

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Pemetreksed Baxter 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Pemetreksed Baxter 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Pemetreksed Baxter 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Jedna bočica sadrži 100 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrija).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna bočica sadrži približno 11 mg natrija.

Pemetreksed Baxter 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Jedna bočica sadrži 500 mg pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrija).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna bočica sadrži približno 54 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 (prašak za koncentrat).

Bijeli do svijetložuti ili zeleno-žuti liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Maligni pleuralni mezoteliom

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

Rak pluća nemalih stanica

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

Doziranje

Pemetreksed Baxter u kombinaciji s cisplatinom

Preporučena doza lijeka Pemetreksed Baxter 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, približno 30 minuta nakon završetka infuzije pemetrekseda, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Prije i/ili nakon primjene cisplatina bolesnici moraju primiti odgovarajući antiemetik i primjerenu hidrataciju (vidjeti i posebne preporuke za doziranje u Sažetku opisa svojstava lijeka za cisplatin).

Pemetreksed Baxter u monoterapiji

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

Protokol za premedikaciju

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

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

Nadzor

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

Klirens kreatinina mora biti ≥ 45 ml/min.

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

Prilagodbe doze

Prilagođavanje doze na početku svakog sljedećeg ciklusa mora se temeljiti na najnižem broju krvnih stanica ili najvećoj nehematološkoj toksičnosti u prethodnom ciklusu 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 Baxter u monoterapiji ili u kombinaciji s cisplatinom, prikazanima u Tablicama 1, 2 i 3.

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

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

Razvije li se u bolesnika nehematološka toksičnost stupnja ≥ 3 (osim neurotoksičnosti), primjena lijeka Pemetreksed Baxter 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 Baxter (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - nehematološka toksičnost ^{a, b}		
	Doza lijeka Pemetreksed Baxter (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 Baxter 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 Baxter (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - neurotoksičnost		
CTC ^a stupanj	Doza lijeka Pemetreksed Baxter (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 Baxter se mora obustaviti 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 Baxter 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 brzine glomerularne filtracije Tc99m-DPTA)

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

Bolesnici s oštećenjem jetre

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

Način primjene

Lijek Pemetreksed Baxter namijenjen je za intravensku primjenu. Pemetreksed Baxter 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 Baxter, te za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka Pemetreksed Baxter prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

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

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

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

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

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

Nije sasvim jasno kako na pemetreksed utječu tekućine u transcelularnom prostoru, primjerice pleuralni izljev ili ascites. U ispitivanju pemetrekseda faze II u 31 bolesnika sa solidnim tumorom i stabilnom tekućinom u transcelularnom prostoru nije uočena razlika u koncentracijama pemetrekseda u plazmi normaliziranim za dozu, kao ni u klirensu pemetrekseda, u usporedbi s bolesnicima koji nisu imali nakupljanje tekućine u transcelularnom prostoru. Stoga prije početka liječenja pemetreksedom treba 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 reproduktivne 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. Treba 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 Baxter 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 Baxter 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-a 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 tvarima (npr. aminoglikozidom, diureticima Henleove petlje, spojevima platine, ciklosporinom) može rezultirati odgođenim klirensom pemetrekseda. Kod primjene ove kombinacije potreban je oprez. Ako je potrebno, treba pažljivo nadzirati klirens kreatinina.

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

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 ($\geq 1,3$ g na dan) mogu smanjiti eliminaciju pemetrekseda i, posljedično povećati pojavu nuspojava izazvanih pemetreksedom. Stoga je nužan oprez pri istodobnoj primjeni pemetrekseda i viših doza NSAIL-a ili acetilsalicilatne kiseline u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina ≥ 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 tvari koje 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. Istraživanja 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 mogući 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. Za vrijeme liječenja pemetreksedom dojenje se mora prekinuti (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 o učincima lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, prijavljeno je da pemetreksed može izazvati umor pa 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 ili 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

U Tablici 4 navedeni su štetni događaji povezani s pemetreksedom primijenjenim u monoterapiji ili u kombinaciji s cisplatinom, neovisno o uzročnoj povezanosti, koji su prijavljeni u pivotalnim registracijskim ispitivanjima (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN i PARAMOUNT) i nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Za određivanje učestalosti korištene su sljedeće kategorije: vrlo često: $\geq 1/10$; često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$; manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$; rijetko: $\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$; vrlo rijetko: $< 1/10\,000$; te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake podskupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom smanjujuće ozbiljnosti.

Tablica 4. Učestalosti štetnih događaja svih stupnjeva težine (neovisno o uzročnoj povezanosti) prijavljenih u pivotalnim registracijskim ispitivanjima: JMEI (pemetreksed u odnosu na docetaksel), JMDB (pemetreksed i cisplatin u odnosu na GEMZAR i cisplatin), JMCH (pemetreksed plus cisplatin u odnosu na cisplatin), JMEN i PARAMOUNT (pemetreksed plus najbolja potporna skrb u odnosu na placebo plus najbolju potpornu skrb) i nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija ^a , faringitis	sepsa ^b			upala dermisa i hipodermisa	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija, leukopenija, snižene vrijednosti hemoglobina	febrilna neutropenija, smanjen broj trombocita	pancitopenija	autoimuna hemolitička anemija		
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost		anafilaktički šok		
Poremećaji metabolizma i prehrane		dehidracija				
Poremećaji živčanog sustava		periferna motorička neuropatija, periferna senzorna neuropatija, omaglica, poremećaj osjeta okusa	cerebrovaskularni incident, ishemijski moždani udar, intrakranijalno krvarenje			
Poremećaji oka		konjunktivitis, suho oko, pojačano suženje, suhi keratokonjunktivitis, edem vjeđe, bolest očne površine				
Srčani poremećaji		zatajenje srca, aritmija	infarkt miokarda, bolest koronarnih arterija, angina, supraventrikularna aritmija			
Krvožilni poremećaji			periferna ishemija ^c			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			plućna embolija, intersticijski pneumonitis ^{b,d}			
Poremećaji probavnog sustava	stomatitis, anoreksija, povraćanje, proljev, mučnina	dispepsija, konstipacija, bol u abdomenu	krvarenje u probavnom sustavu, perforacija crijeva, kolitis ^e , krvarenje iz rektuma, ezofagitis			

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznata učestalost
Poremećaji jetre i žuči		povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze		hepatitis		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip, ljuštenje kože	multiformni eritem, urtikarija, hiperpigmentacija, pruritus, alopecija		eritem	toksična epidermalna nekroliza ^b , Stevens-Johnsonov sindrom ^b , pemfigoid, bulozni dermatitis, stečena bulозна epidermoliza, eritematozni edem ^f , pseudocelulitis, dermatitis, ekcem, prurigo	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	smanjen klirens kreatinina, povišene vrijednosti kreatinina u krvi ^e	zatajenje bubrega, smanjena brzina glomerularne filtracije				nefroge ni dijabetes insipidus, renalna tubularna nekroza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	bol u prsnoj koži, vrućica, bol, edem, upala sluznice				
Pretrage		povišene vrijednosti gama- glutamiltransfe raze				
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije			radijacijski pneumonitis, radijacijski ezofagitis	fenomen upalne reakcije na ozračenom mjestu		

^a praćena neutropenijom ili bez nje

^b u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom

^c koja je u nekim slučajevima dovela do nekroze ekstremiteta

^d praćeni respiratornom insuficijencijom

^e opaženo samo kod primjene u kombinaciji s cisplatinom

^f pretežno donjih ekstremiteta

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, analozi 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 izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja pemetrekseda u svim podskupinama pedijatrijske populacije za odobrene indikacije (vidjeti dio 4.2).

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) (95% CI)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
Log-rang p-vrijednost ^a	0,020		0,051	
Medijan vremena do progresije tumora (mjeseci) (95% CI)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
Log-rang p-vrijednost ^a	0,001		0,008	
Vrijeme do prestanka odgovora na liječenje (mjeseci) (95% CI)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Log-rang p-vrijednost ^a	0,001		0,001	
Stopa ukupnog odgovora ^b (95% CI)	41,3% (34,8 - 48,1)	16,7% (12,0 - 22,2)	45,5% (37,8 - 53,4)	19,6% (13,8 - 26,6)
Fisherova egzaktna p-vrijednost ^a	< 0,001		< 0,001	

Kratice: CI = interval pouzdanosti

^a p-vrijednost se odnosi na usporedbu između dviju skupina bolesnika

^b Skupina liječena kombinacijom pemetreksed/cisplatin, randomizirani i liječeni bolesnici (N = 225) i bolesnici s potpunim nadomjeskom (N = 167)

Primjenom ljestvice simptoma raka pluća (engl. *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 pemetreksed je ispitan 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 predviđena za liječenje, 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
Preživljenje (mjeseci)	(N = 283)	(N = 288)
▪ medijan (m)	8,3	7,9
▪ 95% CI za medijan	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
▪ HR	0,99	
▪ 95% CI za HR	(0,82 - 1,20)	
▪ p-vrijednost za neinferiornost (HR)	0,226	
Preživljenje bez progresije bolesti (mjeseci)	(N = 283)	(N = 288)
▪ medijan	2,9	2,9
▪ HR (95% CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Vrijeme do prestanka odgovora na liječenje (mjeseci)	(N = 283)	(N = 288)
▪ medijan	2,3	2,1
▪ HR (95% CI)	0,84 (0,71 - 0,997)	
Odgovor (n: broj bolesnika u kojih se mogao ocijeniti odgovor)	(N = 264)	(N = 274)
▪ stopa odgovora (%) (95% CI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
▪ stabilna bolest (%)	45,8	46,4

Kratice: CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; ITT = populacija predviđena za liječenje; 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) NSCLC-om koji prethodno nisu primali kemoterapiju pokazalo je da su pemetreksed i cisplatin (ITT populacija, N = 862) ostvarili primarni ishod ispitivanja i pokazali sličnu kliničku djelotvornost kao gemcitabin i cisplatin (ITT N = 863) s obzirom na ukupno preživljenje (prilagođeni omjer rizika 0,94; 95% CI = 0,84-1,05). Svi bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanju imali su ECOG izvedbeni status 0 ili 1.

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

Preživljenje bez progresije bolesti (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.

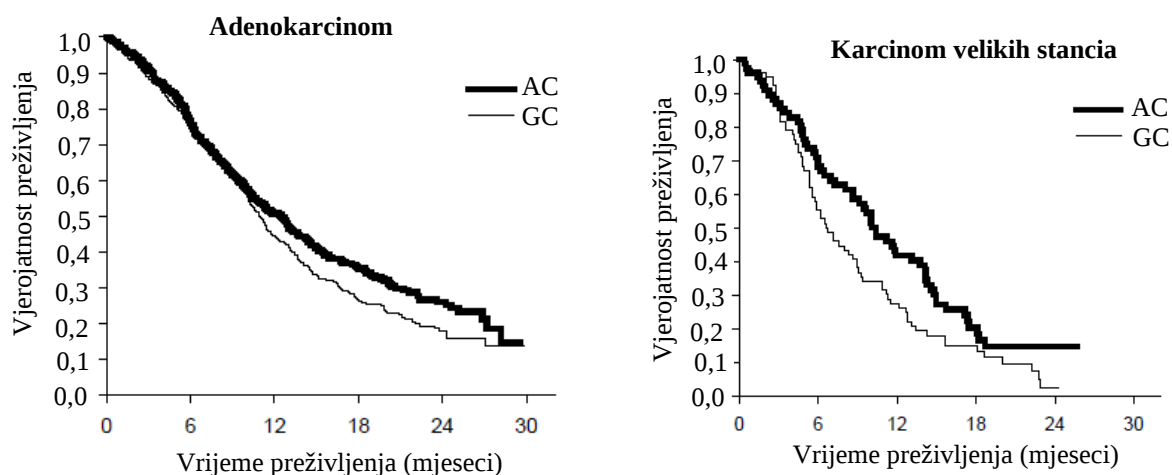
Tablica 7. Djelotvornost pemetrekseda + cisplatina u odnosu na gemcitabin + cisplatin u prvoj liniji liječenja raka pluća nemalih stanica – ITT populacija i podskupine prema histološkom tipu

ITT populacija i histološke podskupine	Medijan ukupnog preživljenja u mjesecima (95% CI)				Prilagođeni omjer hazarda (HR) (95% CI)	p-vrijednost za superiornost
	pemetreksed+ cisplatin		gemcitabin + cisplatin			
ITT populacija (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarcinom (N=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71– 0,99)	0,033
Karcinom velikih stanica (N=153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48 – 0,96)	0,027
Drugi oblici (N=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81 – 1,45)	0,586
Karcinom skvamoznih stanica (N=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00 – 1,51)	0,050

Kratice: CI = interval pouzdanosti; ITT = populacija predviđena za liječenje; N = ukupan broj bolesnika.

^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



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 potpurnu njegu (engl. *best supportive care*, BSC) (N = 441) s djelotvornošću i sigurnošću primjene placeba uz BSC (N = 222) u bolesnika s lokalno uznapredovalim (stadij IIIB) ili

metastatskim (stadij IV) NSCLC-om 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.

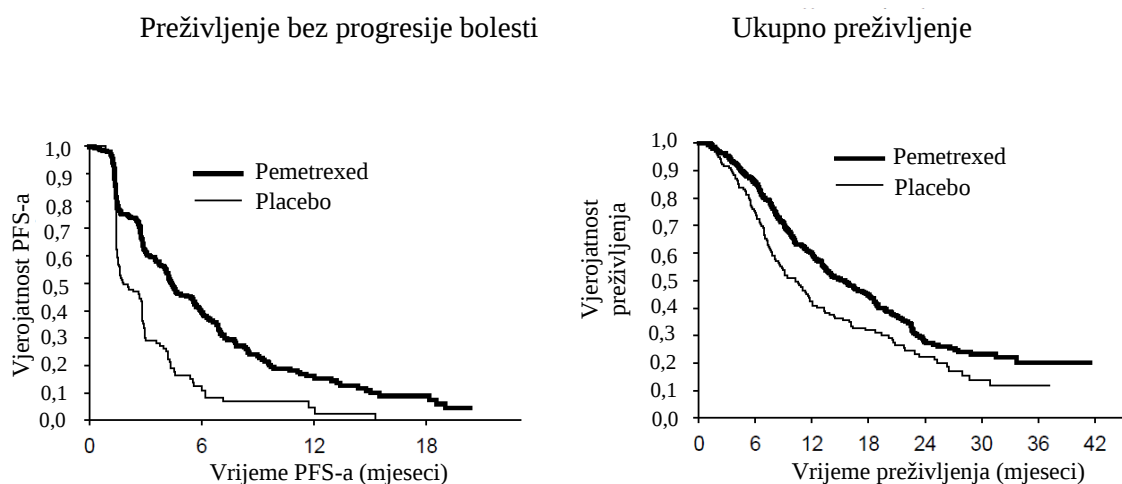
Ispitivanje je ispunilo primarni ishod i pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a u skupini koja je primala pemetreksed u odnosu na skupinu koja je primala placebo (N=581, neovisno procijenjena populacija; medijan od 4 odnosno 2 mjeseca) (omjer hazarda = 0,60, 95% CI = 0,49-0,73, $p < 0,00001$). 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 kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice (N=430, neovisno procijenjena populacija), medijan PFS-a bio je 4,4 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed te 1,8 mjeseci u skupini koja je primala placebo, omjer hazarda = 0,47 (95% CI = 0,37-0,60, $p = 0,00001$). Medijan ukupnog preživljenja u bolesnika s NSCLC-om kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice (N = 481) bio je 15,5 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed i 10,3 mjeseca u skupini koja je primala placebo, omjer hazarda = 0,70 (95% CI = 0,56-0,88, $p = 0,002$). Uključujući fazu uvodnog liječenja, medijan ukupnog preživljenja u bolesnika s NSCLC-om kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice bio je 18,6 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed te 13,6 mjeseci u skupini koja je primala placebo, omjer hazarda = 0,71 (95% CI = 0,56-0,88, $p = 0,002$).

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



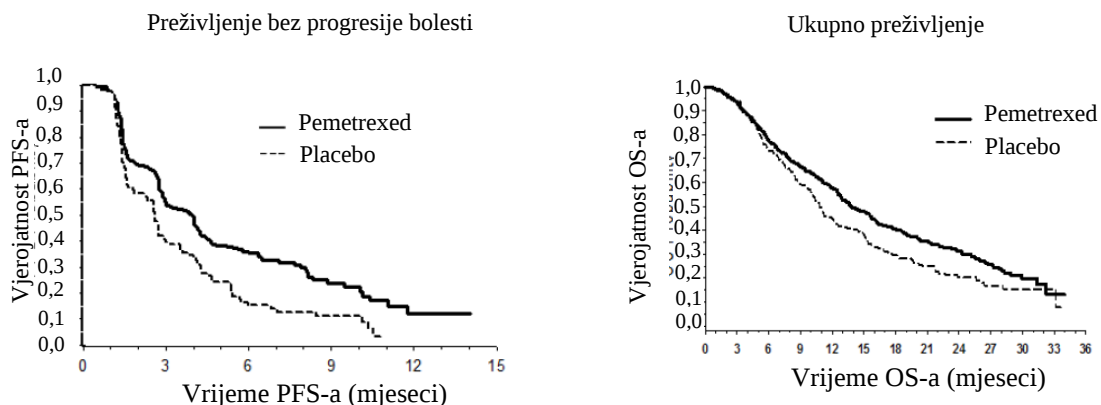
PARAMOUNT

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 održavanja do progresije bolesti. Djelotvornost i sigurnost mjerene su od randomizacije nakon završetka prve linije liječenja (uvodnog liječenja). Bolesnici su primili medijan od 4 ciklusa terapije održavanja pemetreksedom i 4 ciklusa placeba. Ukupno je 169 (47,1%) bolesnika završilo ≥ 6 ciklusa terapije održavanja pemetreksedom, što znači da su primili najmanje 10 ciklusa pemetrekseda.

Ispitivanje je ispunilo primarni ishod i pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a u skupini koja je primala pemetreksed u odnosu na skupinu koja je primala placebo (N = 472, neovisno procijenjena populacija; medijan od 3,9 odnosno 2,6 mjeseci) (omjer hazarda = 0,64, 95% CI = 0,51- 0,81, p = 0,0002). Neovisna procjena snimaka bolesnika potvrdila je zaključke ispitivača pri procjeni PFS-a. Prema procjeni ispitivača medijan PFS-a randomiziranih bolesnika, mjereno od početka prve linije uvodnog liječenja 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 OS (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 OS-a i PFS-a. Za bolesnike liječene pemetreksedom stopa jednogodišnjeg preživljenja iznosila je 58%, a stopa dvogodišnjeg preživljenja 32%, u usporedbi s 45% odnosno 21% za bolesnike koji su primali placebo. Medijan OS 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 PFS-a i OS-a za nastavak terapije održavanja pemetreksedom u odnosu na placebo u bolesnika s NSCLC-om kod kojeg histološki ne prevladavaju skvamozne stanice (mjereno od randomizacije)



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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva pemetrekseda nakon primjene u monoterapiji ispitana su u 426 onkoloških bolesnika s različitim solidnim tumorima, pri dozama od 0,2 do 838 mg/m² primijenjenima u infuziji tijekom 10 minuta. Volumen distribucije pemetrekseda u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 9 l/m². Ispitivanja *in vitro* pokazuju da se oko 81% pemetrekseda veže za proteine 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 istražen.

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

kloridna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti)

natrijev hidroksid (za prilagodbu pH vrijednosti)

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

Pemetreksed Baxter 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

18 mjeseci

Pemetreksed Baxter 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2 godine

Rekonstituirana otopina i otopina za infuziju

Dokazano je da su rekonstituirana otopina pemetrekseda i otopina pemetrekseda za infuziju fizikalno i kemijski stabilne tijekom 24 sata ako se čuvaju u hladnjaku (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 rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pemetreksed Baxter 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Bočica od 10 ml izrađena od stakla tipa I s klorbutilnim gumenim čepom, koja sadrži 100 mg pemetrekseda.

Pakiranje od 1 bočice.

Pemetreksed Baxter 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Bočica od 50 ml izrađena od stakla tipa I s klorbutilnim gumenim čepom, koja sadrži 500 mg pemetrekseda.

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 Baxter. Jedna bočica sadrži pemetreksed u suvišku kako bi se olakšala primjena deklarirane količine lijeka.
3. Pemetreksed Baxter 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Bočice od 100 mg rekonstituirajte s 4,2 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bez konzervansa, čime se dobiva otopina koja sadrži 25 mg/ml pemetrekseda.

Pemetreksed Baxter 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Bočice od 500 mg rekonstituirajte s 20 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bez konzervansa, čime se dobiva otopina koja sadrži 25 mg/ml pemetrekseda.

Svaku bočicu nježno vrtite dok se prašak u potpunosti ne otopi. Dobivena otopina je bistra i u rasponu boja od bezbojne do žute ili zeleno-žute, što ne utječe nepovoljno na 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 natrijeva 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 poliolefina.
6. Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je 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, treba biti oprezan 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 ekstrapazacije pemetrekseda nema specifičnog protulijeka. Prijavljeno je nekoliko slučajeva ekstrapazacije pemetrekseda koje ispitivači nisu ocijenili ozbiljnima. Ekstrapazaciju treba zbrinuti sukladno standardnoj lokalnoj praksi kao za lijekove koji nisu vezikanti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE
Utrecht, Nizozemska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1705/001
EU/1/22/1705/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Njemačka

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)**

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

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane 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**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Manitol, kloridna kiselina, natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju,
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije 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

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

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE
Utrecht, Nizozemska

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

EU/1/22/1705/001

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 formulacija od 100 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Pemetreksed Baxter 100 mg prašak za koncentrat
pemetreksed
Za i.v. primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg

6. DRUGO

Citotoksičan lijek

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

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Manitol, kloridna kiselina, natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju,
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije 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

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

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE
Utrecht, Nizozemska

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

EU/1/22/1705/002

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 formulacija od 500 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Pemetreksed Baxter 500 mg prašak za koncentrat
pemetreksed
Za i.v. primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

500 mg

6. DRUGO

Citotoksičan lijek

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Pemetreksed Baxter 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju **Pemetreksed Baxter 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju** pemetreksed

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je Pemetreksed Baxter i za što se koristi

Pemetreksed Baxter je lijek koji se koristi za liječenje raka.

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

Pemetreksed Baxter 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 Baxter 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 primati lijek Pemetreksed Baxter

Nemojte primati lijek Pemetreksed Baxter

- ako ste alergični (preosjetljivi) na pemetreksed ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako dojite; tijekom liječenja lijekom Pemetreksed Baxter 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 primite lijek Pemetreksed Baxter.

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

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 Baxter. Liječnik može promijeniti dozu ili odgoditi liječenje ovisno o Vašem općem stanju i u slučaju da je broj krvnih stanica prenizak. Ako primате 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 Baxter 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 Baxter.

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

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

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek ne smiju koristiti djeca i adolescenti, jer nema iskustava s njegovom primjenom u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Pemetreksed Baxter

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 lijeka Pemetreksed Baxter i/ili Vašoj bubrežnoj funkciji, liječnik Vam mora reći koje lijekove možete uzimati i kada ih možete uzimati. Ako niste sigurni, pitajte svog liječnika ili ljekarnika je li koji od Vaših lijekova NSAIL.

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

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, **obavijestite o tome svog liječnika**. Primjena lijeka Pemetreksed Baxter mora se izbjegavati tijekom trudnoće. Liječnik će s Vama razgovarati o mogućem riziku primjene lijeka Pemetreksed Baxter u trudnoći. Žene moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom Pemetreksed Baxter i 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka.

Dojenje

Ako dojite, obavijestite o tome svog liječnika.

Tijekom liječenja lijekom Pemetreksed Baxter dojenje se mora prekinuti.

Plodnost

Muškarcima se savjetuje da ne začinju djecu tijekom liječenja i do 3 mjeseca nakon završetka liječenja lijekom Pemetreksed Baxter. Stoga moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom Pemetreksed Baxter 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. Pemetreksed Baxter može utjecati na mogućnost začinjanja djeteta. Pitajte svog liječnika za savjet o pohrani sperme prije početka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

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

Pemetreksed Baxter sadrži natrij

Pemetreksed Baxter 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 Baxter 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

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

3. Kako se primjenjuje Pemetreksed Baxter

Doza lijeka Pemetreksed Baxter 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 Baxter bolnički ljekarnik, medicinska sestra ili liječnik će pomiješati Pemetreksed Baxter prašak s otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%).

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

Kad se Pemetreksed Baxter 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 Baxter. 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 Baxter. 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 Baxter. Morate uzeti barem 5 doza tijekom 7 dana prije prve doze lijeka Pemetreksed Baxter. Morate nastaviti uzimati folatnu kiselinu još najmanje 21 dan nakon posljednje doze lijeka Pemetreksed Baxter. Također ćete dobiti injekciju vitamina B₁₂ (1000 mikrograma) u tjednu prije primjene lijeka Pemetreksed Baxter i zatim otprilike svakih 9 tjedana (što odgovara 3 ciklusa liječenja lijekom Pemetreksed Baxter). 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 prsnoj koži (često) ili ubrzane srčane otkucaje (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 prsnoj koži ili iskašljavate krv (manje često) (može ukazivati na krvni ugrušak u krvnim žilama u plućima).

Druge moguće nuspojave lijeka Pemetreksed Baxter su:

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

Infekcija

Faringitis (grlobolja)

Nizak broj neutrofilnih granulocita (jedne vrste bijelih krvnih stanica)

Nizak broj bijelih krvnih stanica

Niska razina hemoglobina

Bol, crvenilo, otekline ili ranice u ustima

Gubitak teka

Povraćanje

Proljev

Mučnina

Kožni osip

Perutanje kože

Odstupanja u nalazima krvnih pretraga koja ukazuju na smanjenu funkciju bubrega

Umor

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

Infekcija krvi

Povišena tjelesna temperatura praćena niskim brojem neutrofilnih granulocita (jedne vrste bijelih krvnih stanica)

Nizak broj krvnih pločica

Alergijska reakcija

Gubitak tjelesnih tekućina

Promjena osjeta okusa

Oštećenje motoričkih živaca koje može uzrokovati slabost i atrofiju (gubitak) mišića, prvenstveno u rukama i nogama

Oštećenje osjetnih živaca koje može uzrokovati gubitak osjeta, žareću bol i nestabilan hod

Omaglica

Upala ili oticanje očne spojnice (sluznice koja oblaže unutarnji dio vjeđa i bjeloočnicu)

Suhoća oka

Suzenje očiju

Suhoća očne spojnice (sluznice koja oblaže unutarnji dio vjeđa i bjeloočnicu) i rožnice (prozirnog sloja koji se nalazi ispred šarenice i zjenice)

Oticanje vjeđa

Poremećaj oka praćen suhoćom, suzenjem, nadraženošću i/ili boli

Zatajivanje srca (stanje koje utječe na sposobnost srčanih mišića da pumpaju krv)

Nepravilan srčani ritam

Probavne tegobe

Zatvor

Bol u trbuhu

Jetra: porast kemijskih spojeva u krvi koje proizvodi jetra

Pojava tamnijih mrlja na koži

Svrbež kože

Osip na tijelu kod kojega svaka mrljica nalikuje meti
Opadanje kose
Koprivnjača
Prestanak rada bubrega
Smanjena funkcija bubrega
Vrućica
Bol
Prekomjerna količina tekućine u tijelu koja uzrokuje oticanje
Bol u prsnom košu
Upala i čirevi (ulceracije) sluznice koja oblaže probavni sustav

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

Smanjenje broja crvenih i bijelih krvnih stanica te krvnih pločica
Moždani udar
Vrsta moždanog udara koji je uzrokovan začepljenjem arterije koja opskrbljuje mozak
Krvarenje unutar lubanje
Angina (bol u prsnom košu uzrokovana smanjenim dotokom krvi u srce)
Srčani udar
Suženje ili začepljenje srčanih arterija
Ubrzani otkucaji srca
Nedostatna opskrba udova krvlju
Začepljenje jedne od plućnih arterija
Upala i nastanak ožiljaka na plućnoj ovojnici, praćeni otežanim disanjem
Istjecanje svjetlocrvene krvi iz anusa
Krvarenje u probavnom sustavu
Puknuće crijeva
Upala sluznice jednjaka
Upala sluznice debelog crijeva koja može biti praćena krvarenjem iz crijeva ili završnog dijela debelog crijeva (samo kada se lijek primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom)
Upala, otekлина, crvenilo i oštećenje sluznice jednjaka uzrokovano zračenjem
Upala pluća uzrokovana zračenjem

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

Propadanje crvenih krvnih stanica
Anafilaktički šok (teška alergijska reakcija)
Upalno stanje jetre
Crvenilo kože
Kožni osip koji se javlja na području prethodno izloženom zračenju

Vrlo rijetke (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

Infekcije kože i mekih tkiva
Stevens-Johnsonov sindrom (vrsta teške reakcije koja zahvaća kožu i sluznice, a može biti opasna po život)
Toksična epidermalna nekroliza (vrsta teške kožne reakcije koja može biti opasna po život)
Autoimuni poremećaj koji uzrokuje pojavu kožnog osipa i mjehurića na nogama, rukama i trbuhu
Upala kože kod koje se javljaju mjehurići ispunjeni tekućinom
Osjetljivost i oštećenje kože te pojava mjehurića i ožiljaka na koži
Crvenilo, bol i oticanje koji prvenstveno zahvaćaju donje udove
Upala kože i potkožnog masnog tkiva (pseudocelulitis)
Upala kože (dermatitis)
Upaljena, crvena, ispucala i gruba koža koja svrbi
Izrazit svrbež dijelova kože

Nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Vrsta šećerne bolesti do koje prvenstveno dolazi zbog bubrežnih poremećaja
Bubrežni poremećaj kod kojega dolazi do odumiranja površinskih stanica bubrežnih kanalića

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

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

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](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Pemetreksed Baxter

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Pripremljena otopina i otopina za infuziju: Lijek se mora odmah upotrijebiti. Kada se pripreme prema uputama, pripremljena otopina pemetrekseda i otopina pemetrekseda za infuziju su fizički i kemijski stabilne 24 sata ako se čuvaju u hladnjaku (na temperaturi od 2°C do 8°C).

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

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Pemetreksed Baxter sadrži

Djelatna tvar je pemetreksed.

Drugi sastojci su manitol, kloridna kiselina i natrijev hidroksid (pogledajte dio 2 „Pemetreksed Baxter sadrži natrij“).

Pemetreksed Baxter 100 mg: Jedna bočica sadrži 100 miligrama pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrija).

Pemetreksed Baxter 500 mg: Jedna bočica sadrži 500 miligrama pemetrekseda (u obliku pemetrekseddinatrija).

Nakon pripreme, otopina sadrži 25 mg/ml pemetrekseda. Zdravstveni radnik mora dodatno razrijediti otopinu prije primjene.

Kako Pemetreksed Baxter izgleda i sadržaj pakiranja

Pemetreksed Baxter je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u staklenoj bočici od 10 ml ili 50 ml s gumenim čepom. To je bijeli do svijetložuti ili zeleno- žuti liofilizirani prašak.

Dostupan je u pakiranju od jedne bočice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE
Utrecht
Nizozemska

Proizvođač

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Njemačka

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

België/Belgique/Belgien

Baxter Belgium SPRL/BVBA
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00
braine_reception@baxter.com

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania“
Tel: +37052527100

България

Baxter Holding B.V.
Тел.: +31 (0)30 2488 911

Luxembourg/Luxemburg

Baxter Belgium SPRL/BVBA
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00
braine_reception@baxter.com

Česká republika

BAXTER CZECH spol. s r.o.
Tel: +420 225 774 111

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel: +36 1 202 1980

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 4816 6400

Malta

Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 31701-0
info_de@baxter.com

Nederland

Baxter B.V.
Tel: +31 (0)30 2488 911
utrecht_reception@baxter.com

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel: +372 651 5120

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 48 00

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.P.E.,
Τηλ: +30 210 28 80 000

Österreich

Baxter Healthcare GmbH
Tel: +43 1 71120 0
austria_office_healthcare@baxter.com

España

Baxter S.L.
Tel: +34 91 678 93 00

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 488 37 77

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 34 61 50 50

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 925 25 00

Hrvatska

Baxter Healthcare d.o.o.
Tel: +385 1 6610314

Ireland

Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Ísland

Baxter Medical AB
Sími: +46 8 632 64 00

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +390632491233

Κύπρος

P.T. Hadjigeorgiou Co Ltd
Τηλ: +357 25 37 24 25

Latvija

Baxter Latvia SIA
Tel: +371 677 84784

România

BAXTER HEALTHCARE SRL
Tel: +40 372 302 053

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 10 11 50

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 (09) 862 111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 (0)8 632 64 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}>

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim radnicima:

Upute za uporabu, rukovanje i odlaganje.

1. Koristite aseptičku tehniku kod rekonstitucije i daljnjeg razrjeđivanja pemetrekseda za primjenu u intravenskoj infuziji.
2. Izračunajte dozu i potreban broj bočica lijeka Pemetreksed Baxter. Jedna bočica sadrži pemetreksed u suvišku kako bi se olakšala primjena deklarirane količine lijeka.
3. Pemetreksed Baxter 100 mg:
Svaku bočicu od 100 mg rekonstituirajte s 4,2 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bez konzervansa, čime se dobiva otopina koja sadrži 25 mg/ml pemetrekseda.

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

Svaku bočicu nježno vrtite dok se prašak u potpunosti ne otopi. Dobivena otopina je bistra i u rasponu boja od bezbojne do žute ili zeleno-žute što ne utječe nepovoljno na 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 natrijeva 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 poliolefina. Pemetreksed je inkompatibilan s otapalima koja sadrže kalcij, uključivši Ringerovu otopinu s laktatom i Ringerovu otopinu za injekcije.
6. Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je 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, treba biti oprezan 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 ektravazacije pemetrekseda nema specifičnog protulijeka. Prijavljeno je nekoliko slučajeva ektravazacije pemetrekseda koje ispitivači nisu ocijenili ozbiljnima. Ektravazaciju treba zbrinuti sukladno standardnoj lokalnoj praksi za lijekove koji nisu vezikanti.