

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Pemetrexed Sandoz 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Pemetrexed Sandoz 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Pemetrexed Sandoz 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Pemetrexed Sandoz 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Jedna bočica praška sadrži 100 mg pemetrekseda (u obliku dinatrija).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica praška sadrži približno 11 mg natrija.

Pemetrexed Sandoz 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Jedna bočica praška sadrži 500 mg pemetrekseda (u obliku dinatrija).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica praška sadrži približno 54 mg natrija

Pemetrexed Sandoz 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Jedna bočica praška sadrži 1000 mg pemetrekseda (u obliku dinatrija).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica praška 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 gotovo bijeli ili blijedožuti liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Maligni pleuralni mezoteliom

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

Rak pluća nemalih stanica

Pemetrexed Sandoz 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).

Pemetrexed Sandoz 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).

Pemetrexed Sandoz 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

Pemetrexed Sandoz se smije primjenjivati samo pod nadzorom liječnika koji je obučan za primjenu antitumorske kemoterapije.

Doziranje

Pemetrexed Sandoz u kombinaciji s cisplatinom

Preporučena doza pemetrekseda 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).

Pemetrexed Sandoz u monoterapiji

U bolesnika koji se liječe zbog raka pluća nemalih stanica nakon prethodne kemoterapije preporučena doza pemetrekseda 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 Pemetrexed Sandoz u monoterapiji ili u kombinaciji s cisplatinom, prikazanima u Tablicama 1, 2 i 3.

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

Razvije li se u bolesnika nehematološka toksičnost stupnja ≥ 3 (osim neurofoksičnosti), primjena lijeka Pemetrexed Sandoz 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 Pemetrexed Sandoz (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - nehematološka toksičnost ^{a,b}		
	Doza pemetrekseda (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 Pemetrexed Sandoz 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 Pemetrexed Sandoz (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - neurotoksičnost		
CTC ^a stupanj	Doza pemetrekseda (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 Pemetrexed Sandoz 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 pemetrekseda u pedijatrijskoj populaciji za indicaciju malignog pleuralnog mezotelioma i raka pluća nemalih stanica.

Bolesnici s oštećenjem bubrega (serumski klirens izračunat standardnom Cockcroftovom i Gaultovom formulom ili metodom mjerenja 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

Pemetrexed Sandoz se primjenjuje intravenski. Pemetrexed Sandoz 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 Pemetrexed Sandoz te za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka Pemetrexed Sandoz 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 cijeplivom 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 kemoterapeutima 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. Također, nakon stavljanja na tržište, tijekom primjene pemetrekseda samog ili u kombinaciji s drugim kemoterapeutima, prijavljeni su slučajevi nefrogenog dijabetes insipidusa i bubrežne tubularne nekroze. Nakon prekida primjene pemetrekseda, većina ovih pojava bi se povukla. Potrebno je redovito praćenje pacijenata zbog moguće pojave akutne tubularne nekroze, smanjenja funkcije bubrega te znakova i simptoma nefrogenog dijabetes 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 generativne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja pemetreksedom i šest mjeseci po završetku liječenja (vidjeti dio 4.6).

Prijavljene 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

Pemetrexed Sandoz 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

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

Pemetrexed Sandoz 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.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≥ 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 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 antikoagulanasa i antitumorske kemoterapije, nužno je češće praćenje INR-a (internacionalnog normaliziranog omjera) ako se bolesnika odluči liječiti peroralnim antikoagulantima.

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Pemetreksed može izazvati oštećenja gena. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju 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 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 na strojevima

Nisu provedena ispitivanja na utjecaje na sposobnost upravljanja vozilima i rada na 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, 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.

Tablica 4 prikazuje nuspojave iz pivotalnih ispitivanja prilikom registracije lijeka (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN i PARAMOUNT) i iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet bez obzira na uzročnost povezanu s primjenom pemetrekseda u obliku liječenja monoterapijom ili u kombinaciji sa cisplatinom.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava definiranih od strane tijela MedDRA. Primijenjena je sljedeća konvencija za klasifikaciju učestalosti:

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

Tablica 4. Učestalosti nuspojava svih stupnjeva bez obzira na uzročnost iz pivotalnih ispitivanja tijekom registracije lijeka: JMEI (ALIMTA naspram docetaksela), JMDB (ALIMTA i cisplatin naspram GEMZAR i cisplatina), JMCH (ALIMTA plus cisplatin naspram cisplatina), JMEN i PARAMOUNT (pemetreksed plus najbolja suportivna njega naspram placebo plus najbolja suportivna njega) te iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

Lijek koji više nije odobren

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		poremećaj osjeta okusa, periferna motorička neuropatija, periferna senzorna neuropatija, omaglica	cerebrovaskularni incident, ishemijski moždani udar, intrakranijalno krvarenje			
Poremećaji oka		konjunktivitis, suho oko, pojačano suzenje, suhi keratit, konjunktivitis, edem vjeka, bolest očne površine				
Srčani poremećaji		zatajenje srca, aritmija	angina, infarkt miokarda, bolest koronarnih arterija, 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 iz rektuma, krvarenje u probavnom sustavu, perforacija crijeva, ezofagitis, kolitis ^e			

Poremećaji jetre i žuči		povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze		Hepatitis		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip, ljuštenje kože	hiperpigmentacija, pruritus, multiformni eritem, alopecija, urtikarija		Eritem	Stevens-Johnsonov sindrom ^b , toksična epidermalna nekroliza ^b , pemfigoid, bulozni dermatitis, stečena bulozna epidermoliza, eritematozni edem ^f , pseudocelulitis, dermatitis, ekcem, prurigo	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	smanjen klirens kreatinina, povišene vrijednosti kreatinina u krvi ^c	zatajenje bubrega, smanjena brzina glomerularne filtracije				nefrojeni dijabetes insipidus, renalna tubularna nekroza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	vrućica, bol, edem, bol u prsnom košu, upala sluznice				
Pretrage		povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze				
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			radijacijski ezofagitis, radijacijski penumonitis	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: Analози 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 u odobrenim indikacijama (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 ispitivanu tvar (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*	0,020		0,051	
Medijan vremena do progresije tumora (mjeseci) (95% CI)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
Log-rang p-vrijednost*	0,001		0,008	
Vrijeme do prestanka odgovora na liječenje (mjeseci) (95% CI)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Log-rang p-vrijednost*	0,001		0,001	
Stopa ukupnog odgovora** (95% CI)	41,3% (34,8 - 48,1)	16,7% (12,0 - 22,2)	45,5% (37,8 - 53,4)	19,6% (13,8 - 26,6)
Fisherova egzaktna p-vrijednost	< 0,001		< 0,001	
Kratice: CI = interval pouzdanosti				
* p-vrijednost se odnosi na usporedbu između dviju skupina bolesnika				
** 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 lijekom pemetreksed su ograničeni. U 64 bolesnika s malignim pleuralnim mezoteliomom koji prethodno nisu primali kemoterapiju lijek pemetreksed ispitan je 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 lijeka pemetreksed 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 lijek 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 pemetreksed 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 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 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.

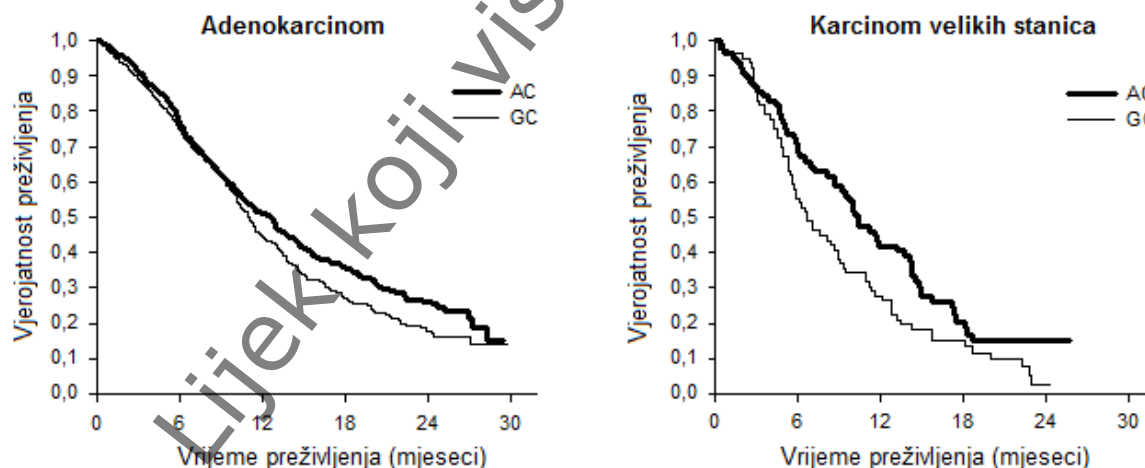
Tablica 7: Djelotvornost pemetrekseda+ cisplatina u odnosu na gemcitabin + cisplatin u prvoj liniji liječenja raka pluća nemalih stanica – ITT populacija i podskupine prema histološkom tipu

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 svih uključenih bolesnika; 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, placebo kontroliranom ispitivanju faze III (JMEN) uspoređivala se djelotvornost i sigurnost liječenja pemetreksedom kao terapijom održavanja

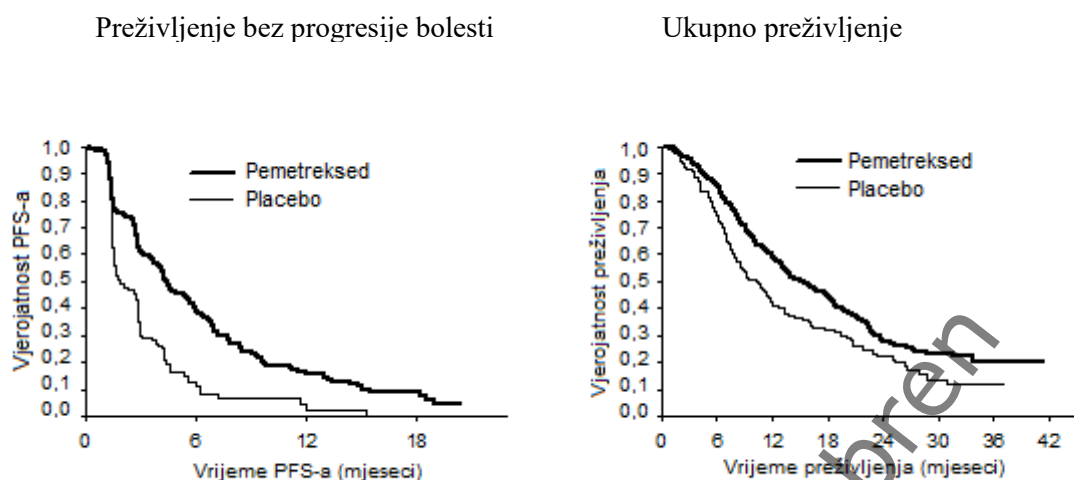
uz najbolju potpornu njegu (eng. *best supportive care*, BSC) (N = 441) s djelotvornošću i sigurnošću primjene placeba uz BSC (N = 222) u bolesnika s lokalno uznapredovalim (stadij IIIB) ili metastatskim (stadij IV) rakom pluća nemalih stanica (NSCLC) u kojih nije došlo do progresije nakon 4 ciklusa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

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

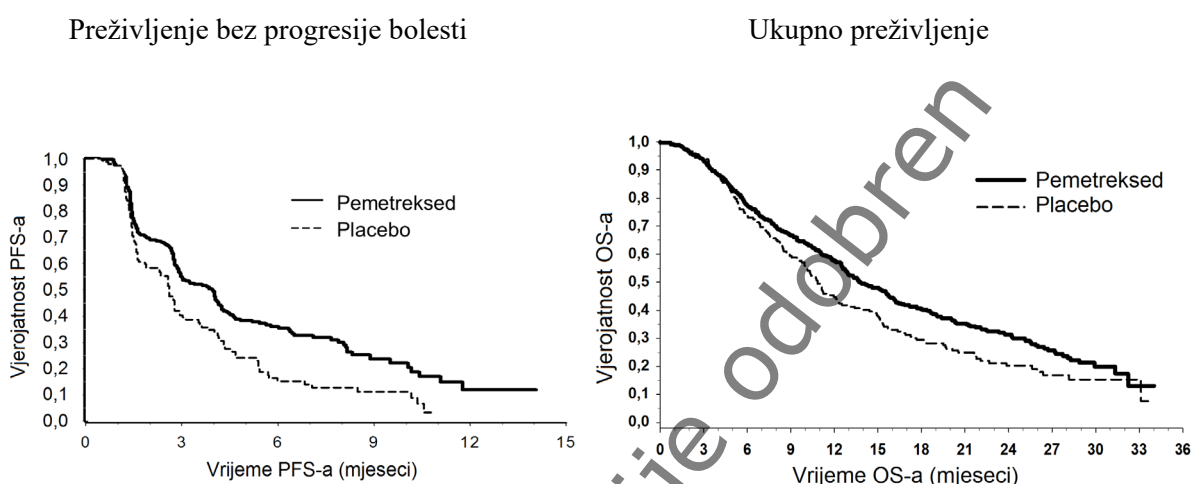
U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III (PARAMOUNT) uspoređivala se djelotvornost i sigurnost liječenja lijekom pemetrekseda kao terapije održavanja uz BSC (N = 359) s djelotvornošću i sigurnošću primjene placeba uz BSC (N = 180) u bolesnika s 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 pemetrekseda 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 pemetrexed 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 pemetreksedom.

Ispitivanje je ispunilo primarni ishod i pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a u skupini koja je primala pemetrexed 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 pemetrexed i 5,6 mjeseci za skupinu s placebo (omjer hazarda = 0,59 95% CI = 0,47-0,74).

Nakon uvodnog liječenja pemetreksedom i cisplatinom (4 ciklusa), liječenje pemetreksedom bilo je statistički značajno bolje od placeba s obzirom na 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 lijekom pemetrexed 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 uvođenog liječenja pemetreksedom i cisplatinom iznosio je 16,9 mjeseci u skupini koja je primala pemetreksed te 14,0 mjeseci u skupini koja je primala placebo (omjer hazarda = 0,78, 95% CI = 0,64-0,96). Postotak bolesnika koji su liječeni nakon završetka ispitivanja iznosio je 64,3% u skupini koja je primala pemetreksed te 71,7% u skupini koja je primala placebo.

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



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

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 (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.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
2 godine.

Rekonstituirana otopina i otopina za infuziju

Rekonstituirana otopina lijeka Pemetrexed Sandoz kemijski i fizikalno je stabilna tijekom 4 dana na temperaturi od 2°C do 8°C i 4 dana do 25°C.

Otopina za infuziju lijeka Pemetrexed Sandoz kemijski i fizikalno je stabilna tijekom 4 dana na temperaturi od 2°C do 8°C i 2 dana do 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, razrijeđenu otopinu treba primijeniti odmah.

Ukoliko razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima, te ukoliko se lijek ne primijeni odmah, vrijeme i način čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne smiju biti duži od 24 sata pri 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

Pemetrexed Sandoz 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Prozirna, bezbojna bočica (staklo tipa I) od 10 ml s klorbutilnim gumenim čepom i aluminijskim zatvaračem i *flip-off* kapicom, koja sadrži 100 mg pemetrekseda.
Pakiranje od 1 bočice sa zaštitnim plastičnim omotom.

Pemetrexed Sandoz 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Prozirna, bezbojna bočica (staklo tipa I) od 50 ml s klorbutilnim gumenim čepom i aluminijskim zatvaračem i flip-off kapicom, koja sadrži 500 mg pemetrekseda.
Pakiranje od 1 bočice sa zaštitnim plastičnim omotom.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Prozirna, bezbojna bočica (staklo tipa I) od 100 ml s klorbutilnim gumenim čepom i aluminijskim zatvaračem i flip-off kapicom, koja sadrži 1000 mg pemetrekseda.
Pakiranje od 1 bočice sa zaštitnim plastičnim omotom.

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 Pemetrexed Sandoz. Jedna bočica sadrži pemetreksed u suvišku kako bi se olakšala primjena deklarirane količine lijeka.
3. Pemetrexed Sandoz 100 mg
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.

Pemetrexed Sandoz 500 mg
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.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg
Bočice od 1000 mg rekonstituirajte s 40 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 blijedožute, 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) ili otopinom glukoze 50 mg/ml (5%) otopina za injekciju (bez konzervansa), do ukupnog volumena od 100 ml i primijeniti kao intravenska infuzija tijekom 10 minuta.
5. Otopine pemetrekseda za infuziju pripremljene na opisani način kompatibilne su s infuzijskim priborom i infuzijskim vrećicama od polivinilklorida i 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 valja zbrinuti sukladno lokalnim 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 ekstrasvazacije pemetrekseda nema specifičnog protulijeka. Prijavljeno je nekoliko slučajeva ekstrasvazacije pemetrekseda koje ispitivači nisu ocijenili ozbiljnima. Ekstrasvazaciju treba zbrinuti sukladno standardnoj lokalnoj praksi kao za lijekove koji nisu vezikanti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austrija

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1037/001
EU/1/15/1037/002
EU/1/15/1037/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. rujan 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. kolovoza 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI 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. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Austrija

Fareva Unterach GmbH
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Austrija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana -
Slovenija

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

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

• Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)

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

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

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

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

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

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

Lijek koji više nije odobren

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

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

Pemetrexed Sandoz 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
pemetreksed

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

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

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži manitol (E421), kloridnu kiselinu i natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Primjena u venu nakon pripreme i razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Citotoksično

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Za rok valjanosti rekonstituiranog lijeka pročitati uputu o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

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

EU/1/15/1037/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za neupotrebu 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

Pemetrexed Sandoz 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
pemetreksed
Primjena u venu nakon pripreme i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP
Za rok valjanosti rekonstituiranog lijeka pročitati uputu o lijeku.

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

100 mg

6. DRUGO

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
pemetreksed

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

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

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži: manitol (E421), kloridnu kiselinu i natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Primjena u venu nakon pripreme i razrjeđivanja
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Citotoksično

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Za rok valjanosti rekonstituiranog lijeka pročitati uputu o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

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

EU/1/15/1037/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
pemetreksed
Primjena u venu nakon pripreme i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

500 mg

6. DRUGO

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

Pemetrexed Sandoz 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
pemetreksed

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 1000 mg pemetrekseda (u obliku dinatrija).

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži: manitol (E421), kloridnu kiselinu i natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Primjena u venu nakon pripreme i razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Citotoksično

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Za rok valjanosti rekonstituiranog lijeka pročitati uputu o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

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

EU/1/15/1037/003

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

Pemetrexed Sandoz 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
pemetreksed
Primjena u venu nakon pripreme i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

1000 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Pemetrexed Sandoz 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Pemetrexed Sandoz 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Pemetrexed Sandoz 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

pemetreksed

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

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, molimo obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- 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 Pemetrexed Sandoz i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Pemetrexed Sandoz
3. Kako uzimati Pemetrexed Sandoz
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Pemetrexed Sandoz
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Pemetrexed Sandoz i za što se koristi

Pemetrexed Sandoz je lijek koji se koristi za liječenje raka.

Pemetrexed Sandoz 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.

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

Pemetrexed Sandoz 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.

Pemetrexed Sandoz 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 uzimati Pemetrexed Sandoz

Nemojte primati lijek Pemetrexed Sandoz

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

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

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

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 Pemetrexed Sandoz.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u djece ili adolescenata, jer nema iskustva s primjenom ovog lijeka u djece i adolescenata u dobi do 18 godina.

Drugi lijekovi i Pemetrexed Sandoz

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 Pemetrexed Sandoz 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 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 Pemetrexed Sandoz mora se izbjegavati tijekom trudnoće. Liječnik će s Vama razgovarati o mogućem riziku primjene lijeka Pemetrexed Sandoz u trudnoći. Žene moraju primjenjivati djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Pemetrexed Sandoz i 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka.

Dojenje

Ako dojite, obavijestite o tome svog liječnika.

Tijekom liječenja lijekom Pemetrexed Sandoz dojenje se mora prekinuti.

Plodnost

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

Upravljanje vozilima i strojevima

Pemetrexed Sandoz može izazvati umor. Budite oprezni kada upravljate vozilom ili rukujete strojevima.

Pemetrexed Sandoz sadrži natrij

Pemetrexed Sandoz 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.

Pemetrexed Sandoz 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 soli za odraslu osobu.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

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

3. Kako uzimati Pemetrexed Sandoz

Doza lijeka Pemetrexed Sandoz je 500 mg 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 Pemetrexed Sandoz bolnički ljekarnik, medicinska sestra ili liječnik će pomiješati Pemetrexed Sandoz prašak s otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%).

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

Kad se Pemetrexed Sandoz 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 Pemetrexed Sandoz. 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 Pemetrexed Sandoz. 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 Pemetrexed Sandoz. Morate uzeti barem 5 doza tijekom 7 dana prije prve doze lijeka Pemetrexed Sandoz. Morate nastaviti uzimati folatnu kiselinu još najmanje 21 dan nakon posljednje doze lijeka Pemetrexed Sandoz. Također ćete dobiti injekciju vitamina B₁₂ (1000 mikrograma) u tjednu prije primjene lijeka Pemetrexed Sandoz i zatim otprilike svakih 9 tjedana (što odgovara 3 ciklusa liječenja lijekom Pemetrexed Sandoz). 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): ako Vam je tjelesna temperatura 38°C ili viša, ako se znojite ili imate neke druge znakove infekcije (jer broj bijelih krvnih stanica može biti niži od normalnog, što je vrlo česta pojava). Infekcija (sepsa) može biti vrlo teška i potencijalno smrtonosna.
- ako počnete osjećati bolove u prsima (često) ili ubrzano kucanje srca (manje često).
- ako imate bolove, crvenilo, oteklinu ili ranice u ustima (vrlo često).
- alergijska reakcija: ako dobijete osip na koži (vrlo često) / osjećaj pečenja ili bockanja (često) ili vrućicu (često). Kožne reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti teške i potencijalno smrtonosne. Obratite se liječniku ako dobijete težak osip, svrbež ili mjehuriće na koži (Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza).
- ako osjetite umor, nesvjesticu, nedostatak zraka ili ste blijedi (jer razina hemoglobina može biti niža od normalne, što je vrlo česta pojava).
- ako imate krvarenje iz desni, nosa ili usta ili bilo kakvo krvarenje koje ne prestaje, crvenkastu ili ružičastu boju mokraće, neočekivane modrice (jer broj krvnih pločica može biti niži od normalnog, što je vrlo česta pojava).
- ako iskusite iznenadni nedostatak zraka, osjećate intenzivnu bol u prsima ili iskašljavate krv (manje često) (može ukazivati na krvni ugrušak u krvnim žilama u plućima).

Moguće nuspojave lijeka Pemetrexed Sandoz 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, oteklinu 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
- suženje 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, suženjem, 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
- abnormalni otkucaji srca
- nedostatna opskrba udova krvlju
- začepljene 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, ispućala 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. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Pemetrexed Sandoz

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Pripremljena otopina i otopina za infuziju

Pripremljena otopina lijeka Pemetrexed Sandoz kemijski i fizički je stabilna tijekom 4 dana na temperaturi od 2°C do 8°C i 4 dana do 25°C.

Otopina za infuziju lijeka Pemetrexed Sandoz kemijski i fizički je stabilna tijekom 4 dana na temperaturi od 2°C do 8°C i 2 dana do 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, razrijeđenu otopinu treba primijeniti odmah. Ukoliko razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima, te ukoliko se lijek ne primijeni odmah, vrijeme i način čuvanja prije primjene je odgovornost korisnika i normalno ne smije biti duže od 24 sata pri 2°C do 8°C.

Nemojte upotrebljavati ovaj lijek ako prije primjene uočite čestice u tekućini ili promjenu boje.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Pemetrexed Sandoz sadrži

Djelatna tvar je pemetreksed.

Pemetrexed Sandoz 100 mg: Jedna bočica sadrži 100 mg pemetrekseda (u obliku dinatrija).

Pemetrexed Sandoz 500 mg: Jedna bočica sadrži 500 mg pemetrekseda (u obliku dinatrija).

Pemetrexed Sandoz 1000 mg: Jedna bočica sadrži 1000 mg pemetrekseda (u obliku dinatrija).

Nakon pripreme, otopina sadrži 25 mg/ml pemetrekseda.

Drugi sastojci su manitol (E421), kloridna kiselina (za podešavanje pH) i natrijev hidroksid (za podešavanje pH) (vidjeti dio 2 „Pemetrexed Sandoz sadrži natrij“)

Kako Pemetrexed Sandoz izgleda i sadržaj pakiranja

Pemetrexed Sandoz je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u bočici. To je bijeli do blijedožuti liofilizirani prašak.

Svako pakiranje lijeka Pemetrexed Sandoz sadrži jednu bočicu lijeka sa zaštitnim plastičnim omotom, koja sadrži 100 mg, 500 mg i 1000 mg pemetrekseda.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austrija

Proizvođač

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11, Unterach
4866 Austrija

Fareva Unterach GmbH
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Austrija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenija

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas
Šeimyniškių 3A,
LT 09312 Vilnius
Tel: +370 5 26 36 037
Info.lithuania@sandoz.com

България

Сандоз България КЧТ
Бул. „Никола Вапцаров“ No. 55
срп. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: + 359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00 Praha 4 - Nusle
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt105
EE-11312 Tallinn
Tel.: +372 665 2400
Info.ee@sandoz.com

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache, 56
Edificio Roble
28033, Madrid
España Tel: +34 900 456 856
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49 avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10000 Zagreb
Tel: + 385 1 2353111
e-mail: upit.croatia@sandoz.com

Ireland

Rowex Ltd.,
Bantry, Co. Cork,

Malta

Medical Logistics Ltd.
ADC Building, Triq L-Esportaturi
Mrieħel, BKR 3000
Malta
Tel: +356 2277 8000
mgatt@medicallogisticsltd.com

Nederland

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50C
02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 209 70 00
biuro.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhães nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz S.R.L.,
Str. Livezeni nr.7A,
540472 Târgu Mureș
+40 21 4075160

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Ireland.
P75 V009
Tel: + 353 27 50077
e-mail: reg@rowa-pharma.ie

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A
Largo Umberto Boccioni 1
I - 21040 Origgio/VA
Tel: + 39 02 96541

Κύπρος

Panayiotis Hadjigeorgiou
31 Yildiz Street, 3042
CY-000 00 Town: Limassol
Τηλ: 00357 25372425
hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiale
K.Valdemāra iela 33-29
Rīga, LV1010
Tel: + 371 67892006

Slovenská republika

Sandoz d.d. organizačná zložka
Žižkova 22B
SK-811 02 Bratislava
Tel: +421 2 50 706 111

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Tlf: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u 07/2021.

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:

Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

1. Koristite aseptičku tehniku kod rekonstitucije i daljnjeg razrjeđivanja pemetrekseda za primjenu u intravenskoj infuziji.
2. Izračunajte dozu i potreban broj bočica lijeka Pemetrexed Sandoz. Jedna bočica sadrži pemetreksed u suvišku kako bi se olakšala primjena deklarirane količine lijeka.
3. Pemetrexed Sandoz 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.

Pemetrexed Sandoz 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.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg:

Svaku bočicu od 1000 mg rekonstituirajte s 40 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 blijedožute 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) ili otopinom glukoze 50 mg/ml (5%) otopina za injekciju (bez konzervansa), do ukupnog volumena od 100 ml i primijeniti kao intravenska infuzija tijekom 10 minuta.
5. Otopine pemetrekseda za infuziju pripremljene na opisani način kompatibilne su 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. 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 valja zbrinuti sukladno lokalnim 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.