

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ALIMTA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

ALIMTA 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

ALIMTA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

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

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vsebuje približno 11 mg natrija.

ALIMTA 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

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

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vsebuje približno 54 mg natrija.

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bel do svetlorumen ali zelenorumen liofilizirani prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Maligni plevralni mezoteliom

ALIMTA je v kombinaciji s cisplatinom indicirana za zdravljenje bolnikov z neresektabilnim malignim plevralnim mezoteliomom, ki jih še nismo zdravili s kemoterapijo.

Nedrobnocelični karcinom pljuč

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

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

ALIMTA v kombinaciji s cisplatinom

Priporočeni odmerek zdravila ALIMTA je 500 mg/m² telesne površine (TP), dan kot intravenska infuzija v 10 minutah prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Priporočeni odmerek cisplatina je 75 mg/m² TP, infundiran v dveh urah približno 30 minut po zaključku infuzije pemetrekseda prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Bolniki morajo prejeti zadostno antiemetično zdravljenje, pred in/ali po prejemanju cisplatina jih moramo tudi ustrezno hidrirati (glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila cisplatina za posebne nasvete o odmerjanju).

ALIMTA kot samostojno zdravilo

Pri bolnikih, pri katerih zdravimo nedrobnocelični pljučni karcinom po predhodni kemoterapiji, je priporočeni odmerek zdravila ALIMTA 500 mg/m² TP, dan kot intravenska infuzija v 10 minutah prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa.

Režim premedikacije

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

Za zmanjšanje toksičnosti moramo bolnikom, ki jih zdravimo s pemetreksedom, dati tudi dopolnila vitaminov (glejte poglavje 4.4). Bolniki morajo dnevno jemati peroralno folno kislino ali multivitaminski pripravek, ki jo vsebuje (350 do 1000 mikrogramov). V sedmih dneh pred prvim odmerkom pemetrekseda morajo vzeti vsaj pet odmerkov folne kisline, odmerjanje pa morajo nadaljevati ves čas zdravljenja in še 21 dni po zadnjem odmerku pemetrekseda. Bolniki morajo prejeti tudi intramuskularno injekcijo vitamina B₁₂ (1000 mikrogramov) v tednu pred prvim odmerkom pemetrekseda in enkrat vsake tri cikle zatem. Kasnejše injekcije vitamina B₁₂ lahko dajemo isti dan kot pemetreksed.

Spremljanje

Bolnikom, ki prejemajo pemetreksed, moramo pred vsakim odmerkom odvzeti kri za popolno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko (WCC) in številom trombocitov. Pred vsakim dajanjem kemoterapije opravimo tudi teste biokemije seruma za vrednotenje ledvičnega in jetrnega delovanja. Pred začetkom kateregakoli ciklusa kemoterapije morajo bolniki izpolnjevati naslednja merila: absolutno število nevtrofilcev (ANC) mora biti ≥ 1500 celic/mm³ ter število trombocitov ≥ 100.000 celic/mm³.

Očistek kreatinina mora biti ≥ 45 ml/min.

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

Prilagajanja odmerkov

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

Preglednica 1 - Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila ALIMTA (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – Hematološke toksičnosti	
Najnižji ANC < 500 /mm ³ in najnižje število trombocitov ≥ 50.000 /mm ³	75 % predhodnega odmerka (obeh ALIMTE in cisplatina)
Najnižje število trombocitov < 50.000 /mm ³ ne glede na najnižji ANC	75 % predhodnega odmerka (obeh ALIMTE in cisplatina)
Najnižje število trombocitov < 50.000 /mm ³ s krvavitvijo ^a , ne glede na najnižji ANC	50 % predhodnega odmerka (obeh ALIMTE in cisplatina)

^aTa merila ustrezajo Merilom pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998), definiciji za ≥ CTC stopnjo krvavitve 2

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

Preglednica 2 - Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila ALIMTA (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – Nehematološke toksičnosti^{a, b}		
	Odmerek ALIMTE (mg/m²)	Odmerek cisplatina (mg/m²)
Katerekoli toksičnosti stopnje 3 ali 4, razen vnetja sluznice	75 % predhodnega odmerka	75 % predhodnega odmerka
Kakršnakoli diareja, ki potrebuje hospitalizacijo (ne glede na stopnjo) ali diareja stopnje 3 ali 4	75 % predhodnega odmerka	75 % predhodnega odmerka
Vnetje sluznice stopnje 3 ali 4	50 % predhodnega odmerka	100 % predhodnega odmerka

^a Merila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (CTC v2.0; NCI 1998)

^b Brez nevrološke toksičnosti

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

Preglednica 3 – Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila ALIMTA (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – Nevrotoksičnost		
Stopnja CTC^{a*}	Odmerek ALIMTE (mg/m²)	Odmerek cisplatina (mg/m²)
0 – 1	100 % predhodnega odmerka	100 % predhodnega odmerka
2	100 % predhodnega odmerka	50 % predhodnega odmerka

^{a*}Merila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (CTC v2.0; NCI 1998)

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

Posebne populacije

Starejši

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

Pediatrična populacija

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

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

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

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

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

Način uporabe

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Sočasno cepljenje proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pemetreksed lahko zavre delovanje kostnega mozga, kar se kaže kot nevtropenija, trombocitopenija in anemija (ali pancitopenija) (glejte poglavje 4.8). Mielosupresija običajno predstavlja toksičnost za omejitev odmerka. Pri bolnikih moramo biti med zdravljenjem pozorni na morebiten pojav mielosupresije, pemetrekseda pa bolnikom ne smemo dajati, dokler se absolutno število nevtrofilcev (ANC) ne povrne na ≥ 1500 celic/mm³ ter število trombocitov na ≥ 100.000 celic/mm³. Odmerke v naslednjih ciklikih nižamo na podlagi najnižjega ANC, števila trombocitov ter največje nehematološke toksičnosti iz prejšnjega ciklusa (glejte poglavje 4.2).

Poročali so o povprečno manjši toksičnosti ter znižanju hematoloških in nehematoloških toksičnosti stopnje 3/4, denimo nevtropeniji, febrilni nevtropeniji ter okužbi z nevtropenijo stopnje 3/4, kadar so pred zdravljenjem dajali folno kislino in vitamin B₁₂. Zato moramo vsem bolnikom, zdravljenim s pemetreksedom, naročiti, naj jemljejo folno kislino in vitamin B₁₂ kot preprečevalni ukrep za zmanjšanje toksičnosti, povezane z zdravljenjem (glejte poglavje 4.2).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pemetreksed lahko ima gensko škodljive učinke. Spolno zrelim moškim odsvetujemo zaploditev otroka v času zdravljenja in še 3 mesece zatem. Priporočamo ukrepe prosti zanositvi ali vzdržnost. Zaradi možnosti, da zdravljenje s pemetreksedom povzroči trajno neplodnost, naj se moški pred začetkom zdravljenja posvetujejo o shranjevanju semena.

Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja s pemetreksedom uporabljati učinkovito kontracepcijo in še 6 mesecev po zaključku zdravljenja (glejte poglavje 4.6).

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

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

Pomožne snovi

ALIMTA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 g) natrija na vialo, torej v bistvu pomeni »brez natrija«.

ALIMTA 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

To zdravilo vsebuje 54 mg natrija na vialo, kar je enako 2,7% največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. To morate upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≥ 80 ml/min) lahko visoki odmerki nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID-i, denimo, ibuprofen > 1600 mg dnevno) in acetilsalicilna kislina v visokih odmerkih ($\geq 1,3$ g dnevno) zmanjšajo eliminacijo pemetrekseda in tako lahko povečajo pojavnost neželenih učinkov pemetrekseda. Zato je pri dajanju visokih odmerkov NSAID-ov ali acetilsalicilne kisline sočasno s pemetreksedom bolnikom z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≥ 80 ml/min) potrebna previdnost.

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

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

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

Medsebojna delovanja, ki so skupna vsem citotoksičnim zdravilom:

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri moških in ženskah

Pemetreksed ima lahko genetsko škodljive učinke. Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja in še 6 mesecev po zaključku zdravljenja s pemetreksedom uporabljati učinkovito kontracepcijo. Spolno zrelim moškim svetujemo uporabo učinkovite kontracepcije in odsvetujemo zaploditev otroka v času zdravljenja in še 3 mesece zatem.

Nosečnost

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

V preglednici prikazani neželeni učinki

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

Neželeni učinki so navedeni po organskem sistemu MedDRA. Za razvrščanje pogostnosti je bil uporabljen naslednji dogovor:

zelo pogosti: $\geq 1/10$; pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$; redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$; zelo redki: $< 1/10.000$; neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpložljivih podatkov).

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

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

in mediastinalnega prostora			pnevmonitis ^{bd}			
Bolezni prebavil	stomatitis anoreksija bruhanje driska navzea	dispepsija zaprtje bolečina v trebuhu	krvavitev iz danke krvavitev iz prebavil črevesna perforacija ezofagitis kolitis ^e			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišana alanin-aminotransfera za zvišana aspartat-aminotransfera za		hepatitis		
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj luščenje kože	hiperpigmentacija pruritus multiformni eritem alopecija urtikarija		eritem	Stevens-Johnsonov sindrom ^b toksična epidermalna nekroliza ^b pemfigoid bulozni dermatitis pridobljena bulozna epidermoliza eritematozni edem ^f psevdocelulitis dermatitis ekcem prurigo	
Bolezni sečil	zmanjšan kreatininski očistek zvišana vrednost kreatinina v krvi ^e	odpoved ledvic zmanjšana hitrost glomerulne filtracije				nefrogeni diabetes insipidus ledvična tubulna nekroza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pireksija bolečina edem bolečina v prsnem košu vnetje sluznice				
Preiskave		zvišana gamaglutamil-transferaza				
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri			radiacijski ezofagitis radiacijski	radiacijski izpuščaj		

posegih			pneumonitis			
---------	--	--	-------------	--	--	--

^a z nevtropenijo in brez nje

^b v nekaterih primerih s smrtnim izidom

^c včasih je privedlo do nekroze okončin

^d z respiratorno insuficienco

^e opaženo samo v kombinaciji s cisplatinom

^f večinoma na spodnjih okončinah

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Analogi folne kisline, Oznaka ATC: L01BA04

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

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

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

Klinična učinkovitost

Mezoteliom

EMPHACIS, multicentrična, randomizirana, enojno slepa študija faze 3 zdravila ALIMTA skupaj s cisplatinom v primerjavi s cisplatinom pri bolnikih z malignim plevralnim mezoteliomom, ki v preteklosti še niso prejeli kemoterapije, je pokazala, da so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom

ALIMTA in cisplatinom, klinično pomembno prednost 2,8-mesečne mediane preživetja pred bolniki, ki so prejeli samo cisplatin.

V trajanju študije so bolnikom uvedli v terapijo nizke odmerke dopolnilne folne kisline in vitamina B₁₂, za zmanjšanje toksičnosti. Primarno analizo te študije so opravili na populaciji vseh bolnikov, ki so bili naključno dodeljeni v vejo zdravljenja, kjer so prejeli zdravilo v preskušanju (randomizirani in zdravljeni). Analizo podskupin so opravili pri bolnikih, ki so prejeli dopolnilna folna kislina in vitamin B₁₂ celoten čas trajanja zdravljenja v študiji (popolno dopolnjevanje). Izsledki teh analiz učinkovitosti so povzeti v spodnji preglednici:

Preglednica 5. Učinkovitost zdravila ALIMTA skupaj s cisplatinom v primerjavi s cisplatinom pri malignem plevralnem mezoteliomu

Parameter učinkovitosti	Randomizirani in zdravljeni bolniki		Bolniki s popolnim dopolnjevanjem	
	ALIMTA/ cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	ALIMTA/ cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Mediana skupnega preživetja (mesece) (95 % IZ)	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 Rank p-vrednost ^a	0,020		0,051	
Mediana časa do napredovanja tumorja (mesece) (95 % IZ)	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 Rank p-vrednost ^a	0,001		0,008	
Čas do neuspeha zdravljenja (mesece) (95 % IZ)	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 Rank p-vrednost ^a	0,001		0,001	
Skupna stopnja odziva ^b (95 % IZ)	41,3 % (34,8 - 48,1)	16,7 % (12,0 - 22,2)	45,5 % (37,8 - 53,4)	19,6 % (13,8 - 26,6)
Fisherjeva točna p-vrednost ^a	< 0,001		< 0,001	

Okrajšava: IZ = interval zaupanja

^ap-vrednost se nanaša na primerjavo med vejama zdravljenja.

^bV veji zdravljenja z zdravilom ALIMTA/cisplatinom, randomizirani in zdravljeni (N = 225) ter s popolnim dopolnjevanjem (N = 167).

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

O bolnikih z malignim plevralnim mezoteliomom, zdravljenih samo z zdravilom ALIMTA, so na voljo le omejeni podatki. Zdravilo ALIMTA kot edino učinkovino so preučevali v odmerku 500 mg/m² pri 64 bolnikih z malignim plevralnim mezoteliomom, ki predhodno še niso prejeli kemoterapije. Povprečna stopnja odzivnosti je bila 14,1 %.

NSCLC, zdravljenje drugega izbora

Multicentrična, randomizirana študija faze 3 z znanim zdravilom, kjer so preskušali zdravilo ALIMTA v primerjavi z docetakselom pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC po predhodni kemoterapiji, je pokazala mediano časa preživetja 8,3 mesece pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ALIMTA (Populacija z namenom zdraviti n = 283), in 7,9 mesecev pri bolnikih, zdravljenih z docetakselom (NZ n = 288). Predhodna kemoterapija ni vključevala zdravila ALIMTA.

Analiza vpliva histologije NSCLC glede učinka zdravljenja na skupno preživetje je bila prednostna za zdravilo ALIMTA proti docetakselu pri tistih, ki nimajo pretežno luskaste histologije (n = 399, 9,3 proti 8,0 mesecev, prilagojen RT = 0,78; 95 % IZ = 0,61-1,00, p = 0,047) in je bila prednostna za docetaksel za luskasto celično histologijo karcinoma (n = 172, 6,2 proti 7,4 mesecev, prilagojen RT = 1,56; 95 % IZ = 1,08-2,26, p = 0,018). Za varnostni profil zdravila ALIMTA niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik znotraj histoloških podskupin.

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

Preglednica 6. Učinkovitost zdravila ALIMTA v primerjavi z docetakselom pri NSCLC - Populacija NZ

	ALIMTA	Docetaksel
Čas preživetja (meseči)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana (m)	8,3	7,9
▪ 95 % IZ za mediano	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
▪ RT		0,99
▪ 95 % IZ za RT		(0,82 - 1,20)
▪ Prednostna p-vrednost (RT)		0,226
Preživetje brez napredovanja (meseči)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,9	2,9
▪ RT (95 % IZ)		0,97 (0,82 - 1,16)
Čas do neuspeha zdravljenja (<i>Time to treatment failure</i>, TTTF – meseči)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,3	2,1
▪ RT (95 % IZ)		0,84 (0,71 - 0,997)
Odziv (n: ustrezen za odziv)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Stopnja odzivnosti (%) (95 % IZ)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
▪ Stabilna bolezen (%)	45,8	46,4

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; RT = razmerje tveganja; NZ = namen zdraviti; n = velikost populacije.

NSCLC, zdravljenje prvega izbora

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

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

Preživetje brez napredovanja (PBN) in celokupno razmerje odziva sta bila podobna med vejama zdravljenja: mediana PBN je bila 4,8 mesecev za zdravilom ALIMTA skupaj s cisplatinom proti 5,1 mesecev za gemcitabin skupaj s cisplatinom (prilagojeno razmerje tveganja 1,04; 95 % IZ 0,94-1,15) in celokupno razmerje odziva je bilo 30,6 % (95 % IZ 27,3-33,9) za zdravilom ALIMTA skupaj s cisplatinom proti 28,2 % (95 % IZ 25,0-31,4) za gemcitabin skupaj s cisplatinom. PBN podatki so bili delno potrjeni z neodvisnim pregledom (400/1725 bolnikov je bilo naključno izbranih za pregled).

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

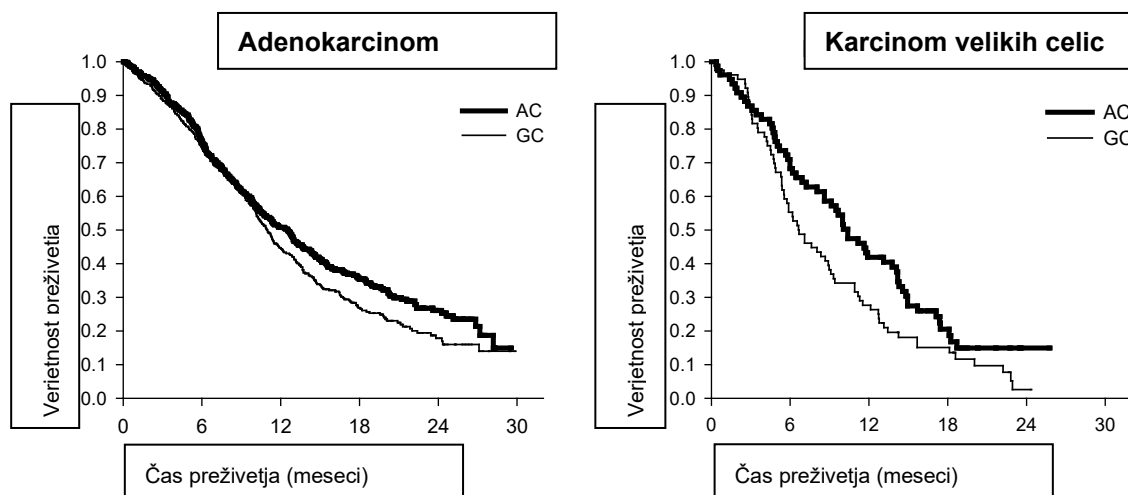
Preglednica 7. Učinkovitost zdravila ALIMTA skupaj s cisplatinom proti gemcitabinu skupaj s cisplatinom pri zdravljenju prvega izbora nedrobnoceličnega karcinoma pljuč – NZ populacija in histološke podskupine

NZ populacija in histološke podskupine	Mediana skupnega preživetja v mesecih (95 % IZ)				Prilagojeno razmerje tveganja (RT) (95 % IZ)	Prednost p-vrednost
	ALIMTA + Cisplatin		Gemcitabin + Cisplatin			
NZ 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
Velike celice (N = 153)	10,4 (8,6–14,1)	N = 76	6,7 (5,5–9,0)	N = 77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Drugo (N = 252)	8,6 (6,8–10,2)	N = 106	9,2 (8,1–10,6)	N = 146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Luskaste celice (N = 473)	9,4 (8,4–10,2)	N = 244	10,8 (9,5–12,1)	N = 229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

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

^aStatistično pomembna za prednost, s celotnim intervalom zaupanja za RT znatno pod 1,17645 mejo prednosti ($p < 0,001$).

Kaplan Meier-jeva grafa skupnega preživetja glede na histologijo



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

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

NSCLC, vzdrževalno zdravljenje

JMEN

Multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija faze 3 (JMEN) je primerjala učinkovitost in varnost vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom ALIMTA skupaj z najboljšo

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

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

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

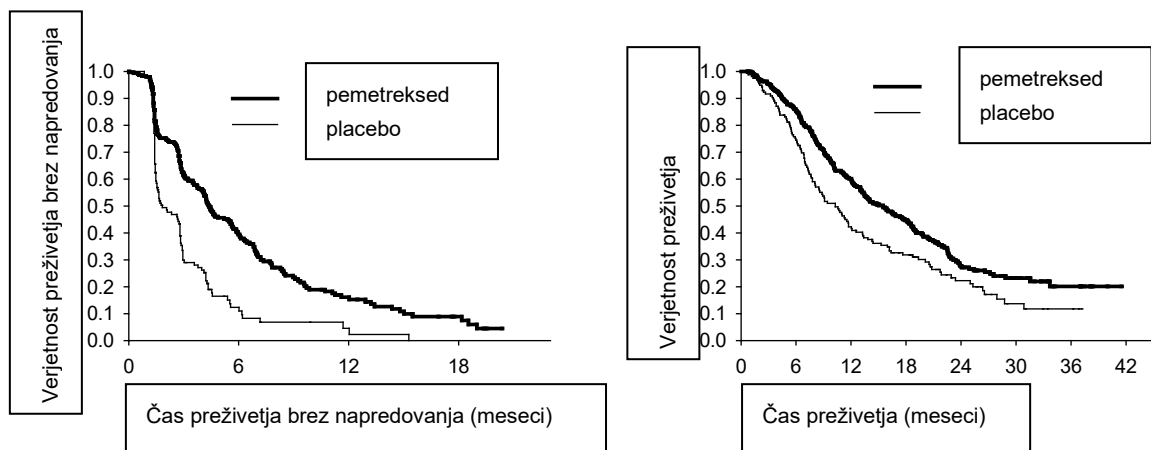
Rezultati preživetja brez napredovanja in skupnega preživetja pri bolnikih z luskasto celično histologijo ne kažejo prednosti za zdravilo ALIMTA nad placebom.

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

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

Preživetje brez napredovanja

Skupno preživetje



PARAMOUNT

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

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

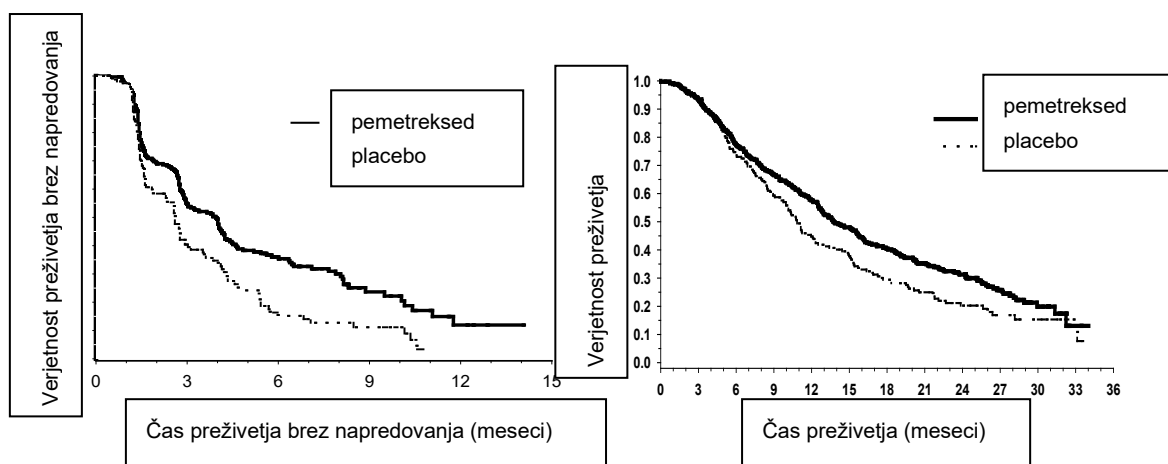
Po indukcijskem zdravljenju z zdravilom ALIMTA skupaj s cisplatinom (4 cikli) je bilo zdravljenje z zdravilom ALIMTA statistično boljše od placeba glede skupnega preživetja (mediana 13,9 mesecev v primerjavi z 11,0 meseci, razmerje tveganja = 0,78, 95 % CI = 0,64-0,96, $p = 0,0195$). V času te končne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

PARAMOUNT:

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

Preživetje brez napredovanja

Skupno preživetje



Profila varnosti vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom ALIMTA iz obeh študij, JMEN in PARAMOUNT, sta bila podobna.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti pemetrekseda po dajanju ene učinkovine so vrednotili pri 426 bolnikih z različnimi malignimi trdnimi tumorji v razponu odmerkov od 0,2 do 838 mg/m², infundiranih v 10 minutah. Pemetreksed ima volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 9 l/m². Študije *in vitro* kažejo, da se pemetreksed približno 81 % veže na plazemske beljakovine. Na vezavo različne stopnje popuščanja delovanja ledvic niso opazno vplivale. Pemetreksed je podvržen omejeni presnovi v jetrih. Pemetreksed se primarno izloča z urinom, 70 % do 90 % danega odmerka najdemo nespremenjenega v urinu v prvih 24 urah po dajanju. *In vitro* študije so pokazale, da se pemetreksed aktivno izloča z OAT3 (prenašalcem organskih anionov). Celotni sistemski očistek pemetrekseda je 91,8 ml/min, razpolovni čas izločanja iz plazme je 3,5 ur pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina 90 ml/min). Variabilnost med bolniki v očistku je zmerna, 19,3 %. Celotna sistemska izpostavljenost pemetreksedu (AUC) ter največja plazemska koncentracija naraščata sorazmerno z odmerkom. Farmakokinetika pemetrekseda ostaja po večjih ciklikih zdravljenja enaka.

Na farmakokinetične lastnosti pemetrekseda sočasno dani cisplatin ne vpliva. Peroralno jemanje folne kisline in intramuskularno dopolnjevanje z vitaminom B₁₂ ne vplivata na farmakokinetiko pemetrekseda.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

Študij za oceno kancerogenega potenciala pemetrekseda niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
klorovodikova kislina
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala.
3 leta.

Rekonstituirane raztopine in raztopine za infundiranje

Po pripravi, skladni z navodili, rekonstituirane raztopine in raztopine zdravila ALIMTA za infundiranje ne vsebujejo nobenih protimikrobnih konzervansov. Kemijsko in fizikalno obstojnost za uporabo pripravljenih raztopin pemetrekseda in raztopin pemetrekseda za infundiranje so pokazali za 24 ur v hladilniku. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti nemudoma. Če zdravila, pripravljenega za uporabo, ne uporabimo takoj, je za čase shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik, in naj bi ne presegali 24 ur pri 2 do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprta viala
Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

ALIMTA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Steklena viala tipa I z gumijasto zaporko, ki vsebuje 100 mg pemetrekseda.
Pakiranje z 1 vialo.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

ALIMTA 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Steklena viala tipa I z gumijasto zaporko, ki vsebuje 500 mg pemetrekseda.
Pakiranje z 1 vialo.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

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

ALIMTA 500 mg

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

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

4. Ustrezno prostornino rekonstituirane raztopine pemetrekseda moramo še nadalje redčiti do 100 ml z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa, damo jo kot intravensko infuzijo, ki teče 10 minut.
5. Raztopine pemetrekseda za infundiranje, pripravljene, kot je navedeno zgoraj, so skladne s seti za dajanje in infuzijskimi vrečkami iz polivinilklorida in prevlečenimi s poliolefinom.
6. Videz parenteralnih zdravil moramo pred dajanjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev ali da nimajo spremenjene barve. Če opazite trdne delce, te viale ne uporabite.
7. Raztopine pemetrekseda so namenjene samo enkratni uporabi. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Previdnostni ukrepi pri pripravi in dajanju

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Nizozemska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/04/290/001
EU/1/04/290/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 20. september 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 20. september 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Lilly France S.A.S.
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Francija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

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

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

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

ALIMTA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
pemetreksed

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

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

Po rekonstituciji (glejte navodilo za uporabo) ena viala vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Manitol, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid (za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.
1 viala.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

citotoksično

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

Neporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eli Lilly Nederland B.V
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/290/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ALIMTA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
pemetreksed
Za intravensko uporabo.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Za informacije o roku uporabnosti pripravljene zdravila preberite navodilo za uporabo.

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

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

100 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

ALIMTA 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
pemetreksed

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

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

Po rekonstituciji (glejte navodilo za uporabo) ena viala vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Manitol, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid (za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.
1 viala.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

citotoksično

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

Neporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/290/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ALIMTA 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
pemetreksed
Za intravensko uporabo.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Za informacije o roku uporabnosti pripravljene zdravila preberite navodilo za uporabo.

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

500 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

ALIMTA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje ALIMTA 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje pemetreksed

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo ALIMTA in za kaj ga uporabljamo

ALIMTA je zdravilo, ki ga uporabljamo pri zdravljenju raka.

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

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

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

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ALIMTA

Ne uporabljajte zdravila ALIMTA

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

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

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

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

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

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

Otroci in mladostniki

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

Druga zdravila in zdravilo ALIMTA

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

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

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, **se posvetujte z zdravnikom**. Uporabi zdravila ALIMTA med nosečnostjo se izogibamo. Z zdravnikom se pogovorite o možnem tveganju pri prejemanju zdravila ALIMTA v času nosečnosti. Med zdravljenjem in še 6 mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila ALIMTA morajo ženske uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Dojenje

Če dojite, to povejte zdravniku.

Dojenje morate med zdravljenjem z zdravilom ALIMTA prekiniti.

Plodnost

Moškim odsvetujemo, da bi v času zdravljenja z zdravilom ALIMTA ter do 3 mesece po zdravljenju s tem zdravilom spočeli otroka, zato naj v času zdravljenja z zdravilom ALIMTA ter do 3 mesece po zdravljenju s tem zdravilom uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Če bi radi med zdravljenjem ali v 3 mesecih po zdravljenju spočeli otroka, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravilo ALIMTA lahko vpliva na vašo sposobnost spočeti otroka. Pogovorite se z zdravnikom za nasvet glede shranjevanja sperme pred začetkom zdravljenja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo ALIMTA vsebuje natrij

ALIMTA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

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

ALIMTA 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

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

3. Kako uporabljati zdravilo ALIMTA

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

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

Kadar uporabljamo zdravilo ALIMTA v kombinaciji s cisplatinom:

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

Običajno boste infuzijo prejeli enkrat vsake 3 tedne.

Dodatna zdravila:

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

Dopolnjevanje vitaminov: zdravnik vam bo predpisal peroralno folno kislino (vitamin) ali multivitaminski pripravek, ki jo vsebuje (350 do 1000 mikrogramov), ki ga boste morali med prejetjem zdravila ALIMTA jemati enkrat dnevno. V sedmih dneh pred prvim odmerkom zdravilom ALIMTA morate vzeti vsaj 5 odmerkov. Po zadnjem odmerku zdravila ALIMTA morate še 21 dni jemati folno kislino. V tednu pred dajanjem zdravila ALIMTA boste prejeli tudi injekcijo vitamina B₁₂ (1000 mikrogramov), nato pa še približno na vsakih 9 tednov (ustrezno 3 ciklusom zdravljenja z zdravilom ALIMTA). Vitamin B₁₂ in folno kislino boste prejeli za zmanjšanje možnih toksičnih učinkov zdravljenja proti raku.

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

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

lahko smrt. Obvestite zdravnika, če se pojavijo hud izpuščaj, srbenje ali mehurčki (Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza).

- Če ste utrujeni, omotični, se hitro zadihate, ste bledi (ker imate morda manj hemoglobina, kot je normalno, kar je zelo pogosto).
- Če vam krvavijo dlesni, krvavite iz nosu ali ustne votline, ali se pojavi kakršnakoli krvavitev, ki se noče ustaviti, rdečkasto ali rožnato obarvan urin, nepričakovane podplutbe (ker imate lahko manj trombocitov, kot je normalno, kar je pogosto).
- Če doživite nenadno težko dihanje, močno bolečino v prsih ali kašelj s krvavim izmečkom (redko) (lahko kaže na krvni strdek v krvnih žilah v pljučih).

Neželeni učinki z zdravilom ALIMTA lahko vključujejo:

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

Okužba

Faringitis (boleče žrelo)

Nizko število nevtrofilnih granulocitov (vrsta belih krvnih celic)

Nizko število belih krvnih celic

Nizka raven hemoglobina

Bolečina, rdečina, otekanje ali rane v vaših ustih

Izguba apetita

Bruhanje

Driska

Slabost (siljenje na bruhanje)

Kožni izpuščaj

Luščenje kože

Nenormalne vrednosti krvnih testov, ki kažejo na zmanjšano delovanje ledvic

Utrujenost (izčrpanost)

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

Okužba krvi

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

Nizko število trombocitov

Alergijska reakcija

Izguba telesnih tekočin

Sprememba okusa

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

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

Omotica

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

Suho oko

Solzne oči

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

Otekanje vek

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

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

Nereden srčni ritem

Prebavne motnje

Zaprtje

Bolečina v trebuhu

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

Povečana pigmentiranost kože

Srbeča koža

Izpuščaj na telesu, kjer je vsaka lisa podobna tarči

Izguba las

Koprivnica
Prenehanje delovanja ledvic
Zmanjšano delovanje ledvic
Zvišana telesna temperatura
Bolečina
Preveč tekočine v telesnem tkivu, kar povzroči otekanje
Bolečina v prsnem košu
Vnetje in razjede sluznice prebavil

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

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

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

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

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

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

Neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

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

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

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila ALIMTA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Rekonstituirane raztopine in raztopine za infundiranje: zdravilo moramo uporabiti nemudoma. Po pripravi po navodilih so kemijsko in fizikalno obstojnost za uporabo pripravljenih raztopin pemetrekseda in raztopin pemetrekseda za infundiranje pokazali za 24 ur v hladilniku.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ALIMTA

Učinkovina je pemetreksed.

ALIMTA 100 mg: Ena viala vsebuje 100 miligramov pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetrekseda).

ALIMTA 500 mg: Ena viala vsebuje 500 miligramov pemetrekseda (v obliki dinatrijevega pemetrekseda).

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

Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so manitol, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid.

Izgled zdravila ALIMTA in vsebina pakiranja

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

Na voljo je v pakiranjih po 1 vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht

Nizozemska

Proizvajalec

Lilly France S.A.S.

rue du Colonel Lilly
F-67640, Fegersheim
Francija

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

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34 91-663 50 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 6 7364000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}>

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

<-----

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje.

1. Pri rekonstituciji in nadaljnjemu redčenju pemetrekseda za intravensko infundiranje uporabljajte aseptično metodo.
2. Izračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila ALIMTA. Da omogočimo dajanje označene količine, vsaka viala vsebuje presežek pemetrekseda.
3. ALIMTA 100 mg:
100 mg viale pripravite s 4,2 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa, tako dobite raztopino, ki vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.
ALIMTA 500 mg:
500 mg viale pripravite z 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa, tako dobite raztopino, ki vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

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

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

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