

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pemetreksed Fresenius Kabi 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s praškom vsebuje 100 mg pemetrekseda (v obliki kisline).

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 belkast liofiliziran prašek ali trdna snov

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Maligni plevralni mezoteliom

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi je v kombinaciji s cisplatinom indicirano za zdravljenje bolnikov z neresektabilnim malignim plevralnim mezoteliomom, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo.

Nedrobnocelični pljučni rak

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi je v kombinaciji s cisplatinom indicirano kot zdravljenje prve izbire za bolnike z lokalno napredujočim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki nima pretežno ploščatocelične histologije (glejte poglavje 5.1).

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

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi je indicirano kot monoterapija za zdravljenje druge izbire za bolnike z lokalno napredujočim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki nima pretežno ploščatocelične histologije (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi se sme dajati le pod nadzorom zdravnika, usposobljenega za uporabo kemoterapije za zdravljenje raka.

Odmerjanje

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi v kombinaciji s cisplatinom

Priporočeni odmerek zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi je 500 mg/m² telesne površine (BSA – body surface area), dan kot intravenska infuzija v 10 minutah prvi dan vsakega 21-dnevnega cikla. Priporočeni odmerek cisplatina je 75 mg/m² BSA, infundiran v dveh urah približno 30 minut po zaključku infuzije pemetrekseda prvi dan vsakega 21-dnevnega cikla. Bolniki morajo prejeti zadostno antiemetično zdravljenje, pred in/ali po prejemanju cisplatina jih moramo tudi ustrezno hidrirati (glejte poglavje 6.2 in Povzetek glavnih značilnosti zdravila cisplatin za posebne nasvete o odmerjanju).

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi kot samostojno zdravilo

Pri bolnikih, pri katerih zdravimo nedrobnocelični pljučni rak po predhodni kemoterapiji, je priporočeni odmerek zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi 500 mg/m² BSA, dan kot intravenska infuzija v 10 minutah prvi dan vsakega 21-dnevnega cikla.

Režim premedikacije

Za zmanjšanje incidence in resnosti kožnih reakcij, se daje 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 se mora 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 se lahko dajo isti dan kot pemetreksed.

Spremljanje

Bolnikom, ki prejemajo pemetreksed, se mora pred vsakim odmerkom odvzeti kri za popolno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko (WCC – white cell count) in številom trombocitov. Pred vsakim dajanjem kemoterapije se opravi tudi teste biokemije seruma za vrednotenje ledvičnega in jetrnega delovanja. Pred začetkom katerega koli cikla kemoterapije morajo bolniki izpolnjevati naslednja merila: absolutno število nevtrofilcev (ANC – absolute neutrophil count) mora biti ≥ 1500 celic/mm³ ter število trombocitov ≥ 100.000 celic/mm³.

Očistek kreatinina mora biti ≥ 45 ml/min.

Celotni bilirubin mora biti $\leq 1,5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti. Alkalna fosfataza (AP – alkaline phosphatase), aspartatna aminotransferaza (AST – aspartate aminotransferase ali SGOT – serum glutamic oxaloacetic transaminase) in alaninska aminotransferaza (ALT – alanine aminotransferase ali SGPT – serum glutamic pyruvic transaminase) 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 cikla naj temeljijo na najnižjih hematoloških vrednostih ali na največji nehematološki toksičnosti iz predhodnega cikla zdravljenja. Zdravljenje se lahko odloži, da se omogoči zadosten čas za okrevanje. Po okrevanju bolnike ponovno zdravimo z uporabo smernic v Preglednicah 1, 2 in 3, ki veljajo za zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi, če ga uporabljamo kot edino učinkovino ali v kombinaciji s cisplatinom.

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

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

Če se pri bolnikih razvijejo nehematološke toksičnosti $\geq$ stopnje 3 (z izjemo nevrolške toksičnosti), se dajanje zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi prekine, dokler se vrednosti ne povrnejo na manjše ali enake, kot jih je imel bolnik pred zdravljenjem. Z zdravljenjem se nadaljuje skladno s smernicami v Preglednici 2.

Preglednica 2 - Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – nehematološka toksičnost^{a, b}		
	Odmerek pemetrekseda (mg/m²)	Odmerek cisplatina (mg/m²)
Katere koli toksičnosti stopnje 3 ali 4, razen vnetja sluznice	75 % predhodnega odmerka	75 % predhodnega odmerka
Kakršna koli 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 nevrolške toksičnosti.

Priporočene prilagoditve odmerkov zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi in cisplatina v primeru nevrolške toksičnosti so navedene v Preglednici 3. Če opazimo nevrolško toksičnost stopnje 3 ali 4, se zdravljenje prekine.

Preglednica 3 – Preglednica za prilagajanje odmerkov pemetrekseda (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – nevrotoksičnost		
Stopnja CTC^a	Odmerek pemetrekseda (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 Pemetreksed Fresenius Kabi se prekine, če bolnik izkusi kakršno koli hematološko ali nehematološko toksičnost stopnje 3 ali 4 po 2 znižanjih odmerka ali nemudoma, če se opazi nevrolško 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 zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi ne uporablja za zdravljenje malignega plevralnega mezotelioma in nedrobnoceličnega pljučnega raka.

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 se priporočajo za vse bolnike. O uporabi pemetrekseda pri bolnikih z očistkom kreatinina, nižjim od 45 ml/min, ni zadostnih podatkov; zato se uporabe pemetrekseda pri teh bolnikih ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

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

Način uporabe

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

Za previdnostne ukrepe potrebne pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi in za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Sočasno cepljenje proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pemetreksed lahko zavre delovanje kostnega mozga, kar se kaže kot nevtropenija, trombocitopenija in anemija (ali pancitopenija) (glejte poglavje 4.8). Mielosupresija običajno predstavlja toksičnost za omejitve 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. Odmerki se v naslednjih ciklih nižajo na podlagi najnižjega ANC, števila trombocitov ter največje nehematološke toksičnosti iz prejšnjega cikla (glejte poglavje 4.2).

Poročali so o povprečno manjši toksičnosti ter znižanju hematoloških in nehematoloških toksičnosti stopnje 3/4, kot so nevtropenija, febrilna nevtropenija ter okužba 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 se uporabe pemetrekseda pri bolnikih z očistkom kreatinina < 45 ml/min ne priporoča (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 (NSAIDs – non steroidal anti-inflammatory drugs), kot sta ibuprofen in acetilsalicilna kislina ($> 1,3$ 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 NSAIDs 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 dogodkih, 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 dogodkov, 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 prekinutvi 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, kot sta plevralni izliv ali ascites, na pemetreksed ni popolnoma opredeljen. V študiji s pemetreksedom so v fazi 2 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 odmere 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 se morajo bolniki 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 se odsvetuje uporabo živih oslABLjenih cepiv (glejte poglavje 4.3 in 4.5).

Pemetreksed ima lahko gensko škodljive učinke. Spolno zrelim moškim odsvetujemo zaploditev otroka v času zdravljenja in še 3 mesece zatem. Priporoča se uporaba ustrezne zaščite proti 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 obsevanjem pred, med ali po zdravljenju s pemetreksedom. Pri teh bolnikih je potrebna posebna pozornost in previdnost pri uporabi drugih radiosenzitirajočih učinkovin.

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

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 (npr. aminoglikozidov, diuretikov zanke, spojin platine, ciklosporina) lahko potencialno povzroči zakasneni očistek pemetrekseda. To kombinacijo se mora uporabljati previdno. Po potrebi se mora skrbno spremljati očistek kreatinina.

Sočasno dajanje pemetrekseda z zaviralci OAT3 (prenašalcev organskih anionov 3; OAT3 - Organic Anion Transporter 3) (npr. probenecid, penicilin, zaviralci protonske črpalke (PPI – Proton Pump

Inhibitor)), povzroči zakasneni očistek pemetrekseda. Pri sočasnem dajanju teh zdravil s pemetreksedom je potrebna previdnost.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≥ 80 ml/min) lahko visoki odmerki nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAIDs, kot je ibuprofen > 1600 mg/dan) 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 NSAIDs ali acetilsalicilne kisline sočasno s pemetreksedom bolnikom z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≥ 80 ml/min) potrebna previdnost.

Bolniki z blagim do zmernim popuščanjem delovanja ledvic (očistek kreatinina 45-79 ml/min) se morajo izogibati sočasnemu dajanju pemetrekseda z NSAIDs (npr. ibuprofen) 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 NSAIDs z daljšimi razpolovnimi časi, kot sta piroksikam ali rofekoksib, se mora sočasno dajanje NSAIDs 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 NSAIDs 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 tudi za druge anti-metabolite, sumimo, da povzroča resne prirojene okvare, če se ga daje med nosečnostjo. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Pemetrekseda se med nosečnostjo ne sme uporabljati, če to ni nujno potrebno, uporabiti pa se ga sme 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 semena.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev 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, navzea, bruhanje, diareja, zaprtje, faringitis, vnetje sluznice in stomatitis. Drugi neželeni učinki vključujejo toksičnost za ledvice, povišane vrednosti aminotransferaze, alopecijo, utrujenost, dehidracijo, izpuščaj, okužbo/sepsa in nevropatijo. Redkeje opažena dogodka sta 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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

Organski sistem (MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske	okužba ^a , faringitis	sepsa ^b			dermohipo-dermitis	

bolezni						
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija, levkopenija, znižan hemoglobin	febrilna nevtropenija, znižano število trombocitov	pancitopenija	avtoimunska hemolitična anemija		
Bolezni 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		srčno popuščanje, aritmija	angina pectoris, miokardni infarkt, koronarna arterijska bolezen, supraventrikularna aritmija			
Žilne bolezni			periferna ishemija ^c			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			pljučna embolija, intersticijski 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-aminotransferaza, zvišana aspartat-aminotransferaza		hepatitis		
Bolezni kože in podkožja	izpuščaji, 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 posegih			radiacijski ezofagitis, radiacijski pnevmonitis	radiacijski izpuščaj		

^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: zdravila z delovanjem na novotvorbe, analogi folne kisline, oznaka ATC: L01BA04

Pemetreksed je večtarčna protirakava antifolatna učinkovina, 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 – thymidylate synthase), dihidrofolatne reduktaze (DHFR – dihydrofolate reductase) in glicinamidne ribonukleotidne formiltransferaze (GARFT – glycinamide ribonucleotide formyltransferase), 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.

Klinična učinkovitost

Mezoteliom

EMPHACIS, multicentrična, randomizirana, enojno slepa študija faze 3 pemetrekseda 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 s pemetreksedom in cisplatinom, klinično pomembno prednost 2,8-mesečne mediane preživetja pred bolniki, ki so prejeli samo cisplatin.

V trajanju študije so bolnikom uvedli v terapijo nizke odmerke dopolnilne folne kisline in 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 dopolnilno folno kislino in vitamin B₁₂ celoten čas trajanja zdravljenja v študiji (popolno dopolnjevanje). Izsledki teh analiz učinkovitosti so povzeti v spodnji preglednici:

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

Parameter učinkovitosti	Randomizirani in zdravljeni bolniki		Bolniki s popolnim dopolnjevanjem	
	Pemetreksed/ cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetreksed/ cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Mediana skupnega preživetja (OS) (mesece)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
<i>Log rank p-vrednost</i> ^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)
<i>Log rank p-vrednost</i> ^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)
<i>Log rank p-vrednost</i> ^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 <i>p-vrednost</i> ^a	< 0,001		< 0,001	

Okrajšava: IZ = interval zaupanja

^a p-vrednost se nanaša na primerjavo med vejama zdravljenja.

^b V veji zdravljenja s pemetreksedom/cisplatinom, randomizirani in zdravljeni (N = 225) ter s popolnim dopolnjevanjem (N = 167).

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

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

NSCLC, zdravljenje druge izbire

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

Omejeni klinični podatki iz ločeno randomiziranih, kontroliranih preskušanj faze 3, nakazujejo, da so podatki o učinkovitosti (OS, preživetje brez napredovanja (PFS - progression-free survival)) 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 pemetrekseda v primerjavi z docetakselom pri NSCLC - populacija NZ

	pemetreksed	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 (Time to treatment failure, 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 prve izbire

Multicentrična, randomizirana, odprta študija faze 3 pemetrekseda skupaj s cisplatinom proti gemcitabinu skupaj s cisplatinom pri bolnikih, ki v preteklosti še niso prejeli kemoterapije, z lokalno napredovalim ali metastatskim (stopnja IIb ali IV) nedrobnoceličnim pljučni rakom (NSCLC), je pokazala, da je pemetreksed skupaj s cisplatinom (populacija z namenom zdravljenja, [NZ] populacija N = 862) dosegla prvotno končno točko in pokazala podobno klinično učinkovitost, kot gemcitabin skupaj s cisplatinom (NZ N = 863) v SP (prilagojeno razmerje tveganja 0,94; 95 % IZ = 0,84-1,05). Vsi vključeni bolniki v tej študiji so imeli ECOG (*ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group*) 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 kvalificirane (PK) populacije. Analiza učinkovitosti z uporabo PK populacije je skladna z analizo NZ populacije in podpira prednost PC proti GC.

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

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

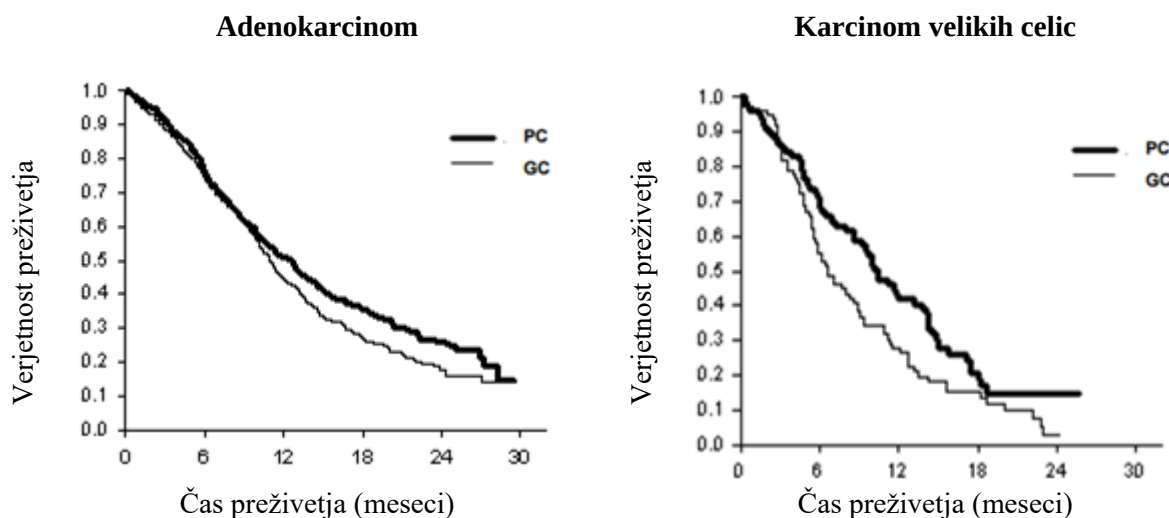
Preglednica 7. Učinkovitost pemetrekseda skupaj s cisplatinom proti gemcitabinu skupaj s cisplatinom pri zdravljenju prve izbire NSCLC – NZ populacija in histološke podskupine

NZ populacija in histološke podskupine	Mediana skupnega preživetja v mesecih (95 % IZ)				Prilagojeno razmerje tveganja (RT) (95 % IZ)	Prednost p- vrednost
	Pemetreksed + Cisplatin		Gemcitabin + Cisplatin			
NZ populacija (N = 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.

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

Kaplan Meier-jeva grafa skupnega preživetja glede na histologijo



Okrajšave: PC = pemetreksed + cisplatin; GC = gemcitabin + cisplatin

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

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

NSCLC, vzdrževalno zdravljenje

JMEN

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

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

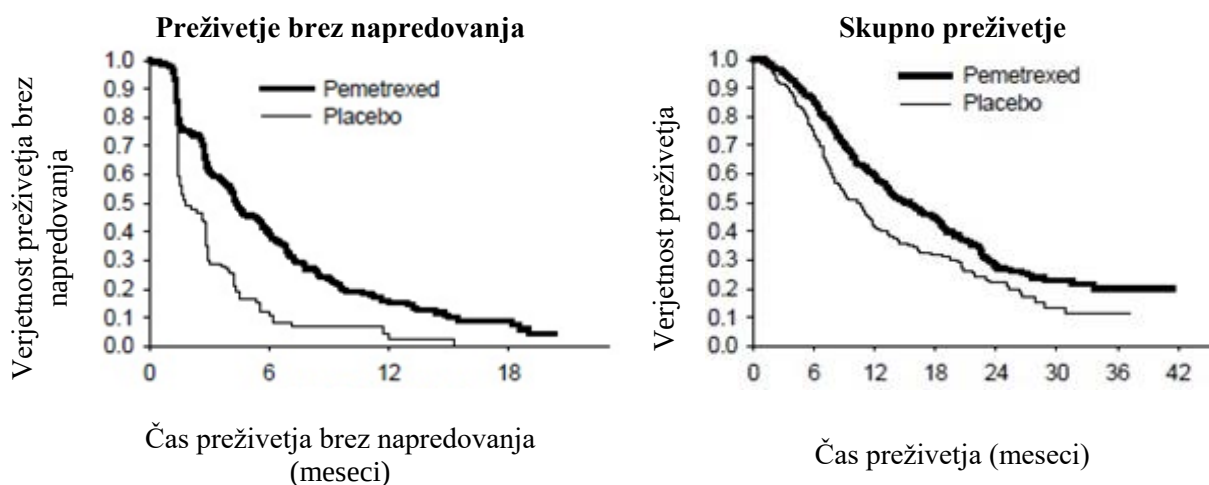
V skladu z ostalimi študijami pemetrekseda, so v študiji JMEN tudi opazali razliko v učinkovitosti glede na histologijo NSCLC. Za bolnike z NSCLC, ki nima pretežno ploščatocelične histologije ($n = 430$, neodvisno pregledana populacija) je bila mediana preživetja brez napredovanja 4,4 mesece za vejo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

histologije (n = 481) je bila 15,5 mesecev za vejo s pemetreksedom in 10,3 mesecev za vejo s placebom (razmerje tveganja = 0,70, 95% IZ: 0,56-0,88, p = 0,002). Vključno z indukcijsko fazo je bila mediana skupnega preživetja za bolnike z NSCLC, ki nima pretežno ploščatocelične histologije 18,6 mesecev za vejo s pemetreksedom in 13,6 mesecev za vejo s placebom (razmerje tveganja = 0,71, 95% IZ: 0,56-0,88, p = 0,002).

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

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

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



PARAMOUNT

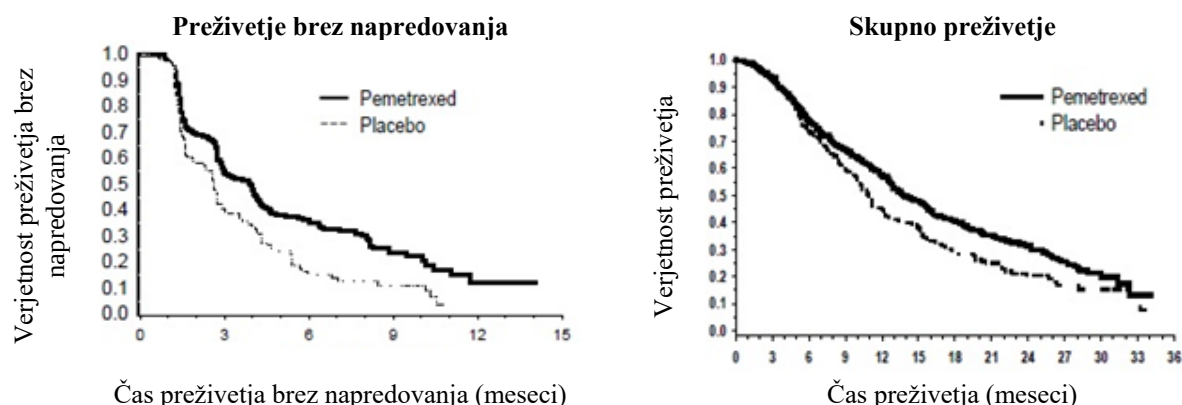
V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji faze 3 (PARAMOUNT) so primerjali učinkovitost in varnost nadaljevanja vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in najboljšo podporno oskrbo (n = 359) s placebom in najboljšo podporno oskrbo (n = 180) pri bolnikih z lokalno napredovanim (faza IIIB) ali metastatskim (faza IV) nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki nima prevladujoče ploščatocelične histologije, ter pri katerih ni bilo napredka po 4 ciklih dvojne terapije prve izbire s pemetreksedom v kombinaciji s cisplatinom. Izmed 939 bolnikov, ki so bili zdravljeni s pemetreksedom in indukcijskim zdravilom cisplatina, 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 pemetreksed in indukcijsko zdravilo cisplatina. Bolniki, ki so bili naključno izbrani za vzdrževalno zdravljenje so morali imeti indeks zmogljivosti po ECOG 0 ali 1. Mediana časa od začetka zdravljenja s pemetreksedom in indukcijskim zdravilom cisplatina do začetka vzdrževalnega zdravljenja je bila 2,96 meseca tako v skupini s pemetreksedom, kot v skupini s placebom. Naključno izbrani bolniki so prejeli vzdrževalno zdravljenje do napredovanja bolezni. Učinkovitost in varnost sta bili merjeni od časa randomizacije po zaključku zdravljenja prve izbire (indukcije). Bolniki so prejeli mediano 4 cikle vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in 4 cikle placeba. Skupno je 169 bolnikov (47,1 %) zaključilo ≥ 6 ciklov vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom, kar predstavlja vsaj 10 polnih ciklov pemetrekseda.

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

mediano preživetje brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca 6,9 meseca za vejo, ki je prejela pemetreksed, in 5,6 meseca za vejo, ki je prejela placebo (razmerje tveganja = 0,59, 95 % IZ = 0,47-0,74).

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

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



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

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje pemetreksed za vse podskupine pediatrične populacije za odobrene indikacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

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.

Porazdelitev

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.

Biotransformacija

Pemetreksed je podvržen omejeni presnovi v jetrih.

Izločanje

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 %.

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

Linearnost/nelinearnost

Celotna sistemska izpostavljenost pemetreksedu (AUC) ter največja plazemska koncentracija naraščata sorazmerno z odmerkom. Farmakokinetika pemetrekseda ostaja po večih ciklih zdravljenja enaka.

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 (E 421)

klorovodikova kislina (E 507) (za uravnavanje pH)

trometamol (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

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

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi vsebuje trometamol kot pomožno snov. Trometamol je inkompatibilen s cisplatinom, kar povzroča razpadanje cisplatina. Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili. Intravenske kanile je treba izprati po dajanju zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

2 leti

Rekonstituirane raztopine in raztopine za infundiranje

Po pripravi, skladni z navodili, rekonstituirane raztopine in raztopine zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi za infundiranje ne vsebujejo nobenih protimikrobnih konzervansov. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo rekonstituiranih raztopin pemetrekseda sta dokazani za 24 ur v hladilniku.

Za raztopine pemetrekseda za infundiranje, sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 21 dni v hladilniku in za 7 dni pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila, pripravljenega za uporabo, ne uporabi takoj, sta čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika, in naj bi ne presežala 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I z 20 mm klorobutilnim gumijastim zamaškom in zapečateni z zeleno snemno flip-off aluminijsko zaporko, vsebuje 100 mg pemetrekseda.

Pakiranje z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

- Pri rekonstituciji in nadaljnjemu redčenju pemetrekseda za intravensko infundiranje uporabljajte aseptično metodo.
- Izračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi. Da se omogoči dajanje označene količine, vsaka viala vsebuje presežek pemetrekseda.
- Rekonstituirajte 100 mg vial s 4,2 ml 50 mg/ml (5,0 %) raztopino glukoze za intravensko infundiranje, tako da dobite raztopino, ki vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda. Vsako vialo narahlo vrtite, dokler prašek ni popolnoma raztopljen. Raztopina, ki jo dobite, je bistra, brezbarvna do rumena ali zeleno-rumena, barve v tem razponu ne vplivajo na kakovost zdravila. pH rekonstituirane raztopine je med 6,6 in 7,8. Raztopino se mora še nadalje redčiti.
- Ustrezno prostornino rekonstituirane raztopine pemetrekseda se mora še nadalje redčiti do 100 ml s 50 mg/ml (5,0 %) raztopino glukoze za intravensko infundiranje, daje se kot intravenska infuzija, ki teče 10 minut.
- Raztopine pemetrekseda za infundiranje, pripravljene, kot je navedeno zgoraj, so skladne s seti za dajanje in infuzijskimi vrečami iz polivinilklorida in prevlečenimi s poliolefinom.
- Videz parenteralnih zdravil je treba pred dajanjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev ali da nimajo spremenjene barve. Če opazite trdne delce, te vialo ne uporabite.
- Raztopine pemetrekseda so namenjene samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Previdnostni ukrepi pri pripravi in dajanju

Kot pri drugih potencialno toksičnih učinkovinah za zdravljenje raka je potrebna previdnost pri ravnanju z raztopinami pemetrekseda za infundiranje ter pripravi teh raztopin. Priporoča se uporaba 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. Nosečnice se morajo izogibati stiku s citostatičnimi učinkovinami. Pemetreksed ni mehurjavec. Za ekstravazacijo pemetrekseda ni specifičnega antidota. Poročali so o nekaj primerih ekstravazacije pemetrekseda, ki jih raziskovalec ni ocenil kot resne. Ob ekstravazaciji ukrepajte skladno z lokalno ustaljeno prakso kot pri drugih učinkovinah, ki niso mehurjevci.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1115/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 7. 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 21. 4. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

Pemetreksed Fresenius Kabi 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s praškom vsebuje 500 mg pemetrekseda (kot pemetreksed diacid).

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 belkast liofiliziran prašek ali trdna snov

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Maligni plevralni mezoteliom

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi je v kombinaciji s cisplatinom indicirano za zdravljenje bolnikov z neresektibilnim malignim plevralnim mezoteliomom, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo.

Nedrobnocelični pljučni rak

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi je v kombinaciji s cisplatinom indicirano kot zdravljenje prve izbire za bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki nima pretežno ploščatocelične histologije (glejte poglavje 5.1).

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

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi je indicirano kot monoterapija za zdravljenje druge izbire za bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki nima pretežno ploščatocelične histologije (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi se sme dajati le pod nadzorom zdravnika, usposobljenega za uporabo kemoterapije za zdravljenje raka.

Odmerjanje

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi v kombinaciji s cisplatinom

Priporočeni odmerek zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi je 500 mg/m² telesne površine (BSA – body surface area), dan kot intravenska infuzija v 10 minutah prvi dan vsakega 21-dnevnega cikla.

Priporočeni odmerek cisplatina je 75 mg/m² BSA, infundiran v dveh urah približno 30 minut po zaključku infuzije pemetrekseda prvi dan vsakega 21-dnevnega cikla. Bolniki morajo prejeti zadostno

antiemetično zdravljenje, pred in/ali po prejemanju cisplatina jih moramo tudi ustrezno hidrirati (glejte poglavje 6.2 in Povzetek glavnih značilnosti zdravila cisplatin za posebne nasvete o odmerjanju).

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi kot samostojno zdravilo

Pri bolnikih, pri katerih zdravimo nedrobnocelični pljučni rak po predhodni kemoterapiji, je priporočeni odmerek zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi 500 mg/m² BSA, dan kot intravenska infuzija v 10 minutah prvi dan vsakega 21-dnevnega cikla.

Režim premedikacije

Za zmanjšanje incidence in resnosti kožnih reakcij, se daje 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 se mora 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 se lahko dajo isti dan kot pemetreksed.

Spremljanje

Bolnikom, ki prejemajo pemetreksed, se mora pred vsakim odmerkom odvzeti kri za popolno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko (WCC – white cell count) in številom trombocitov. Pred vsakim dajanjem kemoterapije se opravi tudi teste biokemije seruma za vrednotenje ledvičnega in jetrnega delovanja. Pred začetkom katerega koli cikla kemoterapije morajo bolniki izpolnjevati naslednja merila: absolutno število nevtrofilcev (ANC – absolute neutrophil count) mora biti ≥ 1500 celic/mm³ ter število trombocitov ≥ 100.000 celic/mm³.

Očistek kreatinina mora biti ≥ 45 ml/min.

Celotni bilirubin mora biti $\leq 1,5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti. Alkalna fosfataza (AP – alkaline phosphatase), aspartatna aminotransferaza (AST – aspartate aminotransferase ali SGOT – serum glutamic oxaloacetic transaminase) in alaninska aminotransferaza (ALT – alanine aminotransferase ali SGPT – serum glutamic pyruvic transaminase) 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 cikla naj temeljijo na najnižjih hematoloških vrednostih ali na največji nehematološki toksičnosti iz predhodnega cikla zdravljenja. Zdravljenje se lahko odloži, da se omogoči zadosten čas za okrevanje. Po okrevanju bolnike ponovno zdravimo z uporabo smernic v Preglednicah 1, 2 in 3, ki veljajo za zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi, če ga uporabljamo kot edino učinkovino ali v kombinaciji s cisplatinom.

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

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

Če se pri bolnikih razvijejo nehematološke toksičnosti $\geq$ stopnje 3 (z izjemo nevrološke toksičnosti), se dajanje zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi prekine, dokler se vrednosti ne povrnejo na manjše ali enake, kot jih je imel bolnik pred zdravljenjem. Z zdravljenjem se nadaljuje skladno s smernicami v Preglednici 2.

Preglednica 2 - Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – nehematološka toksičnost^{a, b}		
	Odmerek pemetrekseda (mg/m²)	Odmerek cisplatina (mg/m²)
Katere koli toksičnosti stopnje 3 ali 4, razen vnetja sluznice	75 % predhodnega odmerka	75 % predhodnega odmerka
Kakršna koli 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 Pemetreksed Fresenius Kabi in cisplatina v primeru nevrološke toksičnosti so navedene v Preglednici 3. Če opazimo nevrološko toksičnost stopnje 3 ali 4, se zdravljenje prekine.

Preglednica 3 – Preglednica za prilagajanje odmerkov pemetrekseda (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – nevrotoksičnost		
Stopnja CTC ^a	Odmerek pemetrekseda (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 Pemetreksed Fresenius Kabi se prekinite, če bolnik izkusi kakršno koli hematološko ali nehematološko toksičnost stopnje 3 ali 4 po 2 znižanjih odmerka ali nemudoma, če se opazi 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 zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi ne uporablja za zdravljenje malignega plevralnega mezotelioma in nedrobnoceličnega pljučnega raka.

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 se priporočajo za vse bolnike. O uporabi pemetrekseda pri bolnikih z očistkom kreatinina, nižjim od 45 ml/min, ni zadostnih podatkov; zato se uporabe pemetrekseda pri teh bolnikih ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

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

Način uporabe

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

Za previdnostne ukrepe potrebne pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi in za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Sočasno cepljenje proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pemetreksed lahko zavre delovanje kostnega mozga, kar se kaže kot nevtropenija, trombocitopenija in anemija (ali pancitopenija) (glejte poglavje 4.8). Mielosupresija običajno predstavlja toksičnost za omejitve 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. Odmerki se v naslednjih ciklih nižajo na podlagi najnižjega ANC, števila trombocitov ter največje nehematološke toksičnosti iz prejšnjega cikla (glejte poglavje 4.2).

Poročali so o povprečno manjši toksičnosti ter znižanju hematoloških in nehematoloških toksičnosti stopnje 3/4, kot so nevtropenija, febrilna nevtropenija ter okužba 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 se uporabe pemetrekseda pri bolnikih z očistkom kreatinina < 45 ml/min ne priporoča (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 (NSAIDs – non steroidal anti-inflammatory drugs), kot sta ibuprofen in acetilsalicilna kislina (> 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 NSAIDs 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 dogodkih, 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 dogodkov, 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 prekinutvi 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, kot sta plevralni izliv ali ascites, na pemetreksed ni popolnoma opredeljen.

V študiji s pemetreksedom so v fazi 2 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 odmere 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 opazali hudo dehidracijo. Zato se morajo bolniki 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 opazili, je imela v preteklosti srčnožilne dejavnike tveganja (glejte poglavje 4.8).

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

Pemetreksed ima lahko gensko škodljive učinke. Spolno zrelim moškim odsvetujemo zaploditev otroka v času zdravljenja in še 3 mesece zatem. Priporoča se uporaba ustrezne zaščite proti 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 radiosenzitirajočih učinkovin.

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

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 (npr. aminoglikozidov, diuretikov zanke,

spojin platine, ciklosporina) lahko potencialno povzroči zakasneni očistek pemetrekseda. To kombinacijo se mora uporabljati previdno. Po potrebi se mora skrbno spremljati očistek kreatinina.

Sočasno dajanje pemetrekseda z zaviralci OAT3 (organski anionski transporter 3) (npr. probenecid, penicilin, zaviralci protonске črpalke (PPI)), povzroči zakasneni očistek pemetrekseda. Pri sočasnem dajanju teh zdravil s pemetreksedom je potrebna previdnost.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≥ 80 ml/min) lahko visoki odmerki nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAIDs, kot je ibuprofen > 1600 mg/dan) 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 NSAIDs ali acetilsalicilne kisline sočasno s pemetreksedom bolnikom z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≥ 80 ml/min) potrebna previdnost.

Bolniki z blagim do zmernim popuščanjem delovanja ledvic (očistek kreatinina 45-79 ml/min) se morajo izogibati sočasnemu dajanju pemetrekseda z NSAIDs (npr. ibuprofen) 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 NSAIDs z daljšimi razpolovnimi časi, kot sta piroksikam ali rofekoksib, se mora sočasno dajanje NSAIDs 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 NSAIDs 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 oslabljen 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 tudi za druge anti-metabolite, sumimo, da povzroča resne prirojene okvare, če se ga daje med nosečnostjo. Študije na

živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Pemetrekseda se med nosečnostjo ne sme uporabljati, če to ni nujno potrebno, uporabljati pa se ga sme 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 semena.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev 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, navzea, bruhanje, diareja, zaprtje, faringitis, vnetje sluznice in stomatitis. Drugi neželeni učinki vključujejo toksičnost za ledvice, povišane vrednosti aminotransferaze, alopecijo, utrujenost, dehidracijo, izpuščaj, okužbo/sepsa in nevropatijo. Redkeje opažena dogodka sta 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 ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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

Organski sistem (MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba ^a , faringitis	sepsa ^b			dermohipo-dermitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija, levkopenija, znižan hemoglobin	febrilna nevtropenija, znižano število trombocitov	pancitopenija	Avtoimunska hemolitična anemija		
Bolezni 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				
		srčno popuščanje, aritmija	angina pectoris, miokardni infarkt, koronarna arterijska bolezen, supraventrikularna aritmija			
Žilne bolezni			periferna ishemija ^c			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			pljučna embolija, intersticijski 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 alaninaminotransferaza,		hepatitis		

		zvišana aspartat-aminotransferaza				
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				nefrogenni 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 posegih			radiacijski ezofagitis, radiacijski pnevmonitis	radiacijski izpuščaj		

^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: zdravila z delovanjem na novotvorbe, analogi folne kisline, oznaka ATC: L01BA04

Pemetreksed je večtarčna protirakava antifolatna učinkovina, 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 – thymidylate synthase*), dihidrofolatne reduktaze (*DHFR – dihydrofolate reductase*) in glicinamidne ribonukleotidne formiltransferaze (*GARFT – glycineamide ribonucleotide formyltransferase*), ki so ključni od folata odvisni encimi za *de novo* biosintezo timidinskih in purinskih nukleotidov. Pemetreksed pride v celice s prenašalcem reduciranega folata in tudi preko membranskih transportnih sistemov folat vezavne beljakovine. Ko je enkrat v celici, se pemetreksed hitro in učinkovito pretvori z encimom folilpoliglutamato sintetazo v poliglutamato oblike. Poliglutamato oblike se zadržujejo v celicah in so še močnejši zaviralci TS in GARFT.

Poliglutamacija je proces, odvisen od časa in koncentracije, ki se dogaja v tumorskih celicah, in v manjšem obsegu v normalnih tkivih. Poliglutamirani presnovki imajo podaljšani znotrajcelični razpolovni čas, kar povzroči podaljšano delovanje zdravila v malignih celicah.

Klinična učinkovitost

Mezoteliom

EMPHACIS, multicentrična, randomizirana, enojno slepa študija faze 3 pemetrekseda 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 s pemetreksedom in cisplatinom, klinično pomembno prednost 2,8-mesečne mediane preživetja pred bolniki, ki so prejeli samo cisplatin.

V trajanju študije so bolnikom uvedli v terapijo nizke odmerke dopolnilne folne kisline in 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 dopolnilno folno kislino in vitamin B₁₂ celoten čas trajanja zdravljenja v študiji (popolno dopolnjevanje). Izsledki teh analiz učinkovitosti so povzeti v spodnji preglednici:

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

	Randomizirani in zdravljeni bolniki		Bolniki s popolnim dopolnjevanjem	
Parameter učinkovitosti	Pemetreksed / cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetreksed / cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Mediana skupnega preživetja (SP) (mesece)	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

^a p-vrednost se nanaša na primerjavo med vejama zdravljenja.

^b V veji zdravljenja s pemetreksedom/cisplatinom, randomizirani in zdravljeni (N = 225) ter s popolnim dopolnjevanjem (N = 167).

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

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

NSCLC (NSCLC – non small cell lung cancer), zdravljenje druge izbire

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

Omejeni klinični podatki iz ločeno randomiziranih, kontroliranih preskušanj faze 3, nakazujejo, da so podatki o učinkovitosti (SP, preživetje brez napredovanja (PBN)) 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 pemetrekseda v primerjavi z docetakselom pri NSCLC - populacija NZ

	pemetreksed	docetaksel
Čas preživetja (mesece)	(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 (mesece)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana	2,9	2,9
• RT (95 % IZ)	0,97 (0,82-1,16)	
Čas do neuspeha zdravljenja (Time to treatment failure, TTTF – mesece)	(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 prve izbire

Multicentrična, randomizirana, odprta študija faze 3 pemetrekseda skupaj s cisplatinom proti gemcitabinu skupaj s cisplatinom pri bolnikih, ki v preteklosti še niso prejeli kemoterapije, z lokalno napredovalim ali metastatskim (stopnja IIIb ali IV) nedrobnoceličnim pljučni rakom (NSCLC), je pokazala, da je pemetreksed skupaj s cisplatinom (populacija z namenom zdravljenja, [NZ] populacija N = 862) dosegla prvotno končno točko in pokazala podobno klinično učinkovitost, kot gemcitabin skupaj s cisplatinom (NZ N = 863) v SP (prilagojeno razmerje tveganja 0,94; 95 % IZ = 0,84-1,05). Vsi vključeni bolniki v tej študiji so imeli ECOG (*ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group*) 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 kvalificirane (PK) populacije. Analiza učinkovitosti z uporabo PK populacije je skladna z analizo NZ populacije in podpira prednost PC proti GC.

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

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

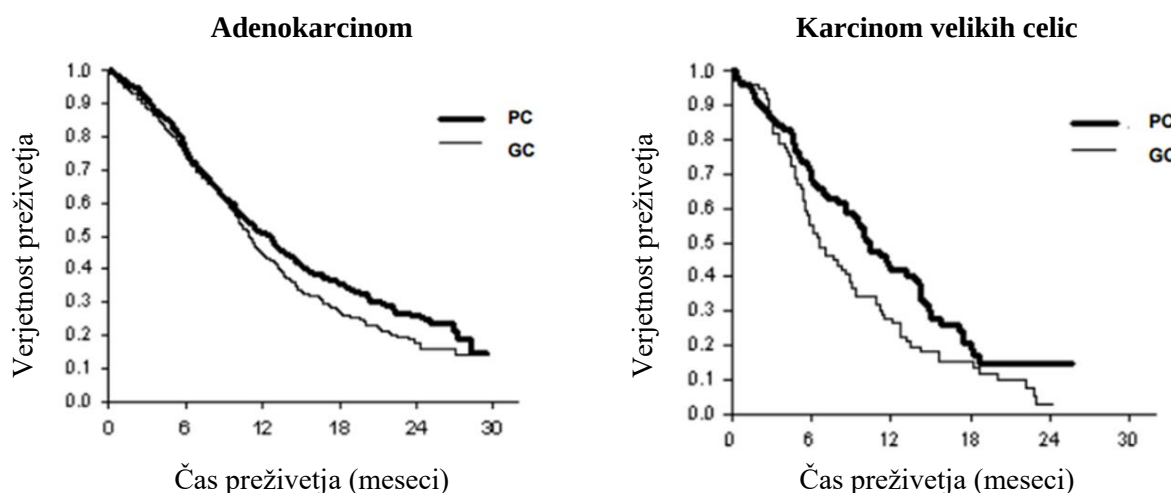
Preglednica 7. Učinkovitost pemetrekseda skupaj s cisplatinom proti gemcitabinu skupaj s cisplatinom pri zdravljenju prve izbire NSCLC – NZ populacija in histološke podskupine

NZ populacija in histološke podskupine	Mediana skupnega preživetja v mesecih (95 % IZ)				Prilagojeno razmerje tveganja (RT) (95 % IZ)	Prednost p- vrednost
	Pemetreksed + Cisplatin		Gemcitabin + Cisplatin			
NZ populacija (N = 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.

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

Kaplan Meier-jeva grafa skupnega preživetja glede na histologijo



Okrajšave: PC = pemetreksed + cisplatin; GC = gemcitabin + cisplatin

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

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

NSCLC, vzdrževalno zdravljenje

JMEN

Multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija faze 3 (JMEN) je primerjala učinkovitost in varnost vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom skupaj z najboljšo suportivno oskrbo (BSC – best supportive care) ($n = 441$) s placebom skupaj z BSC ($n = 222$) pri bolnikih z lokalno napredovalim (stopnja IIIB) ali metastatskim (stopnja IV) NSCLC, ki po 4 ciklih dvojne terapije prve izbire s cisplatinom ali karboplatinom v kombinaciji z gemcitabinom, paklitakselom ali docetakselom, ni napredoval. Dvojne terapije prve izbire s pemetreksedom niso vključili. Vsi bolniki, vključeni v to študijo, so imeli ECOG status učinka 0 ali 1. Bolniki so prejeli

vzdrževalno zdravljenje do napredovanja bolezni. Učinkovitost in varnost so merili od časa randomizacije po zaključku terapije prve izbire (indukcijske terapije). Bolniki so dobili povprečno 5 ciklov vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in 3,5 cikla placeba. Skupno 213 bolnikov (48,3 %) je zaključilo ≥ 6 ciklov in skupno 103 bolniki (23,4 %) so zaključili ≥ 10 ciklov zdravljenja s pemetreksedom.

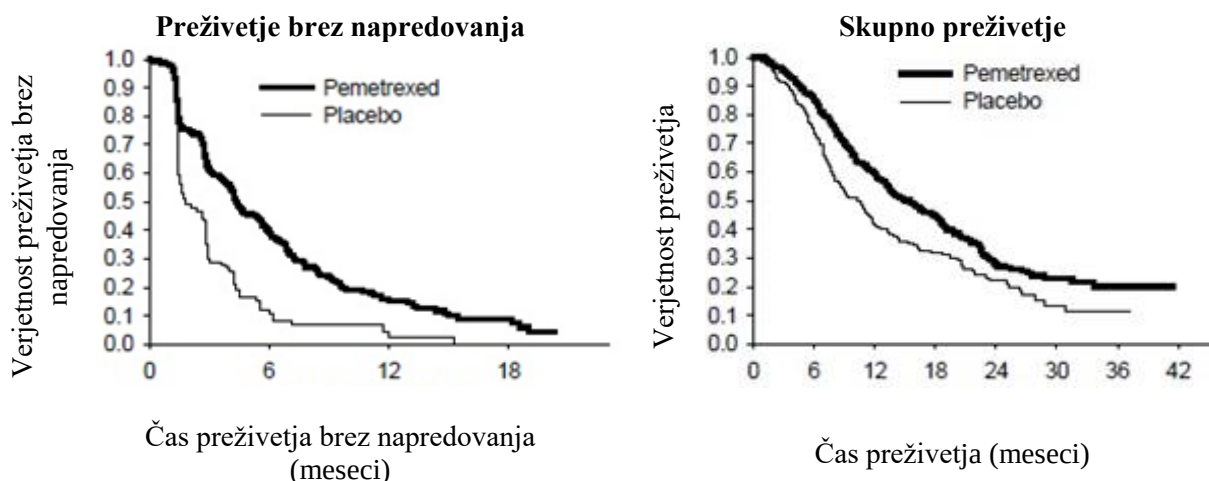
Študija je dosegla svojo primarno končno točko in pokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja v veji s pemetreksedom glede na vejo s placebom ($n = 581$, neodvisno pregledana populacija; mediana 4,0 mesece in 2,0 meseca) (razmerje tveganja = 0,60, 95 % IZ: 0,49-0,73, $p < 0,00001$).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

V skladu z ostalimi študijami pemetrekseda, so v študiji JMEN tudi opazali 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 vejo s pemetreksedom in 1,8 meseca za vejo s placebom, razmerje tveganja = 0,47, 95% IZ: 0,37-0,60, $p = 0,00001$). Mediana skupnega preživetja za bolnike z NSCLC, ki nima pretežno ploščatocelične histologije ($n = 481$) je bila 15,5 mesecev za vejo s pemetreksedom in 10,3 mesecev za vejo s placebom (razmerje tveganja = 0,70, 95% IZ: 0,56-0,88, $p = 0,002$). Vključno z indukcijsko fazo je bila mediana skupnega preživetja za bolnike z NSCLC, ki nima pretežno ploščatocelične histologije 18,6 mesecev za vejo s pemetreksedom in 13,6 mesecev za vejo s placebom (razmerje tveganja = 0,71, 95% IZ: 0,56-0,88, $p = 0,002$).

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

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

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



PARAMOUNT

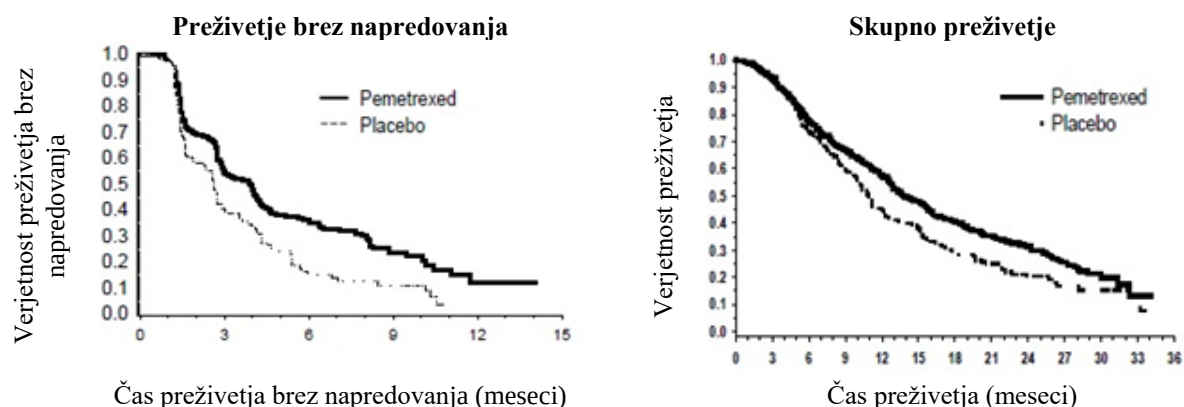
V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji faze 3 (PARAMOUNT) so primerjali učinkovitost in varnost nadaljevanja vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in najboljšo podporno oskrbo ($n = 359$) s placebom in najboljšo podporno oskrbo ($n = 180$) pri bolnikih z lokalno napredovanim (faza IIIB) ali metastatskim (faza IV) nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki nima prevladujoče ploščatocelične histologije, ter pri katerih ni bilo napredka po 4 ciklih dvojne terapije prve izbire s pemetreksedom v kombinaciji s cisplatinom. Izmed 939 bolnikov, ki

so bili zdravljeni s pemetreksedom in indukcijskim zdravilom cisplatina, 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 pemetreksed in indukcijsko zdravilo cisplatina. Bolniki, ki so bili naključno izbrani za vzdrževalno zdravljenje so morali imeti indeks zmogljivosti po ECOG 0 ali 1. Mediana časa od začetka zdravljenja s pemetreksedom in indukcijskim zdravilom cisplatina do začetka vzdrževalnega zdravljenja je bila 2,96 meseca tako v skupini s pemetreksedom, kot v skupini s placebom. Naključno izbrani bolniki so prejeli vzdrževalno zdravljenje do napredovanja bolezni. Učinkovitost in varnost sta bili merjeni od časa randomizacije po zaključku zdravljenja prve izbire (indukcije). Bolniki so prejeli mediano 4 cikle vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in 4 cikle placeba. Skupno je 169 bolnikov (47,1 %) zaključilo ≥ 6 ciklov vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom, kar predstavlja vsaj 10 polnih ciklov pemetrekseda.

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

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

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



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

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje pemetreksed za vse podskupine pediatrične populacije za odobrene indikacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

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.

Porazdelitev

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.

Biotransformacija

Pemetreksed je podvržen omejeni presnovi v jetrih.

Izločanje

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 %.

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

Linearnost/nelinearnost

Celotna sistemska izpostavljenost pemetreksedu (AUC) ter največja plazemska koncentracija naraščata sorazmerno z odmerkom. Farmakokinetika pemetrekseda ostaja po večjih ciklih zdravljenja enaka.

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 (E 421)

klorovodikova kislina (E 507) (za uravnavanje pH)

trometamol (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

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

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi vsebuje trometamol kot pomožno snov. Trometamol je inkompatibilen s cisplatinom, kar povzroča razpadanje cisplatina. Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili. Intravenske kanile je treba izprati po dajanju zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

2 leti

Rekonstituirane raztopine in raztopine za infundiranje

Po pripravi, skladni z navodili, rekonstituirane raztopine in raztopine zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi za infundiranje ne vsebujejo nobenih protimikrobnih konzervansov. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo rekonstituiranih raztopin pemetrekseda sta dokazani za 24 ur v hladilniku.

Za raztopine pemetrekseda za infundiranje, sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 21 dni v hladilniku in za 7 dni pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila, pripravljenega za uporabo, ne uporabi takoj, sta čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika, in naj bi ne presegala 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I z 20 mm klorobutilnim gumijastim zamaškom in zapečateni z modro snemno flip-off aluminijško zaporko, vsebuje 500 mg pemetrekseda.

Pakiranje z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

- Pri rekonstituciji in nadaljnjemu redčenju pemetrekseda za intravensko infundiranje uporabljajte aseptično metodo.
- Izračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi. Da se omogoči dajanje označene količine, vsaka viala vsebuje presežek pemetrekseda.
- Rekonstituirajte 500 mg vial z 20 ml 50 mg/ml (5,0 %) raztopino glukoze za intravensko infundiranje, tako da dobite raztopino, ki vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda. Vsako vialo narahlo

vrтите, dokler prašek ni popolnoma raztopljen. Raztopina, ki jo dobite, je bistra, brezbarvna do rumena ali zeleno-rumena, barve v tem razponu ne vplivajo na kakovost zdravila. pH rekonstituirane raztopine je med 6,6 in 7,8. Raztopino se mora še nadalje redčiti.

- Ustrezno prostornino rekonstituirane raztopine pemetrekseda se mora še nadalje redčiti do 100 ml s 50 mg/ml (5,0 %) raztopino glukoze za intravensko infundiranje, daje se kot intravenska infuzija, ki teče 10 minut.
- Raztopine pemetrekseda za infundiranje, pripravljene, kot je navedeno zgoraj, so skladne s seti za dajanje in infuzijskimi vrečami iz polivinilklorida in prevlečenimi s poliolefinom.
- Videz parenteralnih zdravil je treba pred dajanjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev ali da nimajo spremenjene barve. Če opazite trdne delce, te vialne ne uporabite.
- Raztopine pemetrekseda so namenjene samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Previdnostni ukrepi pri pripravi in dajanju

Kot pri drugih potencialno toksičnih učinkovinah za zdravljenje raka je potrebna previdnost pri ravnanju z raztopinami pemetrekseda za infundiranje ter pripravi teh raztopin. Priporoča se uporaba 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. Nosečnice se morajo izogibati stiku s citostatičnimi učinkovinami. Pemetreksed ni mehurjavec. 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.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1115/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 7. 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 21. 4. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

Pemetreksed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata vsebuje 25 mg pemetrekseda (kot pemetreksed diacid).

Ena viala s 4 ml koncentrata vsebuje 100 mg pemetrekseda (kot pemetreksed diacid).

Ena viala z 20 ml koncentrata vsebuje 500 mg pemetrekseda (kot pemetreksed diacid).

Ena viala s 40 ml koncentrata vsebuje 1000 mg pemetrekseda (kot pemetreksed diacid).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala s 4 ml koncentrata vsebuje 964 mg hidroksipropilbetadeksa.

Ena viala z 20 ml koncentrata vsebuje 4820 mg hidroksipropilbetadeksa.

Ena viala s 40 mg koncentrata vsebuje 9640 mg hidroksipropilbetadeksa.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat)

Koncentrat je brezbarvna do svetlorumena ali rumenozelena raztopina.

pH vrednost je med 6,8 in 7,8.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Maligni plevralni mezoteliom

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

Nedrobnocelični pljučni rak

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi je v kombinaciji s cisplatinom indicirano kot zdravljenje prvega izbora za bolnike z lokalno napredujočim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki nima pretežno ploščatocelične histologije (glejte poglavje 5.1).

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi se sme dajati le pod nadzorom zdravnika, usposobljenega za uporabo kemoterapije za zdravljenje raka.

Odmerjanje

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi v kombinaciji s cisplatinom

Priporočeni odmerek zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi je 500 mg/m^2 telesne površine (BSA - body surface area), dan kot intravenska infuzija v 10 minutah prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Priporočeni odmerek cisplatina je 75 mg/m^2 BSA, 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 poglavje 6.2 in Povzetek glavnih značilnosti zdravila cisplatina za posebne nasvete o odmerjanju).

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi kot samostojno zdravilo

Pri bolnikih, pri katerih zdravimo nedrobnocelični pljučni rak po predhodni kemoterapiji, je priporočeni odmerek zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi 500 mg/m^2 BSA, 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 – white cell count) in številom trombocitov. Pred vsakim dajanjem kemoterapije opravimo tudi teste biokemije krvi za vrednotenje ledvičnega in jetrnega delovanja. Pred začetkom katerega koli ciklusa kemoterapije morajo bolniki izpolnjevati naslednja merila: absolutno število nevtrofilcev (ANC – absolute neutrophil count) mora biti $\geq 1500 \text{ celic/mm}^3$ ter število trombocitov $\geq 100.000 \text{ celic/mm}^3$.

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

Celotni bilirubin mora biti $\leq 1,5$ -kratnika zgornje meje normalnih vrednosti. Alkalna fosfataza (AP - alkaline phosphatase), aspartatna aminotransferaza (AST – aspartate aminotransferase ali SGOT – serum glutamic oxaloacetic transaminase) in alaninska aminotransferaza (ALT – alanine aminotransferase ali SGPT – serum glutamic pyruvic transaminase) 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 Pemetreksed Fresenius Kabi če ga uporabljamo kot edino učinkovino ali v kombinaciji s cisplatinom.

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

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

Če se pri bolnikih razvijejo nehematološke toksičnosti ≥ stopnje 3 (z izjemo nevrolške toksičnosti), moramo dajanje zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi 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 pemetrekseda (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – nehematološka toksičnost^{a, b}		
	Odmerek pemetrekseda (mg/m²)	Odmerek cisplatina (mg/m²)
Katera koli toksičnosti stopnje 3 ali 4, razen vnetja sluznice	75 % predhodnega odmerka	75 % predhodnega odmerka
Katera koli 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 nevrolške toksičnosti

Priporočene prilagoditve odmerkov zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi in cisplatina v primeru nevrolške toksičnosti so navedene v Preglednici 3. Če opazimo nevrolško toksičnost stopnje 3 ali 4, zdravljenje prekinemo.

Preglednica 3 – Preglednica za prilagajanje odmerkov pemetrekseda (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – nevrotoksičnost		
Stopnja CTC ^a	Odmerek pemetrekseda (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 Pemetreksed Fresenius Kabi moramo prekiniti, če bolnik izkusi katero koli hematološko ali nehematološko toksičnost stopnje 3 ali 4 po 2 znižanjih odmerka ali nemudoma, če opazimo nevrolško 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 Pemetreksed Fresenius Kabi ne uporablja za zdravljenje malignega plevralnega mezotelioma in nedrobnoceličnega pljučnega raka.

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 $> 1,5$ -kratnika zgornje meje normalnih vrednosti in/ali aminotransferaza $> 3,0$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (brez zasevkov v jetrih) ali $> 5,0$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (z zasevki v jetrih), niso posebej preučevali.

Način uporabe

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

Za previdnostne varnostne ukrepe pri pripravi in dajanju zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi in za navodila glede redčenja zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Sočasno cepljenje proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pemetreksed lahko zavre delovanje kostnega mozga, kar se kaže kot nevtropenija, trombocitopenija in anemija (ali pancitopenija) (glejte poglavje 4.8). Mielosupresija običajno predstavlja toksičnost za omejitvev odmerka. Pri bolnikih moramo biti med zdravljenjem pozorni na morebiten pojav mielosupresije, pemetrekseda pa bolnikom ne smemo dajati, dokler se absolutno število nevtrofilcev (ANC) ne povrne na ≥ 1500 celic/mm³ in število trombocitov na ≥ 100.000 celic/mm³. Odmerke v naslednjih ciklikih znižamo 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 (NSAIDs), 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 NSAIDs 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 dogodkih, 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 dogodkih, 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 2 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 nujno 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 proti 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 radiosenzitirajočih učinkovin.

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

Kopičenje ciklodekstrina je mogoče pri bolnikih z zmernim do hudim popuščanjem delovanja ledvic.

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 pemetrekseda z zaviralci OAT3 (organski anionski transporter 3) (npr. probenecid, penicilin, zaviralci protonske črpalke (PPI)), povzroči zakasneni očistek pemetrekseda. Pri sočasnem dajanju teh zdravil s pemetreksedom je potrebna previdnost.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≥ 80 ml/min) lahko visoki odmerki nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAIDs, 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 NSAIDs 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 NSAIDs (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 NSAIDs z daljšimi razpolovnimi časi, denimo piroksikama ali rofekoksiba, moramo sočasno dajanje NSAIDs 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 NSAIDs potrebno, je pri bolnikih potrebno skrbno spremljati toksičnost, predvsem micolusupresijo 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 oslabljen 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 nujno 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 semen.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev 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, najpogostejše 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, navzea, bruhanje, diareja, zaprtje, faringitis, vnetje sluznice in stomatitis. Drugi neželeni učinki vključujejo toksičnost za ledvice, povišane aminotransferaze, alopecijo, utrujenost, dehidracijo, izpuščaj, okužbo/sepsa in nevropatijo. Redkeje opažena dogodka sta 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 pogosto ($\geq 1/10$), pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redko ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4. Pogostnosti neželenih učinkov vseh stopenj ne glede na vzročnost iz ključnih registracijskih študij: JMEI (pemetreksed v primerjavi z docetakselom), JMBD (pemetreksed in cisplatin v primerjavi z gemcitabinom in cisplatinom), JMCH (pemetreksed in cisplatin v primerjavi s cisplatinom), JMEN in PARAMOUNT (pemetreksed in najboljše podporno oskrba v primerjavi s placebom in najboljše 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			dermohipo- dermitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija, levkopenija, znižan hemoglobin	febrilna nevtropenija znižano število trombocitov	pancitopenija	avtoimu- nska hemolitična anemija		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost		anafilakti- čni šok		
Presnovne in prehranske motnje		dehidracija				
Bolezni živčevja		motnje okusa, periferna motorična nevropatija, periferna senzorična nevropatija, omotica	cerebrovaskula- rni inzult, ishemična možganska kap, intrakranialna krvavitev			
Očesne bolezni		konjunktivitis, suho oko, povečano solzenje, suhi keratokonju- nktivitis, edem očesne veke, bolezen očesne površine				
Srčne bolezni		srčno popuščanje, aritmija	angina pectoris, miokardni infarkt, koronarna arterijska bolezen, supraventrikula- rna aritmija			
Žilne bolezni			periferna ishemija ^c			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			pljučna embolija, intersticijski pnevmonitis ^{bd}			
Bolezni prebavil	stomatitis, anoreksija, bruhanje, driska, navzea	dispepsija, zaprtje, bolečina v trebuhi	krvavitev iz danke, krvavitev iz prebavil, črevesna perforacija, ezofagitis, kolitis ^e			
Bolezni jeter, žolčnika in		zvišana alanin- aminotransfe-		hepatitis		

žolčevodov		raza, zvišana aspartat- aminotransfe- raza				
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, luščenje kože	hiperpigme- ntacija, pruritus, multiformni eritem, alopecija, urtikarija		eritem	Stevens- Johnsonov sindrom ^b , toksična epidermalna nekroliza ^b , pemfigoid, bulozni dermatitis, pridobljena bulozna epidermoliza, eritematozni edem ^f , psevdoceluli- tis, 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 prsni koši, vnetje sluznice				
Preiskave		zvišana gamaglutamil- transferaza				
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			radiacijski ezofagitis, radiacijski pnevmonitis	radiacijski izpuščaj		

^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: zdravila z delovanjem na novotvorbe, analogi folne kisline, oznaka ATC: L01BA04.

Pemetreksed je večtarčna protirakava antifolatna učinkovina, 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-thymidylate synthase*), dihidrofolatne reduktaze (*DHFR-dihydrofolate reductase*) in glicinamidne ribonukleotidne formiltransferaze (*GARFT-glycinamide ribonucleotide formyltransferase*), ki so ključni od folata odvisni encimi za *de novo* biosintezo timidinskih in purinskih nukleotidov. Pemetreksed pride v celice s prenašalcem reduciranega folata in tudi preko membranskih transportnih sistemov folat vezavne beljakovine. Ko je enkrat v celici, se pemetreksed hitro in učinkovito pretvori z encimom folilpoliglutamato sintetazo v poliglutamato oblike. Poliglutamato oblike se zadržujejo v celicah in so še močnejši zaviralci TS in GARFT. Poliglutamacija je proces, odvisen od časa in koncentracije, ki se dogaja v tumorskih celicah, in v manjšem obsegu v normalnih tkivih. Poliglutamirani presnovki imajo podaljšani znotrajcelični razpolovni čas, kar povzroči podaljšano delovanje zdravila v malignih celicah.

Klinična učinkovitost

Mezoteliom

EMPHACIS, multicentrična, randomizirana, enojno slepa študija faze 3 pemetrekseda 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 s pemetreksedom in cisplatinom, klinično pomembno prednost 2,8-mesečne mediane preživetja pred bolniki, ki so prejeli samo cisplatin.

V trajanju študije so bolnikom uvedli v terapijo nizke odmerke dopolnilne folne kisline in 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 dopolnilno folno kislino in vitamin B₁₂ celoten čas trajanja zdravljenja v študiji (popolno dopolnjevanje). Izsledki teh analiz učinkovitosti so povzeti v spodnji preglednici:

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

	Randomizirani in zdravljeni bolniki		Bolniki s popolnim dopolnjevanjem	
Parameter učinkovitosti	Pemetreksed/ cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetreksed/ cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Mediana skupnega preživetja (meseči) (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 (meseči) (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 (meseči) (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

^a p-vrednost se nanaša na primerjavo med vejama zdravljenja.

^b V veji zdravljenja s pemetreksedom/cisplatinom, randomizirani in zdravljeni (N = 225) ter s popolnim dopolnjevanjem (N = 167).

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

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

NSCLC (NSCLC - Non Small Cell Lung Cancer), zdravljenje druge izbire

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

Omejeni klinični podatki iz ločeno randomiziranih, kontroliranih preskušanj faze 3, nakazujejo, da so podatki o učinkovitosti (SP, preživetje brez napredovanja (PBN)) 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 pemetrekseda v primerjavi z docetakselom pri NSCLC - populacija NZ

	pemetreksed	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 <i>p</i> -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 prve izbire

Multicentrična, randomizirana, odprta študija faze 3 pemetrekseda skupaj s cisplatinom proti gemcitabinu skupaj s cisplatinom pri bolnikih, ki v preteklosti še niso prejeli kemoterapije, z lokalno napredovalim ali metastatskim (stadij IIIB ali IV) nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC), je pokazala, da sta pemetreksed skupaj s cisplatinom (populacija z namenom zdravljenja, [NZ] populacija N = 862) dosegla prvotno končno točko in pokazala podobno klinično učinkovitost, kot gemcitabin skupaj s cisplatinom (NZ N = 863) v SP (prilagojeno razmerje tveganja 0,94; 95 % IZ = 0,84 - 1,05). Vsi vključeni bolniki v tej študiji so imeli ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 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 kvalificirane (PK) populacije. Analiza učinkovitosti z uporabo PK populacije je skladna z analizo NZ populacije in podpira prednost PC proti GC.

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

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

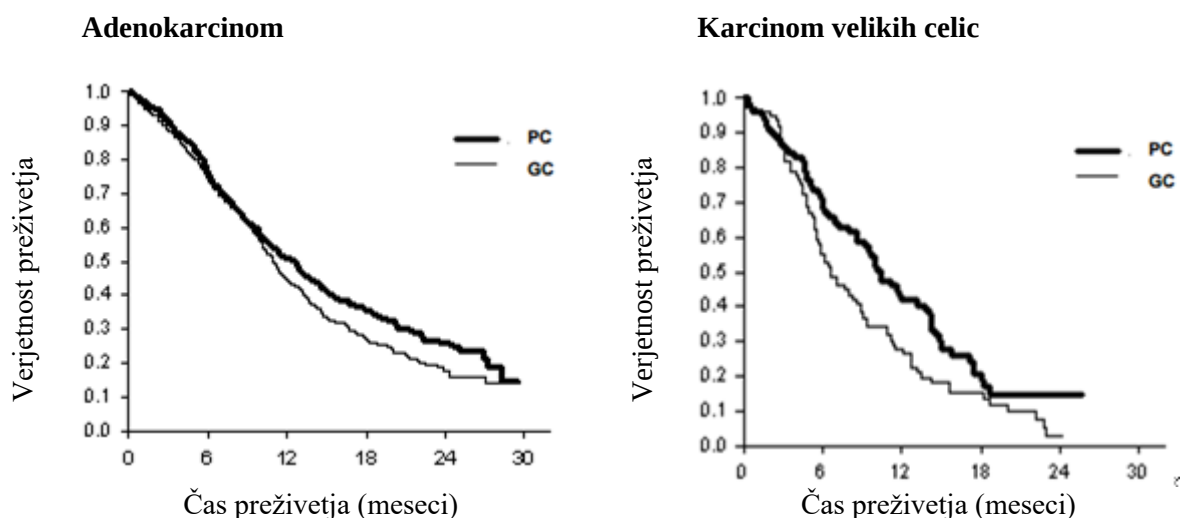
Preglednica 7. Učinkovitost pemetrekseda skupaj s cisplatinom proti gemcitabinu skupaj s cisplatinom pri zdravljenju prvega izbora NSCLC – NZ populacija in histološke podskupine

NZ populacija in histološke podskupine	Mediana skupnega preživetja v mesecih (95 % IZ)				Prilagojeno razmerje tveganja (RT) (95 % IZ)	Prednost p- vrednost
	Pemetreksed + Cisplatin		Gemcitabin + Cisplatin			
NZ populacija (n = 1725)	10,3 (9,8–11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarcinom (N = 847)	12,6 (10,7–13,6)	N = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	N = 411	0,84 (0,71 – 0,99)	0,033
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.

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

Kaplan Meier-jeva grafa skupnega preživetja glede na histologijo



Okrajšave: PC = pemetrexed+cisplatin; GC = gemcitabin+cisplatin

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

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

NSCLC, vzdrževalno zdravljenje

JMEN

Multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija faze 3 (JMEN) je primerjala učinkovitost in varnost vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom skupaj z najboljšo suportivno oskrbo (BSC – best supportive care) (N = 441) s placebom skupaj z BSC (N = 222) pri

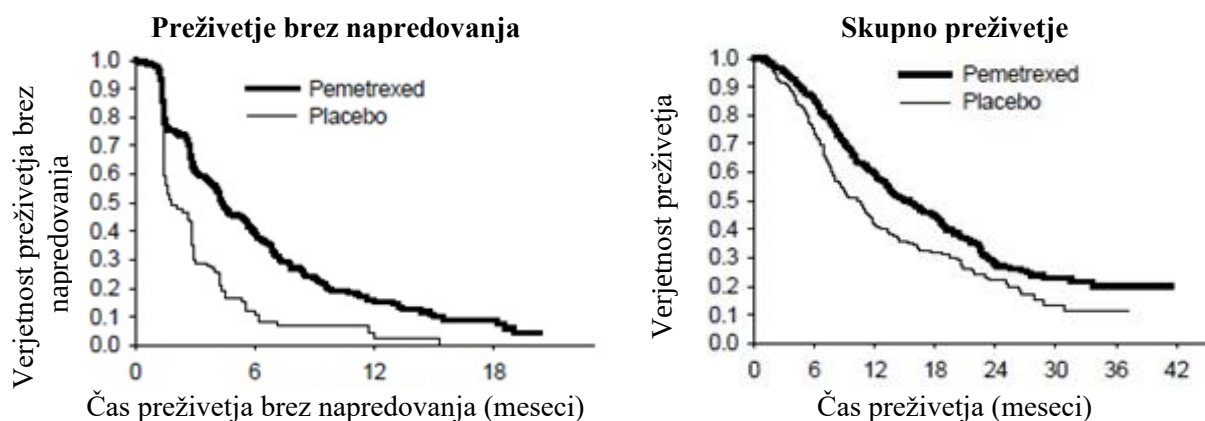
bolnikih z lokalno napredovalim (stadij IIIB) ali metastatskim (stadij IV) NSCLC, ki po 4 ciklih dvojne terapije prvega izbora s cisplatinom ali karboplatinom v kombinaciji z gemcitabinom, paklitakselom ali docetakselom, ni napredoval. Dvojne terapije prvega izbora s pemetreksedom niso vključili. Vsi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

Študija je dosegla svojo primarno končno točko in pokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja v skupini s pemetreksedom glede na skupino s placebom ($N = 581$, neodvisno pregledana populacija; mediana 4,0 mesece in 2,0 meseca) (razmerje tveganja = 0,60, 95 % 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 s pemetreksedom 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 pemetrekseda, so v študiji JMEN tudi opazili razliko v učinkovitosti glede na histologijo NSCLC. Za bolnike z NSCLC, ki nima pretežno ploščatocelične histologije ($N = 430$, neodvisno pregledana populacija) je bila mediana preživetja brez napredovanja 4,4 mesece za skupino s pemetreksedom in 1,8 meseca za skupino s placebom, razmerje tveganja = 0,47 (95 % 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 s pemetreksedom 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 s pemetreksedom 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 pemetreksed nad placebom.

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

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



PARAMOUNT

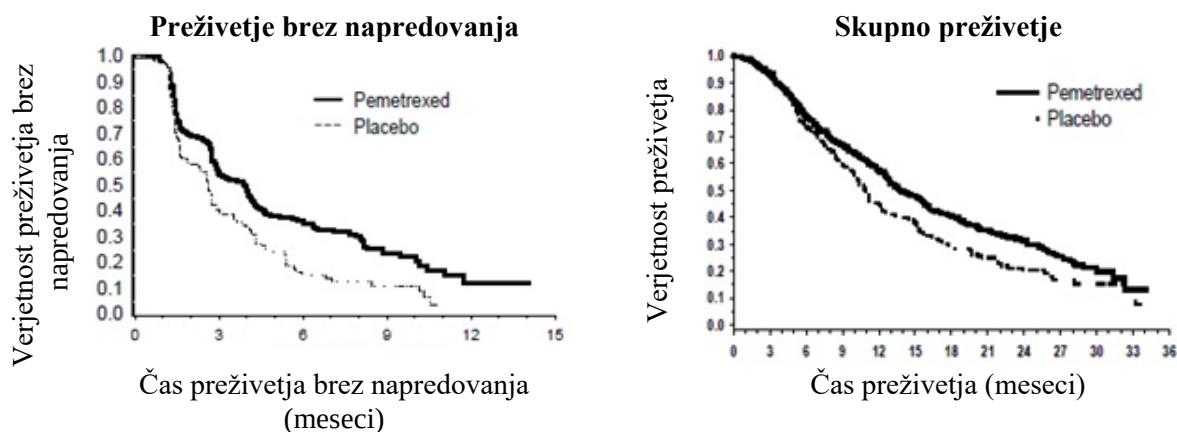
V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji faze 3 (PARAMOUNT) so primerjali učinkovitost in varnost nadaljevanja vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in najboljšo podporno oskrbo ($n = 359$) s placebom in najboljšo podporno oskrbo ($n = 180$) pri bolnikih z lokalno napredovalim (faza IIIB) ali metastatskim (faza IV) nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki nima prevladujoče ploščatocelične histologije, ter pri katerih ni bilo napredka po

4 ciklih dvojne terapije prve izbire s pemetreksedom v kombinaciji s cisplatinom. Izmed 939 bolnikov, ki so bili zdravljeni s pemetreksedom in indukcijskim zdravilom cisplatina, je bilo naključno izbranih 539 bolnikov za vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom ali s placebom. Izmed naključno izbranih bolnikov jih je 44,9 % doseglo popoln/delen odziv in 51,9 % jih je doseglo odziv stabilne bolezni na pemetreksed in indukcijsko zdravilo cisplatina. Bolniki, ki so bili naključno izbrani za vzdrževalno zdravljenje so morali imeti indeks zmogljivosti po ECOG 0 ali 1. Mediana časa od začetka zdravljenja s pemetreksedom in indukcijskim zdravilom cisplatina do začetka vzdrževalnega zdravljenja je bila 2,96 meseca tako v skupini s pemetreksedom, kot v skupini s placebom. Naključno izbrani bolniki so prejeli vzdrževalno zdravljenje do napredovanja bolezni. Učinkovitost in varnost sta bili merjeni od časa randomizacije po zaključku zdravljenja prve izbire (indukcije). Bolniki so prejeli mediano 4 cikle vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom in 4 cikle placeba. Skupno je 169 bolnikov (47,1 %) zaključilo ≥ 6 ciklov vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom, kar predstavlja vsaj 10 polnih ciklov pemetrekseda.

Študija je dosegla svoj primarni ciljni učinek in dokazala statistično pomembno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni v skupini, ki je prejela pemetreksed, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo ($n = 472$, neodvisno pregledana populacija; mediano 3,9 meseca in 2,6 meseca) (razmerje tveganja = 0,64, 95 % 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 s pemetreksedom in indukcijskim zdravljenjem prve izbire s cisplatinom, je bilo mediano preživetje brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca 6,9 meseca za skupino, ki je prejela pemetreksed in 5,6 meseca za skupino, ki je prejela placebo (razmerje tveganja = 0,59 95 % CI = 0,47-0,74).

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

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



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

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje pemetreksed za vse podskupine pediatrične populacije za odobrene indikacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

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.

Porazdelitev

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.

Biotransformacija

Pemetreksed je podvržen omejeni presnovi v jetrih.

Izločanje

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 %.

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

Linearnost/nelinearnost

Celotna sistemska izpostavljenost pemetreksedu (AUC) ter največja plazemska koncentracija naraščata sorazmerno z odmerkom. Farmakokinetika pemetrekseda ostaja po večjih ciklih zdravljenja enaka.

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/nevroza 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

hidroksipropilbetadeks
klorovodikova kislina (E 507) (za uravnavanje pH)
trometamol (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

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.

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi vsebuje trometamol kot pomožno snov. Trometamol je inkompatibilen s cisplatinom, saj povzroča razpadanje cisplatina. Zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi ne smemo mešati z drugimi zdravili. Intravenske kanile je treba izprati po dajanju zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

2 leti

Raztopina za infundiranje

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo rekonstituiranih raztopin pemetrekseda sta dokazani za 21 dan v hladilniku in za 7 dni pri temperaturi 25 °C. Po pripravi, skladni z navodili, rekonstituirane raztopine zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi za infundiranje ne vsebujejo nobenih protimikrobnih konzervansov. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila, pripravljenega za uporabo, ne uporabi takoj, sta čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika, in naj bi ne presegala 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pemetreksed Fresenius Kabi 100 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

Viala iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I, z 20 mm gumijastim zamaškom in zapečateni z zeleno snemno flip-off aluminijsko zaporko, ki vsebuje 4 ml koncentrata. Vsako pakiranje vsebuje eno vialo.

Pemetreksed Fresenius Kabi 500 mg/20 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

Viala iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I, z 20 mm gumijastim zamaškom in zapečateni z modro snemno flip-off aluminijsko zaporko, ki vsebuje 20 ml koncentrata. Vsako pakiranje vsebuje eno vialo.

Pemetreksed Fresenius Kabi 1000 mg/40 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

Viala iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I, z 20 mm gumijastim zamaškom in zapečateni z rdečo snemno flip-off aluminijsko zaporko, ki vsebuje 40 ml koncentrata. Vsako pakiranje vsebuje eno vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

- Pri redčenju pemetrekseda za intravensko infundiranje uporabljajte aseptično metodo.
- Izračunajte odmerke in število potrebnih vial zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi.
- Ustrezno prostornino zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi moramo še nadalje redčiti do 100 ml z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 5 % raztopino glukoze za intravensko infundiranje, damo jo kot intravensko infuzijo, ki teče 10 minut.
- Raztopine pemetrekseda za infundiranje, pripravljene, kot je navedeno zgoraj, so skladne s seti za dajanje in infuzijskimi vrečkami iz polivinilklorida in prevlečenimi s poliolefinom.
- Videz parenteralnih zdravil moramo pred dajanjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev ali da nimajo spremenjene barve. Če opazite trdne delce, te vial ne uporabite.
- Raztopine pemetrekseda so namenjene samo za enkratno uporabo. Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Previdnostni ukrepi pri pripravi in dajanju

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1115/003
EU/1/16/1115/004
EU/1/16/1115/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 7. 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 21. 4. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<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 SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Nemčija

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300
Poljska

Fresenius Kabi France- Louviers
6 rue du Rempart
Louviers, 27400
Francija

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

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

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

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane 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**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Pemetreksed Fresenius Kabi 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
pemetreksed

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 mg pemetrekseda (kot pemetreksed diacid).

Po rekonstituciji vsebuje ena viala 25 mg/ml pemetrekseda.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Manitol, klorovodikova kislina, trometamol.
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

Intravenska uporaba 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 ZDRAVILO

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemčija

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

EU/1/16/1115/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Pemetreksed Fresenius Kabi 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
pemetreksed

intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

100 mg

6. DRUGI PODATKI

Samo za enkratno uporabo.

citotoksično zdravilo

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

Pemetreksed Fresenius Kabi 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
pemetreksed

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 500 mg pemetrekseda (kot pemetreksed diacid).

Po rekonstituciji vsebuje ena viala 25 mg/ml pemetrekseda.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Manitol, klorovodikova kislina, trometamol.
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

Intravenska uporaba 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 ZDRAVILO

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemčija

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

EU/1/16/1115/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Pemetreksed Fresenius Kabi 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
pemetreksed

intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

500 mg

6. DRUGI PODATKI

Samo za enkratno uporabo.

citotoksično zdravilo

ODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Pemetreksed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
pemetreksed

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml koncentrata vsebuje 25 mg pemetrekseda (kot pemetreksed diacid).

Ena viala s 4 ml koncentrata vsebuje 100 mg pemetrekseda (kot pemetreksed diacid).

Ena viala z 20 ml koncentrata vsebuje 500 mg pemetrekseda (kot pemetreksed diacid).

Ena viala s 40 ml koncentrata vsebuje 1000 mg pemetrekseda (kot pemetreksed diacid).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Hidroksipropilbetadeks, klorovodikova kislina, trometamol in voda za injekcije
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala 100 mg/4 ml

1 viala 500 mg/20 ml

1 viala 1000 mg/40 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po 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 ZDRAVILO

Redči se lahko samo z 0,9 % raztopino NaCl ali 5 % raztopino glukoze.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemčija

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

EU/1/16/1115/003

EU/1/16/1115/004

EU/1/16/1115/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC

SN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Pemetreksed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

pemetreksed
za intravensko uporabo po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

100 mg/4 ml
500 mg/20 ml
1000 mg/40 ml

6. DRUGI PODATKI

Samo za enkratno uporabo.

citotoksično zdravilo

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Pemetreksed Fresenius Kabi 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Pemetreksed Fresenius Kabi 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
pemetreksed

Pred začetkom prejemanja 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 Pemetreksed Fresenius Kabi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi
3. Kako uporabljati zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi je zdravilo, ki ga uporabljamo pri zdravljenju raka.

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi 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.

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

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

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi

Ne uporabljajte zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

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

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

Če ste bili nedavno cepljeni, prosimo, povejte to zdravniku, saj lahko to ob jemanju zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi povzroči škodljive učinke.

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

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

Otroci in mladostniki

To zdravilo 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 Pemetreksed Fresenius Kabi

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katera koli druga zdravila proti bolečinam ali vnetju (oteklinam), kot so zdravila, imenovana "nesteroidna protivnetna zdravila" (NSAIDs), vključno z zdravili, ki ste jih dobili brez recepta (kot je ibuprofen). Obstaja veliko vrst NSAIDs z različnimi trajanji delovanja. Na podlagi načrtovanega datuma vaše infuzije zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi 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 so katera od vaših zdravil NSAIDs.

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete zdravila, imenovana zaviralci protonske črpalke (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol in rabeprazol), ki se uporabljajo za zdravljenje zgage in vračanja kisline.

Obvestite zdravnika ali bolnišničnega farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali nameravate zanositi, **to povejte zdravniku**. Uporabi zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi med nosečnostjo se izogibamo. Z zdravnikom se pogovorite o možnem tveganju pri prejemanju zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi v času nosečnosti. Med zdravljenjem in še 6 mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi morajo ženske uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Dojenje

Če dojite, to povejte zdravniku.

Dojenje morate med zdravljenjem z zdravilom Pemetreksed Fresenius Kabi prekiniti.

Plodnost

Moškim odsvetujemo, da bi v času zdravljenja z zdravilom Pemetreksed Fresenius Kabi ter do 3 mesece po zdravljenju s tem zdravilom spočeli otroka, zato naj v času zdravljenja z zdravilom Pemetreksed Fresenius Kabi 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 Pemetreksed Fresenius Kabi 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

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi lahko povzroči, da se boste počutili utrujeni. Pri vožnji ali upravljanju strojev bodite previdni.

3. Kako uporabljati zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi

Odmerek zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi je 500 miligramov za vsak kvadratni meter površine vašega telesa. Za izračun površine vašega telesa izmerimo vašo telesno višino in maso. Vaš 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 zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi, preden ga boste prejeli, zmešal s 50 mg/ml (5,0 %) raztopino glukoze za intravensko infundiranje.

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

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

Običajno boste infuzijo prejeli enkrat vsake 3 tedne.

Dodatna zdravila:

Kortikosteroidi: zdravnik vam bo predpisal tablete steroidov (ustrezno 4 miligramom deksametazona dvakrat dnevno), ki jih boste morali jemati dan pred zdravljenjem z zdravilom Pemetreksed Fresenius Kabi, na dan zdravljenja in na dan po zdravljenju z zdravilom Pemetreksed Fresenius Kabi. 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 prejemanjem zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi jemati enkrat dnevno. V sedmih dneh pred prvim odmerkom zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi morate vzeti vsaj 5 odmerkov. Po zadnjem odmerku zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi morate še 21 dni jemati folno kislino. V tednu pred dajanjem zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi boste prejeli tudi injekcijo vitamina B₁₂ (1000 mikrogramov), nato pa še približno na vsakih 9 tednov (ustrezno 3 ciklom zdravljenja z zdravilom Pemetreksed Fresenius Kabi). Vitamin B₁₂ in folno kislino boste prejeli za zmanjšanje možnih toksičnih učinkov zdravljenja proti raku.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali 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 koli 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 krvnih celic 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 bolečino, rdečino, oteklino ali razjede v ustni votlini (zelo pogosto).
- Alergijska reakcija: če se pojavi izpuščaj (zelo pogosto)/pekoč ali zbadajoč občutek (pogosto), ali povišana telesna temperatura (pogosto). Redko so kožne reakcije lahko hude in povzročijo lahko smrt. Obvestite zdravnika, če se pojavijo hud izpuščaj, srbenje ali mehurčki (Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza).
- Če ste utrujeni, omotični, se hitro zadihate, ste bledi (ker imate morda manj hemoglobina, kot je normalno, kar je zelo pogosto).
- Če vam krvavijo dlesni, krvavite iz nosu ali ustne votline, ali se pojavi kakršna koli 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 (občasno) (lahko kaže na krvni strdek v krvnih žilah v pljučih).

Ostali neželeni učinki s pemetreksedom lahko vključujejo:

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

Okužba

Faringitis (boleče žrelo)

Nizko število nevtrofilnih granulocitov (vrsta belih krvnih celic)

Nizko število belih krvnih celic

Nizka raven hemoglobina

Bolečina, rdečina, otekanje ali rane v vaših ustih

Izguba apetita

Bruhanje

Driska

Slabost (siljenje na bruhanje)

Kožni izpuščaj

Luščenje kože

Nenormalne vrednosti krvnih testov, ki kažejo na zmanjšano delovanje ledvic

Utrujenost (izčrpanost)

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

Okužba krvi

Povišana 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 oslabelost 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
Povišana telesna temperatura
Bolečina
Preveč tekočine v telesnem tkivu, kar povzroči otekanje
Bolečina v prsnem košu
Vnetje in razjede sluznice prebavil

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

Zmanjšanje števila rdečih in belih krvnih celic ter trombocitov
Možganska kap
Vrsta možganske kapi, pri kateri se zamaši arterija, ki vodi do možganov
Krvavitev znotraj lobanje
Angina pectoris (bolečina v prsnem košu, ki jo povzroča zmanjšan dotok krvi do srca)
Srčni infarkt
Zoženje ali zamašitev koronarnih arterij
Pospešen srčni utrip
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) črevesja
Vnetje sluznice požiralnika
Vnetje sluznice debelega črevesa, kar lahko spremlja krvavitev v črevesju ali iz danke (opaženo samo v kombinaciji s cisplatinom)
Vnetje, edem, eritem in erozija sluznične površine požiralnika, ki je posledica obsevanja
Vnetje pljuč, ki ga povzroča zdravljenje z obsevanjem

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

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

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

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

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

Če ste zaradi katerega koli 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 Pemetreksed Fresenius Kabi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Rekonstituirane raztopine in raztopine za infundiranje: zdravilo je treba uporabiti takoj. Po pripravi po navodilih sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo rekonstituirane raztopine pemetrekseda dokazani za 24 ur, ohlajenega na temperaturo v hladilniku. Za raztopino pemetrekseda za infundiranje sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 21 dni v hladilniku in za 7 dni pri temperaturi 25 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite trdne delce.

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi

Učinkovina je pemetreksed.

Pemetreksed Fresenius Kabi 100 mg: Ena viala vsebuje 100 miligramov pemetrekseda (kot pemetreksed diacid).

Pemetreksed Fresenius Kabi 500 mg: Ena viala vsebuje 500 miligramov pemetrekseda (kot pemetreksed diacid).

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

Druge sestavine zdravila so manitol, klorovodikova kislina in trometamol.

Izgled zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi in vsebina pakiranja

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi je prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje v stekleni viali. Je bel do belkast liofiliziran prašek ali trdna snov.

Na voljo je v pakiranjih po 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemčija

Proizvajalec

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Nemčija

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300,
Poljska

Fresenius Kabi France- Louviers
6 rue du Rempart
Louviers, 27400
Francija

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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.

- Pri rekonstituciji in nadaljnjemu redčenju pemetrekseda za intravensko infundiranje uporabljajte aseptično metodo.
- Izračunajte odmerke in število potrebnih vial zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi. Da se omogoči dajanje označene količine, vsaka viala vsebuje presežek pemetrekseda.
- **Pemetreksed Fresenius Kabi 100 mg:**
- Rekonstituirajte 100 mg vial s 4,2 ml 50 mg/ml (5,0 %) raztopino glukoze za intravensko infundiranje, tako da dobite raztopino, ki vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.
- **Pemetreksed Fresenius Kabi 500 mg:**
- Rekonstituirajte 500 mg vial s 20 ml 50 mg/ml (5,0 %) raztopino glukoze za intravensko infundiranje, tako da dobite raztopino, ki vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.
- Vsako vialo narahlo vrtite, dokler prašek ni popolnoma raztopljen. Raztopina, ki jo dobite, je bistra, brezbarvna do rumena ali zeleno-rumena, barve v tem razponu ne vplivajo na kakovost zdravila. pH rekonstituirane raztopine je med 6,6 in 7,8. Raztopino se mora še nadalje redčiti.
- Ustrezno prostornino rekonstituirane raztopine pemetrekseda se mora še nadalje redčiti do 100 ml s 50 mg/ml (5,0 %) raztopino glukoze za intravensko infundiranje, daje se jo kot intravenska infuzija, ki teče 10 minut.
- 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.
- Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi vsebuje trometamol kot pomožno snov. Trometamol je inkompatibilen s cisplatinom, kar povzroča razpadanje cisplatina. Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili. Intravenske kanile je treba izprati po dajanju zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi.
- 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.
- Raztopine pemetrekseda so namenjene samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite 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. Priporoča se uporaba 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. Nosečnice se morajo izogibati stiku s citostatičnimi učinkovinah. Pemetreksed ni mehurjevec. Za ekstravazacijo pemetrekseda ni specifičnega antidota. Poročali so o nekaj primerih ekstravazacije pemetrekseda, ki jih raziskovalec ni ocenil kot resne. Ob ekstravazaciji ukrepajte skladno z lokalno ustaljeno prakso kot pri drugih učinkovinah, ki niso mehurjevci.

Navodilo za uporabo

Pemetreksed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje pemetreksed

Pred začetkom prejemanja 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 Pemetreksed Fresenius Kabi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi
3. Kako uporabljati zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi je zdravilo, ki ga uporabljamo pri zdravljenju raka.

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi 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.

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

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

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi

Ne uporabljajte zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

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

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

Če ste bili nedavno cepljeni, prosimo, povejte to zdravniku saj lahko to ob jemanju zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi povzroči škodljive učinke.

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

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

Otroci in mladostniki

To zdravilo 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 Pemetreksed Fresenius Kabi

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katera koli druga zdravila proti bolečinam ali vnetju (oteklinam), denimo zdravila, imenovana "nesteroidna protivnetna zdravila" (NSAIDs), vključno z zdravili, ki ste jih dobili brez recepta (kot, denimo ibuprofen). Obstaja veliko vrst NSAIDs z različnimi trajanji delovanja. Na podlagi načrtovanega datuma vaše infuzije zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi 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 so katera od vaših zdravil NSAIDs.

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete zdravila, imenovana zaviralci protonske črpalke (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol in rabeprazol), ki se uporabljajo za zdravljenje zgage in vračanja kisline.

Obvestite zdravnika ali bolnišničnega farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli 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 Pemetreksed Fresenius Kabi med nosečnostjo se je potrebno izogibati. Z zdravnikom se pogovorite o možnem tveganju pri prejemanju zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi v času nosečnosti. Med zdravljenjem in še 6 mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi morajo ženske uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Dojenje

Če dojite, to povejte zdravniku.

Dojenje morate med zdravljenjem z zdravilom Pemetreksed Fresenius Kabi prekiniti.

Plodnost

Moškim odsvetujemo, da bi v času zdravljenja z zdravilom Pemetreksed Fresenius Kabi ter do 3 mesece po zdravljenju s tem zdravilom spočeli otroka, zato naj v času zdravljenja z zdravilom Pemetreksed Fresenius Kabi 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 posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi 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

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi lahko povzroči, da se boste počutili utrujeni. Pri vožnji ali upravljanju strojev bodite previdni.

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi vsebuje 964 mg hidroksipropilbetadeksa na 100 mg pemetrekseda.

Če imate težave z ledvicami, se pogovorite z zdravnikom pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom.

3. Kako uporabljati zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi

Odmerek zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi 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 zmešal zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 5 % raztopino glukoze za intravensko infuzijo, preden ga boste prejeli.

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

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

Običajno boste infuzijo prejeli enkrat vsake 3 tedne.

Dodatna zdravila:

Kortikosteroidi: zdravnik vam bo predpisal tablete steroidov (ustrezno 4 miligramom deksametazona dvakrat dnevno), ki jih boste morali jemati dan pred zdravljenjem z zdravilom Pemetreksed Fresenius Kabi, na dan zdravljenja in na dan po zdravljenju z zdravilom Pemetreksed Fresenius Kabi. 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 Pemetreksed Fresenius Kabi jemati enkrat dnevno. V sedmih dneh pred prvim odmerkom zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi morate vzeti vsaj 5 odmerkov. Po zadnjem odmerku zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi morate še 21 dni jemati folno kislino. V tednu pred dajanjem zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi boste prejeli tudi injekcijo vitamina B₁₂ (1000 mikrogramov), nato pa še približno na vsakih 9 tednov (ustrezno 3 ciklusom zdravljenja z zdravilom Pemetreksed Fresenius Kabi). Vitamin B₁₂ in folno kislino boste prejeli za zmanjšanje možnih toksičnih učinkov zdravljenja proti raku.

Če imate 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 (sepsa) so lahko hude in povzročijo lahko smrt.
- Če se pojavi bolečina v prsnem košu (pogosto) ali hitro bitje srca (občasno).
- Če imate bolečine, rdečino, oteklino ali razjede v ustni votlini (zelo pogosto).
- Alergijska reakcija: če se pojavi izpuščaj (zelo pogosto)/ pekoč ali zbadajoč občutek (pogosto), ali povišana telesna temperatura (pogosto). Redko so kožne reakcije lahko hude in povzročijo lahko smrt. Obvestite zdravnika, če se pojavijo hud izpuščaj, srbenje ali mehurčki (Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza).
- Če ste utrujeni, omotični, se hitro zadihate, ste bledi (ker imate morda manj hemoglobina, kot je normalno, kar je zelo pogosto).
- Če vam krvavijo dlesni, krvavite iz nosu ali ustne votline, ali se pojavi katera koli 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 (občasno) (lahko kaže na krvni strdek v krvnih žilah v pljučih).

Ostali neželeni učinki s pemetreksedom lahko vključujejo:

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

Okužba

Faringitis (boleče žrelo)

Nizko število nevtrofilnih granulocitov (vrsta belih krvnih celic)

Nizko število belih krvnih celic

Nizka raven hemoglobina

Bolečina, rdečina, otekanje ali rane v vaših ustih

Izguba apetita

Bruhanje

Driska

Slabost (siljenje na bruhanje)

Kožni izpuščaj

Luščenje kože

Nenormalne vrednosti krvnih testov, ki kažejo na zmanjšano delovanje ledvic

Utrujenost (izčrpanost)

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

Okužba krvi

Povišana 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 oslabelost 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
Zaprteje
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
Povišana telesna temperatura
Bolečina
Preveč tekočine v telesnem tkivu, kar povzroči otekanje
Bolečina v prsnem košu
Vnetje in razjede sluznice prebavil

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

Zmanjšanje števila rdečih in belih krvnih celic ter trombocitov
Možganska kap
Vrsta možganske kapi, pri kateri se zamaši arterija, ki vodi do možganov
Krvavitev znotraj lobanje
Angina pectoris (bolečina v prsnem košu, ki jo povzroča zmanjšan dotok krvi do srca)
Srčni infarkt
Zoženje ali zamašitev koronarnih arterij
Pospešen srčni utrip
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) črevesja
Vnetje sluznice požiralnika
Vnetje sluznice debelega črevesa, kar lahko spremlja krvavitev v črevesju ali iz danke (opazeno samo v kombinaciji s cisplatinom)
Vnetje, edem, eritem in erozija sluznične površine požiralnika, ki je posledica obsevanja
Vnetje pljuč, ki ga povzroča zdravljenje z obsevanjem

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

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

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

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

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

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

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

Pojavi se lahko kateri koli od teh simptomov in/ali stanj. Ko se pojavi kateri koli 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 Pemetreksed Fresenius Kabi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Raztopina za infundiranje: zdravilo moramo uporabiti nemudoma. Po pripravi po navodilih so kemijsko in fizikalno obstojnost za uporabo pripravljenih raztopin pemetrekseda dokazali za 21 dni v hladilniku in za 7 dni pri temperaturi 25 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite trdne delce.

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi

Učinkovina je pemetreksed.

1 ml koncentrata vsebuje 25 mg pemetrekseda.

Po redčenju:

Ena viala s 4 ml koncentrata vsebuje 100 mg pemetrekseda (kot pemetreksed diacid).

Ena viala s 20 ml koncentrata vsebuje 500 mg pemetrekseda (kot pemetreksed diacid).

Ena viala s 40 ml koncentrata vsebuje 1000 mg pemetrekseda (kot pemetreksed diacid).

Pomožne snovi so hidroksipropilbetadeks, klorovodikova kislina, trometamol in voda za injekcije.

Izgled zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi in vsebina pakiranja

Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi je koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat) v stekleni viali. Je brezbarvna do svetlorumena ali rumenozelena raztopina.

Na voljo je v pakiranjih po 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemčija

Proizvajalec

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Nemčija

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300,
Poljska

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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.

- Pri redčenju pemetrekseda za intravensko infundiranje uporabljajte aseptično metodo.
- Izračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi.
- Ustrezno prostornino zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi moramo še nadalje redčiti do 100 ml z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 5 % raztopino glukoze za intravensko infundiranje, damo jo kot intravensko infuzijo, ki teče 10 minut.
- 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.
- Zdravilo Pemetreksed Fresenius Kabi vsebuje trometamol kot pomožno snov. Trometamol je inkompatibilen s cisplatinom, kar povzroča razpadanje cisplatina. Zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi ne smemo mešati z drugimi zdravili. Intravenske kanile je treba izprati po dajanju zdravila Pemetreksed Fresenius Kabi.
- Videz parenteralnih zdravil moramo pred dajanjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev ali da nimajo spremenjene barve. Če opazite trdne delce, te vial ne uporabite.
- Raztopine pemetrekseda so namenjene samo enkratni uporabi. Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi

Previdnostni ukrepi pri pripravi in dajanju: Kot pri drugih potencialno toksičnih učinkovinah za zdravljenje raka je potrebna previdnost pri ravnanju z raztopinami pemetrekseda za infundiranje ter pripravi teh raztopin. Priporočamo uporabo rokavic. Če pride raztopina pemetrekseda v stik s kožo, kožo nemudoma in temeljito sperite z milom in vodo. Če pride raztopina pemetrekseda v stik s sluznico, temeljito sperite z vodo. Nosečnice se morajo izogibati stiku s citostatičnimi učinkovinami. 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.

PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za pemetreksed so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o farmakokinetiki pemetrekseda in ob upoštevanju študij *in vitro*, ki so pokazale, da se pemetreksed aktivno izloča s prenašalcem organskih anionov 3 (OAT3) ter vrednosti IC50 za zaviralce protonske črpalke odbor PRAC meni, da je interakcija med zaviralci protonske črpalke in pemetreksedom vsaj smiselno možna. Odbor PRAC je sklenil, da je treba ustrezno spremeniti informacije o zdravilih, ki vsebujejo pemetreksed.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja z splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za pemetreksed odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) pemetreksed nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.