

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

## 1. NAZIV LIJEKA

Pemetreksed Hospira 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
Pemetreksed Hospira 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
Pemetreksed Hospira 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Pemetreksed Hospira 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

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

#### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži približno 11 mg natrija.

### Pemetreksed Hospira 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

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

#### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži približno 54 mg natrija.

### Pemetreksed Hospira 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadrži 1000 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrija hemipentahidrata).

#### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži približno 108 mg natrija.

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli do svijetložuti ili zeleno-žuti liofilizirani prašak.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Maligni pleuralni mezoteliom

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

#### Rak pluća nemalih stanica

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

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

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

## 4.2 Doziranje i način primjene

Pemetreksed Hospira se smije primjenjivati samo pod nadzorom liječnika koji je obučen za primjenu antitumorske kemoterapije.

### Doziranje

#### Pemetreksed Hospira u kombinaciji s cisplatinom

Preporučena doza lijeka Pemetreksed Hospira je 500 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine, a primjenjuje se u obliku intravenske infuzije tijekom 10 minuta, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Preporučena doza cisplatina je 75 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine, a primjenjuje se infuzijom u trajanju od dva sata, približno 30 minuta nakon završetka infuzije pemetrekseda, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Prije i/ili nakon primjene cisplatina bolesnici moraju primiti odgovarajući antiemetik i primjerenu hidrataciju (vidjeti i posebne preporuke za doziranje u sažetku opisa svojstava lijeka za cisplatin).

#### Pemetreksed Hospira u monoterapiji

U bolesnika koji se liječe zbog raka pluća nemalih stanica nakon prethodne kemoterapije preporučena doza lijeka Pemetreksed Hospira iznosi 500 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine, a primjenjuje se u obliku intravenske infuzije tijekom 10 minuta, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa.

#### Protokol za premedikaciju

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

Kako bi se smanjila toksičnost, bolesnici koji se liječe pemetreksedom moraju primiti i vitaminsku nadoknadu (vidjeti dio 4.4). Bolesnici moraju svakodnevno peroralno uzimati folatnu kiselinu ili multivitaminski pripravak koji sadrži folatnu kiselinu (350 do 1000 mikrograma). Bolesnici moraju uzeti najmanje pet doza folatne kiseline tijekom sedam dana koji prethode prvoj dozi pemetrekseda te je moraju nastaviti uzimati za cijelog trajanja liječenja i još 21 dan nakon posljednje doze pemetrekseda. Bolesnici moraju također primiti i intramuskularnu injekciju vitamina B<sub>12</sub> (1000 mikrograma) u tjednu prije prve doze pemetrekseda te nakon toga jedanput svaka tri ciklusa. Sljedeće injekcije vitamina B<sub>12</sub> mogu se davati istog dana kada i pemetreksed.

#### Nadzor

U bolesnika koji primaju pemetreksed prije svake se doze mora provesti kontrola kompletne krvne slike, uključujući i diferencijalnu krvnu sliku (DKS) te broj trombocita. Prije svake kemoterapije moraju se provesti laboratorijske krvne pretrage kako bi se ocijenila funkcija bubrega i jetre. Prije početka svakog ciklusa kemoterapije bolesnici moraju imati sljedeće vrijednosti laboratorijskih parametara: apsolutni broj neutrofila (ABN) mora biti  $\geq 1500$  stanica/mm<sup>3</sup>, a broj trombocita mora biti  $\geq 100\,000$  stanica/mm<sup>3</sup>.

Klirens kreatinina mora biti  $\geq 45$  ml/min.

Vrijednost ukupnog bilirubina mora biti  $\leq 1,5$  puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti. Vrijednosti alkalne fosfataze (AP), aspartat aminotransferaze (AST ili SGOT) i alanin aminotransferaze (ALT ili SGPT) moraju biti  $\leq 3$  puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti.

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

#### Prilagodbe doze

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

<b>Tablica 1. - Tablica za prilagodbu doze lijeka Pemetreksed Hospira (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - hematološka toksičnost</b>	
Najniži ABN $< 500/\text{mm}^3$ i najniži broj trombocita $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$	75% prethodne doze (i lijeka Pemetreksed Hospira i cisplatina)
Najniži broj trombocita $< 50\ 000/\text{mm}^3$ bez obzira na najniži ABN	75% prethodne doze (i lijeka Pemetreksed Hospira i cisplatina)
Najniži broj trombocita $< 50\ 000/\text{mm}^3$ uz krvarenje <sup>a</sup> , bez obzira na najniži ABN	50% prethodne doze (i lijeka Pemetreksed Hospira i cisplatina)
<sup>a</sup> Ovi kriteriji odgovaraju definiciji krvarenja stupnja $\geq 2$ prema Zajedničkim kriterijima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak ( <i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998</i> ).	

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

<b>Tablica 2. - Tablica za prilagodbu doze lijeka Pemetreksed Hospira (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - nehematološka toksičnost<sup>a, b</sup></b>		
	<b>Doza lijeka Pemetreksed Hospira (<math>\text{mg}/\text{m}^2</math>)</b>	<b>Doza cisplatina (<math>\text{mg}/\text{m}^2</math>)</b>
Bilo koja toksičnost stupnja 3 ili 4 osim mukozitisa	75% prethodne doze	75% prethodne doze
Svaki proljev koji zahtijeva hospitalizaciju (bez obzira na stupanj) ili proljev stupnja 3 ili 4	75% prethodne doze	75% prethodne doze
Mukozitis stupnja 3 ili 4	50% prethodne doze	100% prethodne doze
<sup>a</sup> Zajednički kriteriji toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (CTC v2.0; NCI 1998)		
<sup>b</sup> Osim neurotoksičnosti		

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

<b>Tablica 3. - Tablica za prilagodbu doze lijeka Pemetreksed Hospira (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina – neurotoksičnost</b>		
<b>CTC<sup>a</sup> stupanj</b>	<b>Doza lijeka Pemetreksed Hospira (<math>\text{mg}/\text{m}^2</math>)</b>	<b>Doza cisplatina (<math>\text{mg}/\text{m}^2</math>)</b>
0-1	100% prethodne doze	100% prethodne doze
2	100% prethodne doze	50% prethodne doze
<sup>a</sup> Zajednički kriteriji toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (CTC v2.0; NCI 1998)		

Liječenje lijekom Pemetreksed Hospira 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.

## *Posebne populacije*

### *Starije osobe*

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

### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene lijeka Pemetreksed Hospira u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju malignog pleuralnog mezotelioma i raka pluća nemalih stanica.

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

Pemetreksed se prvenstveno eliminira putem bubrega u nepromijenjenom obliku. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s klirensom kreatinina  $\geq 45$  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

Lijek Pemetreksed Hospira namijenjen je intravenskoj primjeni. Pemetreksed Hospira se mora primjenjivati u obliku intravenske infuzije u trajanju od 10 minuta prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa.

Za mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka Pemetreksed Hospira i upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka 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  $\geq 1500$  stanica/mm<sup>3</sup>, a broj trombocita  $\geq 100\,000$  stanica/mm<sup>3</sup>. Smanjenja doze u sljedećim ciklusima temelje se na najnižim vrijednostima apsolutnog broja neutrofila i trombocita te najvećoj nehematološkoj toksičnosti iz prethodnog ciklusa (vidjeti dio 4.2).

Manja toksičnost te smanjenje hematološke i nehematološke toksičnosti stupnja 3/4, poput neutropenije, febrilne neutropenije i infekcija praćenih neutropenijom stupnja 3/4 prijavljene su kada je primijenjeno prethodno liječenje folatnom kiselinom i vitaminom B<sub>12</sub>. Stoga se sve bolesnike koji se

liječe pemetreksedom mora uputiti da uzimaju folatnu kiselinu i vitamin B<sub>12</sub> kao profilaktičku mjeru za smanjenje toksičnosti povezane s liječenjem (vidjeti dio 4.2).

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

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

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

U bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem bubrega koji mogu biti liječeni pemetreksedom, uzimanje nesteroidnih protuupalnih lijekova s dugim poluvremenom eliminacije mora se prekinuti najmanje 5 dana prije, na sam dan i najmanje 2 dana nakon primjene pemetrekseda (vidjeti dio 4.5).

Ozbiljni bubrežni događaji, uključujući akutno zatajenje bubrega, zabilježeni su pri primjeni pemetrekseda samog ili u kombinaciji s drugim kemoterapeutima. Mnogi bolesnici kod kojih se to dogodilo imali su podležće čimbenike rizika za razvoj bolesti bubrega, uključujući dehidraciju, postojeću hipertenziju ili dijabetes. Pri primjeni pemetrekseda samog ili u kombinaciji s drugim kemoterapeutima 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.

Uočena je teška dehidracija zbog gastrointestinalne toksičnosti kod primjene pemetrekseda u kombinaciji s cisplatinom. Iz tog razloga bolesnici moraju primiti odgovarajući antiemetik i prikladnu hidrataciju prije i/ili nakon primjene terapije.

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

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

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

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

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

Prijavljeni su slučajevi radijacijskog „recall“ dermatitisa u bolesnika koji su primali radioterapiju prije više tjedana ili godina.

Pomoćne tvari

*Pemetreksed Hospira 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju*

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

*Pemetreksed Hospira 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju*

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

*Pemetreksed Hospira 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju*

Ovaj lijek sadrži 108 mg natrija po bočici, što odgovara 5,4% 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. Kod primjene ove kombinacije potreban je oprez. Ako je potrebno, treba pažljivo nadzirati klirens kreatinina.

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

U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina  $\geq$  80 ml/min), visoke doze nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL, npr. ibuprofen > 1600 mg na dan) i više doze acetilsalicilatne kiseline ( $\geq$  1,3 g na dan) mogu smanjiti eliminaciju pemetrekseda i, posljedično, povećati pojavu nuspojava izazvanih pemetreksedom. Stoga je nužan oprez pri istodobnoj primjeni pemetrekseda i viših doza NSAIL-a ili acetilsalicilatne kiseline u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina  $\geq$  80 ml/min).

U bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem bubrega (klirens kreatinina od 45 do 79 ml/min) mora se izbjegavati istodobna primjena NSAIL-a (npr. ibuprofena) ili viših doza acetilsalicilatne kiseline dva dana prije, na sam dan i dva dana nakon primjene pemetrekseda (vidjeti dio 4.4).

U nedostatku podataka o mogućim interakcijama s NSAIL s duljim poluvijekom, poput piroksikama ili rofekoksiba, u bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem bubrega, njihova se istodobna primjena mora prekinuti najmanje pet dana prije, na sam dan i najmanje dva dana nakon primjene pemetrekseda (vidjeti dio 4.4). Ako je istodobna primjena NSAIL-a nužna, bolesnici se moraju pažljivo nadzirati kako bi se uočili eventualni znakovi toksičnosti, naročito mijelosupresije i gastrointestinalne toksičnosti.

Pemetreksed podliježe ograničenom jetrenom metabolizmu. Rezultati *in vitro* ispitivanja na ljudskim jetrenim mikrosomima pokazali su da pemetreksed vjerojatno neće izazivati klinički značajnu inhibiciju metaboličkog klirensa lijekova koji se metaboliziraju posredstvom CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 i CYP1A2.

## Interakcije koje su zajedničke svim citotoksičnim lijekovima

Zbog povećanog rizika od tromboze onkološkim se bolesnicima često daje antikoagulantna terapija. S obzirom na veliku intraindividualnu varijabilnost koagulacijskog statusa tijekom bolesti i mogućnost interakcije između peroralnih antikoagulansa i antitumorske kemoterapije, nužno je češće praćenje INR-a (internacionalnog normaliziranog omjera) ako se bolesnika odluči liječiti peroralnim antikoagulantima.

Kontraindicirana je istodobna primjena: *cjepiva protiv žute groznice* zbog rizika od smrtonosne generalizirane vakcinalne bolesti (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se istodobna primjena: *živih atenuiranih cjepiva (osim cjepiva protiv žute groznice, čija je istodobna primjena kontraindicirana)*, zbog rizika od sustavne bolesti koja može biti smrtonosna. Rizik je veći u osoba koje su već imunokompromitirane zbog osnovne bolesti. Treba koristiti inaktivirano cjepivo, ako postoji (poliomijelitis) (vidjeti dio 4.4).

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

### Žene fertile dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

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

### Trudnoća

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

### Dojenje

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

### Plodnost

Budući da liječenje pemetreksedom može uzrokovati trajnu neplodnost, muškarcima se preporučuje da prije početka liječenja potraže savjet o pohrani sperme.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s primjenom pemetrekseda, kako u monoterapiji tako i u kombinaciji s drugim lijekovima, su supresija koštane srži, koja se očituje kao anemija, neutropenija, leukopenija, 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 prikaz nuspojava

Tablica 4 navodi nuspojave neovisno o uzroku povezanom s primjenom pemetrekseda bilo u monoterapiji ili u kombiniranoj terapiji s cisplatinom iz pivotalnih registracijskih ispitivanja (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN and PARAMOUNT) i nakon stavljanja lijeka na tržište.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji po organskim sustavima. Korištena je sljedeća klasifikacija prema učestalosti: vrlo često:  $\geq 1/10$ ; često:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ; manje često:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ; rijetko:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ; vrlo rijetko:  $< 1/10\ 000$  i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 4. Nuspojave svih kategorija neovisno o uzoku iz pivotalnih registracijskih ispitivanja: JMEI (pemetreksed u usporedbi s docetakselom), JMDB (pemetreksed i cisplatin u usporedbi s gemcitabinom i cisplatinom), JMCH (pemetreksed i cisplatin u usporedbi s cisplatinom), JMEN i PARAMOUNT (pemetreksed i najbolja suportivna njega u usporedbi s placebo i najboljom suportivnom njegom) i nakon stavljanja lijeka na tržište.**

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Infekcija <sup>a</sup> faringitis	Sepsa <sup>b</sup>			Dermo-hipodermits	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Neutropenija Leukopenija Sniženje hemoglobina	Febrilna neutropenija Sniženje broja trombocita	Pancitopenija	Autoimuna hemolitička anemija		
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost		Anafilaktički šok		
Poremećaji metabolizma i prehrane		Dehidracija				
Poremećaji živčanog sustava		Poremećaj osjeta okusa Periferna motorička neuropatija Periferna senzorna neuropatija Omaglica	Cerebrovaskularni događaj Ishemijski moždani udar Intrakranijalno krvarenje			
Poremećaji oka		Konjuktivitis Suho oko Povećana lakrimacija Keratokonjuktivitis sicca Edem očnog kapka Bolest površine oka				

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Srčani poremećaji		Srčano zatajenje Aritmija	Angina Infarkt miokarda Bolest koronarnih arterija Supraventrikularna aritmija			
Krvožilni poremećaji			Periferna ishemija <sup>c</sup>			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Plućni embolizam Intersticijski pneumonitis <sup>b,d</sup>			
Poremećaji probavnog sustava	Stomatitis Anoreksija Povraćanje Dijareja Mučnina	Dispepsija Konstipacija Bol u abdomenu	Krvarenje iz rektuma Gastrointestinalno krvarenje Intestinalna perforacija Ezofagitis Kolitisa <sup>e</sup>			
Poremećaji jetre i žuči		Povišena alanin aminotransferaza Povišena aspartat aminotransferaza		Hepatitis		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Ljuštenje kože	Hiperpigmentacija Pruritus Eritem multiforme Alopecija Urtikarija		Eritem	Stevens-Johnsonov sindrom <sup>b</sup> Toksična epidermalna nekroliza <sup>b</sup> Pemfigoid Bulozni dermatitis Stečena bulozna epidermoliza Eritematozni edem <sup>f</sup> Pseudocelelitis Dermatitis Ekcem Prurigo	
Poremećaji	Sniženje	Zatajenje				Nefrogeni

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
bubrega i mokraćnog sustava	klirensa kreatinina Povišene razine kreatinina u krvi <sup>e</sup>	bubrega Snižena stopa glomerularne filtracije				dijabetes insipidus Bubrežna tubularna nekroza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	Pireksija Bol Edem Bol u prsima Upala sluznice				
Pretrage		Povišena gama-glutamiltrensferaza				
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			Radijacijski ezofagitis Radijacijski pneumonitis	Odzivna radijacijska upalna reakcija (engl. <i>radiation recall</i> )		

<sup>a</sup> sa i bez neutropenije

<sup>b</sup> u nekim slučajevima može biti po život opasno stanje

<sup>c</sup> ponekad dovodi do nekroze ekstremiteta

<sup>d</sup> sa respiratornom insuficijencijom

<sup>e</sup> primijećeno samu u kombiniranoj terapiji s cisplatinom

<sup>f</sup> uglavnom donjih udova

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## 4.9 Predoziranje

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

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, analog folatne kiseline, ATK oznaka: L01BA04

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

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da pemetreksed djeluje antifolatno na više načina, inhibirajući timidilat sintetazu (TS), dihidrofolat reduktazu (DHFR) i glicinamid ribonukleotid formiltransferazu (GARFT), enzima ovisnih o folatima i ključnih za *de novo* biosintezu timidinskih i purinskih nukleotida.

Pemetreksed se u stanice prenosi i nosačima reduciranih folata i prijenosnim sustavom membranskih proteina koji vežu folate. Kad uđe u stanicu, pemetreksed se pod utjecajem enzima folilpoliglutamata sintetaze brzo i učinkovito pretvara u poliglutamatane oblike. Poliglutamatani oblici ostaju u stanici i još potentnije inhibiraju TS i GARFT. Stvaranje poliglutamata je proces ovisan o vremenu i koncentraciji, koji se odvija u tumorskim stanicama i, u manjoj mjeri, u zdravim tkivima. Poluvrijeme poliglutamatah metabolita u stanicama je produljeno, zbog čega se produljuje i djelovanje lijeka na tumorske stanice.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži pemetreksed u svim podskupinama pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

### Klinička djelotvornost

#### Mezoteliom

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

Tijekom ispitivanja bolesnici su radi ublažavanja toksičnosti primali niske doze nadomjeska folatne kiseline i vitamina B<sub>12</sub>. Primarnom analizom rezultata ispitivanja obuhvaćeni su svi bolesnici koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala ispitivani lijek (randomizirani i liječeni bolesnici). Provedena je analiza podskupine bolesnika koji su za cijelog trajanja liječenja u ispitivanju primali nadomjestak folatne kiseline i vitamina B<sub>12</sub> (potpun nadomjestak). Rezultati tih analiza djelotvornosti su sažeti u tablici koja slijedi:

**Tablica 5. Djelotvornost pemetrekseda + cisplatina u odnosu na monoterapiju cisplatinom u bolesnika s malignim pleuralnim mezoteliomom**

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 <sup>a*</sup>	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 <sup>a*</sup>	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 <sup>a*</sup>	0,001		0,001	
Stopa ukupnog odgovora <sup>b**</sup> (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 <sup>a*</sup>	<0,001		<0,001	
Kratice: CI = interval pouzdanosti. <sup>a*</sup> p-vrijednost se odnosi na usporedbu između dviju skupina bolesnika <sup>b**</sup> Skupina liječena kombinacijom pemetreksed /cisplatin, randomizirani i liječeni bolesnici (N = 225) i bolesnici s potpunim nadomjeskom (N = 167).				

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

Podaci o bolesnicima s malignim pleuralnim mezoteliomom liječenima samo pemetreksedom su ograničeni. U 64 bolesnika s malignim pleuralnim mezoteliomom koji prethodno nisu primali kemoterapiju ispitan je pemetreksed u dozi od 500 mg/m<sup>2</sup> u monoterapiji. Stopa ukupnog odgovora iznosila je 14,1%.

#### Rak pluća nemalih stanica (engl. non-small cell lung cancer, NSCLC), druga linija liječenja

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

95% CI = 1,08-2,26, p = 0,018). Nije bilo klinički značajnih razlika u sigurnosnom profilu pemetrekseda između podskupina s različitim histološkim tipovima bolesti.

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

**Tablica 6. Djelotvornost pemetrekseda u odnosu na docetaksel kod NSCLC – ITT populacija**

	<b>Pemetreksed</b>	<b>Docetaksel</b>
<b>Vrijeme preživljenja (mjeseci)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Medijan (m)	8,3	7,9
• 95% CI za medijan	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
• HR	0,99	
• 95% CI za HR	(0,82-1,20)	
• p-vrijednosti za neinferiornost (HR)	0,226	
<b>Preživljenje bez progresije bolesti (mjeseci)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Medijan	2,9	2,9
• HR (95% CI)	0,97 (0,82-1,16)	
<b>Vrijeme do prestanka odgovora na liječenje (mjeseci)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Medijan	2,3	2,1
• HR (95% CI)	0,84 (0,71-0,997)	
<b>Odgovor</b> (n: broj bolesnika u kojih se mogao ocijeniti odgovor)	(N = 264)	(N = 274)
• stopa odgovora (%) (95% CI)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
• stabilna bolest (%)	45,8	46,4
Kratice: CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; ITT = populacija svih uključenih bolesnika; N = ukupan broj bolesnika.		

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

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

Analiza primarne djelotvornosti temeljila se na ITT populaciji. Analiza osjetljivosti glavnih ishoda djelotvornosti obuhvaćala je i populaciju koja je ispunila kriterije protokola za uključivanje u ispitivanje (PQ = *protocol qualified*). Analize djelotvornosti na PQ populaciji konzistentne su s analizom ITT populacije i podupiru neinferiornost kombinacije pemetreksed/cisplatin naspram kombinacije gemcitabin/cisplatin.

Preživljenje bez progresije bolesti (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 (prilagođen omjer hazarda 1,04; 95% CI = 0,94-1,15), a stopa ukupnog odgovora bila je 30,6% (95% CI = 27,3-33,9) za pemetreksed i cisplatin u usporedbi s 28,2% (95% CI = 25,0-31,4) za gemcitabin i cisplatin. Podaci za PFS djelomično su potvrđeni neovisnom procjenom (400/1725 bolesnika bilo je nasumce odabrano za procjenu).

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

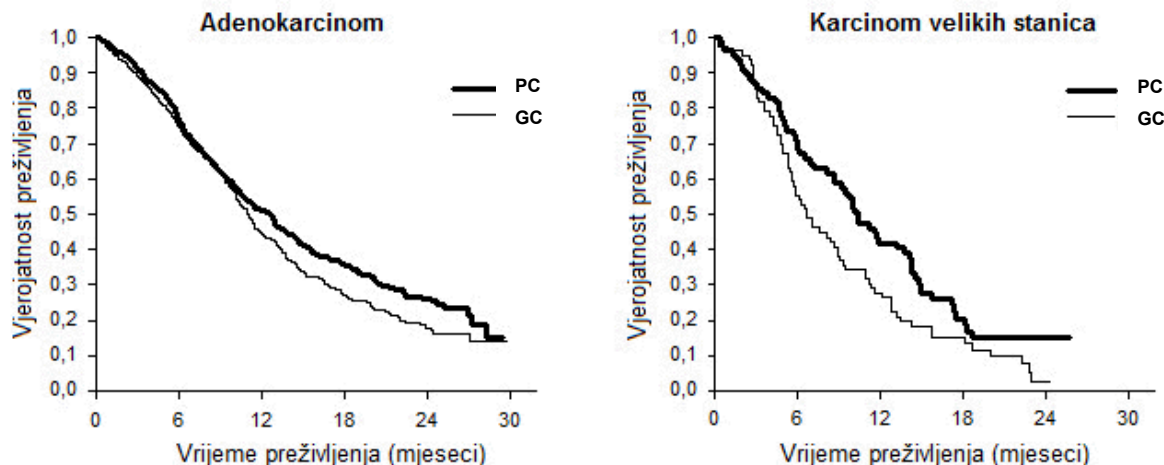
**Tablica 7. Djelotvornost pemetrekseda + cisplatina u odnosu na gemcitabin + cisplatin u prvoj liniji liječenja raka pluća nemalih stanica – ITT populacija i podskupine prema histološkom tipu**

ITT populacija i histološke podskupine	Medijan ukupnog preživljenja u mjesecima (95% CI)		Prilagođeni omjer hazarda (HR) (95% CI)		p-vrijednosti za superiornost	
	pemetreksed + cisplatin	gemcitabin + cisplatin				
ITT populacija (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 <sup>a</sup> (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarcinom (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	N = 411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Karcinom velikih 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 svih uključenih bolesnika; N = ukupan broj bolesnika.

<sup>a</sup> Statistički značajan za neinferiornost, a cijeli interval pouzdanosti za HR nalazi se znatno ispod granice neinferiornosti od 1,17645 (p < 0,001).

#### Kaplan Meierove krivulje ukupnog preživljenja prema histološkom tipu tumora



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

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

#### Rak pluća nemalih stanica, terapija održavanja

##### JMEN

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III (JMEN) uspoređivala se djelotvornost i sigurnost liječenja pemetreksedom kao terapijom održavanja

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

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

Kao i u drugim ispitivanjima 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 u bolesnika s NSCLC-om kod kojeg 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,  $p = 0,002$ ). Uključujući fazu uvodnog liječenja, medijan ukupnog preživljenja u bolesnika s NSCLC-om kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice bio je 18,6 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed te 13,6 mjeseci u skupini koja je primala placebo, omjer hazarda = 0,71 (95% CI = 0,56-0,88,  $p = 0,002$ ).

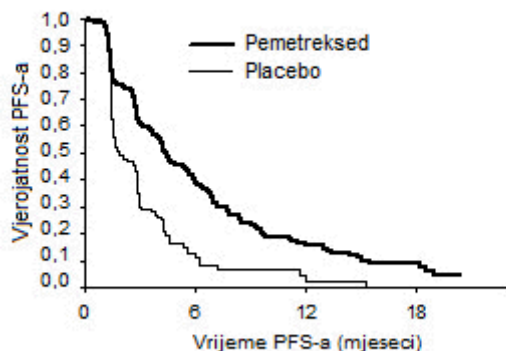
Rezultati PFS-a i ukupnog preživljenja u bolesnika s rakom pluća skvamoznih stanica nisu pokazali prednost pemetrekseda nad placebo.

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

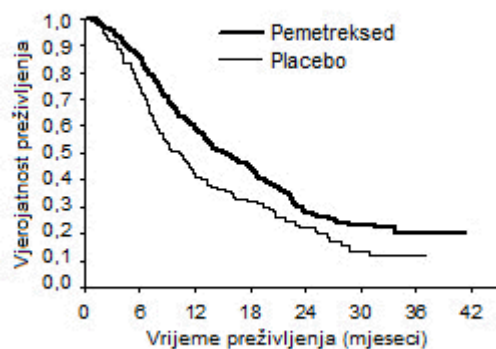


## JMEN: Kaplan Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (PFS) i ukupnog preživljenja uz primjenu pemtrekseda u odnosu na placebo u bolesnika s NSCLC-om kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice

Preživljenje bez progresije bolesti



Ukupno preživljenje



### PARAMOUNT

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III (PARAMOUNT) uspoređivala se djelotvornost i sigurnost liječenja pemtreksedom 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 pemtreksedom u kombinaciji s cisplatinom. Od 939 bolesnika liječenih uvodnom terapijom pemtreksedom i cisplatinom, 539 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala terapiju održavanja pemtreksedom ili placebo. Od svih randomiziranih bolesnika njih je 44,9% imalo kompletan/djelomičan odgovor na uvodno liječenje pemtreksedom u kombinaciji s cisplatinom, a 51,9% njih odgovor u obliku stabilne bolesti. Bolesnici randomizirani u skupinu koja je primala terapiju održavanja morali su imati ECOG izvedbeni status 0 ili 1. Medijan vremena od početka uvodnog liječenja pemtreksedom i cisplatinom do početka terapije održavanja iznosio je 2,96 mjeseci i u skupini koja je primala pemtreksed i u skupini koja je primala placebo. Randomizirani bolesnici primali su terapiju odražavanja 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 pemtreksedom i 4 ciklusa placeba. Ukupno je 169 (47,1%) bolesnika završilo  $\geq 6$  ciklusa terapije održavanja pemtreksedom, što znači da su primili najmanje 10 ciklusa pemtrekseda.

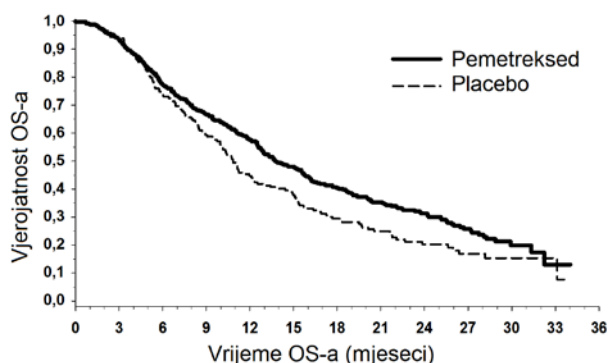
Ispitivanje je ispunilo primarni ishod i pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a u skupini koja je primala pemtreksed u odnosu na skupinu koja je primala placebo (N = 472, neovisno procijenjena populacija; medijan od 3,9 odnosno 2,6 mjeseci) (omjer hazarda = 0,64, 95% CI = 0,51-0,81, p = 0,0002). 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 pemtreksedom i cisplatinom, iznosio je 6,9 mjeseci za skupinu koja je primala pemtreksed i 5,6 mjeseci za skupinu s placebo (omjer hazarda = 0,59, 95% CI = 0,47-0,74).

Nakon uvodnog liječenja pemtreksedom i cisplatinom (4 ciklusa), liječenje pemtreksedom 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 pemtreksedom bilo je živo ili izgubljeno iz praćenja, u odnosu na 21,7% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Relativan učinak liječenja pemtreksedom bio je konzistentan u svim podskupinama (uključujući podskupine prema stadiju bolesti, odgovoru na uvodno liječenje, ECOG izvedbeni status, pušački status, spol, histološki tip tumora i dob) te podjednak onome opaženom u nekorrigiranim analizama ukupnog preživljenja i PFS-a. Za bolesnike liječene pemtrekseom stopa jednogodišnjeg preživljenja iznosila je 58%, a stopa

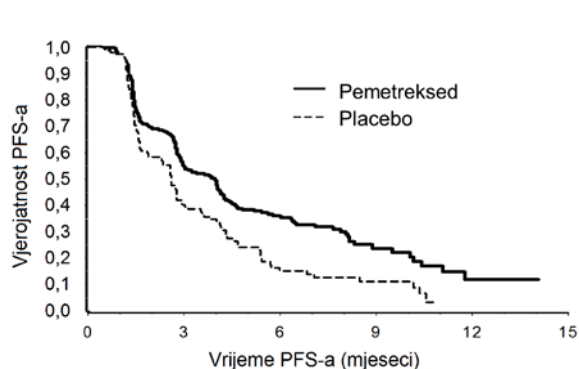
dvogodišnjeg preživljenja 32%, u usporedbi s 45% odnosno 21% za bolesnike koji su primali placebo. Medijan ukupnog preživljenja od početka prve linije uvodnog liječenja pemetreksedom i cisplatinom iznosio je 16,9 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed te 14,0 mjeseci u skupini koja je primala 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)**

Preživljenje bez progresije bolesti



Ukupno preživljenje



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

**5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetička svojstva pemetrekseda nakon primjene u monoterapiji ispitana su u 426 onkoloških bolesnika s različitim solidnim tumorima, pri dozama od 0,2 do 838 mg/m<sup>2</sup> primijenjenima u infuziji tijekom 10 minuta. Volumen distribucije pemetrekseda u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 91/m<sup>2</sup>. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da se oko 81% pemetrekseda veže za proteine u plazmi. Različiti stupnjevi poremećaja bubrežne funkcije nisu znatnije utjecali na vezivanje lijeka. Pemetreksed podliježe ograničenom metabolizmu u jetri. Lijek se prvenstveno eliminira mokraćom, pri čemu se 70% do 90% primijenjene doze nađe u mokraći u nepromijenjenu obliku tijekom prva 24 sata nakon primjene. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da se pemetreksed aktivno izlučuje putem OAT3 (organskog anionskog transportera).

Ukupni sistemski klirens pemetrekseda iznosi 91,8 ml/min, a poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi 3,5 sati u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina 90 ml/min). Varijabilnost klirensa između pojedinih bolesnika je umjerena i iznosi 19,3%. Ukupna sistemska izloženost pemetreksedu (AUC) i maksimalna koncentracija u plazmi rastu proporcionalno dozi. Farmakokinetika pemetrekseda konzistentna je u višestrukim ciklusima liječenja.

Istodobna primjena cisplatina ne utječe na farmakokinetička svojstva pemetrekseda. Na farmakokinetiku pemetrekseda ne utječu ni peroralna primjena folatne kiseline ni intramuskularno primijenjen nadomjestak vitamina B<sub>12</sub>.

**5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

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

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

su davane intravenske bolusne injekcije tijekom devet mjeseci, opažene su promjene na testisima (degeneracija/nekroza sjemenovodnog epitela). Ovo ukazuje da pemetreksed može smanjiti plodnost mužjaka. Utjecaj na plodnost ženki nije istražena.

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

Nisu provedena ispitivanja kancerogenog potencijala pemetrekseda.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

manitol (E421)  
kloridna kiselina (za podešavanje pH)  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Pemetreksed je fizikalno inkompatibilan s otapalima koja sadrže kalcij, uključujući Ringerovu otopinu s laktatom i Ringerovu otopinu za injekcije. Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

Neotvorena bočica  
3 godine.

#### Rekonstituirana otopina i otopina za infuziju

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine i infuzijske otopine tijekom 24 sata ako se čuvaju u originalnoj bočici i na temperaturi ispod 25°C.

S mikrobiološkog stajališta lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

*Pemetreksed Hospira 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju*

Staklena bočica tipa I s gumenim čepom sadrži 100 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrija hemipentahidrata).

Pakiranje od 1 bočice.

*Pemetreksed Hospira 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju*

Staklena bočica tipa I s gumenim čepom sadrži 500 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrija hemipentahidrata).

Pakiranje od 1 bočice.

*Pemetreksed Hospira 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju*

Staklena bočica tipa I s gumenim čepom sadrži 1000 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrija 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 Pemetreksed Hospira. Jedna bočica sadrži pemetreksed u suvišku kako bi se olakšala primjena deklarirane količine lijeka.
3. Bočice od 100 mg rekonstituirajte s 4,2 ml otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bez konzervansa. Bočice od 500 mg rekonstituirajte s 20 ml otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bez konzervansa. Bočice od 1000 mg rekonstituirajte s 40 ml otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bez konzervansa. Dobiva se otopina koja sadrži 25 mg/ml pemetrekseda. Svaku bočicu nježno vrtite dok se prašak u potpunosti ne otopi. Dobivena otopina je bistra i u rasponu boja od bezbojne do žute ili zeleno-žute, što ne utječe nepovoljno na kvalitetu lijeka. pH rekonstituirane otopine je između 6,6 i 7,8. **Otopina se mora dodatno razrijediti.**
4. Odgovarajući volumen rekonstituirane otopine pemetrekseda mora se dodatno razrijediti otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bez konzervansa, do ukupnog volumena od 100 ml i primijeniti kao intravenska infuzija tijekom 10 minuta.
5. Otopina pemetrekseda za infuziju pripremljena na opisani način kompatibilna je s infuzijskim priborom i infuzijskim vrećicama od polivinilklorida i poliolefina.
6. Lijekove za parenteralnu primjenu mora se vizualno pregledati prije primjene kako bi se utvrdilo da ne sadrže čestice i da nisu promijenili boju. Lijek se ne smije primijeniti ako sadrži vidljive čestice.
7. Otopine pemetrekseda namijenjene su isključivo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### Mjere opreza pri pripremanju i primjeni

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1057/001  
EU/1/15/1057/002

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

Datum prvog odobrenja: 20. studenog 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10. kolovoza 2020.

**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

Pemetreksed Hospira 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži pemetrekseddinatrij u količini koja odgovara 25 mg pemetrekseda.

Jedna bočica od 4 ml koncentrata sadrži pemetrekseddinatrij u količini koja odgovara 100 mg pemetrekseda.

Jedna bočica od 20 ml koncentrata sadrži pemetrekseddinatrij u količini koja odgovara 500 mg pemetrekseda.

Jedna bočica od 40 ml koncentrata sadrži pemetrekseddinatrij u količini koja odgovara 1000 mg pemetrekseda.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica od 20 ml koncentrata sadrži približno 54 mg natrija.

Jedna bočica od 40 ml koncentrata sadrži približno 108 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Koncentrat je bistra, bezbojna do blijedožuta ili zelenkasto-žuta otopina gotovo bez vidljivih čestica.

pH-vrijednost se kreće između 7,3 i 8,3.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Maligni pleuralni mezoteliom

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

#### Rak pluća nemalih stanica

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

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

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

## 4.2 Doziranje i način primjene

Pemetreksed Hospira se smije primjenjivati samo pod nadzorom liječnika koji je obučen za primjenu antitumorske kemoterapije.

### Doziranje

#### Pemetreksed Hospira u kombinaciji s cisplatinom

Preporučena doza lijeka Pemetreksed Hospira je 500 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine, a primjenjuje se u obliku intravenske infuzije tijekom 10 minuta, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Preporučena doza cisplatina je 75 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine, a primjenjuje se infuzijom u trajanju od dva sata, približno 30 minuta nakon završetka infuzije pemetrekseda, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Prije i/ili nakon primjene cisplatina bolesnici moraju primiti odgovarajući antiemetik i primjerenu hidrataciju (vidjeti i posebne preporuke za doziranje u sažetku opisa svojstava lijeka za cisplatin).

#### Pemetreksed Hospira u monoterapiji

U bolesnika koji se liječe zbog raka pluća nemalih stanica nakon prethodne kemoterapije preporučena doza lijeka Pemetreksed Hospira iznosi 500 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine, a primjenjuje se u obliku intravenske infuzije tijekom 10 minuta, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa.

#### Protokol za premedikaciju

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

Kako bi se smanjila toksičnost, bolesnici koji se liječe pemetreksedom moraju primiti i vitaminsku nadoknadu (vidjeti dio 4.4). Bolesnici moraju svakodnevno peroralno uzimati folatnu kiselinu ili multivitaminski pripravak koji sadrži folatnu kiselinu (350 do 1000 mikrograma). Bolesnici moraju uzeti najmanje pet doza folatne kiseline tijekom sedam dana koji prethode prvoj dozi pemetrekseda te je moraju nastaviti uzimati za cijelog trajanja liječenja i još 21 dan nakon posljednje doze pemetrekseda. Bolesnici moraju također primiti i intramuskularnu injekciju vitamina B<sub>12</sub> (1000 mikrograma) u tjednu prije prve doze pemetrekseda te nakon toga jedanput svaka tri ciklusa. Sljedeće injekcije vitamina B<sub>12</sub> mogu se davati istog dana kada i pemetreksed.

#### Nadzor

U bolesnika koji primaju pemetreksed prije svake se doze mora provesti kontrola kompletne krvne slike, uključujući i diferencijalnu krvnu sliku (DKS) te broj trombocita. Prije svake kemoterapije moraju se provesti laboratorijske krvne pretrage kako bi se ocijenila funkcija bubrega i jetre. Prije početka svakog ciklusa kemoterapije bolesnici moraju imati sljedeće vrijednosti laboratorijskih parametara: apsolutni broj neutrofila (ABN) mora biti  $\geq 1500$  stanica/mm<sup>3</sup>, a broj trombocita mora biti  $\geq 100\,000$  stanica/mm<sup>3</sup>.

Klirens kreatinina mora biti  $\geq 45$  ml/min.

Vrijednost ukupnog bilirubina mora biti  $\leq 1,5$  puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti. Vrijednosti alkalne fosfataze (AP), aspartat aminotransferaze (AST ili SGOT) i alanin aminotransferaze (ALT ili SGPT) moraju biti  $\leq 3$  puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti. Prihvatljive su vrijednosti alkalne fosfataze, AST-a i ALT-a od  $\leq 5$  puta iznad gornje granice normale ako je jetra zahvaćena tumorom.

#### Prilagodbe doze

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

<b>Tablica 1. - Tablica za prilagodbu doze lijeka Pemetreksed Hospira (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - hematološka toksičnost</b>	
Najniži ABN < 500/mm <sup>3</sup> i najniži broj trombocita ≥ 50 000/mm <sup>3</sup>	75% prethodne doze (i lijeka Pemetreksed Hospira i cisplatina)
Najniži broj trombocita < 50 000/mm <sup>3</sup> bez obzira na najniži ABN	75% prethodne doze (i lijeka Pemetreksed Hospira i cisplatina)
Najniži broj trombocita < 50 000/mm <sup>3</sup> uz krvarenje <sup>a</sup> , bez obzira na najniži ABN	50% prethodne doze (i lijeka Pemetreksed Hospira i cisplatina)
<sup>a</sup> Ovi kriteriji odgovaraju definiciji krvarenja stupnja ≥ 2 prema Zajedničkim kriterijima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak ( <i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i> , CTC v2.0; NCI 1998).	

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

<b>Tablica 2. - Tablica za prilagodbu doze lijeka Pemetreksed Hospira (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - nehematološka toksičnost<sup>a, b</sup></b>		
	<b>Doza lijeka Pemetreksed Hospira (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Doza cisplatina (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Bilo koja toksičnost stupnja 3 ili 4 osim mukozitisa	75% prethodne doze	75% prethodne doze
Svaki proljev koji zahtijeva hospitalizaciju (bez obzira na stupanj) ili proljev stupnja 3 ili 4	75% prethodne doze	75% prethodne doze
Mukozitis stupnja 3 ili 4	50% prethodne doze	100% prethodne doze
<sup>a</sup> Zajednički kriteriji toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (CTC v2.0; NCI 1998)		
<sup>b</sup> Osim neurotoksičnosti		

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

<b>Tablica 3. - Tablica za prilagodbu doze lijeka Pemetreksed Hospira (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina – neurotoksičnost</b>		
<b>CTC<sup>a</sup> stupanj</b>	<b>Doza lijeka Pemetreksed Hospira (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Doza cisplatina (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0-1	100% prethodne doze	100% prethodne doze
2	100% prethodne doze	50% prethodne doze
<sup>a</sup> Zajednički kriteriji toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (CTC v2.0; NCI 1998)		

Liječenje lijekom Pemetreksed Hospira 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.

#### *Posebne populacije*

##### *Starije osobe*

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

##### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene lijeka Pemetreksed Hospira u pedijatrijskoj populaciji za indicaciju malignog pleuralnog mezotelioma i raka pluća nemalih stanica.



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

Pemetreksed se prvenstveno eliminira putem bubrega u nepromijenjenom obliku. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s klirensom kreatinina  $\geq 45$  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

Lijek Pemetreksed Hospira namijenjen je intravenskoj primjeni. Lijek se mora primjenjivati u obliku intravenske infuzije u trajanju od 10 minuta prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa.

Za mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka Pemetreksed Hospira i upute o razrjeđivanju lijeka Pemetreksed Hospira 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  $\geq 1500$  stanica/mm<sup>3</sup>, a broj trombocita  $\geq 100\,000$  stanica/mm<sup>3</sup>. Smanjenja doze u sljedećim ciklusima temelje se na najnižim vrijednostima apsolutnog broja neutrofila i trombocita te najvećoj nehematološkoj toksičnosti iz prethodnog ciklusa (vidjeti dio 4.2).

Manja toksičnost te smanjenje hematološke i nehematološke toksičnosti stupnja 3/4, poput neutropenije, febrilne neutropenije i infekcija praćenih neutropenijom stupnja 3/4 prijavljene su kada je primijenjeno prethodno liječenje folatnom kiselinom i vitaminom B<sub>12</sub>. Stoga se sve bolesnike koji se liječe pemetreksedom mora uputiti da uzimaju folatnu kiselinu i vitamin B<sub>12</sub> kao profilaktičku mjeru za smanjenje toksičnosti povezane s liječenjem (vidjeti dio 4.2).

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

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

Bolesnici s blagim do umjerenim zatajenjem bubrega (klirens kreatinina od 45 do 79 ml/min) moraju izbjegavati uzimanje nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL-a) poput ibuprofena i acetilsalicilatne

kiseline (> 1,3 g na dan) 2 dana prije, na sam dan i 2 dana nakon primjene pemtrekseda (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem bubrega koji mogu biti liječeni pemtreksedom, uzimanje nesteroidnih protuupalnih lijekova s dugim poluvremenom eliminacije mora se prekinuti najmanje 5 dana prije, na sam dan i najmanje 2 dana nakon primjene pemtrekseda (vidjeti dio 4.5).

Ozbiljni bubrežni događaji, uključujući akutno zatajenje bubrega, zabilježeni su pri primjeni pemtrekseda samog ili u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima. Mnogi bolesnici kod kojih se to dogodilo imali su podležeće čimbenike rizika za razvoj bolesti bubrega, uključujući dehidraciju, postojeću hipertenziju ili dijabetes. Pri primjeni pemtrekseda samog ili u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima 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 pemtrekseda. 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 pemtreksed utječu tekućine u transcelularnom prostoru, primjerice pleuralni izljev ili ascites. U ispitivanju pemtrekseda faze II u 31 bolesnika sa solidnim tumorom i stabilnom tekućinom u transcelularnom prostoru nije uočena razlika u koncentracijama pemtrekseda u plazmi normaliziranim za dozu, kao ni u klirensu pemtrekseda, u usporedbi s bolesnicima koji nisu imali nakupljanje tekućine u transcelularnom prostoru. Stoga je prije početka liječenja pemtreksedom potrebno razmotriti drenažu tekućine iz transcelularnog prostora, no ona možda neće biti nužna.

Uočena je teška dehidracija zbog gastrointestinalne toksičnosti kod primjene pemtrekseda u kombinaciji s cisplatinom. Iz tog razloga bolesnici moraju primiti odgovarajući antiemetik i prikladnu hidrataciju prije i/ili nakon primjene terapije.

Tijekom kliničkih ispitivanja pemtrekseda manje su često prijavljeni ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda te cerebrovaskularni događaji, obično onda kad se lijek davao u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekom. U većine bolesnika u kojih su opaženi takvi događaji od ranije su postojali kardiovaskularni čimbenici rizika (vidjeti dio 4.8).

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

Pemtreksed može izazvati oštećenja gena. Spolno zrelim muškarcima preporučuje se da ne začinju dijete tijekom liječenja i do šest mjeseci po njegovu završetku. Preporučuje se primjena kontracepcijskih mjera ili apstinencija. Budući da liječenje pemtreksedom može izazvati trajnu neplodnost, muškarcima se preporučuje da prije početka liječenja potraže savjet o pohrani sperme.

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

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

Prijavljeni su slučajevi radijacijskog „recall“ dermatitisa u bolesnika koji su primali radioterapiju prije više tjedana ili godina.

#### Pomoćne tvari

Jedna bočica od 4 ml koncentrata sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija, tj. zanemarive količine natrija.

Jedna bočica od 20 ml koncentrata sadrži približno 54 mg natrija što odgovara 2,7% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Jedna bočica od 40 ml koncentrata sadrži približno 108 mg natrija što odgovara 5,4% 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. Kod primjene ove kombinacije potreban je oprez. Ako je potrebno, treba pažljivo nadzirati klirens kreatinina.

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

U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina  $\geq 80$  ml/min), visoke doze nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL, npr. ibuprofen  $> 1600$  mg na dan) i više doze acetilsalicilatne kiseline ( $\geq 1,3$  g na dan) mogu smanjiti eliminaciju pemetrekseda i, posljedično, povećati pojavu nuspojava izazvanih pemetreksedom. Stoga je nužan oprez pri istodobnoj primjeni pemetrekseda i viših doza NSAIL-a ili acetilsalicilatne kiseline u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina  $\geq 80$  ml/min).

U bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem bubrega (klirens kreatinina od 45 do 79 ml/min) mora se izbjegavati istodobna primjena NSAIL-a (npr. ibuprofena) ili viših doza acetilsalicilatne kiseline dva dana prije, na sam dan i dva dana nakon primjene pemetrekseda (vidjeti dio 4.4).

U nedostatku podataka o mogućim interakcijama s NSAIL s duljim poluvijekom, poput piroksikama ili rofekoksiba, u bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem bubrega, njihova se istodobna primjena mora prekinuti najmanje pet dana prije, na sam dan i najmanje dva dana nakon primjene pemetrekseda (vidjeti dio 4.4). Ako je istodobna primjena NSAIL-a nužna, bolesnici se moraju pažljivo nadzirati kako bi se uočili eventualni znakovi toksičnosti, naročito mijelosupresije i gastrointestinalne toksičnosti.

Pemetreksed podliježe ograničenom jetrenom metabolizmu. Rezultati *in vitro* ispitivanja na ljudskim jetrenim mikrosomima pokazali su da pemetreksed vjerojatno neće izazivati klinički značajnu inhibiciju metaboličkog klirensa lijekova koji se metaboliziraju posredstvom CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 i CYP1A2.

#### Interakcije koje su zajedničke svim citotoksičnim lijekovima

Zbog povećanog rizika od tromboze onkološkim se bolesnicima često daje antikoagulantna terapija. S obzirom na veliku intraindividualnu varijabilnost koagulacijskog statusa tijekom bolesti i mogućnost interakcije između peroralnih antikoagulansa i antitumorske kemoterapije, nužno je češće praćenje INR-a (internacionalnog normaliziranog omjera) ako se bolesnika odluči liječiti peroralnim antikoagulantima.

Kontraindicirana je istodobna primjena: *cjepiva protiv žute groznice* zbog rizika od smrtonosne generalizirane vakcinalne bolesti (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se istodobna primjena: *živih atenuiranih cjepiva (osim cjepiva protiv žute groznice, čija je istodobna primjena kontraindicirana)*, zbog rizika od sustavne bolesti koja može biti smrtonosna. Rizik je veći u osoba koje su već imunokompromitirane zbog osnovne bolesti. Treba koristiti inaktivirano cjepivo, ako postoji (poliomijelitis) (vidjeti dio 4.4).

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Žene fertile dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

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

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni pemetrekseoda u trudnica, no sumnja se da pemetrekseod, kao i ostali antimetaboliti, uzrokuje teške prirodene mane ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Pemetrekseod se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako je to doista nužno i tek nakon što se pažljivo razmotre potrebe majke i rizik za plod (vidjeti dio 4.4).

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se pemetrekseod u majčino mlijeko pa se ne mogu isključiti nuspojave na dojenče. Dojenje se mora prekinuti za vrijeme liječenja pemetrekseodom (vidjeti dio 4.3).

### Plodnost

Budući da liječenje pemetrekseodom može uzrokovati trajnu neplodnost, muškarcima se preporučuje da prije početka liječenja potraže savjet o pohrani sperme.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s primjenom pemetrekseoda, 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 prikaz nuspojava

Tablica 4 navodi nuspojave neovisno o uzroku povezanom s primjenom pemetrekseoda bilo u monoterapiji ili u kombiniranoj terapiji s cisplatinom iz pivotalnih registracijskih ispitivanja (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN and PARAMOUNT) i nakon stavljanja lijeka na tržište.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji po organskim sustavima. Korištena je sljedeća klasifikacija prema učestalosti: vrlo često:  $\geq 1/10$ ; često:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ; manje često:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ; rijetko:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ; vrlo rijetko:  $< 1/10\ 000$  i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 4. Nuspojave svih kategorija neovisno o uzoku iz pivotalnih registracijskih ispitivanja: JMEI (pemetreksed u usporedbi s docetakselom), JMDB (pemetreksed i cisplatin u usporedbi s gemcitabinom i cisplatinom), JMCH (pemetreksed i cisplatin u usporedbi s cisplatinom), JMEN i PARAMOUNT (pemetreksed i najbolja suportivna njega u usporedbi s placebo i najboljom suportivnom njegom) i nakon stavljanja lijeka na tržište.**

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Infekcija <sup>a</sup> faringitis	Sepsa <sup>b</sup>			Dermo-hipodermits	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Neutropenija Leukopenija Sniženje hemoglobina	Febrilna neutropenija Snižen broj trombocita	Pancitopenija	Autoimuna hemolitička anemija		
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost		Anafilaktički šok		
Poremećaji metabolizma i prehrane		Dehidracija				
Poremećaji živčanog sustava		Poremećaj osjeta okusa Periferna motorička neuropatija Periferna senzorna neuropatija Omaglica	Cerebrovaskularni događaj Ishemijski moždani udar Intrakranijalno krvarenje			
Poremećaji oka		Konjuktivitis Suho oko Povećana lakrimacija Keratokonjuktivitis sicca Edem očnog kapka Bolest površine oka				
Srčani poremećaji		Srčano zatajenje Aritmija	Angina Infarkt miokarda Bolest koronarnih arterija Supraventrikularna aritmija			
Krvožilni poremećaji			Periferna ishemija <sup>c</sup>			

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Plućni embolizam Intersticijski pneumonitis <sup>b,d</sup>			
Poremećaji probavnog sustava	Stomatitis Anoreksija Povraćanje Dijareja Mučnina	Dispepsija Konstipacija Bol u abdomenu	Krvarenje iz rektuma Gastrointestinalno krvarenje Intestinalna perforacija Ezofagitis Kolitise			
Poremećaji jetre i žuči		Povišena alanin aminotransfera za Povišena aspartat aminotransfera za		Hepatitis		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Ljuštenje kože	Hiperpigmentacija Pruritus Eritem multiforme Alopecija Urtikarija		Eritem	Stevens-Johnsonov sindrom <sup>b</sup> Toksična epidermalna nekroliza <sup>b</sup> Pemfigoid Bulozni dermatitis Stečena bulozna epidermoliza Eritematozni edem <sup>f</sup> Pseudocelulitis Dermatitis Ekcem Prurigo	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Sniženje klirensa kreatinina Povišene razine kreatinina u krvi <sup>e</sup>	Zatajenje bubrega Snižena stopa glomerularne filtracije				Nefrogeni dijabetes insipidus Bubrežna tubularna nekroza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu	Umor	Pireksija Bol Edem Bol u prsima				

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
primjene		Upala sluznice				
Pretrage		Povišena gama-glutamiltrensferaza				
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			Radijacijski ezofagitis Radijacijski pneumonitis	Odzivna radijacijska upalna reakcija (engl. <i>radiation recall</i> )		

<sup>a</sup> sa i bez neutropenije

<sup>b</sup> u nekim slučajevima može biti po život opasno stanje

<sup>c</sup> ponekad dovodi do nekroze ekstremiteta

<sup>d</sup> sa respiratornom insuficijencijom

<sup>e</sup> primijećeno samu u kombiniranoj terapiji s cisplatinom

<sup>f</sup> uglavnom donjih udova

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## 4.9 Predoziranje

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

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, analog folatne kiseline, ATK oznaka: L01BA04

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

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da pemetreksed djeluje antifolatno na više načina, inhibirajući timidilat sintetazu (TS), dihidrofolat reduktazu (DHFR) i glicinamid ribonukleotid formiltransferazu (GARFT), enzima ovisnih o folatima i ključnih za *de novo* biosintezu timidinskih i purinskih nukleotida.

Pemetreksed se u stanice prenosi i nosačima reduciranih folata i prijenosnim sustavom membranskih proteina koji vežu folate. Kad uđe u stanicu, pemetreksed se pod utjecajem enzima folilpoliglutamata sintetaze brzo i učinkovito pretvara u poliglutamatane oblike. Poliglutamatani oblici ostaju u stanici i još potentnije inhibiraju TS i GARFT. Stvaranje poliglutamata je proces ovisan o vremenu i koncentraciji, koji se odvija u tumorskim stanicama i, u manjoj mjeri, u zdravim tkivima. Poluvrijeme poliglutamata u stanicama je produljeno, zbog čega se produljuje i djelovanje lijeka na tumorske stanice.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži pemetreksed u svim podskupinama pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

### Klinička djelotvornost

#### Mezoteliom

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

Tijekom ispitivanja bolesnici su radi ublažavanja toksičnosti primali niske doze nadomjeska folatne kiseline i vitamina B<sub>12</sub>. Primarnom analizom rezultata ispitivanja obuhvaćeni su svi bolesnici koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala ispitivani lijek (randomizirani i liječeni bolesnici). Provedena je analiza podskupine bolesnika koji su za cijelog trajanja liječenja u ispitivanju primali nadomjestak folatne kiseline i vitamina B<sub>12</sub> (potpun nadomjestak). Rezultati tih analiza djelotvornosti su sažeti u tablici koja slijedi:

**Tablica 5. Djelotvornost pemetrekseda + cisplatina u odnosu na monoterapiju cisplatinom u bolesnika s malignim pleuralnim mezoteliomom**

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 <sup>a*</sup>	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 <sup>a*</sup>	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 <sup>a*</sup>	0,001		0,001	
Stopa ukupnog odgovora <sup>b**</sup> (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 <sup>a*</sup>	<0,001		<0,001	
Kratice: CI = interval pouzdanosti.				
<sup>a*</sup> p-vrijednost se odnosi na usporedbu između dviju skupina bolesnika				
<sup>b**</sup> Skupina liječena kombinacijom pemetreksed /cisplatin, randomizirani i liječeni bolesnici (N = 225) i bolesnici s potpunim nadomjeskom (N = 167).				

Primjenom ljestvice simptoma raka pluća (eng. *Lung Cancer Symptom Scale*) u skupini bolesnika liječenih kombinacijom pemetreksed/cisplatin (212 bolesnika) uočeno je statistički značajno poboljšanje klinički značajnih simptoma (bol i dispneja) povezanih s malignim pleuralnim mezoteliomom u odnosu na bolesnike liječene samo cisplatinom (218 bolesnika). Uočene su i



statistički značajne razlike u nalazima testova plućne funkcije. Skupine su se razlikovale i po tome što se u bolesnika liječenih kombinacijom pemetreksed/cisplatin funkcija pluća poboljšala, dok se u kontrolnoj skupini s vremenom pogoršavala.

Podaci o bolesnicima s malignim pleuralnim mezoteliomom liječenima samo pemetreksedom su ograničeni. U 64 bolesnika s malignim pleuralnim mezoteliomom koji prethodno nisu primali kemoterapiju ispitan je pemetreksed u dozi od 500 mg/m<sup>2</sup> u monoterapiji. Stopa ukupnog odgovora iznosila je 14,1%.

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

U multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze III pemetrekseda u odnosu na docetaxel 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 docetaxelom 7,9 mjeseci (ITT populacija, N = 288). Prethodna kemoterapija nije uključivala pemetreksed. Analiza utjecaja histologije NSCLC-a na učinak liječenja na ukupno preživljenje pokazuje prednost pemetrekseda u odnosu na docetaxel 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 docetaxela u slučaju tumora kod kojih histološki prevladavaju skvamozne stanice (N=172, 6,2 naspram 7,4 mjeseci, prilagođeni HR = 1,56; 95% CI = 1,08-2,26, p = 0,018). Nije bilo klinički značajnih razlika u sigurnosnom profilu pemetrekseda između podskupina s različitim histološkim tipovima bolesti.

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

**Tablica 6. Djelotvornost pemetrekseda u odnosu na docetaxel kod NSCLC – ITT populacija**

	<b>Pemetreksed</b>	<b>Docetaxel</b>
<b>Vrijeme preživljenja (mjeseci)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Medijan (m)	8,3	7,9
• 95% CI za medijan	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
• HR	0,99	
• 95% CI za HR	(0,82-1,20)	
• p-vrijednosti za neinferiornost (HR)	0,226	
<b>Preživljenje bez progresije bolesti (mjeseci)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Medijan	2,9	2,9
• HR (95% CI)	0,97 (0,82-1,16)	
<b>Vrijeme do prestanka odgovora na liječenje (mjeseci)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Medijan	2,3	2,1
• HR (95% CI)	0,84 (0,71-0,997)	
<b>Odgovor (n: broj bolesnika u kojih se mogao ocijeniti odgovor)</b>	(N = 264)	(N = 274)
• stopa odgovora (%) (95% CI)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
• stabilna bolest (%)	45,8	46,4
Kratice: CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; ITT = populacija svih uključenih bolesnika; N = ukupan broj bolesnika.		

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

Multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III pemetrekseda i cisplatinu u odnosu na gemcitabin i cisplatin u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim (stadij IIIB ili IV) rakom pluća nemalih stanica (NSCLC) koji prethodno nisu primali kemoterapiju pokazalo je da su pemetreksed i cisplatin (ITT populacija, N = 862) ostvarili primarni ishod ispitivanja i pokazali sličnu kliničku djelotvornost kao gemcitabin i cisplatin (ITT N = 863) s obzirom na ukupno preživljenje

(prilagođeni omjer hazarda 0,94; 95% CI = 0,84-1,05). Svi bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanju imali su ECOG izvedbeni status 0 ili 1.

Analiza primarne djelotvornosti temeljila se na ITT populaciji. Analiza osjetljivosti glavnih ishoda djelotvornosti obuhvaćala je i populaciju koja je ispunila kriterije protokola za uključenje u ispitivanje (PQ = *protocol qualified*). Analize djelotvornosti na PQ populaciji konzistentne su s analizom ITT populacije i podupiru neinferiornost kombinacije pemetreksed/cisplatin naspram kombinacije gemcitabin/cisplatin.

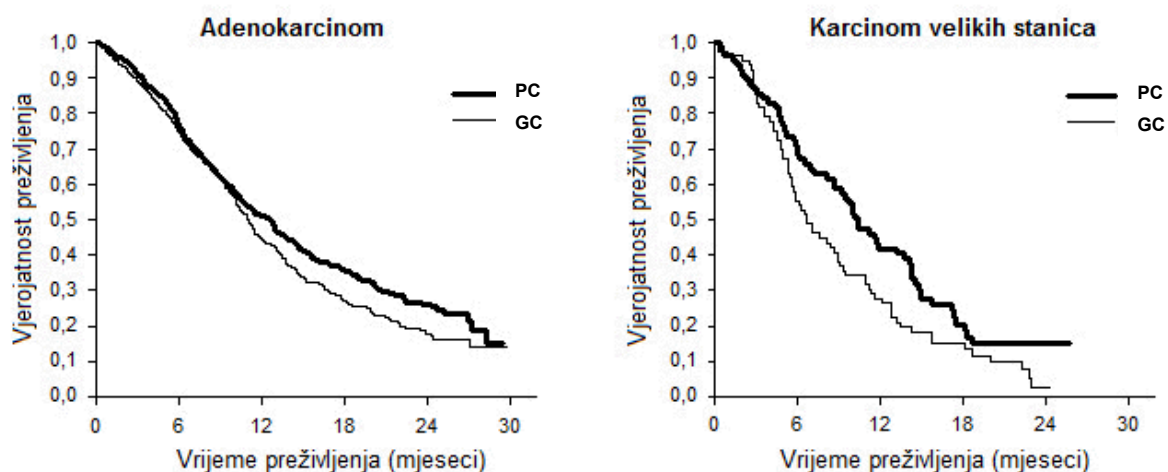
Preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) i stopa ukupnog odgovora bili su podjednaki između terapijskih skupina: medijan PFS-a iznosio je 4,8 mjeseci za pemetreksed i cisplatin u usporedbi s 5,1 mjeseci za gemcitabin i cisplatin (prilagođen omjer hazarda 1,04; 95%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

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

**Tablica 7. Djelotvornost pemetrekseda + cisplatina u odnosu na gemcitabin + cisplatin u prvaj liniji liječenja raka pluća nemalih stanica – ITT populacija i podskupine prema histološkom tipu**

ITT populacija i histološke podskupine	Medijan ukupnog preživljenja u mjesecima (95% CI)		Prilagođeni omjer hazarda (HR) (95% CI)		p-vrijednosti za superiornost	
	pemetreksed + cisplatin	gemcitabin + cisplatin				
ITT populacija (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 <sup>a</sup> (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarcinom (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	N = 411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Karcinom velikih 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 svih uključenih bolesnika; N = ukupan broj bolesnika.						
<sup>a</sup> Statistički značajan za neinferiornost, a cijeli interval pouzdanosti za HR nalazi se znatno ispod granice neinferiornosti od 1,17645 (p < 0,001).						

## Kaplan Meierove krivulje ukupnog preživljenja prema histološkom tipu tumora



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

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

### Rak pluća nemalih stanica, terapija održavanja

#### JMEN

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

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

Kao i u drugim ispitivanjima 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 u bolesnika s NSCLC-om kod kojeg 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

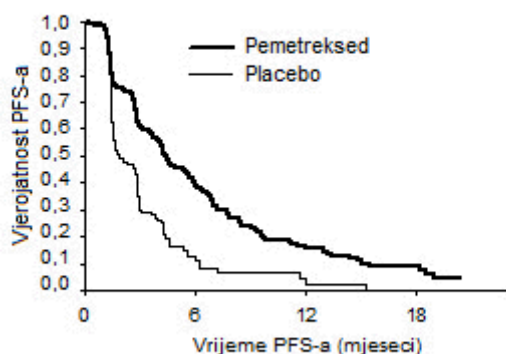
= 0,56-0,88,  $p = 0,002$ ). Uključujući fazu uvodnog liječenja, medijan ukupnog preživljenja u bolesnika s NSCLC-om kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice bio je 18,6 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed te 13,6 mjeseci u skupini koja je primala placebo, omjer hazarda = 0,71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

Rezultati PFS-a i ukupnog preživljenja u bolesnika s rakom pluća skvamoznih stanica nisu pokazali prednost pemetrekseda nad placebo.

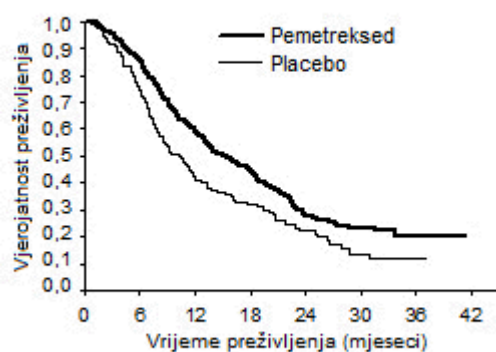
Nisu uočene klinički značajne razlike u sigurnosnom profilu pemetrekseda unutar podskupina prema histološkom tipu.

### **JMEN: Kaplan Meierova krivulja 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**

Preživljenje bez progresije bolesti



Ukupno preživljenje



### *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 u kombinaciji s 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 u kombinaciji s cisplatinom, a 51,9% njih odgovor u obliku stabilne bolesti. Bolesnici randomizirani u skupinu koja je primala terapiju održavanja morali su imati ECOG izvedbeni status 0 ili 1. Medijan vremena od početka uvodnog liječenja 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 primali su terapiju održavanja do progresije bolesti. Djelotvornost i sigurnost mjerene su od randomizacije nakon završetka prve linije liječenja (uvodnog liječenja). Bolesnici su primili medijan od 4 ciklusa terapije održavanja pemetreksedom i 4 ciklusa placeba. Ukupno je 169 (47,1%) bolesnika završilo  $\geq 6$  ciklusa terapije održavanja pemetreksedom, što znači da su primili najmanje 10 ciklusa pemetrekseda.

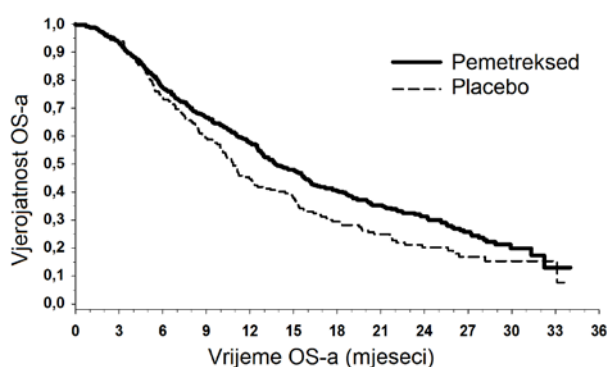
Ispitivanje je ispunilo primarni ishod i pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a u skupini koja je primala pemetreksed u odnosu na skupinu koja je primala placebo (N = 472, neovisno procijenjena populacija; medijan od 3,9 odnosno 2,6 mjeseci) (omjer hazarda = 0,64, 95% CI = 0,51-0,81,  $p = 0,0002$ ). 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 pemetrekseom i cisplatinom, iznosio je 6,9 mjeseci za skupinu koja je primala pemetrekseid i 5,6 mjeseci za skupinu s placebom (omjer hazarda = 0,59, 95% CI = 0,47-0,74).

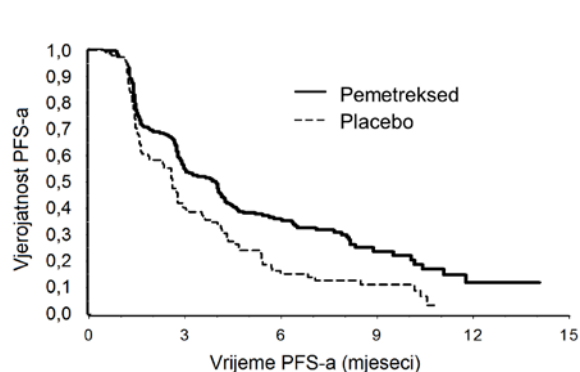
Nakon uvodnog liječenja pemetrekseom i cisplatinom (4 ciklusa), liječenje pemetrekseom bilo je statistički značajno bolje od placeba s obzirom na ukupno preživljenje (medijan 13,9 mjeseci naspram 11,0 mjeseci, omjer hazarda = 0,78, 95% CI = 0,64-0,96,  $p = 0,0195$ ). U vrijeme ove konačne analize preživljenja 28,7% bolesnika u skupini liječenoj pemetrekseom bilo je živo ili izgubljeno iz praćenja, u odnosu na 21,7% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Relativan učinak liječenja pemetrekseom bio je konzistentan u svim podskupinama (uključujući podskupine prema stadiju bolesti, odgovoru na uvodno liječenje, ECOG izvedbeni status, pušački status, spol, histološki tip tumora i dob) te podjednak onome opaženom u nekorigiranim analizama ukupnog preživljenja i PFS-a. Za bolesnike liječene pemetrekseom stopa jednogodišnjeg preživljenja iznosila je 58%, a stopa dvogodišnjeg preživljenja 32%, u usporedbi s 45% odnosno 21% za bolesnike koji su primali placebo. Medijan ukupnog preživljenja od početka prve linije uvodnog liječenja pemetrekseom i cisplatinom iznosio je 16,9 mjeseci u skupini koja je primala pemetrekseid 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 pemetrekseid 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 pemetrekseom u odnosu na placebo u bolesnika s NSCLC-om kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice (mjereno od randomizacije)**

Preživljenje bez progresije bolesti



Ukupno preživljenje



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

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva pemetrekseida nakon primjene u monoterapiji ispitana su u 426 onkoloških bolesnika s različitim solidnim tumorima, pri dozama od 0,2 do 838 mg/m<sup>2</sup> primijenjenima u infuziji tijekom 10 minuta. Volumen distribucije pemetrekseida u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 91/m<sup>2</sup>. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da se oko 81% pemetrekseida veže za proteine u plazmi. Različiti stupnjevi poremećaja bubrežne funkcije nisu znatnije utjecali na vezivanje lijeka. Pemetrekseid podliježe ograničenom metabolizmu u jetri. Lijek se prvenstveno eliminira mokraćom, pri čemu se 70% do 90% primijenjene doze nađe u mokraći u nepromijenjenu obliku tijekom prva 24 sata nakon primjene. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da se pemetrekseid aktivno izlučuje putem OAT3 (organskog anionskog transportera).

Ukupni sistemski klirens pemetrekseida iznosi 91,8 ml/min, a poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi 3,5 sati u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina 90 ml/min). Varijabilnost klirensa između pojedinih bolesnika je umjerena i iznosi 19,3%. Ukupna sistemska izloženost

pemetreksedu (AUC) i maksimalna koncentracija u plazmi rastu proporcionalno dozi. Farmakokinetika pemetrekseda konzistentna je u višestrukim ciklusima liječenja.

Istodobna primjena cisplatina ne utječe na farmakokinetička svojstva pemetrekseda. Na farmakokinetiku pemetrekseda ne utječu ni peroralna primjena folatne kiseline ni intramuskularno primijenjen nadomjestak vitamina B<sub>12</sub>.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

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

U mužjaka miševa primjena pemetrekseda je uzrokovala reproduktivnu toksičnost, čija su obilježja bila smanjena stopa plodnosti i atrofija testisa. U ispitivanju provedenom u pasa pasmine bigl, kojima su davane intravenske bolusne injekcije tijekom devet mjeseci, opažene su promjene na testisima (degeneracija/neкроza sjemenovodnog epitela). Ovo ukazuje da pemetreksed može smanjiti plodnost mužjaka. Utjecaj na plodnost ženki nije istražena.

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

Nisu provedena ispitivanja kancerogenog potencijala pemetrekseda.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

monotioglicerol  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Pemetreksed je fizikalno inkompatibilan s otapalima koja sadrže kalcij, uključujući Ringerovu otopinu s laktatom i Ringerovu otopinu za injekcije. Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

Neotvorena bočica

2 godine

Razrijeđena otopina

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost infuzijske otopine pemetrekseda tijekom 24 sata ako se čuva na temperaturi od 2°C do 8°C.

S mikrobiološkog stajališta lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna bočica od stakla tipa I iznutra obložena silicijevim dioksidom s bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskim zatvaračem s plastičnom „flip-off“ kapicom. Bočice mogu biti obložene zaštitnim ONCO-TAIN omotima.

Jedna bočica sadrži 4 ml, 20 ml ili 40 ml koncentrata.

### Veličine pakiranja

1 x 4 ml bočica (100 mg/4 ml)

1 x 20 ml bočica (500 mg/20 ml)

1 x 40 ml bočica (1000 mg/40 ml)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

1. Koristiti aseptičku tehniku kod razrjeđivanja pemetrekseda za primjenu u intravenskoj infuziji.
2. Izračunati dozu i potreban broj bočica lijeka Pemetreksed Hospira. Jedna bočica sadrži pemetreksed u suvišku kako bi se olakšala primjena deklarirane količine lijeka.
3. Odgovarajući volumen koncentrata pemetrekseda mora se razrijediti otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bez konzervansa, do ukupnog volumena od 100 ml i primijeniti kao intravenska infuzija tijekom 10 minuta.
4. Otopina pemetrekseda za infuziju pripremljena na opisani način kompatibilna je s infuzijskim priborom i infuzijskim vrećicama od polivinilklorida i poliiolefina.
5. Lijekove za parenteralnu primjenu mora se vizualno pregledati prije primjene kako bi se utvrdilo da ne sadrže čestice i da nisu promijenili boju. Lijek se ne smije primijeniti ako sadrži vidljive čestice.
6. Otopine pemetrekseda namijenjene su isključivo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### Mjere opreza pri pripremanju 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, kožu treba odmah temeljito oprati sapunom i vodom. Ako otopina pemetrekseda dođe u dodir sa sluznicom, treba je temeljito isprati vodom. Pemetreksed nije vezikant. U slučaju ekstravazacije pemetrekseda nema specifičnog protulijeka. Prijavljeno je nekoliko slučajeva ekstravazacije pemetrekseda koje ispitivači nisu ocijenili ozbiljnima. Ekstravazaciju treba zbrinuti sukladno standardnoj lokalnoj praksi kao za lijekove koji nisu vezikanti.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

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

EU/1/15/1057/004

EU/1/15/1057/005

EU/1/15/1057/006

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

Datum prvog odobrenja: 20. studenog 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10. kolovoza 2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

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



**PRILOG II.**

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

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

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

Hospira UK Limited  
Horizon, Honey Lane  
Hurley  
Maidenhead  
SL6 6RJ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

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

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

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

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

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

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

## **A. OZNAČIVANJE**

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija za 100 mg

### 1. NAZIV LIJEKA

Pemetreksed Hospira 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
pemetreksed

### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

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

### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

ONCO-TAIN

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

Za intravensku primjenu nakon pripreme otopine i razrjeđivanja.

Samo za jednokratnu primjenu.

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

citotoksičan lijek

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Pročitajte uputu o lijeku za navode o roku valjanosti pripremljenog lijeka.

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

Neiskorišteni lijek je potrebno adekvatno zbrinuti.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1057/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

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

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

Naljepnica bočice za 100 mg

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

Pemetreksed Hospira 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
pemetreksed  
Za intravensku primjenu.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Rekonstituirati i razrijediti prije primjene.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

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

100 mg

**6. DRUGO**

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

Vanjska kutija za 500 mg

**1. NAZIV LIJEKA**

Pemetreksed Hospira 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
pemetreksed

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

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

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

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

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

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

ONCO-TAIN

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

Za intravensku primjenu nakon pripreme otopine i razrjeđivanja.

Samo za jednokratnu primjenu.

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**

citotoksičan lijek



**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Pročitajte uputu o lijeku za navode o roku valjanosti pripremljenog lijeka.

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

Neiskorišteni lijek je potrebno adekvatno zbrinuti.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

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

EU/1/15/1057/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

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

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

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

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

Naljepnica bočice za 500 mg

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Pemetreksed Hospira 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
pemetreksed  
Za intravensku primjenu.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Rekonstituirati i razrijediti prije primjene.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

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

500 mg

**6. DRUGO**

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija za 1000 mg

### 1. NAZIV LIJEKA

Pemetreksed Hospira 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
pemetreksed

### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 1000 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrija hemipentahidrata).  
Nakon rekonstitucije, jedna bočica sadrži 25 mg/ml pemetrekseda.

### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

ONCO-TAIN

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

Za intravensku primjenu nakon pripreme otopine i razrjeđivanja.

Samo za jednokratnu primjenu.

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

citotoksičan lijek

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Pročitajte uputu o lijeku za navode o roku valjanosti pripremljenog lijeka.

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

Neiskorišteni lijek je potrebno adekvatno zbrinuti.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

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

EU/1/15/1057/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

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

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

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

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

Naljepnica bočice za 1000 mg

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Pemetreksed Hospira 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
pemetreksed  
Za intravensku primjenu.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Rekonstituirati i razrijediti prije primjene.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

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

1000 mg

**6. DRUGO**

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### VANJSKA KUTIJA

#### 1. NAZIV LIJEKA

Pemetreksed Hospira 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

pemetreksed

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži pemetrekseddinatrij u količini koja odgovara 25 mg pemetrekseda.

Jedna bočica od 4 ml sadrži pemetrekseddinatrij u količini koja odgovara 100 mg pemetrekseda.

Jedna bočica od 20 ml sadrži pemetrekseddinatrij u količini koja odgovara 500 mg pemetrekseda.

Jedna bočica od 40 ml sadrži pemetrekseddinatrij u količini koja odgovara 1000 mg pemetrekseda.

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: monotioglicerol, natrijev hidroksid i voda za injekcije (za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku).

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

1000 mg/40 ml

1 bočica

ONCO-TAIN

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

Za intravensku primjenu. Razrijediti prije primjene.

Samo za jednokratnu primjenu.

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**

citotoksičan lijek

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

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

EU/1/15/1057/004 100 mg/bočica od 4 ml  
EU/1/15/1057/005 500 mg/ bočica od 20 ml  
EU/1/15/1057/006 1000 mg/ bočica od 40 ml

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

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

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

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

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA BOČICE**

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

Pemetreksed Hospira 25 mg/ml sterilni koncentrat  
pemetreksed  
Za intravensku primjenu.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Razrijediti prije primjene.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

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

100 mg/4 ml  
500 mg/20 ml  
1000 mg/40 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**Pemetreksed Hospira 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju**  
**Pemetreksed Hospira 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju**  
**Pemetreksed Hospira 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju**  
pemetreksed

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

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

### Što se nalazi u ovoj uputi:

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

### 1. Što je Pemetreksed Hospira i za što se koristi

Pemetreksed Hospira je lijek koji se koristi za liječenje raka.

Pemetreksed Hospira 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.

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

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

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

### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Pemetreksed Hospira

#### Nemojte primjenjivati lijek Pemetreksed Hospira

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

#### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili bolničkom ljekarniku prije nego primijenite lijek Pemetreksed Hospira. Ako trenutno imate ili ste prethodno imali problema s bubrezima, obratite se svom liječniku ili bolničkom ljekarniku jer možda nećete smjeti primiti lijek Pemetreksed Hospira.

Prije svake infuzije uzet će Vam se uzorak krvi kako bi se provjerilo jesu li Vam bubrežna ili jetrena funkcija dovoljno dobre i imate li dovoljno krvnih stanica da biste primili lijek Pemetreksed Hospira. Liječnik može promijeniti dozu ili odgoditi liječenje ovisno o Vašem općem stanju i u slučaju da je broj krvnih stanica prenizak. Ako primete i cisplatin, liječnik će se pobrinuti da ste propisno hidrirani i da prije i nakon primjene cisplatina dobijete odgovarajuće lijekove za sprječavanje povraćanja.

Ako ste primali ili ćete primiti terapiju zračenjem, obavijestite o tome svog liječnika jer se uz primjenu lijeka Pemetreksed Hospira mogu pojaviti rane ili kasne reakcije na zračenje.

Ako ste nedavno cijepjeni, obavijestite o tome svog liječnika jer to može izazvati štetne učinke uz primjenu lijeka Pemetreksed Hospira.

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

Ako imate nakupljenu tekućinu oko pluća, liječnik može odlučiti ukloniti tu tekućinu prije primjene lijeka Pemetreksed Hospira.

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj se lijek ne bi trebao primjenjivati u djece ili adolescenata obzirom da nema iskustava s primjenom ovoga lijeka u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Pemetreksed Hospira**

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

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

### **Trudnoća**

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku. Primjena pemetrekseda mora se izbjegavati tijekom trudnoće. Liječnik će s Vama razgovarati o mogućem riziku primjene pemetrekseda u trudnoći. Žene moraju primjenjivati djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja pemetreksedom.

### **Dojenje**

Ako dojite, obavijestite o tome svog liječnika. Tijekom liječenja pemetreksedom dojenje se mora prekinuti.

### **Plodnost**

Muškarcima se savjetuje da ne začinju djecu tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon završetka liječenja pemetreksedom. Stoga moraju primjenjivati djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja pemetreksedom 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**

Pemetreksed Hospira može izazvati umor. Budite oprezni kada upravljate vozilom ili rukujete strojevima.

### **Pemetreksed Hospira sadrži natrij**

*Pemetreksed Hospira 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju*

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

*Pemetreksed Hospira 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju*

Ovaj lijek sadrži 54 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po bočici. To odgovara 2,7% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

*Pemetreksed Hospira 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju*

Ovaj lijek sadrži 108 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po bočici. To odgovara 5,4% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

### **3. Kako primjenjivati Pemetreksed Hospira**

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

Lijek Pemetreksed Hospira uvijek ćete primiti infuzijom u jednu od vena. Infuzija će trajati otprilike 10 minuta.

Kad se Pemetreksed Hospira primjenjuje u kombinaciji s 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 približno 30 minuta nakon završetka infuzije lijeka Pemetreksed Hospira. Infuzija cisplatina traje otprilike 2 sata.

Obično biste infuziju trebali dobivati jednom svaka 3 tjedna.

Dodatni lijekovi:

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

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

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

### **4. Moguće nuspojave**

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

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

- vrućicu ili infekciju (često): ako Vam je tjelesna temperatura 38°C ili više, ako se znojite ili imate neke druge znakove infekcije (jer broj bijelih krvnih stanica može biti niži od normalnog, što je vrlo česta pojava). Infekcija (sepsa) može biti vrlo teška i potencijalno smrtonosna
- ako počnete osjećati bolove u prsima (često) ili ubrzano kucanje srca (manje često)

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

Moguće nuspojave pemetrekseda su:

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

Infekcija

Faringitis (grlobolja)

Nizak broj neutrofila granulocita (vrsta bijelih krvnih stanica)

Nizak broj bijelih krvnih stanica

Niska razina hemoglobina

Bol, crvenilo, oticanje ili bol u ustima

Gubitak teka

Povraćanje

Dijareja

Mučnina

Osip na koži

Ljuštenje kože

Poremećeni rezultati krvnih pretraga koji pokazuju poremećaj rada bubrega

Umor

*Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)*

Infekcija krvi

Groznica s niskim brojem neutrofila granulocita (vrsta bijelih krvnih stanica)

Nizak broj krvnih pločica

Alergijska reakcija

Gubitak tjelesnih tekućina

Promjena osjeta okusa

Oštećenje motoričkih živaca što može uzrokovati mišićnu slabost i atrofiju (propadanje) prvenstveno u rukama i nogama

Oštećenje senzornih živaca što može uzrokovati gubitak osjeta, pečenje i nesiguran hod

Omaglica

Upala ili oticanje konjunktive (membrana koja oblaže kapke i prekriva bjeloočnicu)

Suho oko

Suzenje očiju

Suhoća konjunktive (membrana koja oblaže kapake i prekriva bjeloočnicu) i rožnice (proziran sloj ispred šarenice i zjenice).

Oticanje očnih kapaka

Poremećaj oka sa suhoćom, suzenjem, iritacijom i/ili boli

Srčano zatajenje (stanje koje utječe na jačinu srčanog mišića da pumpa krv)

Nepravilan srčani ritam

Poteškoće s probavom

Konstipacija

Bol u abdomenu

Jetra: povišene razine tvari u krvi za čiju je proizvodnju odgovorna jetra

Povećana pigmentacija kože  
Svrbež kože  
Osip na tijelu koji nalikuje koncentričnim kružnicama  
Gubitak kose  
Koprivnjača  
Zatajenje rada bubrega  
Smanjena funkcija bubrega  
Vrućica  
Bol  
Povećane količine tekućine u tkivu koje uzrokuju oticanje  
Bol u prsima  
Upala i ulceracija mukoznih membrana u probavnom traktu

*Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)*

Sniženje broja crvenih, bijelih krvnih stanica i krvnih pločica  
Moždani udar  
Oblik moždanog udara kod kojega je začepljena arterija u mozgu  
Krvarenje unutar lubanje  
Angina (bol u prsima uzrokovana smanjenim dotokom krvi u srce)  
Srčani udar  
Suženje ili začepljenje koronarnih arterija  
Nenormalan srčani ritam  
Nedovoljan dotok krvi u udove  
Začepljenje jedne od plućnih arterija u plućima  
Upala i stvaranje ožiljaka na mjehurićima u plućima što uzrokuje probleme s disanjem  
Isticanje svijetlo crvene krvi iz anusa  
Krvarenje iz probavnog sustava  
Puknuće crijeva  
Upala sluznice jednjaka  
Upala sluznice debelog crijeva što može biti popraćeno krvarenjem iz crijeva ili završnog dijela debelog crijeva (primijećeno samo kod kombinirane terapije s cisplatinom)  
Upala, edem, eritem i oštećenje površine sluznice jednjaka uzrokovano radijacijskom terapijom  
Upala pluća uzrokovana radijacijskom terapijom

*Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)*

Propadanje crvenih krvnih stanica  
Anafilaktički šok (teška alergijska reakcija)  
Upalno stanje jetre  
Crvenilo kože  
Osip kože koji se razvije na prethodno nadraženom području

*Vrlo rijetke (mogu se javiti u do 1 na 10000 osoba)*

Infekcije kože i mekog tkiva  
Stevens-Johnsonov sindrom (oblik ozbiljne reakcije na koži i sluznicama koja može biti po život opasna)  
Toksična epidermalna nekroliza (oblik ozbiljne reakcije na koži koja može biti po život opasna)  
Autoimuni poremećaj koji uzrokuje kožni osip i plikove na nogama, rukama i trbuhu  
Upala kože karakterizirana prisustvom mjehura ispunjenih tekućinom  
Krhkost kože, mjehuri, oštećenja i ožiljci na koži  
Crvenilo, bol i oticanje većinom na donjim udovima  
Upala kože i masnoća ispod kože (pseudocelulitis)  
Upala kože (dermatitis)  
Koža koja je upaljena, crvena, ispućala, hrapava i svrbi  
Područja koja jako svrbe

*Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)*

Oblik dijabetesa primarno uzrokovan bolešću bubrega

Poremećaj bubrega koji uključuje umiranje tubularnih epitelnih stanica koje čine bubrežne kanaliće

### **Prijavljivanje nuspojava**

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

## **5. Kako čuvati Pemetreksed Hospira**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Rekonstituirana otopina i otopina za infuziju: Lijek se mora odmah upotrijebiti. Kada se pripreme prema uputama, rekonstituirana otopina pemetrekseda i otopina pemetrekseda za infuziju su fizikalno i kemijski stabilne 24 sata ako se čuvaju u hladnjaku (2°C do 8°C).

Rekonstituirana otopina je bistra i u rasponu boja od bezbojne do žute ili zeleno-žute, što ne utječe nepovoljno na kvalitetu lijeka. Lijekovi za parenteralnu primjenu moraju se vizualno pregledati prije primjene kako bi se utvrdilo da ne sadrže čestice i da nisu promijenili boju. Lijek se ne smije primijeniti ako sadrži vidljive čestice.

Lijek je isključivo za jednokratnu primjenu; neiskorištenu otopinu potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

### **Što Pemetreksed Hospira sadrži**

Djelatna tvar je pemetreksed.

Pemetreksed Hospira 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju: jedna bočica sadrži 100 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrija hemipentahidrata).

Pemetreksed Hospira 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju: jedna bočica sadrži 500 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrija hemipentahidrata).

Pemetreksed Hospira 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju: jedna bočica sadrži 1000 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrija hemipentahidrata).

Nakon rekonstitucije prema uputama, jedna bočica sadrži 25 mg/ml pemetrekseda. Zdravstveni radnik mora dodatno razrijediti otopinu prije primjene.

Drugi sastojci su manitol (E421), kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH). Pogledajte dio 2 „Pemetreksed Hospira sadrži natrij“.



## **Kako Pemetreksed Hospira izgleda i sadržaj pakiranja**

Pemetreksed Hospira je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u staklenoj bočici. To je bijeli do svijetložuti ili zelenožuti liofilizirani prašak.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu 100 mg, 500 mg ili 1000 mg pemetrekseda (u obliku pemetreksednatrija hemipentahidrata).

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

### **Proizvođači**

Hospira UK Limited  
Horizon  
Honey Lane  
Hurley  
Maidenhead  
SL6 6RJ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgija

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

#### **BE**

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

#### **BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

#### **CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

#### **DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

#### **DE**

Pfizer Pharma PFE GmbH  
Tel: + 49 (0)800 8535555

#### **EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

#### **LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

#### **LU**

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

#### **HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

#### **MT**

Drugsales Ltd  
Tel.: + 356 21 419 070/1/2

#### **NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

#### **NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**ES**  
Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**FR**  
Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**HR**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**IE**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**IS**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**LV**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**AT**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**PL**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**PT**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: + 351 21 423 55 00

**RO**  
Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**SI**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**SK**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**FI**  
Pfizer PFE Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**SE**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**UK**  
Hospira UK Limited  
Tel: + 44 (0) 1628 515500

### **Uputa je zadnji puta revidirana u mjesec GGGG.**

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

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

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

3. Pemetreksed Hospira 100 mg:

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

Pemetreksed Hospira 500 mg:

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

Pemetreksed Hospira 1000 mg:

Svaku bočicu od 1000 mg rekonstituirajte s 40 ml otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bez konzervansa. Dobiva se otopina koja sadrži 25 mg/ml pemetrekseda.

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

4. Odgovarajući volumen rekonstituirane otopine pemetrekseda mora se dodatno razrijediti otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bez konzervansa, do ukupnog volumena od 100 ml i primijeniti kao intravenska infuzija tijekom 10 minuta.

5. Otopina pemetrekseda za infuziju pripremljena na opisani način kompatibilna je s infuzijskim priborom i infuzijskim vrećicama od polivinilklorida i poliolefina. Pemetreksed je inkompatibilan s otapalima koja sadrže kalcij, uključivši Ringerovu otopinu s laktatom i Ringerovu otopinu za injekcije.

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

7. Otopine pemetrekseda namijenjene su isključivo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Pemetreksed Hospira 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju pemetreksed

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

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

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

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

#### 2. Što je Pemetreksed Hospira i za što se koristi

Pemetreksed Hospira je lijek koji se koristi za liječenje raka.

Pemetreksed Hospira 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.

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

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

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

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Pemetreksed Hospira

##### Nemojte primjenjivati lijek Pemetreksed Hospira

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

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili bolničkom ljekarniku prije nego primijenite lijek Pemetreksed Hospira.

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

Prije svake infuzije uzet će Vam se uzorak krvi kako bi se provjerilo jesu li Vam bubrežna ili jetrena funkcija dovoljno dobre i imate li dovoljno krvnih stanica da biste primili lijek Pemetreksed Hospira.

Liječnik može promijeniti dozu ili odgoditi liječenje ovisno o Vašem općem stanju i u slučaju da je broj krvnih stanica prenizak. Ako primete i cisplatin, liječnik će se pobrinuti da ste propisno hidrirani i da prije i nakon primjene cisplatina dobijete odgovarajuće lijekove za sprječavanje povraćanja.

Ako ste primali ili ćete primati terapiju zračenjem, obavijestite o tome svog liječnika jer se uz primjenu lijeka Pemetreksed Hospira mogu pojaviti rane ili kasne reakcije na zračenje.

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

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

Ako imate nakupljenu tekućinu oko pluća, liječnik može odlučiti ukloniti tu tekućinu prije primjene lijeka Pemetreksed Hospira.

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj se lijek ne bi trebao primjenjivati u djece ili adolescenata obzirom da nema iskustava s primjenom ovoga lijeka u djece i adolescenata mladih od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Pemetreksed Hospira**

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

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

### **Trudnoća**

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku. Primjena pemetrekseda mora se izbjegavati tijekom trudnoće. Liječnik će s Vama razgovarati o mogućem riziku primjene pemetrekseda u trudnoći. Žene moraju primjenjivati djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja pemetreksedom.

### **Dojenje**

Ako dojite, obavijestite o tome svog liječnika. Tijekom liječenja pemetreksedom dojenje se mora prekinuti.

### **Plodnost**

Muškarcima se savjetuje da ne začnu djecu tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon završetka liječenja pemetreksedom. Stoga moraju primjenjivati djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja pemetreksedom 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**

Pemetreksed Hospira može izazvati umor. Budite oprezni kada upravljate vozilom ili rukujete strojevima.

### **Pemetreksed Hospira sadrži natrij**

Jedna bočica od 4 ml sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Jedna bočica od 20 ml sadrži približno 54 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli). To odgovara 2,7% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

Jedna bočica od 40 ml sadrži približno 108 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli). To odgovara 5,4% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

### 3. Kako primjenjivati Pemetreksed Hospira

Doza lijeka Pemetreksed Hospira 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. Bolnički ljekarnik, medicinska sestra ili liječnik će prije primjene pomiješati lijek Pemetreksed Hospira koncentrat s otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%).

Lijek Pemetreksed Hospira uvijek ćete primiti infuzijom u jednu od vena. Infuzija će trajati otprilike 10 minuta.

Kad se Pemetreksed Hospira primjenjuje u kombinaciji s 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 približno 30 minuta nakon završetka infuzije lijeka Pemetreksed Hospira. Infuzija cisplatina traje otprilike 2 sata.

Obično biste infuziju trebali dobivati jednom svaka 3 tjedna.

Dodatni lijekovi:

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

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

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

### 4. Moguće nuspojave

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

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

- vrućicu ili infekciju (često): ako Vam je tjelesna temperatura 38°C ili viša, ako se znojite ili imate neke druge znakove infekcije (jer broj bijelih krvnih stanica može biti niži od normalnog, što je vrlo česta pojava). Infekcija (sepsa) može biti vrlo teška i potencijalno smrtonosna
- ako počnete osjećati bolove u prsima (često) ili ubrzano kucanje srca (manje često)
- ako imate bolove, crvenilo, oteklinu ili ranice u ustima (vrlo često)
- alergijska reakcija: ako dobijete osip na koži (vrlo često) / osjećaj pečenja ili bockanja (često) ili vrućicu (često). Kožne reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti teške i potencijalno smrtonosne. Obratite se liječniku ako dobijete težak osip, svrbež ili mjehuriće na koži (Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza)

- ako osjetite umor, nesvjesticu, nedostatak zraka ili ste blijedi (jer razina hemoglobina može biti niža od normalne, što je vrlo česta pojava)
- ako imate krvarenje iz desni, nosa ili usta ili bilo kakvo krvarenje koje ne prestaje, crvenkastu ili ružičastu boju mokraće, neočekivane modrice (jer broj krvnih pločica može biti niži od normalnog, što je vrlo česta pojava)
- ako iskusite iznenadni nedostatak zraka, osjećate intenzivnu bol u prsima ili iskašljavate krv (manje često) (može ukazivati na krvni ugrušak u krvnim žilama u plućima).

Moguće nuspojave pemetrekseda su:

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

Infekcija

Faringitis (grlobolja)

Nizak broj neutrofila granulocita (vrsta bijelih krvnih stanica)

Nizak broj bijelih krvnih stanica

Niska razina hemoglobina

Bol, crvenilo, oticanje ili bol u ustima

Gubitak teka

Povraćanje

Dijareja

Mučnina

Osip na koži

Ljuštenje kože

Poremećeni rezultati krvnih pretraga koji pokazuju poremećaj rada bubrega

Umor

*Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)*

Infekcija krvi

Groznica s niskim brojem neutrofila granulocita (vrsta bijelih krvnih stanica)

Nizak broj krvnih pločica

Alergijska reakcija

Gubitak tjelesnih tekućina

Promjena osjeta okusa

Oštećenje motoričkih živaca što može uzrokovati mišićnu slabost i atrofiju (propadanje) prvenstveno u rukama i nogama

Oštećenje senzornih živaca što može uzrokovati gubitak osjeta, pečenje i nesiguran hod

Omaglica

Upala ili oticanje konjunktive (membrana koja oblaže kapke i prekriva bjeloočnicu)

Suho oko

Suzenje očiju

Suhoća konjunktive (membrana koja oblaže kapake i prekriva bjeloočnicu) i rožnice (proziran sloj ispred šarenice i zjenice).

Oticanje očnih kapaka

Poremećaj oka sa suhoćom, suzenjem, iritacijom i/ili boli

Srčano zatajenje (stanje koje utječe na jačinu srčanog mišića da pumpa krv)

Nepravilan srčani ritam

Poteškoće s probavom

Konstipacija

Bol u abdomenu

Jetra: povišene razine tvari u krvi za čiju je proizvodnju odgovorna jetra

Povećana pigmentacija kože

Svrbež kože

Osip na tijelu koji nalikuje koncentričnim kružnicama

Gubitak kose

Koprivnjača

Zatajenje rada bubrega  
Smanjena funkcija bubrega  
Vrućica  
Bol  
Povećane količine tekućine u tkivu koje uzrokuju oticanje  
Bol u prsima  
Upala i ulceracija mukoznih membrana u probavnom traktu

*Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)*

Sniženje broja crvenih, bijelih krvnih stanica i krvnih pločica  
Moždani udar  
Oblik moždanog udara kod kojega je začepljena arterija u mozgu  
Krvarenje unutar lubanje  
Angina (bol u prsima uzrokovana smanjenim dotokom krvi u srce)  
Srčani udar  
Suženje ili začepljenje koronarnih arterija  
Nenormalan srčani ritam  
Nedovoljan dotok krvi u udove  
Začepljenje jedne od plućnih arterija u plućima  
Upala i stvaranje ožiljaka na mjehurićima u plućima što uzrokuje probleme s disanjem  
Isticanje svijetlo crvene krvi iz anusa  
Krvarenje iz probavnog sustava  
Puknuće crijeva  
Upala sluznice jednjaka  
Upala sluznice debelog crijeva što može biti popraćeno krvarenjem iz crijeva ili završnog dijela debelog crijeva (primijećeno samo kod kombinirane terapije s cisplatinom)  
Upala, edem, eritem i oštećenje površine sluznice jednjaka uzrokovano radijacijskom terapijom  
Upala pluća uzrokovana radijacijskom terapijom

*Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)*

Propadanje crvenih krvnih stanica  
Anafilaktički šok (teška alergijska reakcija)  
Upalno stanje jetre  
Crvenilo kože  
Osip kože koji se razvije na prethodno nadraženom području

*Vrlo rijetke (mogu se javiti u do 1 na 10000 osoba)*

Infekcije kože i mekog tkiva  
Stevens-Johnsonov sindrom (oblik ozbiljne reakcije na koži i sluznicama koja može biti po život opasna)  
Toksična epidermalna nekroliza (oblik ozbiljne reakcije na koži koja može biti po život opasna)  
Autoimuni poremećaj koji uzrokuje kožni osip i plikove na nogama, rukama i trbuhu  
Upala kože karakterizirana prisustvom mjehura ispunjenih tekućinom  
Krhkost kože, mjehuri, oštećenja i ožiljci na koži  
Crvenilo, bol i oticanje većinom na donjim udovima  
Upala kože i masnoća ispod kože (pseudocelulitis)  
Upala kože (dermatitis)  
Koža koja je upaljena, crvena, ispucala, hrapava i svrbi  
Područja koja jako svrbe

*Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)*

Oblik dijabetesa primarno uzrokovan bolešću bubrega  
Poremećaj bubrega koji uključuje umiranje tubularnih epitelnih stanica koje čine bubrežne kanaliće



### **Prijavljivanje nuspojava**

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

## **5. Kako čuvati Pemetreksed Hospira**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Infuzijska otopina: Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost infuzijske otopine pemetrekseda tijekom 24 sata ako se čuva na temperaturi od 2°C do 8°C. S mikrobiološkog stajališta lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

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

Lijek je isključivo za jednokratnu primjenu; neiskorištenu otopinu potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Lijekovi se ne smiju baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

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

### **Što Pemetreksed Hospira sadrži**

Djelatna tvar je pemetreksed. Jedan ml koncentrata sadrži pemetrekseddinatrij u količini koja odgovara 25 mg pemetrekseda. Prije primjene potrebno je dodatno razrjeđivanje koje će obaviti zdravstveni radnik.

Jedna bočica od 4 ml koncentrata sadrži pemetrekseddinatrij u količini koja odgovara 100 mg pemetrekseda.

Jedna bočica od 20 ml koncentrata sadrži pemetrekseddinatrij u količini koja odgovara 500 mg pemetrekseda.

Jedna bočica od 40 ml koncentrata sadrži pemetrekseddinatrij u količini koja odgovara 1000 mg pemetrekseda.

Drugi sastojci su: monotioglicerol, natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije. Pogledajte dio 2 „Pemetreksed Hospira sadrži natrij“.

### **Kako Pemetreksed Hospira izgleda i sadržaj pakiranja**

Pemetreksed Hospira koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat) je bistra, bezbojna do blijedožuta ili zelenkasto-žuta otopina gotovo bez vidljivih čestica dostupna u staklenoj bočici.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu od 100 mg/4 ml, 500 mg/20 ml ili 1000 mg/40 ml pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrija).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

**Proizvođači**

Hospira UK Limited  
Horizon  
Honey Lane  
Hurley  
Maidenhead  
SL6 6RJ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgija

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

**BE**

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**LU**

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**MT**

Drugsales Ltd  
Tel.: + 356 21 419 070/1/2

**DE**

Pfizer Pharma PFE GmbH  
Tel: + 49 (0)800 8535555

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**ES**  
Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**FR**  
Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**HR**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**IE**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**IS**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**LV**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**PL**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**PT**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: + 351 21 423 55 00

**RO**  
Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**SI**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**SK**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**FI**  
Pfizer PFE Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**SE**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**UK**  
Hospira UK Limited  
Tel: + 44 (0) 1628 515500

### **Uputa je zadnji puta revidirana u mjesec GGGG.**

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

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. Koristiti aseptičku tehniku kod razrjeđivanja pemetrekseda za primjenu u intravenskoj infuziji.
2. Izračunati dozu i potreban broj bočica lijeka Pemetreksed Hospira. Jedna bočica sadrži pemetreksed u suvišku kako bi se olakšala primjena deklarirane količine lijeka.
3. Odgovarajući volumen otopine pemetrekseda mora se dodatno razrijediti otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bez konzervansa, do ukupnog volumena od 100 ml i primijeniti kao intravenska infuzija tijekom 10 minuta.

4. Otopina pemetrekseda za infuziju pripravljena na opisani način kompatibilna je s infuzijskim priborom i infuzijskim vrećicama od polivinilklorida i poliolefina. Pemetreksed je inkompatibilan s otopinama koja sadrže kalcij, uključivši Ringerovu otopinu s laktatom i Ringerovu otopinu za injekcije.
5. Lijekovi za parenteralnu primjenu moraju se vizualno pregledati prije primjene kako bi se utvrdilo da ne sadrže čestice i da nisu promijenili boju. Lijek se ne smije primijeniti ako sadrži vidljive čestice.
6. Otopine pemetrekseda namijenjene su isključivo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **Mjere opreza pri pripremanju 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, kožu treba odmah temeljito oprati sapunom i vodom. Ako otopina pemetrekseda dođe u dodir sa sluznicom, treba je temeljito isprati vodom. Pemetreksed nije vezikant. U slučaju ekstravazacije pemetrekseda nema specifičnog protulijeka. Prijavljeno je nekoliko slučajeva ekstravazacije pemetrekseda koje ispitivači nisu ocijenili ozbiljnima. Ekstravazaciju treba zbrinuti sukladno standardnoj lokalnoj praksi za lijekove koji nisu vezikanti.