

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Pemetreksed Hospira 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
Pemetreksed Hospira 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
Pemetreksed Hospira 1.000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Pemetreksed Hospira 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 100 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetrekseda hemipentahidrata).

#### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vsebuje približno 11 mg natrija.

### Pemetreksed Hospira 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 500 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetrekseda hemipentahidrata).

#### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vsebuje približno 54 mg natrija.

### Pemetreksed Hospira 1.000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 1.000 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetrekseda hemipentahidrata).

#### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vsebuje približno 108 mg natrija.

Po rekonstituciji vsebuje ena viala 25 mg/ml pemetrekseda (glejte poglavje 6.6).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bel do svetlorumen ali zelenorumen liofiliziran prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Maligni plevralni mezoteliom

Zdravilo Pemetreksed Hospira je v kombinaciji s cisplatinom indicirano za zdravljenje bolnikov z neresektabilnim malignim plevralnim mezoteliomom, ki jih še nismo zdravili s kemoterapijo.

#### Nedrobnocelični karcinom pljuč

Zdravilo Pemetreksed Hospira je v kombinaciji s cisplatinom indicirano kot zdravljenje prvega izbora za bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki nima pretežno ploščatocelične histologije (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Pemetreksed Hospira je indicirano kot monoterapija za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma, ki nima pretežno ploščatocelične histologije pri bolnikih, pri katerih bolezen ni napredovala neposredno po kemoterapiji na osnovi platine (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Pemetreksed Hospira je indicirano kot monoterapija za zdravljenje drugega izbora bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom, ki nima pretežno ploščatocelične histologije (glejte poglavje 5.1).

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Pemetreksed Hospira smemo dajati le pod nadzorom zdravnika, usposobljenega za uporabo kemoterapije za zdravljenje raka.

### Odmerjanje

#### Zdravilo Pemetreksed Hospira v kombinaciji s cisplatinom

Priporočeni odmerek zdravila Pemetreksed Hospira je 500 mg/m<sup>2</sup> telesne površine (TP), dan kot intravenska infuzija v 10 minutah prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Priporočeni odmerek cisplatina je 75 mg/m<sup>2</sup> TP, infundiran v dveh urah približno 30 minut po zaključku infuzije pemetrekseda prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Bolniki morajo prejeti zadostno antiemetično zdravljenje, pred in/ali po prejemanju cisplatina jih moramo tudi ustrezno hidrirati (glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila cisplatin za posebne nasvete o odmerjanju).

#### Zdravilo Pemetreksed Hospira kot samostojno zdravilo

Pri bolnikih, pri katerih zdravimo nedrobnocelični pljučni karcinom po predhodni kemoterapiji, je priporočeni odmerek zdravila Pemetreksed Hospira 500 mg/m<sup>2</sup> TP, dan kot intravenska infuzija v 10 minutah prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa.

#### Režim premedikacije

Da zmanjšamo incidenco in resnost kožnih reakcij, dajemo kortikosteroid dan pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja pemetrekseda in naslednji dan. Kortikosteroid naj ustreza 4 mg deksametazona, danega peroralno dvakrat dnevno (glejte poglavje 4.4).

Za zmanjšanje toksičnosti moramo bolnikom, ki jih zdravimo s pemetreksedom, dati tudi dopolnila vitaminov (glejte poglavje 4.4). Bolniki morajo dnevno jemati peroralno folno kislino ali multivitaminski pripravek, ki jo vsebuje (350 do 1.000 mikrogramov). V sedmih dneh pred prvim odmerkom pemetrekseda morajo vzeti vsaj pet odmerkov folne kisline, odmerjanje pa morajo nadaljevati ves čas zdravljenja in še 21 dni po zadnjem odmerku pemetrekseda. Bolniki morajo prejeti tudi intramuskularno injekcijo vitamina B<sub>12</sub> (1.000 mikrogramov) v tednu pred prvim odmerkom pemetrekseda in enkrat vsake tri cikle zatem. Kasnejše injekcije vitamina B<sub>12</sub> lahko dajemo isti dan kot pemetreksed.

#### Spremljanje

Bolnikom, ki prejemajo pemetreksed, moramo pred vsakim odmerkom odvzeti kri za popolno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko (WCC) in številom trombocitov. Pred vsakim dajanjem kemoterapije opravimo tudi teste biokemije seruma za vrednotenje ledvičnega in jetrnega delovanja. Pred začetkom kateregakoli ciklusa kemoterapije morajo bolniki izpolnjevati naslednja merila: absolutno število nevtrofilcev (ANC) mora biti  $\geq 1.500$  celic/mm<sup>3</sup> ter število trombocitov  $\geq 100.000$  celic/mm<sup>3</sup>.

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

Celotni bilirubin mora biti  $\leq 1,5$ -kratnika zgornje meje normalnih vrednosti. Alkalna fosfataza (AF), aspartatna aminotransferaza (AST ali SGOT) in alaninska aminotransferaza (ALT ali SGPT) morajo biti  $\leq 3$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti. Če so jetra tumorsko prizadeta, so sprejemljive vrednosti alkalne fosfataze, AST in ALT  $\leq 5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti.

### Prilagajanja odmerkov

Prilagajanja odmerkov na začetku naslednjega ciklusa naj temeljijo na najnižjih hematoloških vrednostih ali na največji nehematološki toksičnosti iz predhodnega ciklusa zdravljenja. Zdravljenje lahko odložimo, da omogočimo zadosten čas za okrevanje. Po okrevanju bolnike ponovno zdravimo z uporabo smernic v Preglednicah 1, 2 in 3, ki veljajo za zdravilo Pemetreksed Hospira, če jo uporabljamo kot edino učinkovino ali v kombinaciji s cisplatinom.

<b>Preglednica 1 - Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila Pemetreksed Hospira (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – Hematološke toksičnosti</b>	
Najnižji ANC < 500/mm <sup>3</sup> in najnižje število trombocitov ≥ 50.000/mm <sup>3</sup>	75 % predhodnega odmerka (obeh -zdravila Pemetreksed Hospira in cisplatina)
Najnižje število trombocitov < 50.000/mm <sup>3</sup> ne glede na najnižji ANC	75 % predhodnega odmerka (obeh - zdravila Pemetreksed Hospira in cisplatina)
Najnižje število trombocitov < 50.000/mm <sup>3</sup> s krvavitvijo <sup>a</sup> , ne glede na najnižji ANC	50 % predhodnega odmerka (obeh - zdravila Pemetreksed Hospira in cisplatina)
<sup>a</sup> Ta merila ustrezajo Merilom pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998), definiciji za ≥ CTC stopnjo krvavitve 2	

Če se pri bolnikih razvijejo nehematološke toksičnosti ≥ stopnje 3 (z izjemo nevrološke toksičnosti), moramo dajanje zdravila Pemetreksed Hospira prekiniti, dokler se vrednosti ne povrnejo na manjše ali enake, kot jih je imel bolnik pred zdravljenjem. Z zdravljenjem nadaljujemo skladno s smernicami v Preglednici 2.

<b>Preglednica 2 - Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila Pemetreksed Hospira (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – Nehematološke toksičnosti<sup>a, b</sup></b>		
	<b>Odmerek zdravila Pemetreksed Hospira (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Odmerek cisplatina (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Katerkoli toksičnosti stopnje 3 ali 4, razen vnetja sluznice	75% predhodnega odmerka	75% predhodnega odmerka
Kakršnakoli diareja, ki potrebuje hospitalizacijo (ne glede na stopnjo) ali diareja stopnje 3 ali 4	75% predhodnega odmerka	75% predhodnega odmerka
Vnetje sluznice stopnje 3 ali 4	50% predhodnega odmerka	100% predhodnega odmerka
<sup>a</sup> Merila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (CTC v2.0; NCI 1998)		
<sup>b</sup> Brez nevrološke toksičnosti		

Priporočene prilagoditve odmerkov zdravila Pemetreksed Hospira in cisplatina v primeru nevrološke toksičnosti so navedene v Preglednici 3. Če opazimo nevrološko toksičnost stopnje 3 ali 4, zdravljenje prekinemo.

<b>Preglednica 3 – Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila Pemetreksed Hospira (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – Nevrotoksičnost</b>		
Stopnja CTC <sup>a</sup>	<b>Odmerek zdravila Pemetreksed Hospira (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Odmerek cisplatina (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0-1	100% predhodnega odmerka	100% predhodnega odmerka
2	100% predhodnega odmerka	50% predhodnega odmerka
<sup>a</sup> Merila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (CTC v2.0; NCI 1998)		

Zdravljenje z zdravilom Pemetreksed Hospira moramo prekiniti, če bolnik izkusi kakršnokoli hematološko ali nehematološko toksičnost stopnje 3 ali 4 po 2 nižanjih odmerka ali nemudoma, če opazimo nevrološko toksičnost stopnje 3 ali 4.

## Posebne populacije

### *Starejši*

V kliničnih študijah ni kazalo, da bi bili bolniki, stari 65 let ali več, bolj izpostavljeni tveganju za neželene učinke v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let. Znižanja odmerkov, razen tistih, ki so priporočena za vse bolnike, niso potrebna.

### *Pediatrična populacija*

Pri pediatrični populaciji se pemetrekseda ne uporablja za zdravljenje malignega plevralnega mezotelioma in nedrobnoceličnega karcinoma pljuč.

### *Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic (po standardni formuli cockcrofta in gaulta ali hitrost glomerulne filtracije, izmerjena z metodo Tc99m-DPTA serumskega očistka)*

Pemetreksed se primarno izloča nespremenjen preko ledvic. V kliničnih študijah bolniki z očistkom kreatinina  $\geq 45$  ml/min niso potrebovali prilagajanja odmerkov, razen tistih prilagoditev, ki jih priporočamo za vse bolnike. O uporabi pemetrekseda pri bolnikih z očistkom kreatinina, nižjim od 45 ml/min, ni zadostnih podatkov; zato uporabe pemetrekseda ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

### *Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter*

Ugotovili niso nobenih razmerij med AST (SGOT), ALT (SGPT), ali celokupnim bilirubinom in farmakokinetiko pemetrekseda. Vendar pa bolnikov z okvarjenim delovanjem jeter, ki se kaže kot bilirubin  $> 1,5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti in/ali aminotransferaza  $> 3,0$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (brez zasevkov v jetrih) ali  $> 5,0$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (z zasevki v jetrih), niso posebej preučevali.

## Način uporabe

Zdravilo Pemetreksed Hospira je za intravensko uporabo. Zdravilo Pemetreksed Hospira se daje kot 10-minutna intravenska infuzija prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa.

Za previdnostne varnostne ukrepe pri pripravi in dajanju zdravila Pemetreksed Hospira in za informacije o rekonstituciji in redčenju zdravila Pemetreksed Hospira pred uporabo glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Sočasno cepljenje proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pemetreksed lahko zavre delovanje kostnega mozga, kar se kaže kot nevtropenija, trombocitopenija in anemija (ali pancitopenija) (glejte poglavje 4.8). Mielosupresija običajno predstavlja toksičnost za omejitvev odmerka. Pri bolnikih moramo biti med zdravljenjem pozorni na morebiten pojav mielosupresije, pemetrekseda pa bolnikom ne smemo dajati, dokler se absolutno število nevtrofilcev (ANC) ne povrne na  $\geq 1.500$  celic/mm<sup>3</sup> ter število trombocitov na  $\geq 100.000$  celic/mm<sup>3</sup>. Odmerke v naslednjih ciklikih nižamo na podlagi najnižjega ANC, števila trombocitov ter največje nehematološke toksičnosti iz prejšnjega ciklusa (glejte poglavje 4.2).

Poročali so o povprečno manjši toksičnosti ter znižanju hematoloških in nehematoloških toksičnosti stopnje 3/4, denimo nevtropeniji, febrilni nevtropeniji ter okužbi z nevtropenijo stopnje 3/4, kadar so pred zdravljenjem dajali folno kislino in vitamin B<sub>12</sub>. Zato moramo vsem bolnikom, zdravljenim s

pemetreksedom, naročiti, naj jemljejo folno kislino in vitamin B<sub>12</sub> kot preprečevalni ukrep za zmanjšanje toksičnosti, povezane z zdravljenjem (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki pred zdravljenjem niso prejeli kortikosteroidov, so poročali o kožnih reakcijah. Predhodno zdravljenje z deksametazonom (ali drugim ustreznim kortikosteroidom) lahko zmanjša incidenco in resnost kožnih reakcij (glejte poglavje 4.2).

Zadostnega števila bolnikov z očistkom kreatinina pod 45 ml/min niso preučili. Zato uporabe pemetrekseda pri bolnikih z očistkom kreatinina < 45 ml/min ne priporočamo (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z blagim do zmernim popuščanjem delovanja ledvic (očistek kreatinina od 45 do 79 ml/min) naj se izogibajo jemanju nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), denimo, ibuprofena in acetilsalicilne kisline (> 1,3 g dnevno) 2 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z blagim do zmernim popuščanjem delovanja ledvic, ki jih lahko zdravimo s pemetreksedom, naj se jemanje NSAID-ov z dolgimi razpolovnimi časi izločanja prekine vsaj za 5 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še vsaj za 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.5).

Poročali so o resnih ledvičnih primerih, vključno z akutno ledvično odpovedjo, s pemetreksedom samim ali v povezavi z drugimi kemoterapevtiki. Mnogi bolniki, pri katerih so se le-ti pojavili, so imeli v osnovi dejavnike tveganja za razvoj ledvičnih primerov, vključno z dehidracijo ali že prej obstoječo hipertenzijo ali diabetesom. V obdobju trženja so poročali tudi o nefrogenem diabetesu insipidusu in ledvični tubulni nekrozi s pemetreksedom samim ali v povezavi z drugimi kemoterapevtiki. Večina od teh dogodkov je po prekinitvi zdravljenja s pemetreksedom izzvenela. Redno je treba spremljati, ali so se pri bolnikih pojavili akutna tubulna nekroza, zmanjšano delovanje ledvic ter znaki in simptomi nefrogenega diabetesa insipidusa (npr. hipernatriemija).

Učinek tekočine tretjega prostora, denimo plevralnega izliva ali ascitesa, na pemetreksed ni popolnoma opredeljen. V študiji pemetrekseda so v fazi II pri 31 bolnikih s solidnim tumorjem in stabilno tekočino tretjega prostora pokazali, da ni razlike med normalno koncentracijo v plazmi ali očistkom, doseženo glede na odmerek pemetrekseda, v primerjavi z bolniki brez zaloge tekočine tretjega prostora. Zato je pred zdravljenjem s pemetreksedom vredno premisliti o drenaži tekočine tretjega prostora, čeprav to morda ni potrebno.

Kot posledico toksičnosti pemetrekseda v kombinaciji s cisplatinom za prebavila so opažali hudo dehidracijo. Zato moramo bolnike pred prejemanjem terapije in/ali po njej ustrezno hidrirati, prejeti morajo zadostno antiemetično zdravljenje.

Občasno so v kliničnih študijah pemetrekseda, običajno ob sočasnem dajanju z drugo citotoksično učinkovino, poročali o resnih srčnožilnih dogodkih, vključno z miokardnim infarktom in možganskožilnimi dogodki. Večina bolnikov, pri katerih so take dogodke opažali, je imela v preteklosti srčnožilne dejavnike tveganja (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z rakom je delovanje imunskega sistema pogosto oslABLJENO. Zato odsvetujemo uporabo živih oslABLJENIH cepiv (glejte poglavje 4.3 in 4.5).

Pemetreksed lahko ima gensko škodljive učinke. Spolno zrelim moškim odsvetujemo zaploditev otroka v času zdravljenja in še 6 mesecev zatem. Priporočamo ukrepe prosti zanositvi ali vzdržnost. Zaradi možnosti, da zdravljenje s pemetreksedom povzroči trajno neplodnost, naj se moški pred začetkom zdravljenja posvetujejo o shranjevanju semena.

Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja s pemetreksedom uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Poročali so o primerih radiacijske pljučnice pri bolnikih, ki so jih zdravili z radiacijo pred, med ali po zdravljenju s pemetreksedom. Pri teh bolnikih je potrebna posebna pozornost in previdnost pri uporabi drugih radiosenzitivirajočih učinkovin.

Poročali so o radiacijskem izpuščaju pri bolnikih, ki so se zdravili z radioterapijo pred tedni ali leti.

#### Pomožne snovi

##### *Pemetreksed Hospira 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

##### *Pemetreksed Hospira 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje*

To zdravilo vsebuje 54 mg natrija na vialo, kar je enako 2,7 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

##### *Pemetreksed Hospira 1.000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje*

To zdravilo vsebuje 108 mg natrija na vialo, kar je enako 5,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Pemetreksed se izloča predvsem preko ledvic nespremenjen s tubulno sekrecijo in v manjšem obsegu z glomerulno filtracijo. Sočasno dajanje nefrotoksičnih zdravil (denimo, aminoglikozidov, diuretikov zanke, spojin platine, ciklosporina) lahko potencialno povzroči zakasneni očistek pemetrekseda. To kombinacijo moramo uporabljati previdno. Po potrebi moramo skrbno spremljati očistek kreatinina.

Sočasno dajanje snovi, ki se tudi izločajo s tubulno sekrecijo (denimo, probenecid, penicilin), lahko potencialno povzroči zakasneni očistek pemetrekseda. Pri sočasnem dajanju teh zdravil s pemetreksedom je potrebna previdnost. Po potrebi moramo skrbno spremljati očistek kreatinina.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina  $\geq 80$  ml/min) lahko visoki odmerki nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID-i, denimo, ibuprofen  $> 1.600$  mg dnevno) in acetilsalicilna kislina v visokih odmerkih ( $\geq 1,3$  g dnevno) zmanjšajo eliminacijo pemetrekseda in tako lahko povečajo pojavnost neželenih učinkov pemetrekseda. Zato je pri dajanju visokih odmerkov NSAID-ov ali acetilsalicilne kisline sočasno s pemetreksedom bolnikom z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina  $\geq 80$  ml/min) potrebna previdnost.

Pri bolnikih z blagim do zmernim popuščanjem delovanja ledvic (očistek kreatinina 45 – 79 ml/min) se moramo izogibati sočasnemu dajanju pemetrekseda z NSAID-i (denimo, ibuprofenom) ali acetilsalicilno kislino v visokih odmerkih 2 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.4).

Ker ni podatkov o možnem medsebojnem delovanju pemetrekseda in NSAID-ov z daljšimi razpolovnimi časi, denimo, piroksikama ali rofekoksiba, moramo sočasno dajanje NSAID-ov s pemetreksedom pri bolnikih z blagim do zmernim popuščanjem delovanja ledvic prekiniti vsaj za 5 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še vsaj za 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.4). Če je sočasno dajanje NSAID-ov potrebno, je pri bolnikih potrebno skrbno spremljati toksičnost, predvsem mieolosupresijo in gastrointestinalno toksičnost.

Pemetreksed je podvržen omejeni jetrni presnovi. Izsledki študij *in vitro* s človeškimi jetrnimi mikrosomi so pokazali, da za pemetreksed ne pričakujemo, da bi povzročil klinično pomembno zaviranje presnovnega očistka zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 in CYP1A2.

#### Medsebojna delovanja, ki so skupna vsem citotoksičnim zdravilom

Zaradi povečanega tveganja za trombozo pri bolnikih z rakavim obolenjem pogosto uporabljamo antikoagulacijsko zdravljenje. Velika različnost med posamezniki v koagulacijskem statusu v času

bolezni ter možnost medsebojnega delovanja med peroralnimi antikoagulacijskimi učinkovinami ter kemoterapijo proti raku zahtevata povečano pogostnost spremljanja INR (International Normalised Ratio), če se odločimo za zdravljenje bolnika s peroralnimi antikoagulacijskimi učinkovinami.

Kontraindicirana sočasna uporaba: *Cepivo proti rumeni mrzlici*: tveganje za smrtno generalizirano bolezen po cepljenju (glejte poglavje 4.3).

Odsvetovana sočasna uporaba: *Živa oslABLJENA cepiva (razen proti rumeni mrzlici, za katero je sočasna uporaba kontraindicirana)*: tveganje za sistemsko, potencialno smrtno bolezen. Tveganje je povečano pri ljudeh, ki imajo že zaradi svoje osnovne bolezni oslABLJENO delovanje imunskega sistema. Uporabite inaktivirano cepivo, če to obstaja (poliomielitis) (glejte poglavje 4.4).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja s pemetreksedom uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pemetreksed ima lahko genetsko škodljive učinke. Spolno zrelim moškim odsvetujemo zaploditev otroka v času zdravljenja in še 6 mesecev zatem. Priporočamo zaščito proti zanositvi ali vzdržnost.

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi pemetrekseda pri nosečnicah ni, a za pemetreksed, kot za druge antimetabolite, sumimo, da povzroča resne prirojene okvare, če ga dajemo med nosečnostjo. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Pemetrekseda med nosečnostjo ne smemo uporabljati, če to ni neobhodno potrebno, uporabimo pa ga le po skrbni preučitvi potreb matere in tveganja za plod (glejte poglavje 4.4).

##### Dojenje

Ni znano, ali se pemetreksed izloča v materino mleko, in neželenih reakcij za dojenega otroka ne moremo izključiti. Dojenje je treba med zdravljenjem s pemetreksedom prekiniti (glejte poglavje 4.3).

##### Plodnost

Zaradi možnosti, da zdravljenje s pemetreksedom povzroči trajno neplodnost, naj se moški pred začetkom zdravljenja posvetujejo o shranjevanju sperme.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar pa so poročali, da lahko pemetreksed povzroči utrujenost. Zato je treba bolnike opozoriti, da naj ne vozijo in upravljajo strojev, če se pojavi utrujenost.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so pri uporabi pemetrekseda, tako v primeru monoterapije kot v kombinaciji z drugimi zdravili, najpogosteje poročali, so bili povezani z zavrtjem delovanja kostnega mozga, kar se je izrazilo kot anemija, nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija; in s toksičnostjo za prebavila, kar se je izrazilo kot anoreksija, slabost, bruhanje, diareja, zaprtje, faringitis, mukozitis in stomatitis. Drugi neželeni učinki vključujejo toksičnost za ledvice, povišane aminotransferaze, alopecijo, utrujenost, dehidracijo, izpuščaj, okužbo/sepsa in nevropatijo. Redkeje opaženi učinki so Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza.



#### V preglednici prikazani neželeni učinki

V Preglednici 4 so navedeni neželeni učinki ne glede na vzročnost, povezani s pemetreksedom, uporabljenim bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji s cisplatinom, iz ključnih registracijskih študij (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN ali PARAMOUNT) in iz obdobja po prihodu zdravila na trg.

Neželeni učinki so navedeni po organskem sistemu MedDRA. Za razvrščanje pogostnosti je bil uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti:  $\geq 1/10$ ; pogosti:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ; občasni:  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ; redki:  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ; zelo redki:  $< 1/10.000$ ; neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 4. Pogostnosti neželenih učinkov vseh stopenj ne glede na vzročnost iz ključnih registracijskih študij: JMEI (pemetreksed v primerjavi z docetakselom), JMDB (pemetreksed in cisplatin v primerjavi z gemcitabinom in cisplatinom), JMCH (pemetreksed in cisplatin v primerjavi s cisplatinom), JMEN in PARAMOUNT (pemetreksed in najboljša podporna oskrba v primerjavi s placebom in najboljšo podporno oskrbo) in iz obdobja po prihodu zdravila na trg.**

Organski sistem (MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba <sup>a</sup> faringitis	sepsa <sup>b</sup>			dermohipodermatitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija levkopenija znižan hemoglobin	febrilna nevtropenija znižano število trombocitov	pancitopenija	avtoimunska hemolitična anemija		
Motnje imunskega sistema		preobčutljivost		anafilaktični šok		
Presnovne in prehranske motnje		dehidracija				
Bolezni živčevja		motnje okusa periferna motorična nevropatija periferna senzorična nevropatija omotica	cerebrovaskularni infarkt ishemična možganska kap intrakranialna krvavitev			
Očesne bolezni		konjunktivitis suho oko povečano solzenje suhi keratokonjunktivitis edem očesne veke bolezen očesne površine				
Srčne bolezni <sup>c</sup>		srčno popuščanje	angina pectoris miokardni			

Organski sistem (MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
		aritmija	infarkt koronarna arterijska bolezen supraventrikularna aritmija			
Žilne bolezni			periferna ishemija <sup>c</sup>			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			pljučna embolija intersticijski pnevmonitis <sup>bd</sup>			
Bolezni prebavil	stomatitis anoreksija bruhanje driska navzea	dispepsija zaprtje bolečina v trebuhu	krvavitev iz danke krvavitev iz prebavil črevesna perforacija ezofagitis kolitis <sup>e</sup>			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišana alanin-aminotransfera za zvišana aspartat-aminotransfera za		hepatitis		
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj luščenje kože	hiperpigmentacija pruritus multiformni eritem alopecija urtikarija		eritem	Stevens-Johnsonov sindrom <sup>b</sup> toksična epidermalna nekroliza <sup>b</sup> pemfigoid bulozni dermatitis pridobljena bulozna epidermoliza eritematozni edem <sup>f</sup> psevdocelulitis dermatitis ekcem prurigo	
Bolezni sečil	zmanjšan kreatininski očistek zvišana vrednost	odpoved ledvic zmanjšana hitrost glomerulne				nefrogeni diabetes insipidus ledvična tubulna

Organski sistem (MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
	kreatinina v krvi <sup>e</sup>	filtracije				nekroza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pireksija bolečina edem bolečina v prsnem košu vnetje sluznice				
Preiskave		zvišana gamaglutamil-transferaza				
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			radiacijski ezofagitis radiacijski pneumonitis	radiacijski izpuščaj		

<sup>a</sup> z nevtropenijo in brez nje

<sup>b</sup> v nekaterih primerih s smrtnim izidom

<sup>c</sup> včasih je privedlo do nekroze okončin

<sup>d</sup> z respiratorno insuficienco

<sup>e</sup> opaženo samo v kombinaciji s cisplatinom

<sup>f</sup> večinoma na spodnjih okončinah

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Poročani simptomi prevelikega odmerjanja vključujejo nevtropenijo, anemijo, trombocitopenijo, vnetje sluznic, senzorno polinevropatijo in izpuščaj. Pričakovani zapleti prevelikega odmerjanja vključujejo zavrtje delovanja kostnega mozga, kar se kaže kot nevtropenija, trombocitopenija in anemija. Poleg tega lahko opazimo okužbo s povišano telesno temperaturo ali brez nje, diarejo in/ali vnetje sluznic. V primeru suma na preveliko odmerjanje moramo spremljati bolnikovo krvno sliko, po potrebi naj prejema podporno zdravljenje. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja pemetrekseda velja razmisliti o uporabi kalcijevega folinata /folinične kisline.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, analogi folne kisline. Oznaka ATC: L01BA04

Pemetreksed je večtarčno protirakavo antifolatno zdravilo, ki deluje s porušenjem ključnih presnovnih procesov, odvisnih od folata, ki so nujni za podvajanje celic.

Študije *in vitro* so pokazale, da se pemetreksed vede kot večtarčni antifolat z zaviranjem timidilatne sintaze (TS), dihidrofolatne reduktaze (DHFR) in glicinamidne ribonukleotidne formiltransferaze (GARFT), ki so ključni od folata odvisni encimi za *de novo* biosintezo timidinskih in purinskih

nukleotidov. Pemetreksed pride v celice s prenašalcem reduciranega folata in tudi preko membranskih transportnih sistemov folat vezavne beljakovine. Ko je enkrat v celici, se pemetreksed hitro in učinkovito pretvori z encimom folilpoliglutamatno sintetazo v poliglutamatne oblike. Poliglutamatne oblike se zadržujejo v celicah in so še močnejši zaviralci TS in GARFT. Poliglutamacija je proces, odvisen od časa in koncentracije, ki se dogaja v tumorskih celicah, in v manjšem obsegu v normalnih tkivih. Poliglutamirani presnovki imajo podaljšani znotrajcelični razpolovni čas, kar povzroči podaljšano delovanje zdravila v malignih celicah.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje pemetreksed za vse skupine pediatrične populacije za odobrene indikacije (glejte poglavje 4.2).

### Klinična učinkovitost

#### Mezoteliom

EMPHACIS, multicentrična, randomizirana, enojno slepa študija faze 3 pemetrekseda skupaj s cisplatinom v primerjavi s cisplatinom pri bolnikih z malignim pleuralnim mezoteliomom, ki v preteklosti še niso prejeli kemoterapije, je pokazala, da so imeli bolniki, zdravljeni s pemetreksedom in cisplatinom, klinično pomembno prednost 2,8-mesečne mediane preživetja pred bolniki, ki so prejeli samo cisplatin.

V trajanju študije so bolnikom uvedli v terapijo nizke odmerke dopolnilne folne kisline in vitamin B<sub>12</sub>, za zmanjšanje toksičnosti. Primarno analizo te študije so opravili na populaciji vseh bolnikov, ki so bili naključno dodeljeni v vejo zdravljenja, kjer so prejeli zdravilo v preskušanju (randomizirani in zdravljeni). Analizo podskupin so opravili pri bolnikih, ki so prejeli dopolnilna folna kislino in vitamin B<sub>12</sub> celoten čas trajanja zdravljenja v študiji (popolno dopolnjevanje). Izsledki teh analiz učinkovitosti so povzeti v spodnji preglednici:

**Preglednica 5. Učinkovitost pemetrekseda skupaj s cisplatinom v primerjavi s cisplatinom pri malignem pleuralnem mezoteliomu**

Parameter učinkovitosti	Randomizirani in zdravljeni bolniki		Bolniki s popolnim dopolnjevanjem	
	pemetreksed / cisplatin (N = 226)	cisplatin (N = 222)	pemetreksed / cisplatin (N = 168)	cisplatin (N = 163)
Mediana skupnega preživetja (meseči)	12,1	9,3	13,3	10,0
(95% IZ)	(10,0-14,4)	(7,8-10,7)	(11,4-14,9)	(8,4-11,9)
Log rank <i>p</i> -vrednost <sup>a*</sup>	0,020		0,051	
Mediana časa do napredovanja tumorja (meseči)	5,7	3,9	6,1	3,9
(95% IZ)	(4,9-6,5)	(2,8-4,4)	(5,3-7,0)	(2,8-4,5)
Log rank <i>p</i> -vrednost <sup>a*</sup>	0,001		0,008	
Čas do neuspeha zdravljenja (meseči)	4,5	2,7	4,7	2,7
(95% IZ)	(3,9-4,9)	(2,1-2,9)	(4,3-5,6)	(2,2-3,1)
Log rank <i>p</i> -vrednost <sup>a*</sup>	0,001		0,001	
Skupna stopnja odziva <sup>b**</sup>	41,3 %	16,7 %	45,5 %	19,6 %
(95% IZ)	(34,8-48,1)	(12,0-22,2)	(37,8-53,4)	(13,8-26,6)
Fisherjeva točna <i>p</i> -vrednost <sup>a*</sup>	<0,001		<0,001	
Okrajšava: IZ = interval zaupanja				
<sup>a*</sup> <i>p</i> -vrednost se nanaša na primerjavo med vejama zdravljenja.				
<sup>b**</sup> V veji zdravljenja s pemetreksed/cisplatinom, randomizirani in zdravljeni (N = 225) ter s popolnim dopolnjevanjem (N = 167).				

Z uporabo Lestvice simptomov pljučnega raka (Lung Cancer Symptom Scale) so pokazali statistično značilno izboljšanje klinično pomembnih simptomov (bolečina in dispneja), povezanih z malignim plevralnim mezoteliomom v veji zdravljenja s pemetreksed/cisplatinom (212 bolnikov) v primerjavi z vejo zdravljenja s cisplatinom samim (218 bolnikov). Opažali so tudi statistično značilne razlike v testih pljučnega delovanja. Razlikovanje med vejama zdravljenja je bilo doseženo z izboljšanjem delovanja pljuč v veji zdravljenja s pemetreksed/cisplatinom in poslabšanjem pljučnega delovanja s časom v kontrolni veji preskušanja.

O bolnikih z malignim plevralnim mezoteliomom, zdravljenih samo s pemetreksedom, so na voljo le omejeni podatki. Pemetreksed kot edino učinkovino so preučevali v odmerku 500 mg/m<sup>2</sup> pri 64 bolnikih z malignim plevralnim mezoteliomom, ki predhodno še niso prejeli kemoterapije. Povprečna stopnja odzivnosti je bila 14,1 %.

#### NSCLC, zdravljenje drugega izbora

Multicentrična, randomizirana študija faze 3 z znanim zdravilom, kjer so preskušali pemetreksed v primerjavi z docetakselom pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC po predhodni kemoterapiji, je pokazala mediano časa preživetja 8,3 mesece pri bolnikih, zdravljenih s pemetreksedom (Populacija z namenom zdraviti n = 283), in 7,9 mesecev pri bolnikih, zdravljenih z docetakselom (NZ n = 288). Predhodna kemoterapija ni vključevala pemetrekseda. Analiza vpliva histologije NSCLC glede učinka zdravljenja na skupno preživetje je bila prednostna za pemetreksed proti docetakselu pri tistih, ki nimajo pretežno luskaste histologije (n = 399, 9,3 proti 8,0 mesecev, prilagojen RT = 0,78; 95 % IZ = 0,61-1,00, p = 0,047) in je bila prednostna za docetaksel za luskasto celično histologijo karcinoma (n = 172, 6,2 proti 7,4 mesecev, prilagojen RT = 1,56; 95 % IZ = 1,08-2,26, p = 0,018). Za varnostni profil pemetrekseda niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik znotraj histoloških podskupin.

Omejeni klinični podatki iz ločeno randomiziranih, kontroliranih preskušanj faze 3, nakazujejo, da so podatki o učinkovitosti (skupno preživetje, preživetje brez napredovanja) za pemetreksed podobni med bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni z doksatakselom (n = 41) in bolniki, ki niso prejeli predhodnega zdravljenja z doksatakselom (n = 540).

#### **Preglednica 6. Učinkovitost pemetrekseda v primerjavi z docetakselom pri NSCLC - Populacija NZ**

	<b>pemetreksed</b>	<b>docetaksel</b>
<b>Čas preživetja (meseči)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana (m)	8,3	7,9
• 95 % IZ za mediano	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
• RT	0,99	
• 95 % IZ za RT	(0,82-1,20)	
• Prednostna p-vrednost (RT)	0,226	
<b>Preživetje brez napredovanja (meseči)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana	2,9	2,9
• RT (95 % IZ)	0,97 (0,82-1,16)	
<b>Čas do neuspeha zdravljenja (Time to treatment failure, TTF – meseči)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana	2,3	2,1
• RT (95% IZ)	0,84 (0,71-0,997)	
<b>Odziv (N: ustrezen odziv)</b>	(N = 264)	(N = 274)
• Stopnja odzivnosti (%) (95% IZ)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
• Stabilna bolezen (%)	45,8	46,4
Okrajšave: IZ = interval zaupanja; RT = razmerje tveganja; NZ = namen zdraviti; N = velikost populacije.		

#### NSCLC, zdravljenje prvega izbora

Multicentrična, randomizirana, odprta študija faze 3 pemetrekseda skupaj s cisplatinom proti gemcitabinu skupaj s cisplatinom pri bolnikih, ki v preteklosti še niso prejeli kemoterapije, z

lokalno napredovalim ali metastatskim (stopnja IIIb ali IV) nedrobnoceličnim karcinomom pljuč (NSCLC), je pokazala, da je pemetreksed skupaj s cisplatinom (Populacija z namenom zdraviti, [NZ] populacija N = 862) dosegla prvotno končno točko in pokazala podobno klinično učinkovitost, kot gemcitabin skupaj s cisplatinom (NZ N = 863) v skupnem preživetju (prilagojeno razmerje tveganja 0,94; 95 % IZ = 0,84-1,05). Vsi vključeni bolniki v tej študiji so imeli ECOG status učinka 0 ali 1.

Prvotna analiza učinkovitosti je bila osnovana na NZ populaciji. Analize občutljivosti glavne končne točke učinkovitosti so ocenili tudi s protokolom kvalificirano (PK) populacijo. Analiza učinkovitosti z uporabo PK populacije je skladna z analizo NZ populacije in podpira prednost AC proti GC.

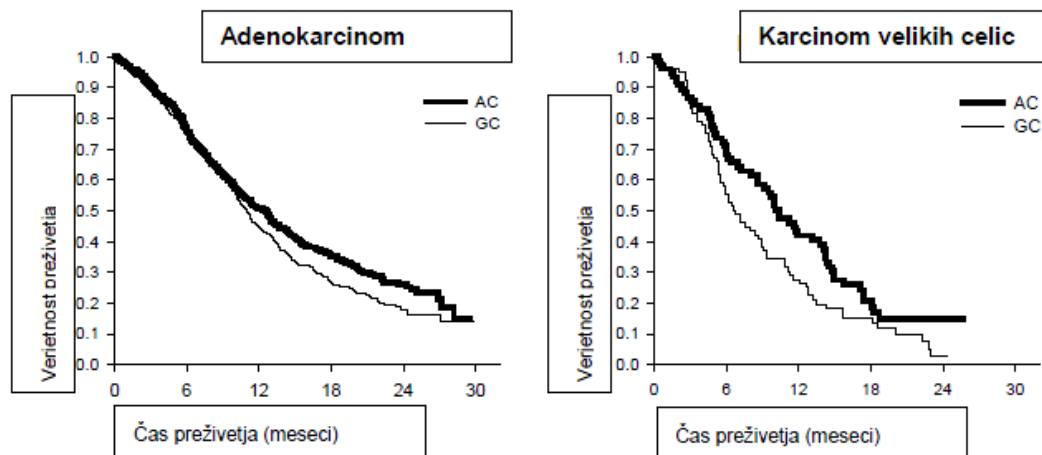
Preživetje brez napredovanja (PBN) in celokupno razmerje odziva sta bila podobna med vejama zdravljenja: mediana PBN je bila 4,8 mesecev za pemetreksed skupaj s cisplatinom proti 5,1 mesecev za gemcitabin skupaj s cisplatinom (prilagojeno razmerje tveganja 1,04; 95 % IZ 0,94-1,15) in celokupno razmerje odziva je bilo 30,6 % (95 % IZ 27,3-33,9) za pemetreksed skupaj s cisplatinom proti 28,2 % (95 % IZ 25,0-31,4) za gemcitabin skupaj s cisplatinom. PBN podatki so bili delno potrjeni z neodvisnim pregledom (400/1.725 bolnikov je bilo naključno izbranih za pregled).

Analiza vpliva histologije NSCLC na skupno preživetje je pokazala klinično ustrezne razlike v preživetju glede na histologijo, glejte preglednico spodaj.

**Preglednica 7. Učinkovitost pemetrekseda skupaj s cisplatinom proti gemcitabinu skupaj s cisplatinom pri zdravljenju prvega izbora nedrobnoceličnega karcinoma pljuč – NZ populacija in histološke podskupine**

NZ populacija in histološke podskupine	Mediana skupnega preživetja v mesecih (95 % IZ)				Prilagojeno razmerje tveganja (RT) (95 % IZ)	Prednost p-vrednost
	pemetreksed + cisplatin		gemcitabin + cisplatin			
NZ populacija (N = 1.725)	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
Velike celice (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
Drugo (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
Luskaste celice (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
Okrajšave: IZ = interval zaupanja; NZ = namen zdraviti; N = velikost populacije.						
<sup>a</sup> Statistično pomembna za prednost, s celotnim intervalom zaupanja za RT znatno pod 1,17645 mejo prednosti (p < 0,001).						

## Kaplan-Meier-jeva grafa skupnega preživetja glede na histologijo



Za varnostni profil pemetrekseda niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik znotraj histoloških podskupin.

Bolniki zdravljeni s pemetreksedom in cisplatinom so potrebovali manj transfuzij (16,4 % proti 28,9 %,  $p < 0,001$ ), transfuzij rdečih krvničk (16,1 % proti 27,3 %,  $p < 0,001$ ) in transfuzij krvnih ploščic (1,8 % proti 4,5 %,  $p = 0,002$ ). Bolniki so potrebovali tudi nižje odmerjanje eritropoetin/darbopoetina (10,4 % proti 18,1 %,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1 % proti 6,1 %,  $p = 0,004$ ) in pripravkov z železom (4,3 % proti 7,0 %,  $p = 0,021$ ).

### NSCLC, vzdrževalno zdravljenje

#### *JMEN*

Multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija faze 3 (JMEN) je primerjala učinkovitost in varnost vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom skupaj z najboljšo suportivno oskrbo (BSC) (N = 441) s placebom skupaj z BSC (N = 222) pri bolnikih z lokalno napredovalim (stopnja IIIB) ali metastatskim (stopnja IV) nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom (NSCLC), ki po 4 ciklih dvojne terapije prvega izbora s cisplatinom ali karboplatinom v kombinaciji z gemcitabinom, paklitakselom ali docetakselom, ni napredoval. Dvojne terapije prvega izbora s pemetreksedom niso vključili. Vsi bolniki, vključeni v to študijo, so imeli ECOG status učinka 0 ali 1. Bolniki so prejeli vzdrževalno zdravljenje do napredovanja bolezni. Učinkovitost in varnost so merili od časa randomizacije po zaključku terapije prvega izbora (indukcijske terapije). Bolniki so dobili povprečno 5 ciklov vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in 3,5 cikle placeba. Skupno 213 bolnikov (48,3 %) je zaključilo  $\geq 6$  ciklov in skupno 103 bolniki (23,4 %) so zaključili  $\geq 10$  ciklov zdravljenja s pemetreksedom.

Študija je dosegla svojo primarno končno točko in pokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja v skupini s pemetreksedom glede na skupino s placebom (N = 581, neodvisno pregledana populacija; mediana 4,0 mesece in 2,0 meseca) (razmerje tveganja = 0,60, 95 % IZ: 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). Neodvisni pregled posnetkov bolnikov je potrdil izsledke ocen preživetja brez napredovanja s strani raziskovalca. Mediana skupnega preživetja za celotno populacijo (N = 663) je bila 13,4 mesece za skupino s pemetreksedom in 10,6 mesecev za skupino s placebom, razmerje tveganja = 0,79 (95 % IZ: 0,65 do 0,95;  $p = 0,01192$ ).

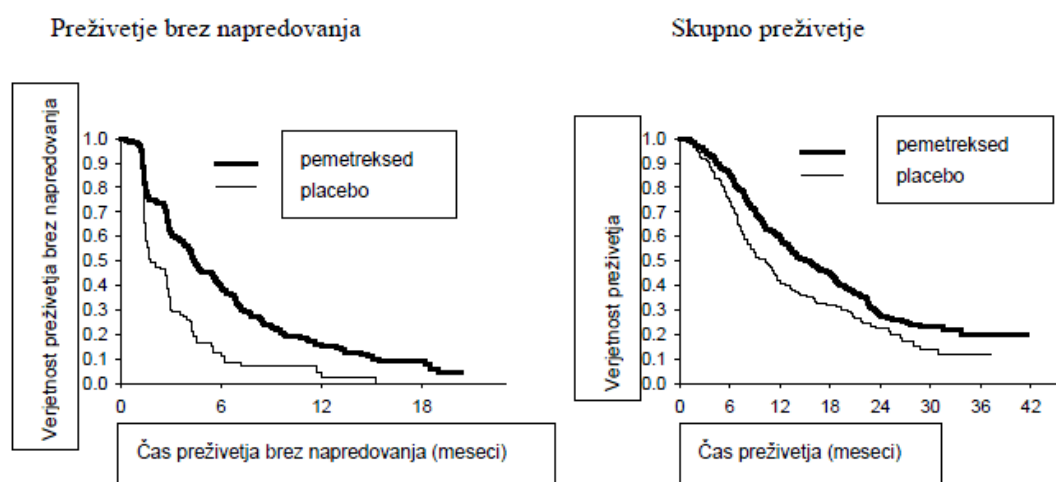
V skladu z ostalimi študijami pemetrekseda, so v študiji JMEN tudi opazili razliko v učinkovitosti glede na histologijo NSCLC. Za bolnike z NSCLC, ki nima pretežno ploščatocelične histologije (N = 430, neodvisno pregledana populacija) je bila mediana preživetja brez napredovanja 4,4 mesece za skupino s pemetreksedom in 1,8 meseca za skupino s placebom, razmerje tveganja = 0,47, 95 % IZ: 0,37-0,60,  $p = 0,00001$ ). Mediana skupnega preživetja za bolnike z NSCLC, ki nima pretežno ploščatocelične histologije (n = 481), je bila 15,5 mesecev za skupino s pemetreksedom in

10,3 mesecev za skupino s placebom (razmerje tveganja = 0,70, 95 % IZ: 0,56-0,88, p = 0,002). Vključno z indukcijsko fazo je bila mediana skupnega preživetja za bolnike z NSCLC, ki nima pretežno ploščatocelične histologije, 18,6 mesecev za skupino s pemetreksedom in 13,6 mesecev za skupino s placebom (razmerje tveganja = 0,71, 95 % IZ: 0,56-0,88, p = 0,002).

Rezultati preživetja brez napredovanja in skupnega preživetja pri bolnikih z luskasto celično histologijo ne kažejo prednosti za pemetreksed nad placebom.

Za varnostni profil pemetrekseda niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik znotraj histoloških podskupin.

**JMEN: Kaplan Meier-jeva grafa preživetja brez napredovanja in skupnega preživetja za pemetreksed v primerjavi s placebom pri bolnikih z NSCLC, ki nima pretežno ploščatocelične histologije:**



### PARAMOUNT

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji v tretji fazi (PARAMOUNT) so primerjali učinkovitost in varnost nadaljevanja vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in najboljšo podporno oskrbo (N = 359) s placebom in najboljšo podporno oskrbo (N = 180) pri bolnikih z lokalno napredovanim (faza IIIB) ali metastatskim (faza IV) nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki nima prevladujoče ploščatocelične histologije, ter pri katerih ni bilo napredka po 4 ciklih zdravljenja prve izbire z dubletami pemetrekseda v kombinaciji s cisplatinom. Izmed 939 bolnikov, ki so bili zdravljeni s pemetreksedom in indukcijskim zdravilom cisplatin, je bilo 539 naključno izbranih za vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom ali s placebom. Izmed naključno izbranih bolnikov jih je 44,9 % doseglo popoln/delen odziv in 51,9 % jih je doseglo odziv stabilne bolezni na pemetreksed in indukcijsko zdravilo cisplatin. Bolniki, ki so bili naključno izbrani za vzdrževalno zdravljenje so morali imeti indeks zmogljivosti po ECOG 0 ali 1. Mediana časa od začetka zdravljenja s pemetreksedom in indukcijskim zdravilom cisplatin do začetka vzdrževalnega zdravljenja je bila 2,96 meseca tako v skupini s pemetreksedom, kot v skupini s placebom. Naključno izbrani bolniki so prejeli vzdrževalno zdravljenje do napredovanja bolezni. Učinkovitost in varnost sta bili merjeni od časa randomizacije po zaključku zdravljenja prve izbire (indukcije). Bolniki so prejeli mediano 4 cikle vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in 4 cikle placeba. Skupno je 169 bolnikov (47,1 %) zaključilo  $\geq 6$  ciklov vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom, kar predstavlja vsaj 10 polnih ciklov pemetrekseda.

Študija je dosegla svoj primarni ciljni učinek in dokazala statistično pomembno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni v skupini, ki je prejela pemetreksed, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (N = 472, neodvisno pregledana populacija; mediano 3,9 meseca in 2,6 meseca) (razmerje tveganja=0,64, 95 % IZ = 0,51-0,81, p = 0,0002). Neodvisni pregled slik bolnikov je potrdil ugotovitve ocen raziskovalcev o preživetju brez napredovanja bolezni. Za naključno izbrane bolnike,

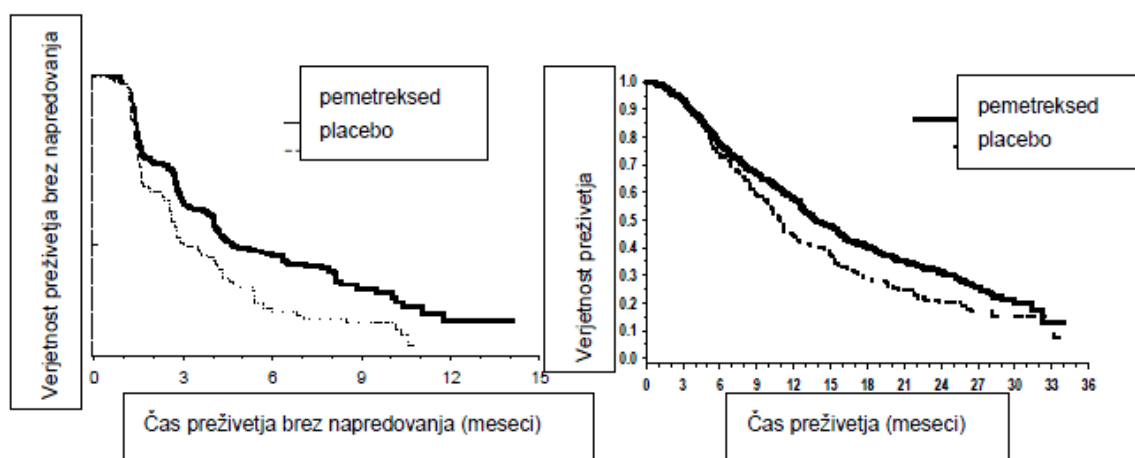


merjeno od začetka zdravljenja s pemetreksedom in indukcijskim zdravljenjem prve izbire s cisplatinom, je bilo mediano preživetje brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca 6,9 meseca za skupino, ki je prejela pemetreksed, in 5,6 meseca za skupino, ki je prejela placebo (razmerje tveganja = 0,59 95 % IZ = 0,47-0,74).

Po indukcijskem zdravljenju s pemetreksedom skupaj s cisplatinom (4 cikli) je bilo zdravljenje s pemetreksedom statistično boljše od placeba glede skupnega preživetja (mediana 13,9 mesecev v primerjavi z 11,0 meseci, razmerje tveganja = 0,78, 95 % IZ=0,64-0,96, p=0,0195). V času te končne analize preživetja je bilo živih ali ni bilo na voljo za nadaljnje spremljanje 28,7 % bolnikov v kraku pemetreksed v primerjavi z 21,7 % v kraku s placebom. Relativni učinek zdravljenja s pemetreksedom je bil notranje konsistenten med podskupinami (vključno s stopnjo bolezni, odzivom na indukcijsko zdravljenje, stanjem zmogljivosti po ECOG, kajenjem, spolom, histologijo in starostjo) in podoben tistemu, ki so ga opazili pri neprilagojenih analizah skupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni. Stopnji preživetja pri 1 in pri 2 letih pri bolnikih, ki so prejeli pemetreksed, sta bili 58 % in 32 %, v primerjavi s 45 % in 21 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Od začetka indukcijskega zdravljenja prve izbire s pemetreksedom skupaj s cisplatinom je bilo mediano skupno preživetje bolnikov 16,9 meseca v kraku pemetreksed in 14,0 mesecev v kraku s placebom (razmerje tveganja = 0,78, 95 % IZ = 0,64-0,96). Odstotek bolnikov, ki so prejeli zdravljenje po študiji, je bil 64,3 % za pemetreksed in 71,7 % za placebo.

#### PARAMOUNT:

**Kaplan Meier-jev graf preživetja brez napredovanja in skupnega preživetja za nadaljevanje vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom v primerjavi s placebom pri bolnikih z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki nima pretežno ploščatocelične histologije (merjeno od randomizacije)**



Profila varnosti vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom iz obeh študij, JMEN in PARAMOUNT, sta bila podobna.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti pemetrekseda po dajanju ene učinkovine so vrednotili pri 426 bolnikih z različnimi malignimi trdnimi tumorji v razponu odmerkov od 0,2 do 838 mg/m<sup>2</sup>, infundiranih v 10 minutah. Pemetreksed ima volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 9 l/m<sup>2</sup>. Študije in vitro kažejo, da se pemetreksed približno 81 % veže na plazemske beljakovine. Na vezavo različne stopnje popuščanja delovanja ledvic niso opazno vplivale. Pemetreksed je podvržen omejeni presnovi v jetrih. Pemetreksed se primarno izloča z urinom, 70 % do 90 % danega odmerka najdemo nespremenjenega v urinu v prvih 24 urah po dajanju. In vitro študije so pokazale, da se pemetreksed aktivno izloča z OAT3 (prenašalcem organskih anionov).

Celotni sistemski očistek pemetrekseda je 91,8 ml/min, razpolovni čas izločanja iz plazme je 3,5 ur pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina 90 ml/min). Variabilnost med bolniki v očistku je zmerna, 19,3 %. Celotna sistemska izpostavljenost pemetreksedu (AUC) ter največja plazemska koncentracija naraščata sorazmerno z odmerkom. Farmakokinetika pemetrekseda ostaja po več ciklusih zdravljenja enaka.

Na farmakokinetične lastnosti pemetrekseda sočasno dani cisplatin ne vpliva. Peroralno jemanje folne kisline in intramuskularno dopolnjevanje z vitaminom B<sub>12</sub> ne vplivata na farmakokinetiko pemetrekseda.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Dajanje pemetrekseda brejim mišim je povzročilo zmanjšano preživetje plodov, zmanjšano maso plodov, nepopolno okostenevanje določenih struktur okostja in shize neba.

Dajanje pemetrekseda mišjim samcem je povzročilo reproduktivno toksičnost z nižjimi stopnjami plodnosti ter atrofijo testisov. V 9-mesečni študiji, ki so jo izvedli na psih pasme beagle tako, da so jim dajali intravenske injekcije v bolusu, so opazovali spremembe na testisih (degeneracija/nekroza seminifernega epitelija). To kaže, da pemetreksed lahko okvari moško plodnost. Plodnosti pri ženskah niso raziskovali.

Pemetreksed ni bil mutagen niti v testu kromosomskih aberacij *in vitro* na celicah jajčnika kitajskih hrčkov niti v testu Ames. Za pemetreksed so pokazali, da je klastogen v testu mikrojedra *in vivo* pri miših.

Študij za oceno kancerogenega potenciala pemetrekseda niso opravili.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol (E421)  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Pemetreksed je fizikalno nekompatibilen z vehikli ki vsebujejo kalcij, vključno z raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje in Ringerjevo raztopino za injiciranje. Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprta viala  
3 leta

#### Rekonstituirane raztopine in raztopine za infundiranje

Kemijsko in fizikalno obstojnost za uporabo rekonstituiranih raztopin in raztopin za infundiranje zdravila Pemetreksed Hospira prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje so pokazali za 24 ur v hladilniku, po pripravi originalne viala, shranjene pri temperaturi do 25 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti nemudoma. Če zdravila, pripravljene za uporabo, ne uporabimo takoj, je za čase shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik, in naj bi ne presegali 24 ur pri 2 do 8 °C.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

### Pemetreksed Hospira 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Steklena viala tipa I z gumijasto zaporko, ki vsebuje 100 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetrekseda hemipentahidrata).

Pakiranje z eno vialo.

### Pemetreksed Hospira 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Steklena viala tipa I z gumijasto zaporko, ki vsebuje 500 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetrekseda hemipentahidrata).

Pakiranje z eno vialo.

### Pemetreksed Hospira 1.000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Steklena viala tipa I z gumijasto zaporko, ki vsebuje 1.000 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetrekseda hemipentahidrata).

Pakiranje z eno vialo.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

1. Pri rekonstituciji in nadaljnjemu redčenju pemetrekseda za intravensko infundiranje uporabljajte aseptično metodo.
2. Izračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila Pemetreksed Hospira. Da omogočimo dajanje označene količine, vsaka viala vsebuje presežek pemetrekseda.
3. 100 mg viale pripravite s 4,2 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa. 500 mg viale pripravite z 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa. 1.000 mg viale pripravite s 40 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa. Tako dobite raztopino, ki vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda. Vsako vialo narahlo vrtite, dokler prašek ni popolnoma raztopljen. Raztopina, ki jo dobite, je bistra, brezbarvna do rumena ali zeleno-rumena, barve v tem razponu ne vplivajo na kakovost zdravila. pH rekonstituirane raztopine je med 6,6 in 7,8. **Raztopino moramo še dodatno razredčiti.**
4. Ustrezno prostornino rekonstituirane raztopine pemetrekseda moramo nadalje redčiti do 100 ml z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa; damo jo kot intravensko infuzijo, ki teče 10 minut.
5. Raztopine pemetrekseda za infundiranje, pripravljene, kot je navedeno zgoraj, so skladne s seti za dajanje in infuzijskimi vrečkami iz polivinilklorida in prevlečenimi s poliolefinom.
6. Videz parenteralnih zdravil moramo pred dajanjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev ali da nimajo spremenjene barve. Če opazite trdne delce, te vialo ne uporabite.
7. Raztopine pemetrekseda so namenjene samo enkratni uporabi. Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

### Previdnostni ukrepi pri pripravi in dajanju

Kot pri drugih potencialno toksičnih učinkovinah za zdravljenje raka je potrebna previdnost pri ravnanju z raztopinami pemetrekseda za infundiranje ter pripravi teh raztopin. Priporočamo uporabo rokavic. Če pride raztopina pemetrekseda v stik s kožo, kožo nemudoma in temeljito sperite z milom in vodo. Če pride raztopina pemetrekseda v stik s sluznico, temeljito sperite z vodo. Pemetreksed ni

mehurjavec. Za ekstravazacijo pemetrekseda ni specifičnega antidota. Poročali so o nekaj primerih ekstravazacije pemetrekseda, ki jih raziskovalec ni ocenil kot resne. Ob ekstravazaciji ukrepajte skladno z lokalno ustaljeno prakso kot pri drugih učinkovinah, ki niso mehurjevci.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

#### **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/15/1057/001  
EU/1/15/1057/002  
EU/1/15/1057/003

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. november 2015  
Datum zadnjega podaljšanja: 10. avgust 2020

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o tem zdravilu so dostopne na spletni strani Evropske agencije za zdravila EMA <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. IME ZDRAVILA

Pemetreksed Hospira 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje dinatrijev pemetreksed v količini, ki ustreza 25 mg pemetrekseda.

Ena viala s 4 ml koncentrata vsebuje dinatrijev pemetreksed v količini, ki ustreza 100 mg pemetrekseda.

Ena viala z 20 ml koncentrata vsebuje dinatrijev pemetreksed v količini, ki ustreza 500 mg pemetrekseda.

Ena viala s 40 ml koncentrata vsebuje dinatrijev pemetreksed v količini, ki ustreza 1.000 mg pemetrekseda.

### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala z 20 ml koncentrata vsebuje približno 54 mg natrija.

Ena viala s 40 ml koncentrata vsebuje približno 108 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat).

Koncentrat je bistra, brezbarvna do bledorumena ali zelenorumena raztopina, praktično brez vidnih delcev.

Vrednost pH je med 7,3 in 8,3.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Maligni plevralni mezoteliom

Zdravilo Pemetreksed Hospira je v kombinaciji s cisplatinom indicirano za zdravljenje bolnikov z neresektabilnim malignim plevralnim mezoteliomom, ki jih še nismo zdravili s kemoterapijo.

#### Nedrobnocelični karcinom pljuč

Zdravilo Pemetreksed Hospira je v kombinaciji s cisplatinom indicirano kot zdravljenje prvega izbora za bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki nima pretežno ploščatocelične histologije (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Pemetreksed Hospira je indicirano kot monoterapija za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma, ki nima pretežno ploščatocelične histologije pri bolnikih, pri katerih bolezen ni napredovala neposredno po kemoterapiji na osnovi platine (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Pemetreksed Hospira je indicirano kot monoterapija za zdravljenje drugega izbora bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom, ki nima pretežno ploščatocelične histologije (glejte poglavje 5.1).

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Pemetreksed Hospira smemo dajati le pod nadzorom zdravnika, usposobljenega za uporabo kemoterapije za zdravljenje raka.

### Odmerjanje

#### Zdravilo Pemetreksed Hospira v kombinaciji s cisplatinom

Priporočeni odmerek zdravila Pemetreksed Hospira je 500 mg/m<sup>2</sup> telesne površine (TP), dan kot intravenska infuzija v 10 minutah prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Priporočeni odmerek cisplatina je 75 mg/m<sup>2</sup> TP, infundiran v dveh urah približno 30 minut po zaključku infuzije pemetrekseda prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Bolniki morajo prejeti zadostno antiemetično zdravljenje, pred in/ali po prejemanju cisplatina jih moramo tudi ustrezno hidrirati (glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila cisplatin za posebne nasvete o odmerjanju).

#### Zdravilo Pemetreksed Hospira kot samostojno zdravilo

Pri bolnikih, pri katerih zdravimo nedrobnocelični pljučni karcinom po predhodni kemoterapiji, je priporočeni odmerek zdravila Pemetreksed Hospira 500 mg/m<sup>2</sup> TP, dan kot intravenska infuzija v 10 minutah prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa.

#### Režim premedikacije

Da zmanjšamo incidenco in resnost kožnih reakcij, dajemo kortikosteroid dan pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja pemetrekseda in naslednji dan. Kortikosteroid naj ustreza 4 mg deksametazona, danega peroralno dvakrat dnevno (glejte poglavje 4.4).

Za zmanjšanje toksičnosti moramo bolnikom, ki jih zdravimo s pemetreksedom, dati tudi dopolnila vitaminov (glejte poglavje 4.4). Bolniki morajo dnevno jemati peroralno folno kislino ali multivitaminski pripravek, ki jo vsebuje (350 do 1.000 mikrogramov). V sedmih dneh pred prvim odmerkom pemetrekseda morajo vzeti vsaj pet odmerkov folne kisline, odmerjanje pa morajo nadaljevati ves čas zdravljenja in še 21 dni po zadnjem odmerku pemetrekseda. Bolniki morajo prejeti tudi intramuskularno injekcijo vitamina B<sub>12</sub> (1.000 mikrogramov) v tednu pred prvim odmerkom pemetrekseda in enkrat vsake tri cikle zatem. Kasnejše injekcije vitamina B<sub>12</sub> lahko dajemo isti dan kot pemetreksed.

#### Spremljanje

Bolnikom, ki prejemajo pemetreksed, moramo pred vsakim odmerkom odvzeti kri za popolno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko (WCC) in številom trombocitov. Pred vsakim dajanjem kemoterapije opravimo tudi teste biokemije seruma za vrednotenje ledvičnega in jetrnega delovanja. Pred začetkom kateregakoli ciklusa kemoterapije morajo bolniki izpolnjevati naslednja merila: absolutno število nevtrofilcev (ANC) mora biti  $\geq 1.500$  celic/mm<sup>3</sup> ter število trombocitov  $\geq 100.000$  celic/mm<sup>3</sup>.

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

Celotni bilirubin mora biti  $\leq 1,5$ -kratnika zgornje meje normalnih vrednosti. Alkalna fosfataza (AF), aspartatna aminotransferaza (AST ali SGOT) in alaninska aminotransferaza (ALT ali SGPT) morajo biti  $\leq 3$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti. Če so jetra tumorsko prizadeta, so sprejemljive vrednosti alkalne fosfataze, AST in ALT  $\leq 5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti.

#### Prilagajanja odmerkov

Prilagajanja odmerkov na začetku naslednjega ciklusa naj temeljijo na najnižjih hematoloških vrednostih ali na največji nehematološki toksičnosti iz predhodnega ciklusa zdravljenja. Zdravljenje lahko odložimo, da omogočimo zadosten čas za okrevanje. Po okrevanju bolnike ponovno zdravimo z uporabo smernic v Preglednicah 1, 2 in 3, ki veljajo za zdravilo Pemetreksed Hospira, če jo uporabljamo kot edino učinkovino ali v kombinaciji s cisplatinom.

<b>Preglednica 1 - Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila Pemetreksed Hospira (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – Hematološke toksičnosti</b>	
Najnižji ANC < 500/mm <sup>3</sup> in najnižje število trombocitov ≥ 50.000/mm <sup>3</sup>	75 % predhodnega odmerka (obeh - zdravila Pemetreksed Hospira in cisplatina)
Najnižje število trombocitov < 50.000/mm <sup>3</sup> ne glede na najnižji ANC	75 % predhodnega odmerka (obeh - zdravila Pemetreksed Hospira in cisplatina)
Najnižje število trombocitov < 50.000/mm <sup>3</sup> s krvavitvijo <sup>a</sup> , ne glede na najnižji ANC	50 % predhodnega odmerka (obeh - zdravila Pemetreksed Hospira in cisplatina)
<sup>a</sup> Ta merila ustrezajo Merilom pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998), definiciji za ≥ CTC stopnjo krvavitve 2	

Če se pri bolnikih razvijejo nehematološke toksičnosti ≥ stopnje 3 (z izjemo nevrološke toksičnosti), moramo dajanje zdravila Pemetreksed Hospira prekiniti, dokler se vrednosti ne povrnejo na manjše ali enake, kot jih je imel bolnik pred zdravljenjem. Z zdravljenjem nadaljujemo skladno s smernicami v Preglednici 2.

<b>Preglednica 2 - Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila Pemetreksed Hospira (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – Nehematološke toksičnosti<sup>a, b</sup></b>		
	<b>Odmerek zdravila Pemetreksed Hospira (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Odmerek cisplatina (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Katerikoli toksičnosti stopnje 3 ali 4, razen vnetja sluznice	75% predhodnega odmerka	75% predhodnega odmerka
Kakršnakoli diareja, ki potrebuje hospitalizacijo (ne glede na stopnjo) ali diareja stopnje 3 ali 4	75% predhodnega odmerka	75% predhodnega odmerka
Vnetje sluznice stopnje 3 ali 4	50% predhodnega odmerka	100% predhodnega odmerka
<sup>a</sup> Merila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (CTC v2.0; NCI 1998)		
<sup>b</sup> Brez nevrološke toksičnosti		

Priporočene prilagoditve odmerkov zdravila Pemetreksed Hospira in cisplatina v primeru nevrološke toksičnosti so navedene v Preglednici 3. Če opazimo nevrološko toksičnost stopnje 3 ali 4, zdravljenje prekinemo.

<b>Preglednica 3 – Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila Pemetreksed Hospira (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – Nevrotoksičnost</b>		
Stopnja CTC <sup>a</sup>	<b>Odmerek zdravila Pemetreksed Hospira (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Odmerek cisplatina (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0-1	100% predhodnega odmerka	100% predhodnega odmerka
2	100% predhodnega odmerka	50% predhodnega odmerka
<sup>a</sup> Merila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (CTC v2.0; NCI 1998)		

Zdravljenje z zdravilom Pemetreksed Hospira moramo prekiniti, če bolnik izkusi kakršnokoli hematološko ali nehematološko toksičnost stopnje 3 ali 4 po 2 znižanjih odmerka ali nemudoma, če opazimo nevrološko toksičnost stopnje 3 ali 4.

#### Posebne populacije

##### *Starejši*

V kliničnih študijah ni kazalo, da bi bili bolniki, stari 65 let ali več, bolj izpostavljeni tveganju za neželene učinke v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let. Znižanja odmerkov, razen tistih, ki so priporočena za vse bolnike, niso potrebna.

### *Pediatrična populacija*

Pri pediatrični populaciji se pemetrekseda ne uporablja za zdravljenje malignega plevralnega mezotelioma in nedrobnoceličnega karcinoma pljuč.

*Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic* (po standardni formuli cockcrofta in gaulta ali hitrost glomerulne filtracije, izmerjena z metodo Tc99m-DPTA serumskega očistka)

Pemetreksed se primarno izloča nespremenjen preko ledvic. V kliničnih študijah bolniki z očistkom kreatinina  $\geq 45$  ml/min niso potrebovali prilagajanja odmerkov, razen tistih prilagoditev, ki jih priporočamo za vse bolnike. O uporabi pemetrekseda pri bolnikih z očistkom kreatinina, nižjim od 45 ml/min, ni zadostnih podatkov; zato uporabe pemetrekseda ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

*Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter*

Ugotovili niso nobenih razmerij med AST (SGOT), ALT (SGPT), ali celokupnim bilirubinom in farmakokinetiko pemetrekseda. Vendar pa bolnikov z okvarjenim delovanjem jeter, ki se kaže kot bilirubin  $> 1,5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti in/ali aminotransferaza  $> 3,0$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (brez zasevkov v jetrih) ali  $> 5,0$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (z zasevki v jetrih), niso posebej preučevali.

### Način uporabe

Zdravilo Pemetreksed Hospira je za intravensko uporabo. Zdravilo Pemetreksed Hospira se daje kot 10-minutna intravenska infuzija prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa.

Za previdnostne varnostne ukrepe pri pripravi in dajanju zdravila Pemetreksed Hospira in za informacije o redčenju zdravila Pemetreksed Hospira pred uporabo glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Sočasno cepljenje proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pemetreksed lahko zavre delovanje kostnega mozga, kar se kaže kot nevtropenija, trombocitopenija in anemija (ali pancitopenija) (glejte poglavje 4.8). Mielosupresija običajno predstavlja toksičnost za omejitvev odmerka. Pri bolnikih moramo biti med zdravljenjem pozorni na morebiten pojav mielosupresije, pemetrekseda pa bolnikom ne smemo dajati, dokler se absolutno število nevtrofilcev (ANC) ne povrne na  $\geq 1.500$  celic/mm<sup>3</sup> ter število trombocitov na  $\geq 100.000$  celic/mm<sup>3</sup>. Odmerke v naslednjih ciklikih nižamo na podlagi najnižjega ANC, števila trombocitov ter največje nehematološke toksičnosti iz prejšnjega ciklusa (glejte poglavje 4.2).

Poročali so o povprečno manjši toksičnosti ter znižanju hematoloških in nehematoloških toksičnosti stopnje 3/4, denimo nevtropeniji, febrilni nevtropeniji ter okužbi z nevtropenijo stopnje 3/4, kadar so pred zdravljenjem dajali folno kislino in vitamin B<sub>12</sub>. Zato moramo vsem bolnikom, zdravljenim s pemetreksedom, naročiti, naj jemljejo folno kislino in vitamin B<sub>12</sub> kot preprečevalni ukrep za zmanjšanje toksičnosti, povezane z zdravljenjem (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki pred zdravljenjem niso prejeli kortikosteroidov, so poročali o kožnih reakcijah. Predhodno zdravljenje z deksametazonom (ali drugim ustreznim kortikosteroidom) lahko zmanjša incidenco in resnost kožnih reakcij (glejte poglavje 4.2).

Zadostnega števila bolnikov z očistkom kreatinina pod 45 ml/min niso preučili. Zato uporabe pemetrekseda pri bolnikih z očistkom kreatinina  $< 45$  ml/min ne priporočamo (glejte poglavje 4.2).



Bolniki z blagim do zmernim popuščanjem delovanja ledvic (očistek kreatinina od 45 do 79 ml/min) naj se izogibajo jemanju nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), denimo, ibuprofena in acetilsalicilne kisline (> 1,3 g dnevno) 2 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z blagim do zmernim popuščanjem delovanja ledvic, ki jih lahko zdravimo s pemetreksedom, naj se jemanje NSAID-ov z dolgimi razpolovnimi časi izločanja prekine vsaj za 5 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še vsaj za 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.5).

Poročali so o resnih ledvičnih primerih, vključno z akutno ledvično odpovedjo, s pemetreksedom samim ali v povezavi z drugimi kemoterapevtiki. Mnogi bolniki, pri katerih so se le-ti pojavili, so imeli v osnovi dejavnike tveganja za razvoj ledvičnih primerov, vključno z dehidracijo ali že prej obstoječo hipertenzijo ali diabetesom. V obdobju trženja so poročali tudi o nefrogenem diabetesu insipidusu in ledvični tubulni nekrozi s pemetreksedom samim ali v povezavi z drugimi kemoterapevtiki. Večina od teh dogodkov je po prekinitvi zdravljenja s pemetreksedom izzvenela. Redno je treba spremljati, ali so se pri bolnikih pojavili akutna tubulna nekroza, zmanjšano delovanje ledvic ter znaki in simptomi nefrogenega diabetesa insipidusa (npr. hipernatriemija).

Učinek tekočine tretjega prostora, denimo plevralnega izliva ali ascitesa, na pemetreksed ni popolnoma opredeljen. V študiji pemetrekseda so v fazi II pri 31 bolnikih s solidnim tumorjem in stabilno tekočino tretjega prostora pokazali, da ni razlike med normalno koncentracijo v plazmi ali očistkom, doseženo glede na odmerek pemetrekseda, v primerjavi z bolniki brez zaloge tekočine tretjega prostora. Zato je pred zdravljenjem s pemetreksedom vredno premisliti o drenaži tekočine tretjega prostora, čeprav to morda ni potrebno.

Kot posledico toksičnosti pemetrekseda v kombinaciji s cisplatinom za prebavila so opažali hudo dehidracijo. Zato moramo bolnike pred prejemanjem terapije in/ali po njej ustrezno hidrirati, prejeti morajo zadostno antiemetično zdravljenje.

Občasno so v kliničnih študijah pemetrekseda, običajno ob sočasnem dajanju z drugo citotoksično učinkovino, poročali o resnih srčnožilnih dogodkih, vključno z miokardnim infarktom in možganskožilnimi dogodki. Večina bolnikov, pri katerih so take dogodke opažali, je imela v preteklosti srčnožilne dejavnike tveganja (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z rakom je delovanje imunskega sistema pogosto oslABLjeno. Zato odsvetujemo uporabo živih oslABLjenih cepiv (glejte poglavje 4.3 in 4.5).

Pemetreksed lahko ima gensko škodljive učinke. Spolno zrelim moškim odsvetujemo zaploditev otroka v času zdravljenja in še 6 mesecev zatem. Priporočamo ukrepe prosti zanositvi ali vzdržnost. Zaradi možnosti, da zdravljenje s pemetreksedom povzroči trajno neplodnost, naj se moški pred začetkom zdravljenja posvetujejo o shranjevanju semena.

Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja s pemetreksedom uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Poročali so o primerih radiacijske pljučnice pri bolnikih, ki so jih zdravili z radiacijo pred, med ali po zdravljenju s pemetreksedom. Pri teh bolnikih je potrebna posebna pozornost in previdnost pri uporabi drugih radiosenzitivirajočih učinkovin.

Poročali so o radiacijskem izpuščaju pri bolnikih, ki so se zdravili z radioterapijo pred tedni ali leti.

### Pomožne snovi

Ena viala s 4 ml koncentrata vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Ena viala z 20 ml koncentrata vsebuje približno 54 mg natrija, kar je enako 2,7 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Ena viala s 40 ml koncentrata vsebuje približno 108 mg natrija, kar je enako 5,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pemetreksed se izloča predvsem preko ledvic nespremenjen s tubulno sekrecijo in v manjšem obsegu z glomerulno filtracijo. Sočasno dajanje nefrotoksičnih zdravil (denimo, aminoglikozidov, diuretikov zanke, spojin platine, ciklosporina) lahko potencialno povzroči zakasneni očistek pemetrekseda. To kombinacijo moramo uporabljati previdno. Po potrebi moramo skrbno spremljati očistek kreatinina.

Sočasno dajanje snovi, ki se tudi izločajo s tubulno sekrecijo (denimo, probenecid, penicilin), lahko potencialno povzroči zakasneni očistek pemetrekseda. Pri sočasnem dajanju teh zdravil s pemetreksedom je potrebna previdnost. Po potrebi moramo skrbno spremljati očistek kreatinina.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina  $\geq 80$  ml/min) lahko visoki odmerki nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID-i, denimo, ibuprofen  $> 1.600$  mg dnevno) in acetilsalicilna kislina v visokih odmerkih ( $\geq 1,3$  g dnevno) zmanjšajo eliminacijo pemetrekseda in tako lahko povečajo pojavnost neželenih učinkov pemetrekseda. Zato je pri dajanju visokih odmerkov NSAID-ov ali acetilsalicilne kisline sočasno s pemetreksedom bolnikom z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina  $\geq 80$  ml/min) potrebna previdnost.

Pri bolnikih z blagim do zmernim popuščanjem delovanja ledvic (očistek kreatinina 45 – 79 ml/min) se moramo izogibati sočasnemu dajanju pemetrekseda z NSAID-i (denimo, ibuprofenom) ali acetilsalicilno kislino v visokih odmerkih 2 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.4).

Ker ni podatkov o možnem medsebojnem delovanju pemetrekseda in NSAID-ov z daljšimi razpolovnimi časi, denimo, piroksikama ali rofekoksiba, moramo sočasno dajanje NSAID-ov s pemetreksedom pri bolnikih z blagim do zmernim popuščanjem delovanja ledvic prekiniti vsaj za 5 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še vsaj za 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.4). Če je sočasno dajanje NSAID-ov potrebno, je pri bolnikih potrebno skrbno spremljati toksičnost, predvsem mieolopresijo in gastrointestinalno toksičnost.

Pemetreksed je podvržen omejeni jetrni presnovi. Izsledki študij *in vitro* s človeškimi jetrnimi mikrosomi so pokazali, da za pemetreksed ne pričakujemo, da bi povzročil klinično pomembno zaviranje presnovnega očistka zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 in CYP1A2.

#### Medsebojna delovanja, ki so skupna vsem citotoksičnim zdravilom

Zaradi povečanega tveganja za trombozo pri bolnikih z rakavim obolenjem pogosto uporabljamo antikoagulacijsko zdravljenje. Velika različnost med posamezniki v koagulacijskem statusu v času bolezni ter možnost medsebojnega delovanja med peroralnimi antikoagulacijskimi učinkovinami ter kemoterapijo proti raku zahtevata povečano pogostnost spremljanja INR (International Normalised Ratio), če se odločimo za zdravljenje bolnika s peroralnimi antikoagulacijskimi učinkovinami.

Kontraindicirana sočasna uporaba: *Cepivo proti rumeni mrzlici*: tveganje za smrtno generalizirano bolezen po cepljenju (glejte poglavje 4.3).

Odsvetovana sočasna uporaba: *Živa oslABLJENA cepiva (razen proti rumeni mrzlici, za katero je sočasna uporaba kontraindicirana)*: tveganje za sistemsko, potencialno smrtno bolezen. Tveganje je povečano pri ljudeh, ki imajo že zaradi svoje osnovne bolezni oslABLJENO delovanje imunskega sistema. Uporabite inaktivirano cepivo, če to obstaja (poliomielitis) (glejte poglavje 4.4).

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja s pemetreksedom uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pemetreksed ima lahko genetsko škodljive učinke. Spolno zrelim moškim odsvetujemo zaploditev otroka v času zdravljenja in še 6 mesecev zatem. Priporočamo zaščito proti zanositvi ali vzdržnost.

### Nosečnost

Podatkov o uporabi pemetrekseda pri nosečnicah ni, a za pemetreksed, kot za druge antimetabolite, sumimo, da povzroča resne prirojene okvare, če ga dajemo med nosečnostjo. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Pemetrekseda med nosečnostjo ne smemo uporabljati, če to ni neobhodno potrebno, uporabimo pa ga le po skrbni preučitvi potreb matere in tveganja za plod (glejte poglavje 4.4).

### Dojenje

Ni znano, ali se pemetreksed izloča v materino mleko, in neželenih reakcij za dojenega otroka ne moremo izključiti. Dojenje je treba med zdravljenjem s pemetreksedom prekiniti (glejte poglavje 4.3).

### Plodnost

Zaradi možnosti, da zdravljenje s pemetreksedom povzroči trajno neplodnost, naj se moški pred začetkom zdravljenja posvetujejo o shranjevanju sperme.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar pa so poročali, da lahko pemetreksed povzroči utrujenost. Zato je treba bolnike opozoriti, da naj ne vozijo in upravljajo strojev, če se pojavi utrujenost.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so pri uporabi pemetrekseda, tako v primeru monoterapije kot v kombinaciji z drugimi zdravili, najpogosteje poročali, so bili povezani z zavrtjem delovanja kostnega mozga, kar se je izrazilo kot anemija, nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija; in s toksičnostjo za prebavila, kar se je izrazilo kot anoreksija, slabost, bruhanje, diareja, zaprtje, faringitis, mukozitis in stomatitis. Drugi neželeni učinki vključujejo toksičnost za ledvice, povišane aminotransferaze, alopecijo, utrujenost, dehidracijo, izpuščaj, okužbo/sepsa in nevropatijo. Redkeje opaženi učinki so Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza.

### V preglednici prikazani neželeni učinki

V Preglednici 4 so navedeni neželeni učinki ne glede na vzročnost, povezani s pemetreksedom, uporabljenim bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji s cisplatinom, iz ključnih registracijskih študij (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN ali PARAMOUNT) in iz obdobja po prihodu zdravila na trg.

Neželeni učinki so navedeni po organskem sistemu MedDRA. Za razvrščanje pogostnosti je bil uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti:  $\geq 1/10$ ; pogosti:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ; občasni:  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ; redki:  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ; zelo redki:  $< 1/10.000$ ; neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 4. Pogostnosti neželenih učinkov vseh stopenj ne glede na vzročnost iz ključnih registracijskih študij: JMEI (pemetreksed v primerjavi z docetakselom), JMDB (pemetreksed in cisplatin v primerjavi z gemcitabinom in cisplatinom), JMCH (pemetreksed in cisplatin v primerjavi s cisplatinom), JMEN in PARAMOUNT (pemetreksed in najboljša podporna oskrba v primerjavi s placebom in najboljšo podporno oskrbo) in iz obdobja po prihodu zdravila na trg.**

Organski sistem (MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba <sup>a</sup> faringitis	sepsa <sup>b</sup>			dermohipodermatitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija levkopenija znižan hemoglobin	febrilna nevtropenija znižano število trombocitov	pancitopenija	avtoimunska hemolitična anemija		
Motnje imunskega sistema		preobčutljivost		anafilaktični šok		
Presnovne in prehranske motnje		dehidracija				
Bolezni živčevja		motnje okusa periferna motorična nevropatija periferna senzorična nevropatija omotica	cerebrovaskularni infarkt ishemična možganska kap intrakranialna krvavitev			
Očesne bolezni		konjunktivitis suho oko povečano solzenje suhi keratokonjunktivitis edem očesne veke bolezen očesne površine				
Srčne bolezni <sup>c</sup>		srčno popuščanje aritmija	angina pectoris miokardni infarkt koronarna arterijska bolezen supraventrikularna aritmija			
Žilne bolezni			periferna ishemija <sup>c</sup>			
Bolezni dihal, prsnega koša in			pljučna embolija intersticijski pnevmonitis <sup>bd</sup>			

Organski sistem (MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
mediastinalnega prostora						
Bolezni prebavil	stomatitis anoreksija bruhanje driska navzea	dispepsija zaprtje bolečina v trebuhu	krvavitev iz danke krvavitev iz prebavil črevesna perforacija ezofagitis kolitis <sup>e</sup>			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišana alanin-aminotransferaza zvišana aspartat-aminotransferaza		hepatitis		
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj luščenje kože	hiperpigmentacija pruritus multiformni eritem alopecija urtikarija		eritem	Stevens-Johnsonov sindrom <sup>b</sup> toksična epidermalna nekroliza <sup>b</sup> pemfigoid bulozni dermatitis pridobljena bulozna epidermoliza eritematozni edem <sup>f</sup> pseudocelulitis dermatitis ekcem prurigo	
Bolezni sečil	zmanjšan kreatininski očistek zvišana vrednost kreatinina v krvi <sup>e</sup>	odpoved ledvic zmanjšana hitrost glomerulne filtracije				nefrogeni diabetes insipidus ledvična tubulna nekroza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pireksija bolečina edem bolečina v prsnem košu vnetje sluznice				
Preiskave		zvišana gamaglutamil-transferaza				

Organski sistem (MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			radiacijski ezofagitis radiacijski pneumonitis	radiacijski izpuščaj		

<sup>a</sup> z nevtropenijo in brez nje

<sup>b</sup> v nekaterih primerih s smrtnim izidom

<sup>c</sup> včasih je privedlo do nekroze okončin

<sup>d</sup> z respiratorno insuficienco

<sup>e</sup> opaženo samo v kombinaciji s cisplatinom

<sup>f</sup> večinoma na spodnjih okončinah

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Poročani simptomi prevelikega odmerjanja vključujejo nevtropenijo, anemijo, trombocitopenijo, vnetje sluznic, senzorno polinevropatijo in izpuščaj. Pričakovani zapleti prevelikega odmerjanja vključujejo zavrtje delovanja kostnega mozga, kar se kaže kot nevtropenija, trombocitopenija in anemija. Poleg tega lahko opazimo okužbo s povišano telesno temperaturo ali brez nje, diarejo in/ali vnetje sluznic. V primeru suma na preveliko odmerjanje moramo spremljati bolnikovo krvno sliko, po potrebi naj prejema podporno zdravljenje. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja pemetrekseda velja razmisliti o uporabi kalcijevega folinata /folinične kisline.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, analogi folne kisline. Oznaka ATC: L01BA04

Pemetreksed je večtarčno protirakavo antifolatno zdravilo, ki deluje s porušenjem ključnih presnovnih procesov, odvisnih od folata, ki so nujni za podvajanje celic.

Študije *in vitro* so pokazale, da se pemetreksed vede kot večtarčni antifolat z zaviranjem timidilatne sintaze (TS), dihidrofolatne reduktaze (DHFR) in glicinamidne ribonukleotidne formiltransferaze (GARFT), ki so ključni od folata odvisni encimi za *de novo* biosintezo timidinskih in purinskih nukleotidov. Pemetreksed pride v celice s prenašalcem reduciranega folata in tudi preko membranskih transportnih sistemov folat vezavne beljakovine. Ko je enkrat v celici, se pemetreksed hitro in učinkovito pretvori z encimom folilpoliglutamato sintetazo v poliglutamato oblike. Poliglutamato oblike se zadržujejo v celicah in so še močnejši zaviralci TS in GARFT. Poliglutamacija je proces, odvisen od časa in koncentracije, ki se dogaja v tumorskih celicah, in v manjšem obsegu v normalnih tkivih. Poliglutamirani presnovki imajo podaljšani znotrajcelični razpolovni čas, kar povzroči podaljšano delovanje zdravila v malignih celicah.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje pemetreksed za vse skupine pediatrične populacije za odobrene indikacije (glejte poglavje 4.2).

## Klinična učinkovitost

### Mezoteliom

EMPHACIS, multicentrična, randomizirana, enojno slepa študija faze 3 pemetrekseda skupaj s cisplatinom v primerjavi s cisplatinom pri bolnikih z malignim pleuralnim mezoteliomom, ki v preteklosti še niso prejeli kemoterapije, je pokazala, da so imeli bolniki, zdravljeni s pemetreksedom in cisplatinom, klinično pomembno prednost 2,8-mesečne mediane preživetja pred bolniki, ki so prejeli samo cisplatin.

V trajanju študije so bolnikom uvedli v terapijo nizke odmerke dopolnilne folne kisline in vitamin B<sub>12</sub>, za zmanjšanje toksičnosti. Primarno analizo te študije so opravili na populaciji vseh bolnikov, ki so bili naključno dodeljeni v vejo zdravljenja, kjer so prejeli zdravilo v preskušanju (randomizirani in zdravljeni). Analizo podskupin so opravili pri bolnikih, ki so prejeli dopolnilna folna kislina in vitamin B<sub>12</sub> celoten čas trajanja zdravljenja v študiji (popolno dopolnjevanje). Izsledki teh analiz učinkovitosti so povzeti v spodnji preglednici:

**Preglednica 5. Učinkovitost pemetrekseda skupaj s cisplatinom v primerjavi s cisplatinom pri malignem pleuralnem mezoteliomu**

Parameter učinkovitosti	Randomizirani in zdravljeni bolniki		Bolniki s popolnim dopolnjevanjem	
	pemetreksed / cisplatin (N = 226)	cisplatin (N = 222)	pemetreksed / cisplatin (N = 168)	cisplatin (N = 163)
Mediana skupnega preživetja (mesece)	12,1	9,3	13,3	10,0
(95% IZ)	(10,0-14,4)	(7,8-10,7)	(11,4-14,9)	(8,4-11,9)
Log rank <i>p</i> -vrednost <sup>a*</sup>	0,020		0,051	
Mediana časa do napredovanja tumorja (mesece)	5,7	3,9	6,1	3,9
(95% IZ)	(4,9-6,5)	(2,8-4,4)	(5,3-7,0)	(2,8-4,5)
Log rank <i>p</i> -vrednost <sup>a*</sup>	0,001		0,008	
Čas do neuspeha zdravljenja (mesece)	4,5	2,7	4,7	2,7
(95% IZ)	(3,9-4,9)	(2,1-2,9)	(4,3-5,6)	(2,2-3,1)
Log rank <i>p</i> -vrednost <sup>a*</sup>	0,001		0,001	
Skupna stopnja odziva <sup>b**</sup>	41,3 %	16,7 %	45,5 %	19,6 %
(95% IZ)	(34,8-48,1)	(12,0-22,2)	(37,8-53,4)	(13,8-26,6)
Fisherjeva točna <i>p</i> -vrednost <sup>a*</sup>	<0,001		<0,001	
Okrajšava: IZ = interval zaupanja				
<sup>a*</sup> <i>p</i> -vrednost se nanaša na primerjavo med vejama zdravljenja.				
<sup>b**</sup> V veji zdravljenja s pemetreksed/cisplatinom, randomizirani in zdravljeni (N = 225) ter s popolnim dopolnjevanjem (N = 167).				

Z uporabo Lestvice simptomov pljučnega raka (Lung Cancer Symptom Scale) so pokazali statistično značilno izboljšanje klinično pomembnih simptomov (bolečina in dispneja), povezanih z malignim pleuralnim mezoteliomom v veji zdravljenja s pemetreksed/cisplatinom (212 bolnikov) v primerjavi z vejo zdravljenja s cisplatinom samim (218 bolnikov). Opažali so tudi statistično značilne razlike v testih pljučnega delovanja. Razlikovanje med vejama zdravljenja je bilo doseženo z izboljšanjem delovanja pljuč v veji zdravljenja s pemetreksed/cisplatinom in poslabšanjem pljučnega delovanja s časom v kontrolni veji preskušanja.

O bolnikih z malignim pleuralnim mezoteliomom, zdravljenih samo s pemetreksedom, so na voljo le omejeni podatki. Pemetreksed kot edino učinkovino so preučevali v odmerku 500 mg/m<sup>2</sup> pri 64 bolnikih z malignim pleuralnim mezoteliomom, ki predhodno še niso prejeli kemoterapije. Povprečna stopnja odzivnosti je bila 14,1 %.

### NSCLC, zdravljenje drugega izbora

Multicentrična, randomizirana študija faze 3 z znanim zdravilom, kjer so preskušali pemetreksed v primerjavi z docetakselom pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC po predhodni kemoterapiji, je pokazala mediano časa preživetja 8,3 mesece pri bolnikih, zdravljenih s pemetreksedom (Populacija z namenom zdraviti n = 283), in 7,9 mesecev pri bolnikih, zdravljenih z docetakselom (NZ n = 288). Predhodna kemoterapija ni vključevala pemetrekseda. Analiza vpliva histologije NSCLC glede učinka zdravljenja na skupno preživetje je bila prednostna za pemetreksed proti docetakselu pri tistih, ki nimajo pretežno luskaste histologije (n = 399, 9,3 proti 8,0 mesecev, prilagojen RT = 0,78; 95 % IZ = 0,61-1,00, p = 0,047) in je bila prednostna za docetaksel za luskasto celično histologijo karcinoma (n = 172, 6,2 proti 7,4 mesecev, prilagojen RT = 1,56; 95 % IZ = 1,08-2,26, p = 0,018). Za varnostni profil pemetrekseda niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik znotraj histoloških podskupin.

Omejeni klinični podatki iz ločeno randomiziranih, kontroliranih preskušanj faze 3, nakazujejo, da so podatki o učinkovitosti (skupno preživetje, preživetje brez napredovanja) za pemetreksed podobni med bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni z doksatakselom (n = 41) in bolniki, ki niso prejeli predhodnega zdravljenja z doksatakselom (n = 540).

### **Preglednica 6. Učinkovitost pemetrekseda v primerjavi z docetakselom pri NSCLC - Populacija NZ**

	<b>pemetreksed</b>	<b>docetaksel</b>
<b>Čas preživetja (meseči)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana (m)	8,3	7,9
• 95 % IZ za mediano	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
• RT	0,99	
• 95 % IZ za RT	(0,82-1,20)	
• Prednostna p-vrednost (RT)	0,226	
<b>Preživetje brez napredovanja (meseči)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana	2,9	2,9
• RT (95 % IZ)	0,97 (0,82-1,16)	
<b>Čas do neuspeha zdravljenja (Time to treatment failure, TTTF – meseči)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana	2,3	2,1
• RT (95% IZ)	0,84(0,71-0,997)	
<b>Odziv (N: ustrezen odziv)</b>	(N = 264)	(N = 274)
• Stopnja odzivnosti (%) (95% IZ)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
• Stabilna bolezen (%)	45,8	46,4
Okrajšave: IZ = interval zaupanja; RT = razmerje tveganja; NZ = namen zdraviti; N = velikost populacije.		

### NSCLC, zdravljenje prvega izbora

Multicentrična, randomizirana, odprta študija faze 3 pemetrekseda skupaj s cisplatinom proti gemcitabinu skupaj s cisplatinom pri bolnikih, ki v preteklosti še niso prejeli kemoterapije, z lokalno napredovalim ali metastatskim (stopnja IIIb ali IV) nedrobnoceličnim karcinomom pljuč (NSCLC), je pokazala, da je pemetreksed skupaj s cisplatinom (Populacija z namenom zdraviti, [NZ] populacija N = 862) dosegla prvotno končno točko in pokazala podobno klinično učinkovitost, kot gemcitabin skupaj s cisplatinom (NZ N = 863) v skupnem preživetju (prilagojeno razmerje tveganja 0,94; 95 % IZ = 0,84-1,05). Vsi vključeni bolniki v tej študiji so imeli ECOG status učinka 0 ali 1.

Prvotna analiza učinkovitosti je bila osnovana na NZ populaciji. Analize občutljivosti glavne končne točke učinkovitosti so ocenili tudi s protokolom kvalificirano (PK) populacijo. Analiza učinkovitosti z uporabo PK populacije je skladna z analizo NZ populacije in podpira prednost AC proti GC.

Preživetje brez napredovanja (PBN) in celokupno razmerje odziva sta bila podobna med vejama zdravljenja: mediana PBN je bila 4,8 mesecev za pemetreksed skupaj s cisplatinom proti 5,1 mesecev



za gemcitabin skupaj s cisplatinom (prilagojeno razmerje tveganja 1,04; 95 % IZ 0,94-1,15) in celokupno razmerje odziva je bilo 30,6 % (95 % IZ 27,3-33,9) za pemetreksed skupaj s cisplatinom proti 28,2 % (95 % IZ 25,0-31,4) za gemcitabin skupaj s cisplatinom. PBN podatki so bili delno potrjeni z neodvisnim pregledom (400/1.725 bolnikov je bilo naključno izbranih za pregled).

Analiza vpliva histologije NSCLC na skupno preživetje je pokazala klinično ustrezne razlike v preživetju glede na histologijo, glejte preglednico spodaj.

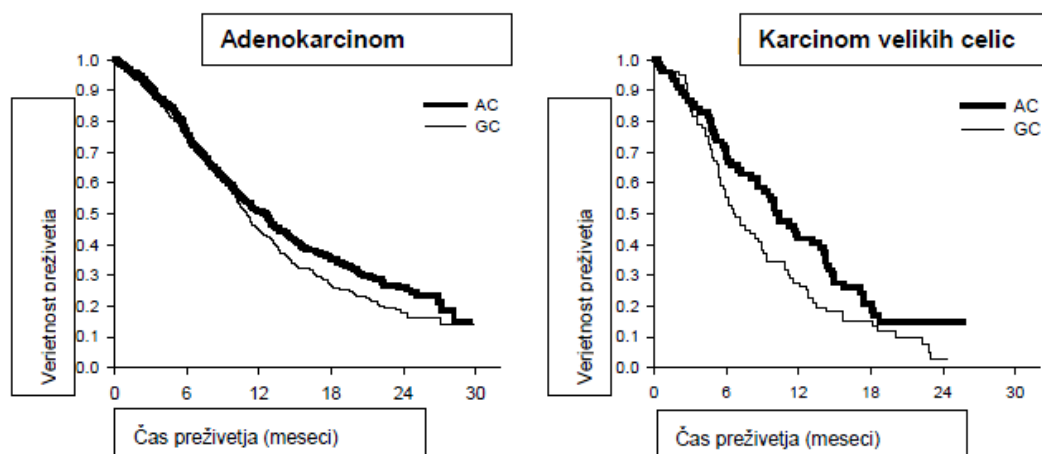
**Preglednica 7. Učinkovitost pemetrekseda skupaj s cisplatinom proti gemcitabinu skupaj s cisplatinom pri zdravljenju prvega izbora nedrobnoceličnega karcinoma pljuč – NZ populacija in histološke podskupine**

NZ populacija in histološke podskupine	Mediana skupnega preživetja v mesecih (95 % IZ)		Prilagojeno razmerje tveganja (RT) (95 % IZ)		Prednost <i>p</i> -vrednost	
	pemetreksed + cisplatin	gemcitabin + cisplatin				
NZ populacija (N = 1.725)	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
Velike celice (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
Drugo (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
Luskaste celice (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

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; NZ = namen zdraviti; N = velikost populacije.

<sup>a</sup> Statistično pomembna za prednost, s celotnim intervalom zaupanja za RT znatno pod 1,17645 mejo prednosti ( $p < 0,001$ ).

#### Kaplan-Meier-jeva grafa skupnega preživetja glede na histologijo



Za varnostni profil pemetrekseda niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik znotraj histoloških podskupin.

Bolniki zdravljeni s pemetreksedom in cisplatinom so potrebovali manj transfuzij (16,4 % proti 28,9 %,  $p < 0,001$ ), transfuzij rdečih krvničk (16,1 % proti 27,3 %,  $p < 0,001$ ) in transfuzij krvnih ploščic (1,8 % proti 4,5 %,  $p = 0,002$ ). Bolniki so potrebovali tudi nižje odmerjanje eritropoetin/darbopoetina (10,4 % proti 18,1 %,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1 % proti 6,1 %,  $p = 0,004$ ) in pripravkov z železom (4,3 % proti 7,0 %,  $p = 0,021$ ).

## NSCLC, vzdrževalno zdravljenje

### *JMEN*

Multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija faze 3 (JMEN) je primerjala učinkovitost in varnost vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom skupaj z najboljšo suportivno oskrbo (BSC) (N = 441) s placebom skupaj z BSC (N = 222) pri bolnikih z lokalno napredovalim (stopnja IIIB) ali metastatskim (stopnja IV) nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom (NSCLC), ki po 4 ciklih dvojne terapije prvega izbora s cisplatinom ali karboplatinom v kombinaciji z gemcitabinom, paklitakselom ali docetakselom, ni napredoval. Dvojne terapije prvega izbora s pemetreksedom niso vključili. Vsi bolniki, vključeni v to študijo, so imeli ECOG status učinka 0 ali 1. Bolniki so prejeli vzdrževalno zdravljenje do napredovanja bolezni. Učinkovitost in varnost so merili od časa randomizacije po zaključku terapije prvega izbora (indukcijske terapije). Bolniki so dobili povprečno 5 ciklov vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in 3,5 cikle placeba. Skupno 213 bolnikov (48,3 %) je zaključilo  $\geq 6$  ciklov in skupno 103 bolniki (23,4 %) so zaključili  $\geq 10$  ciklov zdravljenja s pemetreksedom.

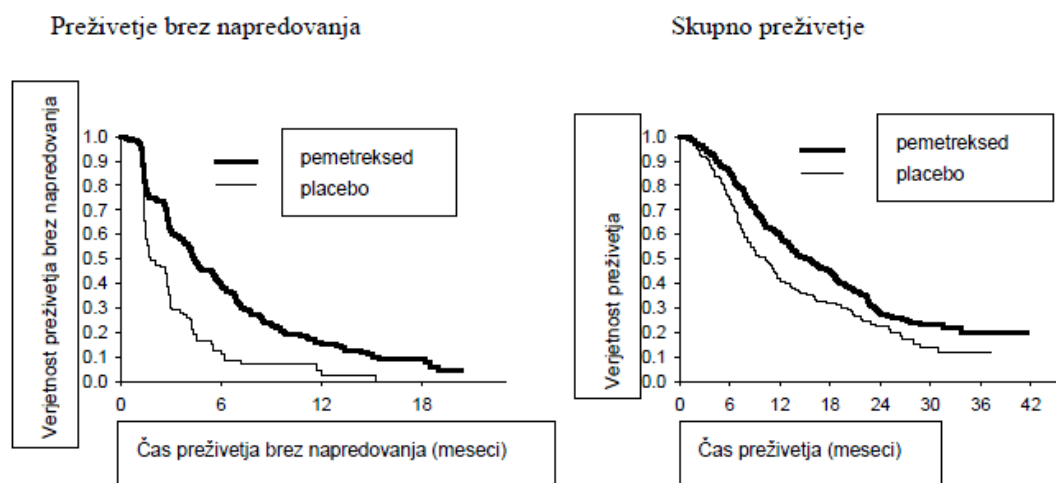
Študija je dosegla svojo primarno končno točko in pokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja v skupini s pemetreksedom glede na skupino s placebom (N = 581, neodvisno pregledana populacija; mediana 4,0 mesece in 2,0 meseca) (razmerje tveganja = 0,60, 95 % IZ: 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). Neodvisni pregled posnetkov bolnikov je potrdil izsledke ocen preživetja brez napredovanja s strani raziskovalca. Mediana skupnega preživetja za celotno populacijo (N = 663) je bila 13,4 mesece za skupino s pemetreksedom in 10,6 mesecev za skupino s placebom, razmerje tveganja = 0,79 (95 % IZ: 0,65 do 0,95;  $p = 0,01192$ ).

V skladu z ostalimi študijami pemetrekseda, so v študiji JMEN tudi opazili razliko v učinkovitosti glede na histologijo NSCLC. Za bolnike z NSCLC, ki nima pretežno ploščatocelične histologije (N = 430, neodvisno pregledana populacija) je bila mediana preživetja brez napredovanja 4,4 mesece za skupino s pemetreksedom in 1,8 meseca za skupino s placebom, razmerje tveganja = 0,47, 95 % IZ: 0,37-0,60,  $p = 0,00001$ ). Mediana skupnega preživetja za bolnike z NSCLC, ki nima pretežno ploščatocelične histologije (n = 481), je bila 15,5 mesecev za skupino s pemetreksedom in 10,3 mesecev za skupino s placebom (razmerje tveganja = 0,70, 95 % IZ: 0,56-0,88,  $p = 0,002$ ). Vključno z indukcijsko fazo je bila mediana skupnega preživetja za bolnike z NSCLC, ki nima pretežno ploščatocelične histologije, 18,6 mesecev za skupino s pemetreksedom in 13,6 mesecev za skupino s placebom (razmerje tveganja = 0,71, 95 % IZ: 0,56-0,88,  $p = 0,002$ ).

Rezultati preživetja brez napredovanja in skupnega preživetja pri bolnikih z luskasto celično histologijo ne kažejo prednosti za pemetreksed nad placebom.

Za varnostni profil pemetrekseda niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik znotraj histoloških podskupin.

**JMEN: Kaplan Meier-jeva grafa preživetja brez napredovanja in skupnega preživetja za pemetreksed v primerjavi s placebom pri bolnikih z NSCLC, ki nima pretežno ploščatocelične histologije:**



**PARAMOUNT**

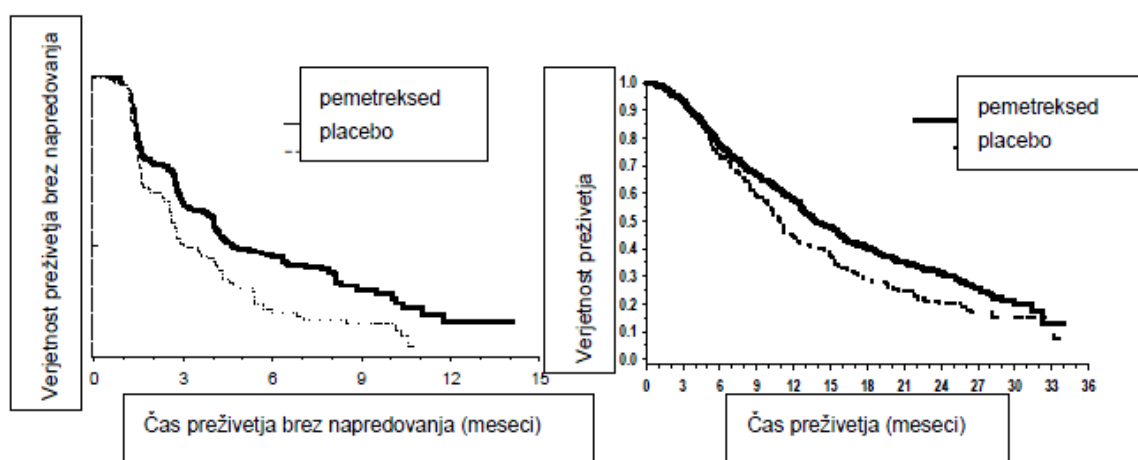
V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji v tretji fazi (PARAMOUNT) so primerjali učinkovitost in varnost nadaljevanja vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in najboljšo podporno oskrbo (N = 359) s placebom in najboljšo podporno oskrbo (N = 180) pri bolnikih z lokalno napredovanim (faza IIIB) ali metastatskim (faza IV) nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki nima prevladujoče ploščatocelične histologije, ter pri katerih ni bilo napredka po 4 ciklih zdravljenja prve izbire z dubletami pemetrekseda v kombinaciji s cisplatinom. Izmed 939 bolnikov, ki so bili zdravljeni s pemetreksedom in indukcijskim zdravilom cisplatina, je bilo 539 naključno izbranih za vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom ali s placebom. Izmed naključno izbranih bolnikov jih je 44,9 % doseglo popoln/delen odziv in 51,9 % jih je doseglo odziv stabilne bolezni na pemetreksed in indukcijsko zdravilo cisplatina. Bolniki, ki so bili naključno izbrani za vzdrževalno zdravljenje so morali imeti indeks zmogljivosti po ECOG 0 ali 1. Mediana časa od začetka zdravljenja s pemetreksedom in indukcijskim zdravilom cisplatina do začetka vzdrževalnega zdravljenja je bila 2,96 meseca tako v skupini s pemetreksedom, kot v skupini s placebom. Naključno izbrani bolniki so prejeli vzdrževalno zdravljenje do napredovanja bolezni. Učinkovitost in varnost sta bili merjeni od časa randomizacije po zaključku zdravljenja prve izbire (indukcije). Bolniki so prejeli mediano 4 cikle vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in 4 cikle placeba. Skupno je 169 bolnikov (47,1 %) zaključilo  $\geq 6$  ciklov vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom, kar predstavlja vsaj 10 polnih ciklov pemetrekseda.

Študija je dosegla svoj primarni ciljni učinek in dokazala statistično pomembno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni v skupini, ki je prejela pemetreksed, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (N = 472, neodvisno pregledana populacija; mediano 3,9 meseca in 2,6 meseca) (razmerje tveganja=0,64, 95 % IZ = 0,51-0,81, p = 0,0002). Neodvisni pregled slik bolnikov je potrdil ugotovitve ocen raziskovalcev o preživetju brez napredovanja bolezni. Za naključno izbrane bolnike, merjeno od začetka zdravljenja s pemetreksedom in indukcijskim zdravljenjem prve izbire s cisplatinom, je bilo mediano preživetje brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca 6,9 meseca za skupino, ki je prejela pemetreksed, in 5,6 meseca za skupino, ki je prejela placebo (razmerje tveganja = 0,59 95 % IZ = 0,47-0,74).

Po indukcijskem zdravljenju s pemetreksedom skupaj s cisplatinom (4 cikli) je bilo zdravljenje s pemetreksedom statistično boljše od placeba glede skupnega preživetja (mediana 13,9 mesecev v primerjavi z 11,0 meseci, razmerje tveganja = 0,78, 95 % IZ=0,64-0,96, p=0,0195). V času te končne analize preživetja je bilo živih ali ni bilo na voljo za nadaljnje spremljanje 28,7 % bolnikov v kraku pemetreksed v primerjavi z 21,7 % v kraku s placebom. Relativni učinek zdravljenja s pemetreksedom je bil notranje konsistenten med podskupinami (vključno s stopnjo bolezni, odzivom na indukcijsko

zdravljenje, stanjem zmogljivosti po ECOG, kajenjem, spolom, histologijo in starostjo) in podoben tistemu, ki so ga opazili pri neprilagojenih analizah skupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni. Stopnji preživetja pri 1 in pri 2 letih pri bolnikih, ki so prejeli pemetreksed, sta bili 58 % in 32 %, v primerjavi s 45 % in 21 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Od začetka indukcijskega zdravljenja prve izbire s pemetreksedom skupaj s cisplatinom je bilo mediano skupno preživetje bolnikov 16,9 meseca v kraku pemetreksed in 14,0 mesecev v kraku s placebom (razmerje tveganja = 0,78, 95 % IZ = 0,64-0,96). Odstotek bolnikov, ki so prejeli zdravljenje po študiji, je bil 64,3 % za pemetreksed in 71,7 % za placebo.

**PARAMOUNT: Kaplan Meier-jev graf preživetja brez napredovanja in skupnega preživetja za nadaljevanje vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom v primerjavi s placebom pri bolnikih z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki nima pretežno ploščatocelične histologije (merjeno od randomizacije)**



Profila varnosti vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom iz obeh študij, JMEN in PARAMOUNT, sta bila podobna.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti pemetrekseda po dajanju ene učinkovine so vrednotili pri 426 bolnikih z različnimi malignimi trdnimi tumorji v razponu odmerkov od 0,2 do 838 mg/m<sup>2</sup>, infundiranih v 10 minutah. Pemetreksed ima volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 9 l/m<sup>2</sup>. Študije in vitro kažejo, da se pemetreksed približno 81 % veže na plazemske beljakovine. Na vezavo različne stopnje popuščanja delovanja ledvic niso opazno vplivale. Pemetreksed je podvržen omejeni presnovi v jetrih. Pemetreksed se primarno izloča z urinom, 70 % do 90 % danega odmerka najdemo nespremenjenega v urinu v prvih 24 urah po dajanju. In vitro študije so pokazale, da se pemetreksed aktivno izloča z OAT3 (prenašalcem organskih anionov).

Celotni sistemski očistek pemetrekseda je 91,8 ml/min, razpolovni čas izločanja iz plazme je 3,5 ur pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina 90 ml/min). Variabilnost med bolniki v očistku je zmerna, 19,3 %. Celotna sistemska izpostavljenost pemetreksedu (AUC) ter največja plazemska koncentracija naraščata sorazmerno z odmerkom. Farmakokinetika pemetrekseda ostaja po več ciklusih zdravljenja enaka.

Na farmakokinetične lastnosti pemetrekseda sočasno dani cisplatin ne vpliva. Peroralno jemanje folne kisline in intramuskularno dopolnjevanje z vitaminom B<sub>12</sub> ne vplivata na farmakokinetiko pemetrekseda.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dajanje pemetrekseda brejim mišim je povzročilo zmanjšano preživetje plodov, zmanjšano maso plodov, nepopolno okostenevanje določenih struktur okostja in shize neba.

Dajanje pemetrekseda mišjim samcem je povzročilo reproduktivno toksičnost z nižjimi stopnjami plodnosti ter atrofijo testisov. V 9-mesečni študiji, ki so jo izvedli na psih pasme beagle tako, da so jim dajali intravenske injekcije v bolusu, so opazovali spremembe na testisih (degeneracija/nekroza seminiferne epitelija). To kaže, da pemetreksed lahko okvari moško plodnost. Plodnosti pri ženskah niso raziskovali.

Pemetreksed ni bil mutagen niti v testu kromosomskih aberacij *in vitro* na celicah jajčnika kitajskih hrčkov niti v testu Ames. Za pemetreksed so pokazali, da je klastogen v testu mikrojedra *in vivo* pri miših.

Študij za oceno kancerogenega potenciala pemetrekseda niso opravili.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

monotioglicerol  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Pemetreksed je fizikalno nekompatibilen z vehikli ki vsebujejo kalcij, vključno z raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje in Ringerjevo raztopino za injiciranje. Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### 6.3 Rok uporabnosti

#### Neodprta viala

2 leti

#### Razredčena raztopina

Kemijsko in fizikalno obstojnost za uporabo raztopine pemetrekseda za infundiranje so pokazali za 24 ur pri 2 do 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti nemudoma. Če zdravila, pripravljenega za uporabo, ne uporabimo takoj, je za čase shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik, in naj bi ne presegali 24 ur pri 2 do 8 °C.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz prozornega stekla tipa I s prevleko iz silicijevega dioksida na notranji strani, zamaškom iz bromobutilne gume, zatesnjena z aluminijasto zaporko in plastičnim snemnim pokrovčkom. Viale so lahko ovite v zaščitni ovoj ONCO-TAIN.

Ena viala vsebuje bodisi 4 ml, 20 ml ali 40 ml koncentrata.

### Velikosti pakiranja

1 × 4 ml viala (100 mg/4 ml)

1 × 20 ml viala (500 mg/20 ml)

1 × 40 ml viala (1.000 mg/40 ml)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

1. Pri redčenju pemetrekseda za intravensko infundiranje uporabljajte aseptično metodo.
2. Izračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila Pemetreksed Hospira. Da omogočimo dajanje označene količine, vsaka viala vsebuje presežek pemetrekseda.
3. Ustrezno prostornino koncentrata pemetrekseda moramo razredčiti do 100 ml z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa; damo jo kot intravensko infuzijo, ki teče 10 minut.
4. Raztopine pemetrekseda za infundiranje, pripravljene, kot je navedeno zgoraj, so skladne s seti za dajanje in infuzijskimi vrečkami iz polivinilklorida in prevlečenimi s poliolefinom.
5. Videz parenteralnih zdravil moramo pred dajanjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev ali da nimajo spremenjene barve. Če opazite trdne delce, te viala ne uporabite.
6. Raztopine pemetrekseda so namenjene samo enkratni uporabi. Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### Previdnostni ukrepi pri pripravi in dajanju

Kot pri drugih potencialno toksičnih učinkovinah za zdravljenje raka je potrebna previdnost pri ravnanju z raztopinami pemetrekseda za infundiranje ter pripravi teh raztopin. Priporočamo uporabo rokavic. Če pride raztopina pemetrekseda v stik s kožo, kožo nemudoma in temeljito sperite z milom in vodo. Če pride raztopina pemetrekseda v stik s sluznico, temeljito sperite z vodo. Pemetreksed ni mehurjavec. Za ekstravazacijo pemetrekseda ni specifičnega antidota. Poročali so o nekaj primerih ekstravazacije pemetrekseda, ki jih raziskovalec ni ocenil kot resne. Ob ekstravazaciji ukrepajte skladno z lokalno ustaljeno prakso kot pri drugih učinkovinah, ki niso mehurjevci.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

**8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/15/1057/004

EU/1/15/1057/005

EU/1/15/1057/006

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. november 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 10. avgust 2020

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o tem zdravilu so dostopne na spletni strani Evropske agencije za zdravila EMA <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALCA, ODGOVORNA ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**



## **A. PROIZVAJALCA, ODGOVORNA ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Hospira UK Limited  
Horizon, Honey Lane  
Hurley  
Maidenhead  
SL6 6RJ  
Velika Britanija

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**Zunanja škatla 100 mg oblike**

### **1. IME ZDRAVILA**

Pemetreksed Hospira 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
pemetreksed

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 100 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetrekseda hemipentahidrata).  
Po rekonstituciji ena viala vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: manitol, koncentrirana klorovodikova kislina, natrijev hidroksid (opozorila so navedena v navodilu za uporabo).

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

ONCO-TAIN

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za intravensko uporabo

Pred uporabo zdravilo rekonstituirajte in razredčite.  
Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

citotoksično

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Za informacije o roku uporabnosti rekonstituiranega zdravila preberite navodilo za uporabo.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1057/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**Nalepka na viali 100 mg oblike**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Pemetreksed Hospira 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
pemetreksed  
intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo rekonstituirajte in razredčite.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

100 mg

**6. DRUGI PODATKI**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Zunanja škatla 500 mg oblike

### **1. IME ZDRAVILA**

Pemetreksed Hospira 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
pemetreksed

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 500 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetrekseda hemipentahidrata).  
Po rekonstituciji ena viala vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: manitol, koncentrirana klorovodikova kislina, natrijev hidroksid (opozorila so navedena v navodilu za uporabo).

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

ONCO-TAIN

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za intravensko uporabo

Pred uporabo zdravilo rekonstituirajte in razredčite.  
Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

citotoksično



**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Za informacije o roku uporabnosti rekonstituiranega zdravila preberite navodilo za uporabo.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1057/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**Nalepka na viali 500 mg oblike**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Pemetreksed Hospira 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
pemetreksed  
intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo rekonstituirajte in razredčite.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

500 mg

**6. DRUGI PODATKI**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**Zunanja škatla 1.000 mg oblike**

### **1. IME ZDRAVILA**

Pemetreksed Hospira 1.000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
pemetreksed

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 1.000 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetrekseda hemipentahidrata).  
Po rekonstituciji ena viala vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: manitol, koncentrirana klorovodikova kislina, natrijev hidroksid (opozorila so navedena v navodilu za uporabo).

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

ONCO-TAIN

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za intravensko uporabo

Pred uporabo zdravilo rekonstituirajte in razredčite.  
Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

citotoksično

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Za informacije o roku uporabnosti rekonstituiranega zdravila preberite navodilo za uporabo.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1057/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**Nalepka na viali 1.000 mg oblike**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Pemetreksed Hospira 1.000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
pemetreksed  
intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo rekonstituirajte in razredčite.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1.000 mg

**6. DRUGI PODATKI**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja škatla

### 1. IME ZDRAVILA

Pemetreksed Hospira 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
pemetreksed

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje dinatrijev pemetreksed v količini, ki ustreza 25 mg pemetrekseda.

Ena 4 ml viala vsebuje dinatrijev pemetreksed v količini, ki ustreza 100 mg pemetrekseda.  
Ena 20 ml viala vsebuje dinatrijev pemetreksed v količini, ki ustreza 500 mg pemetrekseda.  
Ena 40 ml viala vsebuje dinatrijev pemetreksed v količini, ki ustreza 1.000 mg pemetrekseda.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: monotioglicerol, natrijev hidroksid in voda za injekcije (opozorila so navedena v navodilu za uporabo).

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

1.000 mg/40 ml

1 viala

ONCO-TAIN

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo. Pred uporabo razredčite.  
Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!



**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

citotoksično

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1057/004 100 mg/4 ml viala  
EU/1/15/1057/005 500 mg/20 ml viala  
EU/1/15/1057/006 1.000 mg/40 ml viala

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**Nalepka na viali**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Pemetreksed Hospira 25 mg/ml sterilni koncentrat  
pemetreksed  
i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo razredčite.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

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

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

**Pemetreksed Hospira 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje**  
**Pemetreksed Hospira 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje**  
**Pemetreksed Hospira 1.000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje**  
pemetreksed

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Pemetreksed Hospira in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pemetreksed Hospira
3. Kako uporabljati zdravilo Pemetreksed Hospira
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pemetreksed Hospira
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je zdravilo Pemetreksed Hospira in za kaj ga uporabljamo**

Pemetreksed Hospira je zdravilo, ki ga uporabljamo pri zdravljenju raka.

Zdravilo Pemetreksed Hospira dajemo v kombinaciji s cisplatinom, drugim zdravilom proti raku, za zdravljenje malignega plevralnega mezotelioma, vrste raka, ki prizadene vrhnjo plast pljuč, bolnikom, ki pred tem še niso prejeli kemoterapije.

Pemetreksed Hospira se daje tudi v kombinaciji s cisplatinom, za začetno zdravljenje bolnikov z napredovalim stadijem pljučnega raka.

Zdravnik vam lahko predpiše zdravilo Pemetreksed Hospira, če imate pljučni rak v napredovalnem stadiju in če se vaša bolezen odziva na zdravljenje oz. če po začetni kemoterapiji ostaja večinoma nespremenjena.

Pemetreksed Hospira je namenjen tudi zdravljenju bolnikov z napredovalim stadijem pljučnega raka, katerih bolezen se širi po tem, ko je bila že uporabljena druga začetna kemoterapija.

### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pemetreksed Hospira**

#### **Ne uporabljajte zdravila Pemetreksed Hospira**

- če ste alergični (preobčutljivi) na pemetreksed ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če dojite, morate med zdravljenjem z zdravilom Pemetreksed Hospira dojenje prekiniti.
- če ste bili nedavno cepljeni ali boste kmalu cepljeni proti rumeni mrzlici.

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Pemetreksed Hospira se posvetujte z zdravnikom ali bolnišničnim farmacevtom.

Če imate ali ste imeli težave z ledvicami, se pogovorite z zdravnikom ali bolnišničnim farmacevtom, ker morda ne boste mogli prejeti zdravila Pemetreksed Hospira.

Pred vsako infuzijo vam bomo odvzeli vzorce krvi za vrednotenje delovanja vaših ledvic in jeter ter oceno, ali imate dovolj krvnih celic za prejemanje zdravila Pemetreksed Hospira. Zdravnik se bo morda odločil spremeniti odmerek ali odložiti zdravljenje, odvisno od vašega splošnega stanja, ter ob prenizkem številu krvnih celic. Če prejimate tudi cisplatin, bo zdravnik pred prejemanjem cisplatina in po njem preveril, ali ste ustrezno hidrirani ter da prejimate ustrezno zdravljenje za preprečevanje bruhanja.

Če ste imeli ali če boste imeli zdravljenje z obsevanjem, prosimo, povejte to zdravniku, saj ob jemanju zdravila Pemetreksed Hospira lahko pride do zgodnje ali pozne reakcije na obsevanje.

Če ste bili nedavno cepljeni, prosimo, povejte to zdravniku saj lahko to ob jemanju zdravila Pemetreksed Hospira povzroča škodljive učinke.

Če imate bolezen srca ali če ste v preteklosti imeli bolezen srca, prosimo, povejte to zdravniku.

Če se vam okrog pljuč nabira tekočina, se bo zdravnik morda odločil tekočino pred dajanjem zdravila Pemetreksed Hospira odstraniti.

### **Otroci in mladostniki**

To zdravilo ni primerno za uporabo pri otrocih ali mladostnikih, saj ni izkušenj s tem zdravilom pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

### **Druga zdravila in zdravilo Pemetreksed Hospira**

Prosimo, povejte zdravniku, če jemljete kaka zdravila proti bolečinam ali vnetju (oteklinam), denimo zdravila, imenovana "nesteroidna protivnetna zdravila" (NSAID), vključno z zdravili, ki ste jih dobili brez recepta (kot denimo ibuprofen). Obstaja veliko vrst NSAID z različnimi trajanji delovanja. Na podlagi načrtovanega datuma vaše infuzije pemetrekseda in/ali glede na delovanje vaših ledvic vam mora zdravnik svetovati, katera zdravila lahko jemljete in kdaj jih lahko jemljete. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika ali farmacevta, ali je katero od vaših zdravil NSAID.

Povejte zdravniku ali bolnišničnemu farmacevtu, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

### **Nosečnost**

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom. Uporabi pemetrekseda med nosečnostjo se izogibamo. Z zdravnikom se pogovorite o možnem tveganju pri prejemanju pemetrekseda v času nosečnosti. Med zdravljenjem s pemetreksedom morajo ženske uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

### **Dojenje**

Če dojite, to povejte zdravniku.

Dojenje morate med zdravljenjem s pemetreksedom prekiniti.

### **Plodnost**

Moškimi odsvetujemo, da bi v času zdravljenja s pemetreksedom ter do 6 mesecev po zdravljenju s tem zdravilom spočeli otroka, zato naj v času zdravljenja s pemetreksedom ter do 6 mesecev po zdravljenju s tem zdravilom uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Če bi radi med zdravljenjem ali v 6 mesecih po zdravljenju spočeli otroka, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom. Morda se boste želeli pred začetkom zdravljenja posvetovati o shranjevanju sperme.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Pemetreksed Hospira lahko povzroči, da se boste počutili utrujene. Pri vožnji ali upravljanju strojev bodite previdni.

## **Pemetreksed Hospira vsebuje natrij**

### *Pemetreksed Hospira 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

### *Pemetreksed Hospira 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje*

To zdravilo vsebuje 54 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli) v vsaki viali. To je enako 2,7 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

### *Pemetreksed Hospira 1.000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje*

To zdravilo vsebuje 108 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli) v vsaki viali. To je enako 5,4 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Pemetreksed Hospira**

Odmerek zdravila Pemetreksed Hospira je 500 miligramov za vsak kvadratni meter površine vašega telesa. Za izračun površine vašega telesa izmerimo vašo telesno višino in maso. Zdravnik bo uporabil to izračunano površino vašega telesa za določitev pravega odmerka za vas. Ta odmerek lahko prilagodimo ali zdravljenje odložimo, odvisno od vašega števila krvnih celic ter vašega splošnega stanja. Bolnišnični farmacevt, medicinska sestra ali zdravnik bo prašek Pemetreksed Hospira, preden ga boste prejeli, zmešal z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Zdravilo Pemetreksed Hospira boste vedno prejeli v obliki infuzije v veno. Infuzija bo trajala približno 10 minut.

Kadar uporabljamo Pemetreksed Hospira v kombinaciji s cisplatinom:

Zdravnik ali bolnišnični farmacevt bo določil odmerek, ki ga potrebujete, na podlagi vaše telesne višine in mase. Cisplatin tudi dajemo v obliki infuzije v veno, približno 30 minut po zaključku infuzije zdravila Pemetreksed Hospira. Infuzija cisplatina traja približno 2 uri.

Običajno boste infuzijo prejeli enkrat vsake 3 tedne.

Dodatna zdravila:

Kortikosteroidi: zdravnik vam bo predpisal tablete steroidov (ustrezno 4 miligramom deksametazona dvakrat dnevno), ki jih boste morali jemati dan pred zdravljenjem z zdravilom Pemetreksed Hospira, na dan zdravljenja in na dan po zdravljenju z zdravilom Pemetreksed Hospira. To zdravilo vam dajemo, da bi zmanjšali pogostnost in resnost kožnih reakcij, ki jih lahko izkusite med zdravljenjem proti raku.

Dopolnjevanje vitaminov: zdravnik vam bo predpisal peroralno folno kislino (vitamin) ali multivitaminski pripravek, ki jo vsebuje (350 do 1.000 mikrogramov), ki ga boste morali med prejetjem zdravila Pemetreksed Hospira jemati enkrat dnevno. V sedmih dneh pred prvim odmerkom zdravila Pemetreksed Hospira morate vzeti vsaj 5 odmerkov. Po zadnjem odmerku zdravila Pemetreksed Hospira morate še 21 dni jemati folno kislino. V tednu pred dajanjem zdravila Pemetreksed Hospira boste prejeli tudi injekcijo vitamina B12 (1.000 mikrogramov), nato pa še približno na vsakih 9 tednov (ustrezno 3 ciklusom zdravljenja z zdravilom Pemetreksed Hospira). Vitamin B12 in folno kislino boste prejeli za zmanjšanje možnih toksičnih učinkov zdravljenja proti raku.

Če imate kakršna koli dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega od spodaj naštetih učinkov, morate nemudoma poklicati zdravnika:

- Povišana telesna temperatura ali okužba (pogosto): če se pojavi temperatura 38 °C ali višja, znojenje ali drugi znaki okužbe (ker imate lahko manj belih krvničk kot normalno, kar je zelo pogosto). Okužbe (sepsa) so lahko hude in povzročijo lahko smrt.
- Če se pojavi bolečina v prsnem košu (pogosto) ali hitro bitje srca (občasno).
- Če imate bolečine, rdečino, oteklino ali razjede v ustni votlini (zelo pogosto).
- Alergijska reakcija: če se pojavi izpuščaj (zelo pogosto) / pekoč ali zbadajoč občutek (pogosto) ali povišana telesna temperatura (pogosto). Redko so kožne reakcije lahko hude in povzročijo lahko smrt. Obvestite zdravnika, če se pojavijo hud izpuščaj, srbenje ali mehurčki (Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza).
- Če ste utrujeni, omotični, se hitro zadihate, ste bledi (ker imate morda manj hemoglobina, kot je normalno, kar je zelo pogosto).
- Če vam krvavijo dlesni, krvavite iz nosu ali ustne votline, ali se pojavi kakršnakoli krvavitev, ki se noče ustaviti, rdečkasto ali rožnato obarvan urin, nepričakovane podplutbe (ker imate lahko manj trombocitov, kot je normalno, kar je zelo pogosto).
- Če doživite nenadno težko dihanje, močno bolečino v prsih ali kašelj s krvavim izmečkom (redko) (lahko kaže na krvni strdek v krvnih žilah v pljučih).

Neželjeni učinki s pemetreksedom lahko vključujejo:

*Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)*

Okužba

Faringitis (boleče žrelo)

Nizko število nevtrofilnih granulocitov (vrsta belih krvnih celic)

Nizko število belih krvnih celic

Nizka raven hemoglobina

Bolečina, rdečina, otekanje ali rane v vaših ustih

Izguba apetita

Bruhanje

Driska

Slabost (siljenje na bruhanje)

Kožni izpuščaj

Luščenje kože

Nenormalne vrednosti krvnih testov, ki kažejo na zmanjšano delovanje ledvic

Utrujenost (izčrpanost)

*Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)*

Okužba krvi

Zvišana telesna temperatura z nizkim številom nevtrofilnih granulocitov (vrsta belih krvnih celic)

Nizko število trombocitov

Alergijska reakcija

Izguba telesnih tekočin

Sprememba okusa

Poškodba motoričnih živcev, ki lahko povzroči oslabeledost in atrofijo (usihanje) mišic, predvsem v rokah in nogah

Poškodba senzoričnih živcev, ki lahko povzroči izgubo občutka, pekočo bolečino in negotovo hojo

Omotica

Vnetje ali otekanje veznice (sluznica, ki prekriva veke z notranje strani in beločnico)

Suho oko

Solzne oči

Izsušenost veznice (sluznica, ki prekriva veke z notranje strani in beločnico) in roženice (prozorna plast pred šarenico in zenico)

Otekanje vek

Očesna motnja z izsušenostjo, solzenjem, draženjem in/ali bolečino

Srčno popuščanje (stanje, ki prizadene črpalno moč srčnih mišic)



Nereden srčni ritem  
Prebavne motnje  
Zaprtje  
Bolečina v trebuhu  
Jetra: zvišane vrednosti kemičnih snovi v krvi, ki jih proizvajajo jetra  
Povečana pigmentiranost kože  
Srbeča koža  
Izpuščaj na telesu, kjer je vsaka lisa podobna tarči  
Izguba las  
Koprivnica  
Prenehanje delovanja ledvic  
Zmanjšano delovanje ledvic  
Zvišana telesna temperatura  
Bolečina  
Preveč tekočine v telesnem tkivu, kar povzroči otekanje  
Bolečina v prsnem košu  
Vnetje in razjede sluznice prebavil

*Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)*

Zmanjšanje števila rdečih in belih krvnih celic ter trombocitov  
Možganska kap  
Vrsta možganske kapi, pri kateri se zamaši arterija, ki vodi do možganov  
Krvavitev znotraj lobanje  
Angina pectoris (bolečina v prsnem košu, ki jo povzroča zmanjšan dotok krvi do srca)  
Srčni infarkt  
Zoženje ali zamašitev koronarnih arterij  
Nenormalen srčni ritem  
Pomanjkljiv dotok krvi do okončin  
Zamašitev ene od pljučnih arterij v pljučih  
Vnetje in brazgotinjenje pljučne sluznice ter težave z dihanjem  
Izločanje živo rdeče krvi iz zadnjika  
Krvavitev v prebavilih  
Ruptura (predrtje) črevesa  
Vnetje sluznice požiralnika  
Vnetje sluznice debelega črevesja, kar lahko spremlja krvavitev v črevesju ali iz danke (opaženo samo v kombinaciji s cisplatinom)  
Vnetje, edem, eritem in erozija sluznične površine požiralnika, ki je posledica obsevanja  
Vnetje pljuč, ki ga povzroča zdravljenje z obsevanjem

*Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)*

Uničenje rdečih krvnih celic  
Anafilaktični šok (huda alergijska reakcija)  
Vnetno stanje jeter  
Pordelost kože  
Kožni izpuščaj, ki se pojavi na predhodno obsevanem predelu

*Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)*

Okužbe kože in mehkih tkiv  
Stevens-Johnsonov sindrom (vrsta hude reakcije na koži in sluznicah, ki je lahko življenjsko nevarna)  
Toksična epidermalna nekroliza (vrsta hude reakcije na koži, ki je lahko življenjsko nevarna)  
Avtoimunska bolezen, ki povzroča kožne izpuščaje in mehurje na nogah, rokah in trebuhu  
Vnetje kože, za katero je značilna prisotnost mehurjev, napoljenih s tekočino  
Krhkost kože, mehurji in erozije ter brazgotinjenje kože  
Pordelost, bolečina in otekanje, predvsem na spodnjih okončinah  
Vnetje kože in podkožne maščobe (pseudocelulitis)  
Vnetje kože (dermatitis)

Koža postane vneta, srbeča, rdeča, razpokana in groba  
Močno srbeča mesta

*Neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti*  
Oblika sladkorne bolezni, ki je predvsem posledica patološkega stanja ledvic  
Bolezen ledvic, ki vključuje odmrtnje tubulnih epiteljskih celic, ki tvorijo ledvične tubule

Pojavi se lahko katerikoli od teh simptomov in/ali stanj. Ko se pojavi katerikoli od teh neželenih učinkov, čimprej povejte zdravniku.

Če ste zaradi kateregakoli neželenega učinka (neželenih učinkov) zaskrbljeni, se pogovorite z zdravnikom.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Pemetreksed Hospira**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Rekonstituirana raztopina in raztopina za infundiranje: Izdelek moramo uporabiti nemudoma. Po pripravi po navodilih so kemijsko in fizikalno obstojnost za uporabo rekonstituiranih raztopin pemetrekseda in raztopin pemetrekseda za infundiranje pokazali za 24 ur v hladilniku (2°C do 8°C).

Rekonstituirana raztopina je bistra, brezbarvna do rumena ali zeleno-rumena, barve v tem razponu ne vplivajo na kakovost zdravila. Videz parenteralnih zdravil moramo pred dajanjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev ali da nimajo spremenjene barve. Če opazite trdne delce, te vialne ne uporabite.

To zdravilo je namenjeno samo enkratni uporabi, morebitno neporabljeno raztopino je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Pemetreksed Hospira**

Učinkovina je pemetreksed.

Pemetreksed Hospira 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje: Ena viala vsebuje 100 miligramov pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetrekseda hemipentahidrata).

Pemetreksed Hospira 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje: Ena viala vsebuje 500 miligramov pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetrekseda hemipentahidrata).

Pemetreksed Hospira 1.000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje: Ena viala vsebuje 1.000 miligramov pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetrekseda hemipentahidrata).

Po rekonstituciji po navodilu vsebuje raztopina 25 mg/ml pemetrekseda. Pred dajanjem mora zdravstveni delavec raztopino še dodatno razredčiti.

Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so manitol (E421), klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH). Glejte poglavje 2 "Pemetreksed Hospira vsebuje natrij".

### **Izgled zdravila Pemetreksed Hospira in vsebina pakiranja**

Pemetreksed je prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje v stekleni viali. Je bel do bodisi svetlo rumen bodisi zeleno-rumen liofiliziran prašek.

Vsako pakiranje vsebuje eno vialo s 100 mg, 500 mg ali 1.000 mg pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetrekseda hemipentahidrata).

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

Hospira UK Limited  
Horizon  
Honey Lane  
Hurley  
Maidenhead  
SL6 6RJ  
Velika Britanija

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **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

**EE**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**EL**  
Pfizer ΕΛΛΑΣ 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

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

**NO**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

### **Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odstranjevanje**

1. Pri rekonstituciji in nadaljnjemu redčenju pemetrekseda za intravensko infundiranje uporabljajte aseptično metodo.
2. Izračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila Pemetreksed Hospira. Da omogočimo dajanje označene količine, vsaka viala vsebuje presežek pemetrekseda.

3. 100 mg vial pripravite s 4,2 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa. Tako dobite raztopino, ki vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

500 mg vial pripravite z 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa. Tako dobite raztopino, ki vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

1.000 mg vial pripravite s 40 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa. Tako dobite raztopino, ki vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

Vsako vialo narahlo vrtite, dokler prašek ni popolnoma raztopljen. Raztopina, ki jo dobite, je bistra, brezbarvna do rumena ali zeleno-rumena, barve v tem razponu ne vplivajo na kakovost zdravila. pH rekonstituirane raztopine je med 6,6 in 7,8. **Raztopino je treba še dodatno razredčiti.**

4. Ustrezno prostornino rekonstituirane raztopine pemetrekseda moramo nadalje redčiti do 100 ml z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa; damo jo kot intravensko infuzijo, ki teče 10 minut.

5. Raztopine pemetrekseda za infundiranje, pripravljene, kot je navedeno zgoraj, so skladne s seti za dajanje in infuzijskimi vrečkami iz polivinilklorida in prevlečenimi s poliolefinom. Pemetreksed je inkompatibilen z vehikli, ki vsebujejo kalcij, vključno z raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje in Ringerjevo raztopino za injiciranje.

6. Videz parenteralnih zdravil moramo pred dajanjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev ali da nimajo spremenjene barve. Če opazite trdne delce, te vial ne uporabite.

7. Raztopine pemetrekseda so namenjene samo enkratni uporabi. Vse neporabljeno zdravilo ali odpadke je treba zavreči v skladu z lokalnimi zahtevami.

### ***Previdnostni ukrepi pri pripravi in dajanju***

Kot pri drugih potencialno toksičnih učinkovinah za zdravljenje raka je potrebna previdnost pri ravnanju z raztopinami pemetrekseda za infundiranje ter pripravi teh raztopin. Priporočamo uporabo rokavic. Če pride raztopina pemetrekseda v stik s kožo, kožo nemudoma in temeljito sperite z milom in vodo. Če pride raztopina pemetrekseda v stik s sluznico, temeljito sperite z vodo. Pemetreksed ni mehurjavec. Za ekstravazacijo pemetrekseda ni specifičnega antidota. Poročali so o nekaj primerih ekstravazacije pemetrekseda, ki jih raziskovalec ni ocenil kot resne. Ob ekstravazaciji ukrepajte skladno z lokalno ustaljeno prakso kot pri drugih učinkovinah, ki niso mehurjevci.

## Navodilo za uporabo

### Pemetreksed Hospira 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje pemetreksed

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Pemetreksed Hospira in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pemetreksed Hospira
3. Kako uporabljati zdravilo Pemetreksed Hospira
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pemetreksed Hospira
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Pemetreksed Hospira in za kaj ga uporabljamo**

Pemetreksed Hospira je zdravilo, ki ga uporabljamo pri zdravljenju raka.

Zdravilo Pemetreksed Hospira dajemo v kombinaciji s cisplatinom, drugim zdravilom proti raku, za zdravljenje malignega plevralnega mezotelioma, vrste raka, ki prizadene vrhno plast pljuč, bolnikom, ki pred tem še niso prejeli kemoterapije.

Pemetreksed Hospira se daje tudi v kombinaciji s cisplatinom, za začetno zdravljenje bolnikov z napredovalim stadijem pljučnega raka.

Zdravnik vam lahko predpiše zdravilo Pemetreksed Hospira, če imate pljučni rak v napredovalnem stadiju in če se vaša bolezen odziva na zdravljenje oz. če po začetni kemoterapiji ostaja večinoma nespremenjena.

Pemetreksed Hospira je namenjen tudi zdravljenju bolnikov z napredovalim stadijem pljučnega raka, katerih bolezen se širi po tem, ko je bila že uporabljena druga začetna kemoterapija.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pemetreksed Hospira**

##### **Ne uporabljajte zdravila Pemetreksed Hospira**

- če ste alergični (preobčutljivi) na pemetreksed ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če dojite, morate med zdravljenjem z zdravilom Pemetreksed Hospira dojenje prekiniti.
- če ste bili nedavno cepljeni ali boste kmalu cepljeni proti rumeni mrzlici.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Pemetreksed Hospira se posvetujte z zdravnikom ali bolnišničnim farmacevtom.

Če imate ali ste imeli težave z ledvicami, se pogovorite z zdravnikom ali bolnišničnim farmacevtom, ker morda ne boste mogli prejeti zdravila Pemetreksed Hospira.

Pred vsako infuzijo vam bomo odvzeli vzorce krvi za vrednotenje delovanja vaših ledvic in jeter ter oceno, ali imate dovolj krvnih celic za prejemanje zdravila Pemetreksed Hospira. Zdravnik se bo morda odločil spremeniti odmerek ali odložiti zdravljenje, odvisno od vašega splošnega stanja, ter ob prenizkem številu krvnih celic. Če prejimate tudi cisplatin, bo zdravnik pred prejemanjem cisplatina in po njem preveril, ali ste ustrezno hidrirani ter da prejimate ustrezno zdravljenje za preprečevanje bruhanja.

Če ste imeli ali če boste imeli zdravljenje z obsevanjem, prosimo, povejte to zdravniku, saj ob jemanju zdravila Pemetreksed Hospira lahko pride do zgodnje ali pozne reakcije na obsevanje.

Če ste bili nedavno cepljeni, prosimo, povejte to zdravniku saj lahko to ob jemanju zdravila Pemetreksed Hospira povzroča škodljive učinke.

Če imate bolezen srca ali če ste v preteklosti imeli bolezen srca, prosimo, povejte to zdravniku.

Če se vam okrog pljuč nabira tekočina, se bo zdravnik morda odločil tekočino pred dajanjem zdravila Pemetreksed Hospira odstraniti.

### **Otroci in mladostniki**

To zdravilo ni primerno za uporabo pri otrocih ali mladostnikih, saj ni izkušenj s tem zdravilom pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

### **Druga zdravila in zdravilo Pemetreksed Hospira**

Prosimo, povejte zdravniku, če jemljete kaka zdravila proti bolečinam ali vnetju (oteklinam), denimo zdravila, imenovana "nesteroidna protivnetna zdravila" (NSAID), vključno z zdravili, ki ste jih dobili brez recepta (kot denimo ibuprofen). Obstaja veliko vrst NSAID z različnimi trajanji delovanja. Na podlagi načrtovanega datuma vaše infuzije pemetrekseda in/ali glede na delovanje vaših ledvic vam mora zdravnik svetovati, katera zdravila lahko jemljete in kdaj jih lahko jemljete. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika ali farmacevta, ali je katero od vaših zdravil NSAID.

Povejte zdravniku ali bolnišničnemu farmacevtu, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

### **Nosečnost**

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom. Uporabi pemetrekseda med nosečnostjo se izogibamo. Z zdravnikom se pogovorite o možnem tveganju pri prejemanju pemetrekseda v času nosečnosti. Med zdravljenjem s pemetreksedom morajo ženske uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

### **Dojenje**

Če dojite, to povejte zdravniku.

Dojenje morate med zdravljenjem s pemetreksedom prekiniti.

### **Plodnost**

Moškim odsvetujemo, da bi v času zdravljenja s pemetreksedom ter do 6 mesecev po zdravljenju s tem zdravilom spočeli otroka, zato naj v času zdravljenja s pemetreksedom ter do 6 mesecev po zdravljenju s tem zdravilom uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Če bi radi med zdravljenjem ali v 6 mesecih po zdravljenju spočeli otroka, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom. Morda se boste želeli pred začetkom zdravljenja posvetovati o shranjevanju sperme.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Pemetreksed Hospira lahko povzroči, da se boste počutili utrujene. Pri vožnji ali upravljanju strojev bodite previdni.

### **Pemetreksed Hospira vsebuje natrij**

Ena 4 ml viala vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Ena 20 ml viala vsebuje približno 54 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli). To je enako 2,7 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe.

Ena 40 ml viala vsebuje približno 108 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli). To je enako 5,4 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe.

### **3. Kako uporabljati zdravilo Pemetreksed Hospira**

Odmerek zdravila Pemetreksed Hospira je 500 miligramov za vsak kvadratni meter površine vašega telesa. Za izračun površine vašega telesa izmerimo vašo telesno višino in maso. Zdravnik bo uporabil to izračunano površino vašega telesa za določitev pravega odmerka za vas. Ta odmerek lahko prilagodimo ali zdravljenje odložimo, odvisno od vašega števila krvnih celic ter vašega splošnega stanja. Bolnišnični farmacevt, medicinska sestra ali zdravnik bo koncentrat Pemetreksed Hospira, preden ga boste prejeli, zmešal z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Zdravilo Pemetreksed Hospira boste vedno prejeli v obliki infuzije v veno. Infuzija bo trajala približno 10 minut.

Kadar uporabljamo Pemetreksed Hospira v kombinaciji s cisplatinom: Zdravnik ali bolnišnični farmacevt bo določil odmerek, ki ga potrebujete, na podlagi vaše telesne višine in mase. Cisplatin tudi dajemo v obliki infuzije v veno, približno 30 minut po zaključku infuzije zdravila Pemetreksed Hospira. Infuzija cisplatina traja približno 2 uri.

Običajno boste infuzijo prejeli enkrat vsake 3 tedne.

Dodatna zdravila:

Kortikosteroidi: zdravnik vam bo predpisal tablete steroidov (ustrezno 4 miligramom deksametazona dvakrat dnevno), ki jih boste morali jemati dan pred zdravljenjem z zdravilom Pemetreksed Hospira, na dan zdravljenja in na dan po zdravljenju z zdravilom Pemetreksed Hospira. To zdravilo vam dajemo, da bi zmanjšali pogostnost in resnost kožnih reakcij, ki jih lahko izkusite med zdravljenjem proti raku.

Dopolnjevanje vitaminov: zdravnik vam bo predpisal peroralno folno kislino (vitamin) ali multivitaminski pripravek, ki jo vsebuje (350 do 1.000 mikrogramov), ki ga boste morali med prejetjem zdravila Pemetreksed Hospira jemati enkrat dnevno. V sedmih dneh pred prvim odmerkom zdravila Pemetreksed Hospira morate vzeti vsaj 5 odmerkov. Po zadnjem odmerku zdravila Pemetreksed Hospira morate še 21 dni jemati folno kislino. V tednu pred dajanjem zdravila Pemetreksed Hospira boste prejeli tudi injekcijo vitamina B12 (1.000 mikrogramov), nato pa še približno na vsakih 9 tednov (ustrezno 3 ciklusom zdravljenja z zdravilom Pemetreksed Hospira). Vitamin B12 in folno kislino boste prejeli za zmanjšanje možnih toksičnih učinkov zdravljenja proti raku.

Če imate kakršna koli dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega od spodaj naštetih učinkov, morate nemudoma poklicati zdravnika:

- Povišana telesna temperatura ali okužba (pogosto): če se pojavi temperatura 38 °C ali višja, znojenje ali drugi znaki okužbe (ker imate lahko manj belih krvničk kot normalno, kar je zelo pogosto). Okužbe (sepe) so lahko hude in povzročijo lahko smrt.
- Če se pojavi bolečina v prsnem košu (pogosto) ali hitro bitje srca (občasno).
- Če imate bolečine, rdečino, otekline ali razjede v ustni votlini (zelo pogosto).



- Alergijska reakcija: če se pojavi izpuščaj (zelo pogosto) / pekoč ali zbadajoč občutek (pogosto) ali povišana telesna temperatura (pogosto). Redko so kožne reakcije lahko hude in povzročijo lahko smrt. Obvestite zdravnika, če se pojavijo hud izpuščaj, srbenje ali mehurčki (Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza).
- Če ste utrujeni, omotični, se hitro zadihate, ste bleedi (ker imate morda manj hemoglobina, kot je normalno, kar je zelo pogosto).
- Če vam krvavijo dlesni, krvavite iz nosu ali ustne votline, ali se pojavi kakršnakoli krvavitev, ki se noče ustaviti, rdečkasto ali rožnato obarvan urin, nepričakovane podplutbe (ker imate lahko manj trombocitov, kot je normalno, kar je zelo pogosto).
- Če doživite nenadno težko dihanje, močno bolečino v prsih ali kašelj s krvavim izmečkom (redko) (lahko kaže na krvni strdek v krvnih žilah v pljučih).

Neželjeni učinki s pemetreksedom lahko vključujejo:

*Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)*

Okužba

Faringitis (boleče žrelo)

Nizko število nevtrofilnih granulocitov (vrsta belih krvnih celic)

Nizko število belih krvnih celic

Nizka raven hemoglobina

Bolečina, rdečina, otekanje ali rane v vaših ustih

Izguba apetita

Bruhanje

Driska

Slabost (siljenje na bruhanje)

Kožni izpuščaj

Luščenje kože

Nenormalne vrednosti krvnih testov, ki kažejo na zmanjšano delovanje ledvic

Utrujenost (izčrpanost)

*Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)*

Okužba krvi

Zvišana telesna temperatura z nizkim številom nevtrofilnih granulocitov (vrsta belih krvnih celic)

Nizko število trombocitov

Alergijska reakcija

Izguba telesnih tekočin

Sprememba okusa

Poškodba motoričnih živcev, ki lahko povzroči oslabeledost in atrofijo (usihanje) mišic, predvsem v rokah in nogah

Poškodba senzoričnih živcev, ki lahko povzroči izgubo občutka, pekočo bolečino in negotovo hojo

Omotica

Vnetje ali otekanje veznice (sluznica, ki prekriva veke z notranje strani in beločnico)

Suho oko

Solzne oči

Izsušenost veznice (sluznica, ki prekriva veke z notranje strani in beločnico) in roženice (prozorna plast pred šarenico in zenico)

Otekanje vek

Očesna motnja z izsušenostjo, solzenjem, draženjem in/ali bolečino

Srčno popuščanje (stanje, ki prizadene črpalno moč srčnih mišic)

Nereden srčni ritem

Prebavne motnje

Zaprtje

Bolečina v trebuhu

Jetra: zvišane vrednosti kemičnih snovi v krvi, ki jih proizvajajo jetra

Povečana pigmentiranost kože

Srbeča koža

Izpuščaj na telesu, kjer je vsaka lisa podobna tarči  
Izguba las  
Koprivnica  
Prenehanje delovanja ledvic  
Zmanjšano delovanje ledvic  
Zvišana telesna temperatura  
Bolečina  
Preveč tekočine v telesnem tkivu, kar povzroči otekanje  
Bolečina v prsnem košu  
Vnetje in razjede sluznice prebavil

*Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)*

Zmanjšanje števila rdečih in belih krvnih celic ter trombocitov  
Možganska kap  
Vrsta možganske kapi, pri kateri se zamaši arterija, ki vodi do možganov  
Krvavitev znotraj lobanje  
Angina pektoris (bolečina v prsnem košu, ki jo povzroča zmanjšan dotok krvi do srca)  
Srčni infarkt  
Zoženje ali zamašitev koronarnih arterij  
Nenormalen srčni ritem  
Pomanjkljiv dotok krvi do okončin  
Zamašitev ene od pljučnih arterij v pljučih  
Vnetje in brazgotinjenje pljučne sluznice ter težave z dihanjem  
Izločanje živo rdeče krvi iz zadnjika  
Krvavitev v prebavilih  
Ruptura (predrtje) črevesa  
Vnetje sluznice požiralnika  
Vnetje sluznice debelega črevesja, kar lahko spremlja krvavitev v črevesju ali iz danke (opaženo samo v kombinaciji s cisplatinom)  
Vnetje, edem, eritem in erozija sluznične površine požiralnika, ki je posledica obsevanja  
Vnetje pljuč, ki ga povzroča zdravljenje z obsevanjem

*Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)*

Uničenje rdečih krvnih celic  
Anafilaktični šok (huda alergijska reakcija)  
Vnetno stanje jeter  
Pordelost kože  
Kožni izpuščaj, ki se pojavi na predhodno obsevanem predelu

*Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)*

Okužbe kože in mehkih tkiv  
Stevens-Johnsonov sindrom (vrsta hude reakcije na koži in sluznicah, ki je lahko življenjsko nevarna)  
Toksična epidermalna nekroliza (vrsta hude reakcije na koži, ki je lahko življenjsko nevarna)  
Avtoimunska bolezen, ki povzroča kožne izpuščaje in mehurje na nogah, rokah in trebuhu  
Vnetje kože, za katero je značilna prisotnost mehurjev, napolnjenih s tekočino  
Krhkost kože, mehurji in erozije ter brazgotinjenje kože  
Pordelost, bolečina in otekanje, predvsem na spodnjih okončinah  
Vnetje kože in podkožne maščobe (pseudocelulitis)  
Vnetje kože (dermatitis)  
Koža postane vneta, srbeča, rdeča, razpokana in groba  
Močno srbeča mesta

*Neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti*

Oblika sladkorne bolezni, ki je predvsem posledica patološkega stanja ledvic  
Bolezen ledvic, ki vključuje odmrtnje tubulnih epitelijskih celic, ki tvorijo ledvične tubule

Pojavi se lahko katerikoli od teh simptomov in/ali stanj. Ko se pojavi katerikoli od teh neželenih učinkov, čimprej povejte zdravniku.

Če ste zaradi kateregakoli neželenega učinka (neželenih učinkov) zaskrbljeni, se pogovorite z zdravnikom.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Pemetreksed Hospira**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Raztopina za infundiranje: Kemijsko in fizikalno obstojnost za uporabo raztopine pemetrekseda za infundiranje so pokazali za 24 ur pri 2 do 8 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti nemudoma. Če zdravila, pripravljenega za uporabo, ne uporabimo takoj, je za čase shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik, in naj bi ne presežali 24 ur pri 2 do 8 °C.

Videz parenteralnih zdravil moramo pred dajanjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev ali da nimajo spremenjene barve. Če opazite trdne delce, te vialne ne uporabite.

To zdravilo je namenjeno samo enkratni uporabi, morebitno neporabljeno raztopino je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Pemetreksed Hospira**

Učinkovina je pemetreksed. En ml koncentrata vsebuje dinatrijev pemetreksed v količini, ki ustreza 25 mg pemetrekseda. Pred dajanjem mora zdravstveni delavec raztopino še dodatno razredčiti.

Ena viala s 4 ml koncentrata vsebuje dinatrijev pemetreksed v količini, ki ustreza 100 mg pemetrekseda.

Ena viala z 20 ml koncentrata vsebuje dinatrijev pemetreksed v količini, ki ustreza 500 mg pemetrekseda.

Ena viala s 40 ml koncentrata vsebuje dinatrijev pemetreksed v količini, ki ustreza 1.000 mg pemetrekseda.

Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so monotioglicerol, natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) in voda za injekcije. Glejte poglavje 2 “Pemetreksed Hospira vsebuje natrij”.

## **Izgled zdravila Pemetreksed Hospira in vsebina pakiranja**

Pemetreksed Hospira koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat) je bistra, brezbarvna do bledorumena ali zelenorumena raztopina, praktično brez vidnih delcev, v stekleni viali.

Vsako pakiranje vsebuje eno vialo s 100 mg/4 ml, 500 mg/20 ml ali 1.000 mg/40 ml pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetrekseda).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

Hospira UK Limited  
Horizon  
Honey Lane  
Hurley  
Maidenhead  
SL6 6RJ  
Velika Britanija

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

**Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odstranjevanje**

1. Pri redčenju pemetrekseda za intravensko infundiranje uporabljajte aseptično metodo.

2. Izračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila Pemetreksed Hospira. Da omogočimo dajanje označene količine, vsaka viala vsebuje presežek pemetrekseda.
3. Ustrezno prostornino raztopine pemetrekseda moramo nadalje redčiti do 100 ml z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa; damo jo kot intravensko infuzijo, ki teče 10 minut.
4. Raztopine pemetrekseda za infundiranje, pripravljene, kot je navedeno zgoraj, so skladne s seti za dajanje in infuzijskimi vrečkami iz polivinilklorida in prevlečenimi s poliolefinom. Pemetreksed je inkompatibilen z vehikli, ki vsebujejo kalcij, vključno z raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje in Ringerjevo raztopino za injiciranje.
5. Videz parenteralnih zdravil moramo pred dajanjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev ali da nimajo spremenjene barve. Če opazite trdne delce, te viala ne uporabite.
6. Raztopine pemetrekseda so namenjene samo enkratni uporabi. Vse neporabljeno zdravilo ali odpadke je treba zavreči v skladu z lokalnimi zahtevami.

#### ***Previdnostni ukrepi pri pripravi in dajanju***

Kot pri drugih potencialno toksičnih učinkovinah za zdravljenje raka je potrebna previdnost pri ravnanju z raztopinami pemetrekseda za infundiranje ter pripravi teh raztopin. Priporočamo uporabo rokavic. Če pride raztopina pemetrekseda v stik s kožo, kožo nemudoma in temeljito sperite z milom in vodo. Če pride raztopina pemetrekseda v stik s sluznico, temeljito sperite z vodo. Pemetreksed ni mehurjevec. Za ekstravazacijo pemetrekseda ni specifičnega antidota. Poročali so o nekaj primerih ekstravazacije pemetrekseda, ki jih raziskovalec ni ocenil kot resne. Ob ekstravazaciji ukrepajte skladno z lokalno ustaljeno prakso kot pri drugih učinkovinah, ki niso mehurjevci.