aluminijskim prstenom s „flip-off“ poklopcem. Bočica je prekrivena plastičnom navlakom („shrink-wrapped“). Svaka bočica od 50 ml sadrži 500 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrij hemipentahidrata). Pakiranje od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

1. Koristiti aseptičku tehniku kod rekonstitucije i daljnjeg razrjeđivanja pemetrekseda za primjenu u intravenskoj infuziji.
2. Izračunati dozu i potreban broj bočica lijeka CIAMBRA. Jedna bočica sadrži pemetreksed u suvišku kako bi se olakšala primjena deklarirane količine lijeka.
3. Bočice od 500 mg rekonstituirajte sa 20 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bez konzervansa, čime se dobiva otopina koja sadrži 25 mg/ml pemetrekseda. Svaku bočicu nježno vrtite dok se prašak u potpunosti ne otopi. Dobivena otopina je bistra i u rasponu boja od bezbojne do žute ili zeleno-žute, što ne utječe nepovoljno na kakvoću lijeka. pH rekonstituirane otopine je između 6,6 i 7,8. **Otopina se mora dodatno razrijediti.**
4. Odgovarajući volumen rekonstituirane otopine pemetrekseda mora se dodatno razrijediti otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bez konzervansa, do ukupnog volumena od 100 ml i dati u intravenskoj infuziji tijekom 10 minuta.
5. Otopine pemetrekseda za infuziju pripremljene na gore opisani način kompatibilne su s infuzijskim priborom i infuzijskim vrećicama od polivinilklorida i poliolefina.
6. Lijekovi za parenteralnu primjenu moraju se prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo da ne sadrže čestice i da nisu promijenili boju. Nemojte primijeniti lijek ako sadrži vidljive čestice.
7. Otopine pemetrekseda namijenjene su samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Mjere opreza pri pripremi i primjeni:

Kao i kod svih potencijalno toksičnih protutumorskih lijekova, potreban je oprez pri rukovanju i pripremi otopine pemetrekseda za infuziju. Preporučuje se uporaba rukavica. Ako otopina pemetrekseda dođe u dodir s kožom, odmah temeljito operite kožu sapunom i vodom. Ako otopina pemetrekseda dođe u dodir sa sluznicom, operite je temeljito vodom. Pemetreksed nije vezikant. U slučaju ekstrapazacije pemetrekseda nema specifičnog antidota. Prijavljeno je nekoliko slučajeva ekstrapazacije pemetrekseda koje ispitivači nisu ocijenili ozbiljnima. Ekstrapazaciju treba zbrinuti sukladno standardnoj lokalnoj praksi kao za lijekove koji nisu vezikanti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Luksemburg

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

EU/1/15/1055/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2 Prosinca 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

DODATAK II

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

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Oncotec Pharma Produktion GmbH

Am Pharmapark

06861 Dessau-Rosslau

Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

• Periodička izvješća o neškodljivosti

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

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

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

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

DODATAK III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

CIAMBRA 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
pemetreksed

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 100 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrij hemipentahidrata).

Nakon rekonstitucije, jedna bočica sadrži 25 mg/ml pemetrekseda.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol (E 421), kloridna kiselina, natrijev hidroksid (za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Za primjenu u venu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Citotoksično

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luksemburg

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

EU/1/15/1055/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

CIAMBRA 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

CIAMBRA 100 mg prašak za koncentrat za otopinu infuziju
pemetreksed
Za primjenu u venu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

CIAMBRA 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
pemetreksed

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

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

Nakon rekonstitucije, jedna bočica sadrži 25 mg/ml pemetrekseda.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol (E 421), kloridna kiselina, natrijev hidroksid (za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Za primjenu u venu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Citotoksično

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luksemburg

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

EU/1/15/1055/002

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

CIAMBRA 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

CIAMBRA 500 mg prašak za koncentrat za otopinu infuziju
pemetreksed
Za primjenu u venu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

500 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

CIAMBRA 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju CIAMBRA 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

pemetreksed

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je CIAMBRA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što počnete primati lijek CIAMBRA
3. Kako primjenjivati lijek CIAMBRA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek CIAMBRA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je CIAMBRA i za što se koristi

CIAMBRA je lijek koji se koristi za liječenje raka.

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

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

CIAMBRA Vam može biti propisana ako imate rak pluća u uznapredovaloj fazi i ako je Vaša bolest reagirala na liječenje ili ostala uglavnom nepromijenjena nakon početne kemoterapije.

CIAMBRA je također lijek za bolesnike s uznapredovalim stadijem raka pluća u kojih je bolest napredovala nakon primjene neke druge početne kemoterapije.

2. Što morate znati prije nego što počnete primati lijek CIAMBRA

Nemojte primati lijek CIAMBRA

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primite lijek CIAMBRA.

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

Prije svake infuzije uzet će Vam se uzorak krvi kako bi se provjerilo jesu li Vam bubrežna i jetrena funkcija dovoljno dobre i imate li dovoljno krvnih stanica da biste primili lijek CIAMBRA. Vaš liječnik može odlučiti promijeniti dozu ili odgoditi liječenje, ovisno o Vašem općem stanju te ako je broj Vaših krvnih stanica prenizak. Ako primате i cisplatin, liječnik će se pobrinuti da budete primjereno hidrirani i da prije i nakon primanja cisplatina dobijete odgovarajuće lijekove za sprječavanje povraćanja.

Ako ste primali ili ćete primati terapiju zračenjem, obavijestite o tome svoga liječnika jer se uz primjenu lijeka CIAMBRA može pojaviti rana ili kasna reakcija na zračenje.

Ako ste nedavno cijepljeni, obavijestite o tome svog liječnika jer to može izazvati štetne učinke uz primjenu lijeka CIAMBRA.

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

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

Djeca i adolescenti

Nije opravdana primjena lijeka CIAMBRA u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i CIAMBRA

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji lijek protiv bolova ili upale (otekline), poput lijekova iz skupine takozvanih “nesteroidnih protuupalnih lijekova” (NSAIL), uključujući lijekove koje ste nabavili bez liječničkog recepta (poput ibuprofena). Postoji mnogo vrsta nesteroidnih protuupalnih lijekova s različitim trajanjem djelovanja. Ovisno o planiranom datumu primjene infuzije lijeka CIAMBRA i/ili Vašoj bubrežnoj funkciji, liječnik Vas mora savjetovati o tome koje lijekove možete uzimati i kada ih možete uzimati. Ako niste sigurni, pitajte svog liječnika ili ljekarnika da li je koji od Vaših lijekova NSAIL.

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

Trudnoća

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

Dojenje

Ako dojite, obavijestite o tome svog liječnika. Dojenje se mora prekinuti tijekom liječenja lijekom CIAMBRA.

Plodnost

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

Upravljanje vozilima i strojevima

CIAMBRA može izazvati osjećaj umora. Budite oprezni kada upravljate vozilima ili rukujete strojevima.

CIAMBRA sadrži natrij

CIAMBRA 100 mg sadržimanje od 1mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija..

CIAMBRA 500 mg sadrži 54 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 2,7% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati lijek CIAMBRA

Doza lijeka CIAMBRA je 500 miligrama po svakom kvadratnom metru Vaše površine tijela. Površina tijela izračunava se prema Vašoj izmjerenoj visini i težini. Liječnik će na temelju površine Vašeg tijela odrediti odgovarajuću dozu za Vas. Doza se može prilagoditi ili se liječenje može odgoditi, ovisno o broju krvnih stanica i Vašem općem stanju. Prije primjene, bolnički ljekarnik, medicinska sestra ili liječnik će pomiješati CIAMBRA prašak s otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %).

Lijek CIAMBRA ćete uvijek primati infuzijom u jednu od vena. Infuzija će trajati otprilike 10 minuta.

Kada se CIAMBRA primjenjuje u kombinaciji sa cisplatinom:

Liječnik ili bolnički ljekarnik odredit će potrebnu dozu na temelju Vaše visine i težine.

Cisplatin se također primjenjuje infuzijom u jednu od vena i daje se otprilike 30 minuta nakon završetka infuzije lijeka CIAMBRA. Infuzija cisplatina traje otprilike 2 sata.

Obično biste infuziju trebali dobivati jednom svaka 3 tjedna.

Dodatni lijekovi:

Kortikosteroidi: liječnik će Vam propisati tablete kortikosteroida (u dozi koja odgovara 4 miligrama deksametazona, dvaput na dan) koje ćete morati uzimati dan prije, na sam dan i dan nakon primjene lijeka CIAMBRA. Taj Vam se lijek daje kako bi se smanjile učestalost i težina kožnih reakcija koje se mogu pojaviti tijekom liječenja raka.

Vitaminska nadoknada: liječnik će Vam propisati folatnu kiselinu (vitamin) koja se uzima kroz usta ili multivitaminski pripravak koji sadrži folatnu kiselinu (350 do 1000 mikrograma), koji morate uzimati jedanput na dan dok primete lijek CIAMBRA. Morate uzeti barem 5 doza tijekom 7 dana prije prve doze lijeka CIAMBRA. Morate nastaviti uzimati folatnu kiselinu uzimati 21 dan nakon posljednje doze lijeka CIAMBRA. Također ćete dobiti injekciju vitamina B₁₂ (1000 mikrograma) u tjednu prije primjene lijeka CIAMBRA i zatim otprilike svakih 9 tjedana (što odgovara 3 ciklusa liječenja lijekom CIAMBRA). Vitamin B₁₂ i folatna kiselina daju se kako bi se smanjili mogući toksični učinci koji se javljaju tijekom liječenja raka.

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

4. Moguće nuspojave

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

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

- vrućicu ili infekciju: ako imate tjelesnu temperaturu 38°C ili više, ako se znojite ili imate neke druge znakove infekcije (budući da možete imati manje bijelih krvnih stanica nego što je normalno). Infekcija (sepsa) može biti teška i može dovesti do smrti.
- ako počnete osjećati bol u prsištu ili ubrzani broj otkucaja srca.
- ako imate bolove, crvenilo, oteklinu ili ranice u ustima.

- alergijska reakcija: ako se razvije kožni osip / osjećaj pečenja ili bockanja ili vrućica. Kožne reakcije rijetko mogu biti teške i dovesti do smrti.
- Obratite se svom liječniku ako dobijete težak osip, svrbež ili mjehuriće na koži (Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza).
- ako osjetite umor, nesvjesticu, lako osjetite nedostatak zraka ili ste blijedi (budući da možete imati manje hemoglobina nego što je normalno).
- ako imate krvarenje iz desni, nosa ili usta ili bilo kakvo krvarenje koje ne prestaje, crvenkastu ili blago ružičastu boju mokraćne, neočekivane modrice (budući da možete imati manje krvnih pločica nego što je normalno).
- ako iznenada osjetite nedostatak zraka, osjećate intenzivnu bol u prsima ili iskašljavate krv (može ukazivati na krvni ugrušak u krvnim žilama pluća).

Nuspojave lijeka CIAMBRA mogu uključivati:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Nizak broj bijelih krvnih stanica
 Niska razina hemoglobina (anemija)
 Nizak broj krvnih pločica
 Proljev
 Povraćanje
 Bol, crvenilo, oteklina ili ranice u ustima
 Mučnina
 Gubitak apetita
 Umor
 Kožni osip
 Ispadanje kose
 Zatvor
 Gubitak osjeta
 Bubrež: poremećeni nalazi krvnih pretraga

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

Alergijska reakcija: kožni osip /osjećaj pečenja ili bockanja
 Infekcija, uključujući sepsu
 Vrućica
 Dehidracija
 Zatajenje bubrega
 Iritacija kože i svrbež
 Bol u prsima
 Mišićna slabost
 Konjunktivitis (upala oka)
 Želučane tegobe
 Bol u trbuhu
 Promjena osjeta okusa
 Jetra: poremećeni nalazi krvnih pretraga
 Suzenje očiju
 Pojačana pigmentacija kože

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

Akutno zatajenje bubrega
 Ubrzani otkucaji srca
 Upala sluznice jednjaka (ezofagusa) zamijećena je pri liječenju lijekom CIAMBRA/ zračenjem
 Kolitis (upala sluznice debelog crijeva koja može biti praćena krvarenjem iz crijeva ili završnog dijela debelog crijeva)
 Intersticijski pneumonitis (stvaranje ožiljaka na mjehurićima u plućima (alveolama))
 Edem (višak tekućine u tjelesnom tkivu koji izaziva oticanje)
 Neki su bolesnici doživjeli srčani udar, moždani udar ili “mini moždani udar“ dok su primali lijek CIAMBRA, obično u kombinaciji s nekim drugim protutumorskim lijekom

Pancitopenija - kombinacija niskog broja bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i krvnih pločica.

Radijacijski pneumonitis (oštećenje plućnih alveola povezano sa zračenjem) može se pojaviti u bolesnika koji su liječeni zračenjem prije, tijekom ili nakon liječenja lijekom CIAMBRA
Prijavljeni su bol u udovima, snižena temperatura i promjena boje
Krvni ugrušci u krvnim žilama pluća (plućna embolija)

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

Radijacijski „recall“ dermatitis (kožni osip poput teške opekline od sunca) koji se može pojaviti na koži prethodno izloženoj zračenju, danima i godinama nakon zračenja

Bulozna stanja (bolesti kože kod kojih se stvaraju mjehurići na koži) - uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu

Imunološki posredovana hemolitička anemija (razaranje crvenih krvnih stanica posredstvom protutijela)

Hepatitis (upala jetre)

Anafilaktički šok (teška alergijska reakcija)

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka

Oticanje donjih udova praćeno boli i crvenilom

Povećano stvaranje mokraće

Žed i povećan unos vode

Hipernatremija – povećana razina natrija u krvi

Upala kože koja se uglavnom javlja na donjim udovima, a praćena je oticanjem, boli i crvenilom

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

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

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno, putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek CIAMBRA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Dokazano je da je otopina pemetrekseda za infuziju fizikalno i kemijski stabilna tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C- 8°C ili 15-25°C. Rekonstituirana otopina se mora odmah koristiti za pripremu otopine za infuziju. S mikrobiološkog stajališta otopina za infuziju se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i ne smiju biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C ili od 15 °C do 25°C.

Ovaj lijek je samo za jednokratnu primjenu; neiskorištena otopina mora se zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CIAMBRA sadrži

- Djelatna tvar je pemetreksed.

CIAMBRA 100 mg: jedna bočica sadrži 100 miligrama pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrij hemipentahidrata).

CIAMBRA 500 mg: jedna bočica sadrži 500 miligrama pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrij hemipentahidrata).

Nakon rekonstitucije otopina sadrži 25 mg/ml pemetrekseda. Zdravstveni djelatnik mora dodatno razrijediti otopinu prije primjene.

- Drugi sastojci su manitol (E421), kloridna kiselina (prilagodba pH) i natrijev hidroksid (prilagodba pH) (vidjeti dio 2, „Ciambra sadrži natrij“).

Kako CIAMBRA izgleda i sadržaj pakiranja

CIAMBRA je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u bočici. To je bijeli do gotovo bijeli liofilizirani prašak.

Svako pakiranje lijeka CIAMBRA sastoji se od jedne staklene bočice s gumenim čepom i aluminijskim prstenom s „flip-off“ poklopcem, i prekriveno je plastičnom navlakom („shrink-wrapped“). Bočica sadrži 100 mg ili 500 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrij hemipentahidrata).

Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.,
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg
Luksemburg

Proizvođač:

Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Roßlau
Njemačka

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

AT A. Menarini Pharma GmbH. Tel: +43 1 879 95 85-0

BE Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

BG Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД +359 2 454 0950

CY MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13

CZ Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o. Tel: +420 267 199 333

DE Berlin-Chemie AG Tel: +49 (0) 30 67070

DK Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS Tlf: +4548 217 110

EE OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti Tel: +372 667 5001

ES Laboratorios Menarini S.A. Tel: +34-93 462 88 00

FI Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY Puh/Tel: +358 403 000 760

FR MENARINI France Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

GR MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13

HR Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 4821 361

HU Berlin-Chemie/A. Menarini Kft. Tel.: +36 23501301

IE A. Menarini Pharmaceuticals Ltd Tel: +353 1 284 6744
IS Menarini International Operations Luxembourg S.A. Sími: +352 264976
IT A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Tel: +39-055 56801
LT UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC" Tel: +370 52 691 947
LU Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545
LV SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic Tel: +371 67103210
MT Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976
NO Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tlf: +352 264976
NL Menarini Benelux NV/SA Tel: +32 (0)2 721 4545
PL Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 566 21 00
PT A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A. Tel: +351 210 935 500
RO Berlin-Chemie A. Menarini S.R.L. Tel: +40 21 232 34 32
SE Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976
SK Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 544 30 730
SI Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o. Tel: +386 01 300 2160
UK A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L. Tel: +44 (0)1628 856400

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i liječenjima istih.

Ova Uputa o lijeku je dostupna na svim EU/EEA jezicima na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima

Upute za uporabu, rukovanje i odlaganje

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

2. Izračunajte dozu i potreban broj bočica lijeka CIAMBRA. Jedna bočica sadrži pemetreksed u suvišku kako bi se olakšala primjena deklarirane količine lijeka.

3. CIAMBRA 100 mg:

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

CIAMBRA 500 mg

Svaku bočicu od 500 mg rekonstituirajte sa 20 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bez konzervansa, čime se dobiva otopina koja sadrži 25 mg/ml pemetrekseda.

Svaku bočicu nježno vrtite dok se prašak u potpunosti ne otopi. Dobivena otopina je bistra i u rasponu boja od bezbojne do žute ili zeleno-žute, što ne utječe nepovoljno na kakvoću lijeka. pH rekonstituirane otopine je između 6,6 i 7,8. **Otopina se mora dodatno razrijediti.**

4. Odgovarajući volumen rekonstituirane otopine pemetrekseda mora se dodatno razrijediti otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bez konzervansa, do ukupnog volumena od 100 ml i dati u intravenskoj infuziji tijekom 10 minuta.

5. Otopine pemetrekseda za infuziju pripremljene na gore opisani način kompatibilne su s infuzijskim priborom i infuzijskim vrećicama od polivinilklorida i poliolefina. Pemetreksed je inkompatibilan s otopalima koja sadrže kalcij, uključivši Ringerovu otopinu s laktatom i Ringerovu otopinu za injekcije.

6. Lijekovi za parenteralnu primjenu moraju se prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo da ne sadrže čestice i da nisu promijenili boju. Nemojte primijeniti lijek ako sadrži vidljive čestice.

7. Otopine pemetrekseda namijenjene su samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Prilog IV.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za pemetreksed, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Tijekom periodične regulatorne ocjene primjene pemetrekseda opisan je veći broj slučajeva poremećaja pigmentacije, čija je učestalost bila česta. Na temelju podataka za izvorni lijek utvrđen je 141 slučaj poremećaja pigmentacije, kao što su hiperpigmentacija (n=48) i poremećaji pigmentacije koji nisu drugdje svrstani (n=80), a koji su se prvenstveno očitovali kao crnkasta ili pojačana pigmentacija. U više je slučajeva zabilježeno povlačenje nuspojave nakon prekida primjene lijeka i njezina ponovna pojava nakon ponovnog uvođenja lijeka (pozitivan *dechallenge* i pozitivan *rechallenge*). Gore navedeno dodatno potvrđuju podaci iz kliničkog ispitivanja. Stoga postoji dovoljno dokaza koji ukazuju na uzročnu povezanost primjene pemetrekseda i hiperpigmentacije te se sukladno tome ažurira dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka, a odgovarajuće se izmjene unose i u uputu o lijeku.

Prijavljeno je više slučajeva celulitisa, pseudocelulitisa, dermatitisa te upale dermisa i hipodermisa, čija je učestalost bila nepoznata. Na temelju podataka za originalni lijek utvrđen je 91 slučaj celulitisa, 42 slučaja dermatitisa, 13 slučajeva upale dermisa i hipodermisa te 3 slučaja pseudocelulitisa. Stoga postoji dovoljno dokaza koji ukazuju na uzročnu povezanost primjene pemetrekseda i infektivnih te neinfektivnih poremećaja dermisa, hipodermisa i/ili supkutanog tkiva, uključujući akutnu bakterijsku upalu dermisa i hipodermisa, celulitis, pseudocelulitis i dermatitis. Sukladno tome ažurira se dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka, a odgovarajuće se izmjene unose i u uputu o lijeku.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za pemetreksed, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) pemetreksed nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.