**PRILOG I.**

# SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

**1. NAZIV LIJEKA**

Pemetreksed Pfizer 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Pemetreksed Pfizer 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Pemetreksed Pfizer 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Pemetreksed Pfizer 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

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

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži približno 11 mg natrija.

Pemetreksed Pfizer 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

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

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži približno 54 mg natrija.

Pemetreksed Pfizer 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

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

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži približno 108 mg natrija.

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli do svijetložuti ili zeleno-žuti liofilizirani prašak.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1 Terapijske indikacije**

Maligni pleuralni mezoteliom

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

Rak pluća nemalih stanica

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

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

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

* 1. **Doziranje i način primjene**

Doziranje

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

*Pemetreksed Pfizer u kombinaciji s cisplatinom*

Preporučena doza lijeka Pemetreksed Pfizer je 500 mg/m2 tjelesne površine, a primjenjuje se u obliku intravenske infuzije tijekom 10 minuta, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Preporučena doza cisplatina je 75 mg/m2 tjelesne površine, a primjenjuje se infuzijom u trajanju od dva sata, približno30 minuta nakon završetka infuzije pemetrekseda, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Prije i/ilinakon primjene cisplatina bolesnici moraju primiti odgovarajući antiemetik i primjerenu hidrataciju(vidjeti i posebne preporuke za doziranje u sažetku opisa svojstava lijeka za cisplatin).

*Pemetreksed Pfizer u monoterapiji*

U bolesnika koji se liječe zbog raka pluća nemalih stanica nakon prethodne kemoterapije preporučena doza lijeka Pemetreksed Pfizer iznosi 500 mg/m2 tjelesne površine, a primjenjuje se u obliku intravenskeinfuzije tijekom 10 minuta, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa.

*Protokol za premedikaciju*

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

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

*Nadzor*

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

Klirens kreatinina mora biti ≥ 45 ml/min.

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

*Prilagodbe doze*

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

|  |
| --- |
| **Tablica 1. - Tablica za prilagodbu doze lijeka Pemetreksed Pfizer (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - hematološka toksičnost**  |
| Najniži ABN < 500/mm3 i najniži broj trombocita ≥ 50 000/mm3 | 75% prethodne doze (i lijeka Pemetreksed Pfizer i cisplatina)  |
| Najniži broj trombocita < 50 000/mm3 bez obzira na najniži ABN | 75% prethodne doze (i lijeka Pemetreksed Pfizer i cisplatina)  |
| Najniži broj trombocita< 50 000/mm3 uz krvarenjea, bez obzira na najniži ABN | 50% prethodne doze (i lijeka Pemetreksed Pfizer i cisplatina)  |
| a Ovi kriteriji odgovaraju definiciji krvarenja stupnja ≥ 2 prema Zajedničkim kriterijima toksičnostiNacionalnog instituta za rak (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*, CTC v2.0;NCI 1998).  |

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

|  |
| --- |
| **Tablica 2. - Tablica za prilagodbu doze lijeka Pemetreksed Pfizer (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - nehematološka toksičnost**a, b |
|   | **Doza lijeka Pemetreksed Pfizer (mg/m2)** | **Doza cisplatina (mg/m2)** |
| Bilo koja toksičnost stupnja 3 ili 4 osim mukozitisa | 75% prethodne doze | 75% prethodne doze |
| Svaki proljev koji zahtijeva hospitalizaciju (bez obzira na stupanj) ili proljev stupnja 3 ili 4 | 75% prethodne doze | 75% prethodne doze |
| Mukozitis stupnja 3 ili 4 | 50% prethodne doze | 100% prethodne doze |
| a Zajednički kriteriji toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (CTC v2.0; NCI 1998)b Osim neurotoksičnosti |

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

|  |
| --- |
| **Tablica 3. - Tablica za prilagodbu doze lijeka Pemetreksed Pfizer (u monoterapiji ili u****kombinaciji) i cisplatina – neurotoksičnost**  |
| **CTC** a **stupanj** | **Doza lijeka Pemetreksed Pfizer (mg/m2)** | **Doza cisplatina (mg/m2)** |
| 0‑1  | 100% prethodne doze | 100% prethodne doze |
| 2  | 100% prethodne doze | 50% prethodne doze |
| a Zajednički kriteriji toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (CTC v2.0; NCI 1998) |

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

*Posebne populacije*

*Starije osobe*

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

*Pedijatrijska populacija*

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

*Bolesnici s oštećenjem bubrega (serumski klirens izračunat standardnom Cockcroftovom i Gaultovom*

*formulom ili metodom mjerenja stope glomerularne filtracije Tc99m-DPTA)*

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

*Bolesnici s oštećenjem jetre*

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

Način primjene

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

Za mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka Pemetreksed Pfizer i upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

**4.3 Kontraindikacije**

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

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

Istodobno cijepljenje cjepivom protiv žute groznice (vidjeti dio 4.5).

**4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Žene generativne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja pemetreksedom i šest mjeseci po završetku liječenja (vidjeti dio 4.6).

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

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

Pomoćne tvari

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

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

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

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

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

Ovaj lijek sadrži 108 mg natrija po bočici, što odgovara 5,4% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

**4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Pemetreksed se uglavnom eliminira u nepromijenjenu obliku putem bubrega, tubularnom sekrecijom i u manjoj mjeri glomerularnom filtracijom. Istodobna primjena s nefrotoksičnim lijekovima (npr. aminoglikozidom, diureticima Henleove petlje, spojevima platine, ciklosporinom) može rezultirati odgođenim klirensom pemetrekseda. Kod primjene ove kombinacije potreban je oprez. Ako je potrebno, treba pažljivo nadzirati klirens kreatinina.

Istodobna primjena pemetrekseda s inhibitorima OAT3 (prijenosnik organskih aniona 3) (npr. probenecid, penicilin, inhibitori protonske pumpe (IPP)) rezultira odgođenim klirensom pemetrekseda. Potreban je oprez kada se ti lijekovi kombiniraju s pemetreksedom.

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

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

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

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

Interakcije koje su zajedničke svim citotoksičnim lijekovima

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

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

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

**4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Pemetreksed može izazvati oštećenja gena. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja pemetreksedom i šest mjeseci po završetku liječenja.

Spolno zrelim muškarcima preporučuje se da koriste učinkovitu metodu kontracepcije i ne začinju dijete tijekom liječenja i do tri mjeseca po njegovu završetku.

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

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

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

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

* 1. **Nuspojave**

Sažetak sigurnosnog profila

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

Tablični prikaz nuspojava

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

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

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

| **Organski sustav** | **Vrlo često** | **Često** | **Manje često** | **Rijetko** | **Vrlo rijetko** | **Nepoznato** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infekcije i infestacije | Infekcijaafaringitis | Sepsab |  |  | Dermo-hipodermitis |  |
| Poremećajikrvi i limfnog sustava | NeutropenijaLeukopenijaSniženje hemoglobina | Febrilna neutropenijaSnižen broj trombocita | Pancitopenija | Autoimuna hemolitička anemija |  |  |
| Poremećaji imunološkog sustava |  | Preosjetljivost |  | Anafilaktički šok |  |  |
| Poremećaji metabolizma i prehrane |  | Dehidracija |  |  |  |  |
| Poremećaji živčanog sustava |  | Poremećaj osjeta okusaPeriferna motorička neuropatijaPeriferna senzorna neuropatijaOmaglica | Cerebrovaskularni događajIshemijski moždani udarIntrakranijalnokrvarenje  |  |  |  |
| Poremećaji oka |  | KonjuktivitisSuho okoPovećana lakrimacija Keratokonjuktivitis siccaEdem očnog kapkaBolest površine oka |  |  |  |  |
| Srčani poremećaji |  | Srčano zatajenjeAritmija | AnginaInfarkt miokardaBolest koronarnih arterija Supraventrikularna aritmija  |  |  |  |
| Krvožilni poremećaji |  |  | Periferna ishemijac |  |  |  |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja |  |  | Plućni embolizam Intersticijski pneumonitisb,d |  |  |  |
| Poremećaji probavnog sustava | StomatitisAnoreksijaPovraćanjeDijarejaMučnina | DispepsijaKonstipacijaBol u abdomenu | Krvarenje iz rektuma Gastrointestinalno krvarenjeIntestinalna perforacijaEzofagitisKolitise |  |  |  |
| Poremećaji jetre i žuči |   | Povišena alanin aminotransferazaPovišenaaspartat aminotransferaza |  | Hepatitis |  |  |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | OsipLjuštenje kože  | HiperpigmentacijaPruritusEritem multiformeAlopecijaUrtikarija |  | Eritem | Stevens-Johnsonov sindrombToksična epidermalna nekrolizabPemfigoidBulozni dermatitis Stečena bulozna epidermolizaEritematozni edemf PseudocelulitisDermatitisEkcemPrurigo |  |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | Sniženje klirensa kreatinina Povišene razine kreatinina u krvie | Zatajenje bubrega Snižena stopa glomerularne filtracije  |  |  |  | Nefrogeni dijabetes insipidusBubrežna tubularna nekroza  |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Umor | PireksijaBolEdemBol u prsimaUpala sluznice  |  |  |  |  |
| Pretrage |  | Povišena gama-glutamiltransferaza |  |  |  |  |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije |  |  | Radijacijski ezofagitisRadijacijski pneumonitis | Odzivna radijacijska upalna reakcija (engl. *radiation recall*) |  |  |

a sa i bez neutropenije

b u nekim slučajevima može biti po život opasno stanje

c ponekad dovodi do nekroze ekstremiteta

d sa respiratornom insuficijencijom

e primijećeno samu u kombiniranoj terapiji s cisplatinom
f uglavnom donjih udova

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Predoziranje**

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

**5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

**5.1 Farmakodinamička svojstva**

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

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

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

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

Klinička djelotvornost

*Mezoteliom*

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

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Randomizirani i liječeni bolesnici** | **Bolesnici s potpunim nadomjeskom** |
| **Parametar djelotvornosti** | **pemetreksed/ cisplatin****(N = 226)** | **cisplatin****(N = 222)** | **pemetreksed/ cisplatin****(N = 168)** | **cisplatin****(N = 163)** |
| Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci)  | 12,1  | 9,3  | 13,3  | 10,0  |
| (95% CI)  | (10,0‑14,4)  | (7,8‑10,7)  | (11,4‑14,9)  | (8,4‑11,9)  |
| Log-rang p-vrijednosta\*  | 0,020 | 0,051 |
| Medijan vremena do progresije tumora (mjeseci)  | 5,7  | 3,9  | 6,1  | 3,9  |
| (95% CI)  | (4,9‑6,5)  | (2,8‑4,4)  | (5,3‑7,0)  | (2,8‑4,5)  |
| Log-rang p-vrijednosta\*  | 0,001 | 0,008 |
| Vrijeme do prestanka odgovora na liječenje (mjeseci) | 4,5  | 2,7  | 4,7  | 2,7  |
| (95% CI)  | (3,9‑4,9)  | (2,1‑2,9)  | (4,3‑5,6)  | (2,2‑3,1)  |
| Log-rang p-vrijednosta\*  | 0,001 | 0,001 |
| Stopa ukupnog odgovorab\*\*  | 41,3%  | 16,7%  | 45,5%  | 19,6%  |
| (95% CI)  | (34,8‑48,1)  | (12,0‑22,2)  | (37,8‑53,4)  | (13,8‑26,6)  |
| Fisherova egzaktna p-vrijednosta\*  | < 0,001 | < 0,001 |
| Kratice: CI = interval pouzdanosti.a\*p-vrijednost se odnosi na usporedbu između dviju skupina bolesnikab\*\* Skupina liječena kombinacijom pemetreksed/cisplatin, randomizirani i liječeni bolesnici (N = 225) i bolesnici s potpunim nadomjeskom (N = 167). |

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

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

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

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

Ograničeni klinički podaci iz zasebnog randomiziranog kontroliranog ispitivanja faze III ukazuju na to

da su podaci o djelotvornosti (ukupno preživljenje, preživljenje bez progresije bolesti) za pemetreksed

podjednaki u bolesnika prethodno liječenih docetakselom (N = 41) i bolesnika koji prethodno nisu primali docetaksel (N = 540).

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

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

*Rak pluća nemalih stanica, prva linija liječenja*

Multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III pemetrekseda i cisplatina u odnosu na gemcitabin i cisplatin u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim (stadij IIIB ili IV) rakom pluća nemalih stanica (NSCLC) koji prethodno nisu primali kemoterapiju pokazalo je da su pemetreksed i cisplatin (ITT populacija, N = 862) ostvarili primarni ishod ispitivanja i pokazali sličnu kliničku djelotvornost kao gemcitabin i cisplatin (ITT N = 863) s obzirom na ukupno preživljenje (prilagođeni omjer hazarda 0,94; 95% CI = 0,84-1,05). Svi bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanju imali su ECOG izvedbeni status 0 ili1.

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

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

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ITT populacija****i histološke****podskupine** | **Medijan ukupnog preživljenja u mjesecima** **(95% CI)** | **Prilagođeni****omjer hazarda (HR)****(95% CI)** | **p-vrijednosti za** **superiornost** |
| **pemetreksed + cisplatin** | **gemcitabin + cisplatin** |
| ITT populacija (N = 1725)  | 10,3 (9,8 – 11,2)  | N = 862  | 10,3 (9,6 – 10,9)  | N = 863  | 0,94a (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  |
| Karcinomvelikih stanica (N = 153)  | 10,4 (8,6 – 14,1)  | N = 76  | 6,7 (5,5 – 9,0)  | N = 77  | 0,67 (0,48–0,96)  | 0,027  |
| Drugi oblici (N = 252)  | 8,6 (6,8 – 10,2)  | N = 106  | 9,2 (8,1 – 10,6)  | N = 146  | 1,08 (0,81–1,45)  | 0,586  |
| Karcinomskvamoznihstanica (N = 473)  | 9,4 (8,4 – 10,2)  | N = 244  | 10,8 (9,5 – 12,1)  | N = 229  | 1,23 (1,00–1,51)  | 0,050  |
| Kratice: CI = interval pouzdanosti; ITT = populacija svih uključenih bolesnika; N = ukupan brojbolesnika.  |
| a Statistički značajan za neinferiornost, a cijeli interval pouzdanosti za HR nalazi se znatno ispod granice neinferiornosti od 1,17645 (p < 0,001). |

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

**PC**

**GC**

**PC**

**GC**

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

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

*Rak pluća nemalih stanica, terapija održavanja*

*JMEN*

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

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

Kao i u drugim ispitivanjima pemetrekseda, u ispitivanju JMEN opažena je razlika u djelotvornosti s obzirom na histološki tip NSCLC-a. U bolesnika s NSCLC-om kod kojeghistološki ne prevladavaju skvamozne stanice (N=430, neovisno procijenjena populacija), medijan PFS-a bio je 4,4 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed te 1,8 mjeseci u skupini koja je primala placebo, omjer hazarda = 0,47 (95% CI = 0,37-0,60, p = 0,00001). Medijan ukupnog preživljenja u bolesnika s NSCLC-om kod kojeghistološki ne prevladavaju skvamozne stanice (N = 481) bio je 15,5 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed i 10,3 mjeseca u skupini koja je primala placebo, omjer hazarda = 0,70 (95% CI = 0,56-0,88, p = 0,002). Uključujući fazu uvodnog liječenja, medijan ukupnog preživljenja u bolesnika s NSCLC-om kod kojeghistološki ne prevladavaju skvamozne stanice bio je 18,6 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed te 13,6 mjeseci u skupini koja je primala placebo, omjer hazarda = 0,71 (95% CI = 0,56-0,88, p = 0,002).

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

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

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

Preživljenje bez progresije bolesti Ukupno preživljenje

*PARAMOUNT*

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

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

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

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

Preživljenje bez progresije bolesti Ukupno preživljenje

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

**5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetička svojstva pemetrekseda nakon primjene u monoterapiji ispitana su u 426 onkoloških bolesnika s različitim solidnim tumorima, pri dozama od 0,2 do 838 mg/m2 primijenjenima u infuziji tijekom 10 minuta. Volumen distribucije pemetrekseda u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 91/m2. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da se oko 81% pemetrekseda veže za proteine u plazmi. Različiti stupnjevi poremećaja bubrežne funkcije nisu znatnije utjecali na vezivanje lijeka. Pemetreksed podliježe ograničenom metabolizmu u jetri. Lijek se prvenstveno eliminira mokraćom, pri čemu se 70% do 90% primijenjene doze nađe u mokraći u nepromijenjenu obliku tijekom prva 24 sata nakon primjene. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da se pemetreksed aktivno izlučuje putem OAT3 (organskog anionskog transportera).

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

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

**5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

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

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

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

Nisu provedena ispitivanja kancerogenog potencijala pemetrekseda.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Popis pomoćnih tvari**

manitol (E421)

kloridna kiselina (za podešavanje pH)

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

**6.2 Inkompatibilnosti**

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

ne smije miješati s drugim lijekovima.

**6.3 Rok valjanosti**

Neotvorena bočica

3 godine.

Rekonstituirana otopina i otopina za infuziju

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

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

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

**6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Pemetreksed Pfizer 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

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

Pakiranje od 1 bočice.

Pemetreksed Pfizer 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

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

Pakiranje od 1 bočice.

Pemetreksed Pfizer 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Staklena bočica tipa I s gumenim čepom sadrži 1000 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrija hemipentahidrata).

Pakiranje od 1 bočice.

**6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

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

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

3. Bočice od 100 mg rekonstituirajte s 4,2 ml otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bez konzervansa. Bočice od 500 mg rekonstituirajte s 20 ml otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bez konzervansa. Bočice od 1000 mg rekonstituirajte s 40 ml otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bez konzervansa. Dobiva se otopina koja sadrži 25 mg/ml pemetrekseda.

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

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

5. Otopina pemetrekseda za infuziju pripremljena na opisani način kompatibilna je s infuzijskim priborom i infuzijskim vrećicama od polivinilklorida i poliolefina.

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

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

Mjere opreza pri pripremanju i primjeni

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

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

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgija

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

EU/1/15/1057/001

EU/1/15/1057/002

EU/1/15/1057/003

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

Datum prvog odobrenja: 20. studenog 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10. kolovoza 2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

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

1. **NAZIV LIJEKA**

Pemetreksed Pfizer 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

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

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

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

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

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

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

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1 Terapijske indikacije**

Maligni pleuralni mezoteliom

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

Rak pluća nemalih stanica

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

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

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

**4.2 Doziranje i način primjene**

Doziranje

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

*Pemetreksed Pfizer u kombinaciji s cisplatinom*

Preporučena doza lijeka Pemetreksed Pfizer je 500 mg/m2 tjelesne površine, a primjenjuje se u obliku intravenske infuzije tijekom 10 minuta, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Preporučena doza cisplatina je 75 mg/m2 tjelesne površine, a primjenjuje se infuzijom u trajanju od dva sata, približno30 minuta nakon završetka infuzije pemetrekseda, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Prije i/ilinakon primjene cisplatina bolesnici moraju primiti odgovarajući antiemetik i primjerenu hidrataciju(vidjeti i posebne preporuke za doziranje u sažetku opisa svojstava lijeka za cisplatin).

*Pemetreksed Pfizer u monoterapiji*

U bolesnika koji se liječe zbog raka pluća nemalih stanica nakon prethodne kemoterapije preporučena doza lijeka Pemetreksed Pfizer iznosi 500 mg/m2 tjelesne površine, a primjenjuje se u obliku intravenskeinfuzije tijekom 10 minuta, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa.

*Protokol za premedikaciju*

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

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

*Nadzor*

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

Klirens kreatinina mora biti ≥ 45 ml/min.

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

*Prilagodbe doze*

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

|  |
| --- |
| **Tablica 1. - Tablica za prilagodbu doze lijeka Pemetreksed Pfizer (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - hematološka toksičnost**  |
| Najniži ABN < 500/mm3 i najniži broj trombocita ≥ 50 000/mm3 | 75% prethodne doze (i lijeka Pemetreksed Pfizer i cisplatina)  |
| Najniži broj trombocita < 50 000/mm3 bez obzira na najniži ABN | 75% prethodne doze (i lijeka Pemetreksed Pfizer i cisplatina)  |
| Najniži broj trombocita< 50 000/mm3 uz krvarenjea, bez obzira na najniži ABN | 50% prethodne doze (i lijeka Pemetreksed Pfizer i cisplatina)  |
| a Ovi kriteriji odgovaraju definiciji krvarenja stupnja ≥ 2 prema Zajedničkim kriterijima toksičnostiNacionalnog instituta za rak (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*, CTC v2.0;NCI 1998).  |

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

|  |
| --- |
| **Tablica 2. - Tablica za prilagodbu doze lijeka Pemetreksed Pfizer (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - nehematološka toksičnost**a, b |
|   | **Doza lijeka Pemetreksed Pfizer (mg/m2)** | **Doza cisplatina (mg/m2)** |
| Bilo koja toksičnost stupnja 3 ili 4 osim mukozitisa | 75% prethodne doze | 75% prethodne doze |
| Svaki proljev koji zahtijeva hospitalizaciju (bez obzira na stupanj) ili proljev stupnja 3 ili 4 | 75% prethodne doze | 75% prethodne doze |
| Mukozitis stupnja 3 ili 4 | 50% prethodne doze | 100% prethodne doze |
| a Zajednički kriteriji toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (CTC v2.0; NCI 1998)b Osim neurotoksičnosti |

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

|  |
| --- |
| **Tablica 3. - Tablica za prilagodbu doze lijeka Pemetreksed Pfizer (u monoterapiji ili u****kombinaciji) i cisplatina – neurotoksičnost**  |
| **CTC** a **stupanj** | **Doza lijeka Pemetreksed Pfizer (mg/m2)** | **Doza cisplatina (mg/m2)** |
| 0‑1  | 100% prethodne doze | 100% prethodne doze |
| 2  | 100% prethodne doze | 50% prethodne doze |
| a Zajednički kriteriji toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (CTC v2.0; NCI 1998) |

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

*Posebne populacije*

*Starije osobe*

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

*Pedijatrijska populacija*

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

*Bolesnici s oštećenjem bubrega (serumski klirens izračunat standardnom Cockcroftovom i Gaultovom*

*formulom ili metodom mjerenja stope glomerularne filtracije Tc99m‑DPTA)*

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

*Bolesnici s oštećenjem jetre*

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

Način primjene

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

Za mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka Pemetreksed Pfizer i upute o razrjeđivanju lijeka Pemetreksed Pfizer prije primjene, vidjeti dio 6.6.

**4.3 Kontraindikacije**

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

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

Istodobno cijepljenje cjepivom protiv žute groznice (vidjeti dio 4.5).

**4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Žene generativne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja pemetreksedom i šest mjeseci po završetku liječenja (vidjeti dio 4.6).

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

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

Pomoćne tvari

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

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

Jedna bočica od 40 ml koncentrata sadrži približno 108 mg natrija što odgovara 5,4% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

**4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Pemetreksed se uglavnom eliminira u nepromijenjenu obliku putem bubrega, tubularnom sekrecijom i u manjoj mjeri glomerularnom filtracijom. Istodobna primjena s nefrotoksičnim lijekovima (npr. aminoglikozidom, diureticima Henleove petlje, spojevima platine, ciklosporinom) može rezultirati odgođenim klirensom pemetrekseda. Kod primjene ove kombinacije potreban je oprez. Ako je potrebno, treba pažljivo nadzirati klirens kreatinina.

Istodobna primjena pemetrekseda s inhibitorima OAT3 (prijenosnik organskih aniona 3 (npr. probenecid, penicilin, inhibitori protonske pumpe (IPP)) rezultira odgođenim klirensom pemetrekseda. Potreban je oprez kada se ti lijekovi kombiniraju s pemetreksedom.

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

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

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

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

Interakcije koje su zajedničke svim citotoksičnim lijekovima

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

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

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

**4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Pemetreksed može izazvati oštećenja gena. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja pemetreksedom i šest mjeseci po završetku liječenja.

Spolno zrelim muškarcima preporučuje se da koriste učinkovitu metodu kontracepcije i ne začinju dijete tijekom liječenja i do tri mjeseca po njegovu završetku.

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

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

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

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

**4.8 Nuspojave**

Sažetak sigurnosnog profila

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

Tablični prikaz nuspojava

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

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

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

| **Organski sustav** | **Vrlo često** | **Često** | **Manje često** | **Rijetko** | **Vrlo rijetko** | **Nepoznato** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infekcije i infestacije | Infekcijaafaringitis | Sepsab |  |  | Dermo-hipodermitis |  |
| Poremećajikrvi i limfnog sustava | NeutropenijaLeukopenijaSniženje hemoglobina | Febrilna neutropenijaSnižen broj trombocita | Pancitopenija | Autoimuna hemolitička anemija |  |  |
| Poremećaji imunološkog sustava |  | Preosjetljivost |  | Anafilaktički šok |  |  |
| Poremećaji metabolizma i prehrane |  | Dehidracija |  |  |  |  |
| Poremećaji živčanog sustava |  | Poremećaj osjeta okusaPeriferna motorička neuropatijaPeriferna senzorna neuropatijaOmaglica | Cerebrovaskularni događajIshemijski moždani udarIntrakranijalnokrvarenje  |  |  |  |
| Poremećaji oka |  | KonjuktivitisSuho okoPovećana lakrimacija Keratokonjuktivitis siccaEdem očnog kapkaBolest površine oka |  |  |  |  |
| Srčani poremećaji |  | Srčano zatajenjeAritmija | AnginaInfarkt miokardaBolest koronarnih arterija Supraventrikularna aritmija  |  |  |  |
| Krvožilni poremećaji |  |  | Periferna ishemijac |  |  |  |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja |  |  | Plućni embolizam Intersticijski pneumonitisb,d |  |  |  |
| Poremećaji probavnog sustava | StomatitisAnoreksijaPovraćanjeDijarejaMučnina | DispepsijaKonstipacijaBol u abdomenu | Krvarenje iz rektuma Gastrointestinalno krvarenjeIntestinalna perforacijaEzofagitisKolitise |  |  |  |
| Poremećaji jetre i žuči |   | Povišena alanin aminotransferazaPovišenaaspartat aminotransferaza |  | Hepatitis |  |  |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | OsipLjuštenje kože  | HiperpigmentacijaPruritusEritem multiformeAlopecijaUrtikarija |  | Eritem | Stevens-Johnsonov sindrombToksična epidermalna nekrolizabPemfigoidBulozni dermatitis Stečena bulozna epidermolizaEritematozni edemf PseudocelulitisDermatitisEkcemPrurigo |  |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | Sniženje klirensa kreatinina Povišene razine kreatinina u krvie | Zatajenje bubrega Snižena stopa glomerularne filtracije  |  |  |  | Nefrogeni dijabetes insipidusBubrežna tubularna nekroza  |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Umor | PireksijaBolEdemBol u prsimaUpala sluznice  |  |  |  |  |
| Pretrage |  | Povišena gama-glutamiltransferaza |  |  |  |  |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije |  |  | Radijacijski ezofagitisRadijacijski pneumonitis | Odzivna radijacijska upalna reakcija (engl. *radiation recall*) |  |  |

a sa i bez neutropenije

b u nekim slučajevima može biti po život opasno stanje

c ponekad dovodi do nekroze ekstremiteta

d sa respiratornom insuficijencijom

e primijećeno samu u kombiniranoj terapiji s cisplatinom
f uglavnom donjih udova

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Predoziranje**

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

**5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

**5.1 Farmakodinamička svojstva**

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

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

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

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

Klinička djelotvornost

*Mezoteliom*

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

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Randomizirani i liječeni bolesnici** | **Bolesnici s potpunim nadomjeskom** |
| **Parametar djelotvornosti** | **pemetreksed/ cisplatin****(N = 226)** | **cisplatin****(N = 222)** | **pemetreksed/ cisplatin****(N = 168)** | **cisplatin****(N = 163)** |
| Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci)  | 12,1  | 9,3  | 13,3  | 10,0  |
| (95% CI)  | (10,0‑14,4)  | (7,8‑10,7)  | (11,4‑14,9)  | (8,4‑11,9)  |
| Log-rang p-vrijednosta\*  | 0,020 | 0,051 |
| Medijan vremena do progresije tumora (mjeseci)  | 5,7  | 3,9  | 6,1  | 3,9  |
| (95% CI)  | (4,9‑6,5)  | (2,8‑4,4)  | (5,3‑7,0)  | (2,8‑4,5)  |
| Log-rang p-vrijednosta\*  | 0,001 | 0,008 |
| Vrijeme do prestanka odgovora na liječenje (mjeseci) | 4,5  | 2,7  | 4,7  | 2,7  |
| (95% CI)  | (3,9‑4,9)  | (2,1‑2,9)  | (4,3‑5,6)  | (2,2‑3,1)  |
| Log-rang p-vrijednosta\*  | 0,001 | 0,001 |
| Stopa ukupnog odgovorab\*\*  | 41,3%  | 16,7%  | 45,5%  | 19,6%  |
| (95% CI)  | (34,8‑48,1)  | (12,0‑22,2)  | (37,8‑53,4)  | (13,8‑26,6)  |
| Fisherova egzaktna p-vrijednosta\*  | < 0,001 | < 0,001 |
| Kratice: CI = interval pouzdanosti.a\*p-vrijednost se odnosi na usporedbu između dviju skupina bolesnikab\*\* Skupina liječena kombinacijom pemetreksed/cisplatin, randomizirani i liječeni bolesnici (N = 225) i bolesnici s potpunim nadomjeskom (N = 167). |

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

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

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

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

Ograničeni klinički podaci iz zasebnog randomiziranog kontroliranog ispitivanja faze III ukazuju na to

da su podaci o djelotvornosti (ukupno preživljenje, preživljenje bez progresije bolesti) za pemetreksed

podjednaki u bolesnika prethodno liječenih docetakselom (N = 41) i bolesnika koji prethodno nisu primali docetaksel (N = 540).

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

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

*Rak pluća nemalih stanica, prva linija liječenja*

Multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III pemetrekseda i cisplatina u odnosu na gemcitabin i cisplatin u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim (stadij IIIB ili IV) rakom pluća nemalih stanica (NSCLC) koji prethodno nisu primali kemoterapiju pokazalo je da su pemetreksed i cisplatin (ITT populacija, N = 862) ostvarili primarni ishod ispitivanja i pokazali sličnu kliničku djelotvornost kao gemcitabin i cisplatin (ITT N = 863) s obzirom na ukupno preživljenje (prilagođeni omjer hazarda 0,94; 95% CI = 0,84-1,05). Svi bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanju imali su ECOG izvedbeni status 0 ili1.

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

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

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ITT populacija****i histološke****podskupine** | **Medijan ukupnog preživljenja u mjesecima** **(95% CI)** | **Prilagođeni****omjer hazarda (HR)****(95% CI)** | **p-vrijednosti za** **superiornost** |
| **pemetreksed + cisplatin** | **gemcitabin + cisplatin** |
| ITT populacija (N = 1725)  | 10,3 (9,8 – 11,2)  | N = 862  | 10,3 (9,6 – 10,9)  | N = 863  | 0,94a (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  |
| Karcinomvelikih stanica (N = 153)  | 10,4 (8,6 – 14,1)  | N = 76  | 6,7 (5,5 – 9,0)  | N = 77  | 0,67 (0,48–0,96)  | 0,027  |
| Drugi oblici (N = 252)  | 8,6 (6,8 – 10,2)  | N = 106  | 9,2 (8,1 – 10,6)  | N = 146  | 1,08 (0,81–1,45)  | 0,586  |
| Karcinomskvamoznihstanica (N = 473)  | 9,4 (8,4 – 10,2)  | N = 244  | 10,8 (9,5 – 12,1)  | N = 229  | 1,23 (1,00–1,51)  | 0,050  |
| Kratice: CI = interval pouzdanosti; ITT = populacija svih uključenih bolesnika; N = ukupan brojbolesnika.  |
| a Statistički značajan za neinferiornost, a cijeli interval pouzdanosti za HR nalazi se znatno ispod granice neinferiornosti od 1,17645 (p < 0,001). |

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

**PC**

**GC**

**PC**

**GC**

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

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

*Rak pluća nemalih stanica, terapija održavanja*

*JMEN*

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

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

Kao i u drugim ispitivanjima pemetrekseda, u ispitivanju JMEN opažena je razlika u djelotvornosti s obzirom na histološki tip NSCLC-a. U bolesnika s NSCLC-om kod kojeghistološki ne prevladavaju skvamozne stanice (N=430, neovisno procijenjena populacija), medijan PFS-a bio je 4,4 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed te 1,8 mjeseci u skupini koja je primala placebo, omjer hazarda = 0,47 (95% CI = 0,37-0,60, p = 0,00001). Medijan ukupnog preživljenja u bolesnika s NSCLC-om kod kojeghistološki ne prevladavaju skvamozne stanice (N = 481) bio je 15,5 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed i 10,3 mjeseca u skupini koja je primala placebo, omjer hazarda = 0,70 (95% CI = 0,56-0,88, p = 0,002). Uključujući fazu uvodnog liječenja, medijan ukupnog preživljenja u bolesnika s NSCLC-om kod kojeghistološki ne prevladavaju skvamozne stanice bio je 18,6 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed te 13,6 mjeseci u skupini koja je primala placebo, omjer hazarda = 0,71 (95% CI = 0,56-0,88, p = 0,002).

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

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

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

Preživljenje bez progresije bolesti Ukupno preživljenje

*PARAMOUNT*

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

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

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

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

Preživljenje bez progresije bolesti Ukupno preživljenje

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

**5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetička svojstva pemetrekseda nakon primjene u monoterapiji ispitana su u 426 onkoloških bolesnika s različitim solidnim tumorima, pri dozama od 0,2 do 838 mg/m2 primijenjenima u infuziji tijekom 10 minuta. Volumen distribucije pemetrekseda u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 91/m2. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da se oko 81% pemetrekseda veže za proteine u plazmi. Različiti stupnjevi poremećaja bubrežne funkcije nisu znatnije utjecali na vezivanje lijeka. Pemetreksed podliježe ograničenom metabolizmu u jetri. Lijek se prvenstveno eliminira mokraćom, pri čemu se 70% do 90% primijenjene doze nađe u mokraći u nepromijenjenu obliku tijekom prva 24 sata nakon primjene. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da se pemetreksed aktivno izlučuje putem OAT3 (organskog anionskog transportera).

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

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

**5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

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

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

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

Nisu provedena ispitivanja kancerogenog potencijala pemetrekseda.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Popis pomoćnih tvari**

monotioglicerol

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

voda za injekcije

**6.2 Inkompatibilnosti**

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

ne smije miješati s drugim lijekovima.

**6.3 Rok valjanosti**

Neotvorena bočica

2 godine

Razrijeđena otopina

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

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

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

**6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

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

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

Veličine pakiranja

1 x 4 ml bočica (100 mg/4 ml)

1 x 20 ml bočica (500 mg/20 ml)

1 x 40 ml bočica (1000 mg/40 ml)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

1. Koristiti aseptičku tehniku kod razrjeđivanja pemetrekseda za primjenu u intravenskoj infuziji.

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

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

4. Otopina pemetrekseda za infuziju pripremljena na opisani način kompatibilna je s infuzijskim priborom i infuzijskim vrećicama od polivinilklorida i poliolefina.

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

6. Otopine pemetrekseda namijenjene su isključivo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili

otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Mjere opreza pri pripremanju i primjeni

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

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

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgija

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

EU/1/15/1057/004

EU/1/15/1057/005

EU/1/15/1057/006

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

Datum prvog odobrenja: 20. studenog 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10. kolovoza 2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

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

**PRILOG II.**

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

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

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

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

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

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

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgija

# B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

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

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

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

* **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

**PRILOG III.**

**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

# A. OZNAČIVANJE

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

**Vanjska kutija za 100 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pemetreksed Pfizer 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

pemetreksed

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

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

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

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

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

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

ONCO-TAIN

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

Za intravensku primjenu nakon pripreme otopine i razrjeđivanja.

Samo za jednokratnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

citotoksičan lijek

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

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

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. posebne mjere za zbrinjavanje neiskorištenog lijeka ili OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD lijeka, AKO je potrebno**

Neiskorišteni lijek je potrebno adekvatno zbrinuti.

**11. NAZIV i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgija

**12. BROJ(EVI) odobrenjA za stavljanje lijeka u promet**

EU/1/15/1057/001

**13. broj serije**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

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

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

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

PC

SN

NN

**PODACI KOJE mora najmanje sadržavati MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Naljepnica bočice za 100 mg**

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

Pemetreksed Pfizer 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

pemetreksed

Za intravensku primjenu.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Rekonstituirati i razrijediti prije primjene.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ po težini, volumenu ili DOZNOJ JEDINICI lijeka**

100 mg

**6. DRUGO**

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

**Vanjska kutija za 500 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pemetreksed Pfizer 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

pemetreksed

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

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

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

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

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

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

ONCO-TAIN

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

Za intravensku primjenu nakon pripreme otopine i razrjeđivanja.

Samo za jednokratnu prmjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

citotoksičan lijek

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

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

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. posebne mjere za zbrinjavanje neiskorištenog lijeka ili OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD lijeka, AKO je potrebno**

Neiskorišteni lijek je potrebno adekvatno zbrinuti.

**11. NAZIV i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgija

**12. BROJ(EVI) odobrenjA za stavljanje lijeka u promet**

EU/1/15/1057/002

**13. broj serije**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

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

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

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

PC

SN

NN

**PODACI KOJE mora najmanje sadržavati MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Naljepnica bočice za 500 mg**

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

Pemetreksed Pfizer 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

pemetreksed

Za intravensku primjenu.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Rekonstituirati i razrijediti prije primjene.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ po težini, volumenu ili DOZNOJ JEDINICI lijeka**

500 mg

**6. DRUGO**

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

**Vanjska kutija za 1000 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pemetreksed Pfizer 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

pemetreksed

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

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

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

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

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

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

ONCO-TAIN

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

Za intravensku primjenu nakon pripreme otopine i razrjeđivanja.

Samo za jednokratnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

citotoksičan lijek

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

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

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. posebne mjere za zbrinjavanje neiskorištenog lijeka ili OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD lijeka, AKO je potrebno**

Neiskorišteni lijek je potrebno adekvatno zbrinuti.

**11. NAZIV i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgija

**12. BROJ(EVI) odobrenjA za stavljanje lijeka u promet**

EU/1/15/1057/003

**13. broj serije**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

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

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

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

PC

SN

NN

**PODACI KOJE mora najmanje sadržavati MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Naljepnica bočice za 1000 mg**

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

Pemetreksed Pfizer 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

pemetreksed

Za intravensku primjenu.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Rekonstituirati i razrijediti prije primjene.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ po težini, volumenu ili DOZNOJ JEDINICI lijeka**

1000 mg

**6. DRUGO**

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

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pemetreksed Pfizer 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

pemetreksed

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

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

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

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

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

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

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

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

1000 mg/40 ml

1 bočica

ONCO-TAIN

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

Za intravensku primjenu. Razrijediti prije primjene.

Samo za jednokratnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

citotoksičan lijek

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. posebne mjere za zbrinjavanje neiskorištenog lijeka ili OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD lijeka, AKO je potrebno**

**11. NAZIV i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgija

**12. BROJ(EVI) odobrenjA za stavljanje lijeka u promet**

EU/1/15/1057/004 100 mg/bočica od 4 ml

EU/1/15/1057/005 500 mg/ bočica od 20 ml

EU/1/15/1057/006 1000 mg/ bočica od 40 ml

**13. broj serije**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

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

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

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

PC

SN

NN

**PODACI KOJE mora najmanje sadržavati MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**NALJEPNICA BOČICE**

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

Pemetreksed Pfizer 25 mg/ml sterilni koncentrat

pemetreksed

Za intravensku primjenu.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Razrijediti prije primjene.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ po težini, volumenu ili DOZNOJ JEDINICI lijeka**

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

1000 mg/40 ml

**6. DRUGO**

# B. UPUTA O LIJEKU

**Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**

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

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

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

pemetreksed

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

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

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

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

Pemetreksed Pfizer je lijek koji se koristi za liječenje raka.

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

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

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

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

**2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati** **Pemetreksed Pfizer**

**Nemojte primjenjivati lijek Pemetreksed Pfizer**

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

**Upozorenja i mjere opreza**

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

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

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

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

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

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

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

**Djeca i adolescenti**

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

**Drugi lijekovi i Pemetreksed Pfizer**

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

Obavijestite svog liječnika ako uzimate lijekove koji se nazivaju inhibitori protonske pumpe (omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol i rabeprazol) koji se koriste za liječenje žgaravice i vraćanja kiseline iz želuca u usta.

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

**Trudnoća**

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku. Primjena pemetrekseda mora seizbjegavati tijekom trudnoće. Liječnik će s Vama razgovarati o mogućem riziku primjene pemetrekseda u trudnoći. Žene moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja pemetreksedom i 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka.

**Dojenje**

Ako dojite, obavijestite o tome svog liječnika.

Tijekom liječenja pemetreksedom dojenje se mora prekinuti.

**Plodnost**

Muškarcima se savjetuje da ne začinju djecu tijekom liječenja i do 3 mjeseca nakon završetka liječenja pemetreksedom. Stoga moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja pemetreksedom i do 3 mjeseca nakon njegova završetka. Ako želite začeti dijete tijekom liječenja ili unutar 3 mjeseca nakon njegova završetka, posavjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom. Pemetrexed Pfizer može utjecati na mogućnost začinjanja djeteta. Pitajte svog liječnika za savjet o pohrani sperme prije početka liječenja.

**Upravljanje vozilima i strojevima**

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

**Pemetreksed Pfizer sadrži natrij**

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

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

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

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

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

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

**3. Kako primjenjivati Pemetreksed Pfizer**

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

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

Kad se Pemetreksed Pfizer primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom:

Liječnik ili bolnički ljekarnik odredit će potrebnu dozu na temelju Vaše visine i težine. Cisplatin se također primjenjuje infuzijom u jednu od vena i daje se približno 30 minuta nakon završetka infuzije lijeka Pemetreksed Pfizer. Infuzija cisplatina traje otprilike 2 sata.

Obično biste infuziju trebali dobivati jednom svaka 3 tjedna.

Dodatni lijekovi:

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

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

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

**4. Moguće nuspojave**

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

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

* vrućicu ili infekciju (često odnosno vrlo često): ako Vam je tjelesna temperatura 38 °C ili viša, ako se znojite ili imate neke druge znakove infekcije (jer broj bijelih krvnih stanica može biti niži od normalnog, što je vrlo česta pojava). Infekcija (sepsa) može biti vrlo teška i potencijalno smrtonosna
* ako počnete osjećati bolove u prsima (često) ili ubrzano kucanje srca (manje često)
* ako imate bolove, crvenilo, oteklinu ili ranice u ustima (vrlo često)
* alergijska reakcija: ako dobijete osip na koži (vrlo često) / osjećaj pečenja ili bockanja (često) ili vrućicu (često). Kožne reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti teške i potencijalno smrtonosne. Obratite se liječniku ako dobijete težak osip, svrbež ili mjehuriće na koži (Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza)
* ako osjetite umor, nesvjesticu, nedostatak zraka ili ste blijedi (jer razina hemoglobina može biti niža od normalne, što je vrlo česta pojava)
* ako imate krvarenje iz desni, nosa ili usta ili bilo kakvo krvarenje koje ne prestaje, crvenkastu ili ružičastu boju mokraće, neočekivane modrice (jer broj krvnih pločica može biti niži od normalnog, što je česta pojava)
* ako iskusite iznenadni nedostatak zraka, osjećate intenzivnu bol u prsima ili iskašljavate krv (manje često) (može ukazivati na krvni ugrušak u krvnim žilama u plućima).

Moguće nuspojave pemetrekseda su:

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

Infekcija

Faringitis (grlobolja)

Nizak broj neutrofila granulocita (vrsta bijelih krvnih stanica)

Nizak broj bijelih krvnih stanica

Niska razina hemoglobina

Bol, crvenilo, oticanje ili bol u ustima

Gubitak teka

Povraćanje

Dijareja

Mučnina
Osip na koži

Ljuštenje kože

Poremećeni rezultati krvnih pretraga koji pokazuju poremećaj rada bubrega
Umor

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

Infekcija krvi

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

Nizak broj krvnih pločica

Alergijska reakcija

Gubitak tjelesnih tekućina

Promjena osjeta okusa

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

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

Omaglica

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

Suho oko

Suzenje očiju

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

Oticanje očnih kapaka

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

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

Nepravilan srčani ritam

Poteškoće s probavom

Konstipacija

Bol u abdomenu

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

Povećana pigmentacija kože

Svrbež kože

Osip na tijelu koji nalikuje koncentričnim kružnicama

Gubitak kose

Koprivnjača

Zatajenje rada bubrega

Smanjena funkcija bubrega

Vrućica

Bol

Povećane količine tekućine u tkivu koje uzrokuju oticanje

Bol u prsima

Upala i ulceracija mukoznih membrana u probavnom traktu

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

Sniženje broja crvenih, bijelih krvnih stanica i krvnih pločica

Moždani udar
Oblik moždanog udara kod kojega je začepljena arterija u mozgu

Krvarenje unutar lubanje

Angina (bol u prsima uzrokovana smanjenim dotokom krvi u srce)

Srčani udar

Suženje ili začepljenje koronarnih arterija
Ubrzani srčani ritam
Nedovoljan dotok krvi u udove

Začepljenje jedne od plućnih arterija u plućima

Upala i stvaranje ožiljaka na mjehurićima u plućima što uzrokuje probleme s disanjem

Isticanje svijetlo crvene krvi iz anusa
Krvarenje iz probavnog sustava
Puknuće crijeva

Upala sluznice jednjaka

Upala sluznice debelog crijeva što može biti popraćeno krvarenjem iz crijeva ili završnog dijela debelog crijeva (primijećeno samo kod kombinirane terapije s cisplatinom)
Upala, edem, eritem i oštećenje površine sluznice jednjaka uzrokovano radijacijskom terapijom
Upala pluća uzrokovana radijacijskom terapijom

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

Propadanje crvenih krvnih stanica

Anafilaktički šok (teška alergijska reakcija)

Upalno stanje jetre

Crvenilo kože

Osip kože koji se razvije na prethodno nadraženom području

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

Infekcije kože i mekog tkiva

Stevens-Johnsonov sindrom (oblik ozbiljne reakcije na koži i sluznicama koja može biti po život opasna)

Toksična epidermalna nekroliza (oblik ozbiljne reakcije na koži koja može biti po život opasna)

Autoimuni poremećaj koji uzrokuje kožni osip i plikove na nogama, rukama i trbuhu

Upala kože karakterizirana prisustvom mjehura ispunjenih tekućinom

Krhkost kože, mjehuri, oštećenja i ožiljci na koži

Crvenilo, bol i oticanje većinom na donjim udovima

Upala kože i masnoća ispod kože (pseudocelulitis)

Upala kože (dermatitis)

Koža koja je upaljena, crvena, ispucala, hrapava i svrbi

Područja koja jako svrbe

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

Oblik dijabetesa primarno uzrokovan bolešću bubrega

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

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5. Kako čuvati Pemetreksed Pfizer**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

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

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

**6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

**Što Pemetreksed Pfizer sadrži**

Djelatna tvar je pemetreksed.

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

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

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

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

Drugi sastojaci su manitol (E421), kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH). Pogledajte dio 2 ,, Pemetreksed Pfizer sadrži natrij''.

**Kako Pemetreksed Pfizer izgleda i sadržaj pakiranja**

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

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

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgija

**Proizvođači**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgija

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

|  |  |
| --- | --- |
| **BE**Pfizer SA/NVTél/Tel: +32 2 554 62 11 | **LT**Pfizer Luxembourg SARL filialas LietuvojeTel. + 370 52 51 4000 |
| **BG**Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон БългарияТел.: +359 2 970 4333 | **LU**Pfizer SA/NVTél/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 ApSTlf.: + 45 44 20 11 00 | **MT**Drugsales Ltd Tel.: + 356 21 419 070/1/2 |
| **DE** PFIZER PHARMA GmbH Tel: + 49 (0)30 550055-51000 | **NL**Pfizer bvTel: +31 (0) 800 63 34 636 |
| **EE**Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaalTel: +372 666 7500 | **NO**Pfizer ASTlf: +47 67 52 61 00 |
| **EL**Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E.Τηλ.: +30 210 6785 800 | **AT**Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **ES**Pfizer, S.L.Tel: +34 91 490 99 00 | **PL**Pfizer Polska Sp. z o.o.Tel: +48 22 335 61 00 |
| **FR**PfizerTél: + 33 (0)1 58 07 34 40 | **PT**Laboratórios Pfizer, Lda.Tel: + 351 21 423 55 00 |
| **HR**Pfizer Croatia d.o.o.Tel: +385 1 3908 777 | **RO**Pfizer România S.R.L.Tel: +40 (0)21 207 28 00 |
| **IE**Pfizer Healthcare Ireland Unlimited CompanyTel: 1800 633 363 (toll free)+44 (0) 1304 616161 | **SI**Pfizer Luxembourg SARLPfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, LjubljanaTel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **IS**Icepharma hf.Sími: +354 540 8000 | **SK**Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložkaTel: +421–2–3355 5500 |
| **IT**Pfizer S.r.l. Tel: +39 06 33 18 21 | **FI**Pfizer OyPuh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **CY** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)Τηλ.: +357 22817690 | **SE**Pfizer ABTel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **LV**Pfizer Luxembourg SARL filiāle LatvijāTel.: + 371 670 35 775 |  |

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

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

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

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

**Upute za uporabu, rukovanje i odlaganje**

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

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

3. Pemetreksed Pfizer 100 mg:

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

Pemetreksed Pfizer 500 mg:

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

Pemetreksed Pfizer 1000 mg:

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

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

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

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

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

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

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

**Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**

**Pemetreksed Pfizer 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju**

pemetreksed

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

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

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

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

Pemetreksed Pfizer je lijek koji se koristi za liječenje raka.

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

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

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

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

**2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati** **Pemetreksed Pfizer**

**Nemojte primjenjivati lijek Pemetreksed Pfizer**

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

**Upozorenja i mjere opreza**

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

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

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

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

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

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

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

**Djeca i adolescenti**

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

**Drugi lijekovi i Pemetreksed Pfizer**

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

Obavijestite svog liječnika ako uzimate lijekove koji se nazivaju inhibitori protonske pumpe (omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol i rabeprazol) koji se koriste za liječenje žgaravice i vraćanja kiseline iz želuca u usta.

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

**Trudnoća**

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku. Primjena pemetrekseda mora seizbjegavati tijekom trudnoće. Liječnik će s Vama razgovarati o mogućem riziku primjene pemetrekseda u trudnoći. Žene moraju primjenjivati učikovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja pemetreksedom i 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka.

**Dojenje**

Ako dojite, obavijestite o tome svog liječnika.

Tijekom liječenja pemetreksedom dojenje se mora prekinuti.

**Plodnost**

Muškarcima se savjetuje da ne začinju djecu tijekom liječenja i do 3 mjeseca nakon završetka liječenja pemetreksedom. Stoga moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja pemetreksedom i do 3 mjeseca nakon njegova završetka. Ako želite začeti dijete tijekom liječenja ili unutar 3 mjeseca nakon njegova završetka, posavjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom. Pemetrexed Pfizer može utjecati na mogućnost začinjanja djeteta. Pitajte svog liječnika za savjet o pohrani sperme prije početka liječenja.

**Upravljanje vozilima i strojevima**

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

**Pemetreksed Pfizer sadrži natrij**

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

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

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

**3. Kako primjenjivati Pemetreksed Pfizer**

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

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

Kad se Pemetreksed Pfizer primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom:

Liječnik ili bolnički ljekarnik odredit će potrebnu dozu na temelju Vaše visine i težine. Cisplatin se također primjenjuje infuzijom u jednu od vena i daje se približno 30 minuta nakon završetka infuzije lijeka Pemetreksed Pfizer. Infuzija cisplatina traje otprilike 2 sata.

Obično biste infuziju trebali dobivati jednom svaka 3 tjedna.

Dodatni lijekovi:

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

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

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

**4. Moguće nuspojave**

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

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

* vrućicu ili infekciju (često odnosno vrlo često): ako Vam je tjelesna temperatura 38 °C ili viša, ako se znojite ili imate neke druge znakove infekcije (jer broj bijelih krvnih stanica može biti niži od normalnog, što je vrlo česta pojava). Infekcija (sepsa) može biti vrlo teška i potencijalno smrtonosna
* ako počnete osjećati bolove u prsima (često) ili ubrzano kucanje srca (manje često)
* ako imate bolove, crvenilo, oteklinu ili ranice u ustima (vrlo često)
* alergijska reakcija: ako dobijete osip na koži (vrlo često) / osjećaj pečenja ili bockanja (često) ili vrućicu (često). Kožne reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti teške i potencijalno smrtonosne. Obratite se liječniku ako dobijete težak osip, svrbež ili mjehuriće na koži (Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza)
* ako osjetite umor, nesvjesticu, nedostatak zraka ili ste blijedi (jer razina hemoglobina može biti niža od normalne, što je vrlo česta pojava)
* ako imate krvarenje iz desni, nosa ili usta ili bilo kakvo krvarenje koje ne prestaje, crvenkastu ili ružičastu boju mokraće, neočekivane modrice (jer broj krvnih pločica može biti niži od normalnog, što je česta pojava)
* ako iskusite iznenadni nedostatak zraka, osjećate intenzivnu bol u prsima ili iskašljavate krv (manje često) (može ukazivati na krvni ugrušak u krvnim žilama u plućima).

Moguće nuspojave pemetrekseda su:

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

Infekcija

Faringitis (grlobolja)

Nizak broj neutrofila granulocita (vrsta bijelih krvnih stanica)

Nizak broj bijelih krvnih stanica

Niska razina hemoglobina

Bol, crvenilo, oticanje ili bol u ustima

Gubitak teka

Povraćanje

Dijareja

Mučnina
Osip na koži

Ljuštenje kože

Poremećeni rezultati krvnih pretraga koji pokazuju poremećaj rada bubrega
Umor

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

Infekcija krvi

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

Nizak broj krvnih pločica

Alergijska reakcija

Gubitak tjelesnih tekućina

Promjena osjeta okusa

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

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

Omaglica

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

Suho oko

Suzenje očiju

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

Oticanje očnih kapaka

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

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

Nepravilan srčani ritam

Poteškoće s probavom

Konstipacija

Bol u abdomenu

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

Povećana pigmentacija kože

Svrbež kože

Osip na tijelu koji nalikuje koncentričnim kružnicama

Gubitak kose

Koprivnjača

Zatajenje rada bubrega

Smanjena funkcija bubrega

Vrućica

Bol

Povećane količine tekućine u tkivu koje uzrokuju oticanje

Bol u prsima

Upala i ulceracija mukoznih membrana u probavnom traktu

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

Sniženje broja crvenih, bijelih krvnih stanica i krvnih pločica

Moždani udar
Oblik moždanog udara kod kojega je začepljena arterija u mozgu

Krvarenje unutar lubanje

Angina (bol u prsima uzrokovana smanjenim dotokom krvi u srce)

Srčani udar

Suženje ili začepljenje koronarnih arterija
Ubrzani srčani ritam
Nedovoljan dotok krvi u udove

Začepljenje jedne od plućnih arterija u plućima

Upala i stvaranje ožiljaka na mjehurićima u plućima što uzrokuje probleme s disanjem

Isticanje svijetlo crvene krvi iz anusa
Krvarenje iz probavnog sustava
Puknuće crijeva

Upala sluznice jednjaka

Upala sluznice debelog crijeva što može biti popraćeno krvarenjem iz crijeva ili završnog dijela debelog crijeva (primijećeno samo kod kombinirane terapije s cisplatinom)
Upala, edem, eritem i oštećenje površine sluznice jednjaka uzrokovano radijacijskom terapijom
Upala pluća uzrokovana radijacijskom terapijom

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

Propadanje crvenih krvnih stanica

Anafilaktički šok (teška alergijska reakcija)

Upalno stanje jetre

Crvenilo kože

Osip kože koji se razvije na prethodno nadraženom području

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

Infekcije kože i mekog tkiva

Stevens-Johnsonov sindrom (oblik ozbiljne reakcije na koži i sluznicama koja može biti po život opasna)

Toksična epidermalna nekroliza (oblik ozbiljne reakcije na koži koja može biti po život opasna)

Autoimuni poremećaj koji uzrokuje kožni osip i plikove na nogama, rukama i trbuhu

Upala kože karakterizirana prisustvom mjehura ispunjenih tekućinom

Krhkost kože, mjehuri, oštećenja i ožiljci na koži

Crvenilo, bol i oticanje većinom na donjim udovima

Upala kože i masnoća ispod kože (pseudocelulitis)

Upala kože (dermatitis)

Koža koja je upaljena, crvena, ispucala, hrapava i svrbi

Područja koja jako svrbe

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

Oblik dijabetesa primarno uzrokovan bolešću bubrega

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

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5. Kako čuvati Pemetreksed Pfizer**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

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

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

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

**6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

**Što Pemetreksed Pfizer sadrži**

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

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

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

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

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

**Kako Pemetreksed Pfizer izgleda i sadržaj pakiranja**

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

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgija

**Proizvođači**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgija

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

|  |  |
| --- | --- |
| **BE**Pfizer SA/NVTél/Tel: +32 2 554 62 11 | **LT**Pfizer Luxembourg SARL filialas LietuvojeTel. + 370 52 51 4000 |
| **BG**Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон БългарияТел.: +359 2 970 4333 | **LU**Pfizer SA/NVTél/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 ApSTlf.: + 45 44 20 11 00 | **MT**Drugsales Ltd Tel.: + 356 21 419 070/1/2 |
| **DE** PFIZER PHARMA GmbH Tel: + 49 (0)30 550055-51000 | **NL**Pfizer bvTel: +31 (0) 800 63 34 636 |
| **EE**Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaalTel: +372 666 7500 | **NO**Pfizer ASTlf: +47 67 52 61 00 |
| **EL**Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E.Τηλ.: +30 210 6785 800 | **AT**Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **ES**Pfizer, S.L.Tel: +34 91 490 99 00 | **PL**Pfizer Polska Sp. z o.o.Tel: +48 22 335 61 00 |
| **FR**PfizerTél: + 33 (0)1 58 07 34 40 | **PT**Laboratórios Pfizer, Lda.Tel: + 351 21 423 55 00 |
| **HR**Pfizer Croatia d.o.o.Tel: +385 1 3908 777 | **RO**Pfizer România S.R.L.Tel: +40 (0)21 207 28 00 |
| **IE**Pfizer Healthcare Ireland Unlimited CompanyTel: 1800 633 363 (toll free)+44 (0) 1304 616161 | **SI**Pfizer Luxembourg SARLPfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, LjubljanaTel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **IS**Icepharma hf.Sími: +354 540 8000 | **SK**Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložkaTel: +421–2–3355 5500 |
| **IT**Pfizer S.r.l. Tel: +39 06 33 18 21 | **FI**Pfizer OyPuh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **CY** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)Τηλ.: +357 22817690 | **SE**Pfizer ABTel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **LV**Pfizer Luxembourg SARL filiāle LatvijāTel.: + 371 670 35 775 |  |

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

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

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

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

**Upute za uporabu, rukovanje i odlaganje**

1. Koristiti aseptičku tehniku kod razrjeđivanja pemetrekseda za primjenu u intravenskoj infuziji.

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

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

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

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

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

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