

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Pemetreksed Pfizer 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
Pemetreksed Pfizer 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
Pemetreksed Pfizer 1.000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Pemetreksed Pfizer 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

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

Pemetreksed Pfizer 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

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

Pemetreksed Pfizer 1.000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 1.000 mg pemetrekseda (v obliki ditrometaminijevega pemetrekseda).

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bel do svetlorumen ali zelenorumen liofilizirani prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Maligni plevralni mezoteliom

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

Nedrobnocelični karcinom pljuč

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

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

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

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

### Odmerjanje

#### Pemetreksed v kombinaciji s cisplatinom

Priporočeni odmerek pemetrekseda je  $500 \text{ mg/m}^2$  telesne površine (TP), dan kot intravenska infuzija v 10 minutah prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Priporočeni odmerek cisplatina je  $75 \text{ mg/m}^2$  TP, infundiran v dveh urah približno 30 minut po zaključku infuzije pemetrekseda prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Bolniki morajo prejeti zadostno antiemetično zdravljenje, pred in/ali po prejemanju cisplatina jih moramo tudi ustrezno hidrirati (glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila cisplatin za posebne nasvete o odmerjanju).

#### Pemetreksed kot samostojno zdravilo

Pri bolnikih, pri katerih zdravimo nedrobnocelični pljučni karcinom po predhodni kemoterapiji, je priporočeni odmerek pemetrekseda  $500 \text{ mg/m}^2$  TP, dan kot intravenska infuzija v 10 minutah prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa.

#### Režim premedikacije

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

Za zmanjšanje toksičnosti moramo bolnikom, ki jih zdravimo s pemetreksedom, dati tudi dopolnila vitaminov (glejte poglavje 4.4). Bolniki morajo dnevno jemati peroralno folno kislino ali multivitaminski pripravek, ki jo vsebuje (350 do 1.000 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 B<sub>12</sub> (1.000 mikrogramov) v tednu pred prvim odmerkom pemetrekseda in enkrat vsake tri cikle zatem. Kasnejše injekcije vitamina B<sub>12</sub> lahko dajemo isti dan kot pemetreksed.

#### Spremljanje

Bolnikom, ki prejemajo pemetreksed, moramo pred vsakim odmerkom odvzeti kri za popolno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko (WCC) in številom trombocitov. Pred vsakim dajanjem kemoterapije opravimo tudi teste biokemije seruma za vrednotenje ledvičnega in jetrnega delovanja. Pred začetkom kateregakoli ciklusa kemoterapije morajo bolniki izpolnjevati naslednja merila: absolutno število nevtrofilcev (ANC) mora biti  $\geq 1500 \text{ celic/mm}^3$  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 (AF), aspartatna aminotransferaza (AST ali SGOT) in alaninska aminotransferaza (ALT ali SGPT) morajo biti  $\leq 3$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti. Če so jetra tumorsko prizadeta, so sprejemljive vrednosti alkalne fosfataze, AST in ALT  $\leq 5$ -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 pemetreksed, če jo uporabljamo kot edino učinkovino ali v kombinaciji s cisplatinom.

<b>Preglednica 1 - Preglednica za prilagajanje odmerkov pemetrekseda (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – Hematološke toksičnosti</b>	
Najnižji ANC < 500/mm <sup>3</sup> in najnižje število trombocitov ≥ 50.000/mm <sup>3</sup>	75 % predhodnega odmerka (obeh - pemetrekseda in cisplatina)
Najnižje število trombocitov < 50.000/mm <sup>3</sup> ne glede na najnižji ANC	75 % predhodnega odmerka (obeh - pemetrekseda in cisplatina)
Najnižje število trombocitov < 50.000/mm <sup>3</sup> s krvavitvijo <sup>a</sup> , ne glede na najnižji ANC	50 % predhodnega odmerka (obeh - pemetrekseda in cisplatina)
<sup>a</sup> 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 nevrološke toksičnosti), moramo dajanje pemetrekseda 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.

<b>Preglednica 2 - Preglednica za prilagajanje odmerkov pemetrekseda (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – Nehematološke toksičnosti<sup>a, b</sup></b>		
	<b>Odmerek pemetrekseda (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Odmerek cisplatina (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Katerikoli toksičnosti stopnje 3 ali 4, razen vnetja sluznice	75% predhodnega odmerka	75% predhodnega odmerka
Kakršnakoli diareja, ki potrebuje hospitalizacijo (ne glede na stopnjo) ali diareja stopnje 3 ali 4	75% predhodnega odmerka	75% predhodnega odmerka
Vnetje sluznice stopnje 3 ali 4	50% predhodnega odmerka	100% predhodnega odmerka
<sup>a</sup> Merila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (CTC v2.0; NCI 1998)		
<sup>b</sup> Brez nevrološke toksičnosti		

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

<b>Preglednica 3 – Preglednica za prilagajanje odmerkov pemetrekseda (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – Nevrotoksičnost</b>		
Stopnja CTC <sup>a</sup>	<b>Odmerek pemetrekseda (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Odmerek cisplatina (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0–1	100% predhodnega odmerka	100% predhodnega odmerka
2	100% predhodnega odmerka	50% predhodnega odmerka
<sup>a</sup> Merila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (CTC v2.0; NCI 1998)		

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

#### *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 pemetrekseda ne uporablja za zdravljenje malignega plevralnega mezotelioma in nedrobnoceličnega karcinoma pljuč.

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

Pemetreksed se primarno izloča nespremenjen preko ledvic. V kliničnih študijah bolniki z očistkom kreatinina ≥ 45 ml/min niso potrebovali prilagajanja odmerkov, razen tistih prilagoditev, ki jih

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

#### *Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter*

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

#### Način uporabe

Za previdnostne varnostne ukrepe pri pripravi in dajanju zdravila Pemetreksed Pfizer glejte poglavje 6.6.

Zdravilo Pemetreksed Pfizer je za intravensko uporabo. Dajati ga je treba kot 10-minutno intravensko infuzijo prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Za informacije o rekonstituciji in redčenju zdravila Pemetreksed Pfizer pred uporabo glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno 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  $\geq 1500$  celic/mm<sup>3</sup> ter število trombocitov na  $\geq 100.000$  celic/mm<sup>3</sup>. Odmerke v naslednjih ciklikih nižamo na podlagi najnižjega ANC, števila trombocitov ter največje nehematološke toksičnosti iz prejšnjega ciklusa (glejte poglavje 4.2).

Poročali so o povprečno manjši toksičnosti ter znižanju hematoloških in nehematoloških toksičnosti stopnje 3/4, denimo nevtropeniji, febrilni nevtropeniji ter okužbi z nevtropenijo stopnje 3/4, kadar so pred zdravljenjem dajali folno kislino in vitamin B<sub>12</sub>. Zato moramo vsem bolnikom, zdravljenim s pemetreksedom, naročiti, naj jemljejo folno kislino in vitamin B<sub>12</sub> kot preprečevalni ukrep za zmanjšanje toksičnosti, povezane z zdravljenjem (glejte poglavje 4.2).

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

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

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

Pri bolnikih z blagim do zmernim popuščanjem delovanja ledvic, ki jih lahko zdravimo s pemetreksedom, naj se jemanje NSAID-ov z dolgimi razpolovnimi časi izločanja prekine vsaj za 5 dni

pred dajanjem pemetrekseda, na dan dajanja in še vsaj za 2 dni po dajanju pemetrekseda (glejte poglavje 4.5).

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

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

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

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

Pri bolnikih z rakom je delovanje imunskega sistema pogosto oslABLJENO. Zato odsvetujemo uporabo živih oslABLJENIH cepiv (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Pemetreksed lahko ima gensko škodljive učinke. Spolno zrelim moškim odsvetujemo zaploditev otroka v času zdravljenja in še 6 mesecev 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 (glejte poglavje 4.6).

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

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

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

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

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

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

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

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

#### Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja s pemetreksedom uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pemetreksed ima lahko genetsko škodljive učinke. Spolno zrelim moškim odsvetujemo zaploditev otroka v času zdravljenja in še 6 mesecev zatem. Priporočamo zaščito proti zanositvi ali vzdržnost.

#### Nosečnost

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

#### Dojenje

Ni znano, ali se pemetreksed izloča v materino mleko, in neželenih reakcij za dojenčka 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 (glejte poglavje 5.3), naj se moški pred začetkom zdravljenja posvetujejo o shranjevanju sperme.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar pa so poročali, da lahko pemetrekseid 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 pemetrekseida, tako v primeru monoterapije kot v kombinaciji z drugimi zdravili, najpogosteje poročali, so bili povezani z zavrtjem delovanja kostnega mozga, kar se je izrazilo kot anemija, nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija; in s toksičnostjo za prebavila, kar se je izrazilo kot anoreksija, slabost, bruhanje, diareja, zaprtje, faringitis, mukozitis in stomatitis. Drugi neželeni učinki vključujejo toksičnost za ledvice, povišane aminotransferaze, alopecijo, utrujenost, dehidracijo, izpuščaj, okužbo/sepsa in nevropatijo. Redkeje opaženi učinki so Stevens- Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza.

##### V tabeli prikazani neželeni učinki

Spodnja preglednica navaja pogostnost in hudost neželenih učinkov, o katerih so poročali pri > 5 % 168 bolnikov z mezoteliomom, ki so jih naključno razporedili, da so prejeli cisplatin in pemetrekseid, ter pri 163 bolnikov z mezoteliomom, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela le eno učinkovino, cisplatin. V obeh vejah zdravljenja so bolniki, ki pred tem še niso prejeli kemoterapije, prejeli dopolnilno folno kislino in vitamin B<sub>12</sub>.

Pogostnosti so določene kot: zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ), pogosto ( $\geq 1/100$  in  $< 1/10$ ), občasno ( $\geq 1/1.000$  in  $< 1/100$ ), redko ( $\geq 1/10.000$  in  $< 1/1.000$ ), zelo redko ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov-spontanih poročil).

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Dogodek*	Pemetrekseid/cisplatin (N = 168)		Cisplatin (N = 163)	
			Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3– 4 (%)	Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3–4 (%)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosto	Znižani nevtrofilci/ granulociti	56,0	23,2	13,5	3,1
		Znižani levkociti	53,0	14,9	16,6	0,6
		Znižan hemoglobin	26,2	4,2	10,4	0,0
		Znižani trombociti	23,2	5,4	8,6	0,0
Presnovne in prehranske motnje	Pogosto	Dehidracija	6,5	4,2	0,6	0,6
Bolezni živčevja	Zelo pogosto	Nevropatija-senzorična	10,1	0,0	9,8	0,6
	Pogosto	Motnje okusa	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Očesne bolezni	Pogosto	Konjunktivitis	5,4	0,0	0,6	0,0
Bolezni prebavil	Zelo pogosto	Diareja	16,7	3,6	8,0	0,0
		Bruhanje	56,5	10,7	49,7	4,3



Organski sistem	Pogostnost	Dogodek*	Pemetreksed/cisplatin (N = 168)		Cisplatin (N = 163)	
			Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3– 4 (%)	Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3–4 (%)
		Stomatitis/ faringitis	23,2	3,0	6,1	0,0
		Slabost	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anoreksija	20,2	1,2	14,1	0,6
		Zaprte	11,9	0,6	7,4	0,6
	Pogosto	Dispepsija	5,4	0,6	0,6	0,0
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosto	Izpuščaj	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecija	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Bolezni sečil	Zelo pogosto	Povišan kreatinin	10,7	0,6	9,8	1,2
		Znižan očistek kreatinina**	16,1	0,6	17,8	1,8
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosto	Utrujenost	47,6	10,1	42,3	9,2

\* Glejte CTC Nacionalnega inštituta za rakava obolenja, različico 2, za vsako stopnjo toksičnosti, razen izraza “znižan očistek kreatinina”.

\*\* izhaja iz izraza “ledvični/sečila drugo”.

\*\*\* V skladu z CTC Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (v2.0; NCI 1998), motnje okusa in alopecija morata biti poročana kot stopnja 1 ali 2.

Za namen te preglednice smo uporabili »cut off« 5 % za vključitev vseh dogodkov, kjer je poročevalec upošteval možno povezavo s pemetreksedom ali cisplatinom.

Klinično pomembne CTC toksičnosti, o katerih so poročali pri > 1 % in ≤ 5 % bolnikov, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela cisplatin in pemetreksed, vključujejo: odpoved ledvic, okužbo, pireksijo, febrilno nevtropenijo, povišane AST, ALT in GGT, koprivnico in bolečino v prsnem košu.

Klinično pomembne CTC toksičnosti, o katerih so poročali pri < 1 % bolnikov, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela cisplatin in pemetreksed, vključujejo aritmijo in motorično nevropatijo.

Spodnja preglednica podaja pogostnost in resnost neželenih učinkov, o katerih so poročali pri > 5 % od 265 bolnikov, ki so jih naključno razporedili, da so prejeli eno učinkovino pemetreksed z dopolniloma folno kislino in vitaminom B<sub>12</sub>, ter pri 276 bolnikih, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela le eno učinkovino, docetaksel. Vsi bolniki so imeli postavljeno diagnozo lokalno napredovalnega ali metastatskega nedrobnoceličnega karcinoma pljuč ter so v preteklosti prejeli kemoterapijo.

Organski sistem	Pogostnost	Dogodek*	Pemetreksed (N = 265)		Docetaksel (N = 276)	
			Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3–4 (%)	Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost vseh stopenj (%)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosto	Znižani nevtrofilci/granulociti	10,9	5,3	45,3	40,2
		Znižani levkociti	12,1	4,2	34,1	27,2
		Znižan hemoglobin	19,2	4,2	22,1	4,3
	Pogosto	Znižani trombociti	8,3	1,9	1,1	0,4
Bolezni prebavil	Zelo pogosto	Diareja	12,8	0,4	24,3	2,5
		Bruhanje	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatitis/faringitis	14,7	1,1	17,4	1,1
		Slabost	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anoreksija	21,9	1,9	23,9	2,5
	Pogosto	Zaprteje	5,7	0,0	4,0	0,0
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosto	Povišanje SGPT (ALT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Povišanje SGOT (AST)	6,8	1,1	0,7	0,0
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosto	Izpuščaj/luščenje	14,0	0,0	6,2	0,0
	Pogosto	Srbenje	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecija	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo Pogosto	Utrujenost	34,0	5,3	35,9	5,4
	Pogosto	Povišana telesna temperatura	8,3	0,0	7,6	0,0

\*Glejte CTC Nacionalnega inštituta za rakava obolenja, različico 2, za vsako stopnjo toksičnosti.  
\*\*V skladu z CTC Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (v2.0; NCI 1998) mora biti alopecija poročana kot stopnja 1 ali 2.

Za namen te preglednice smo uporabili »cut off« 5 % za vključitev vseh dogodkov, kjer je poročevalec upošteval možno povezavo s pemetreksedom.

Klinično pomembne CTC toksičnosti, o katerih so poročali pri > 1 % in ≤ 5 % bolnikov, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela pemetreksed, vključujejo: okužbo brez nevtropenije, febrilno nevtropenijo, alergijsko reakcijo/preobčutljivost, povišan kreatinin, motorično nevropatijo, senzorično nevropatijo, multiformni eritem in bolečino v trebuhu.

Klinično pomembne CTC toksičnosti, o katerih so poročali pri < 1 % bolnikov, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela pemetreksed, vključujejo supraventrikularne aritmije.

Klinično pomembne laboratorijske toksičnosti stopenj 3 in 4 so bile podobne pri integriranih rezultatih faze 2 treh študij pemetrekseda kot edine učinkovine (n = 164) in faze 3 študije pemetrekseda kot edine učinkovine, opisane zgoraj, z izjemo nevtropenije (12,8 % oziroma 5,3 %) in povišanja alaninske aminotransferaze (15,2 % oziroma 1,9 %). Te razlike so bile verjetno posledica različnih populacij bolnikov, saj so v študijah faze 2 sodelovali bolniki, ki še niso prejeli kemoterapije, in

tudi bolnice s karcinomom dojke, ki so v preteklosti prejemale kemoterapijo, s predhodno obstoječimi metastazami v jetrih in/ali nenormalnimi izhodiščnimi vrednostmi testov jetrnega delovanja.

Spodnja preglednica podaja pogostnost in resnost neželenih učinkov, ki so jih ocenili kot možno povezane s študijskim zdravilom, o katerih so poročali pri > 5 % od 839 bolnikov z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki so naključno prejemali cisplatin in pemetreksed in 830 bolnikov z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki so naključno prejemali cisplatin in gemcitabin. Vsi bolniki so prejemali študijsko terapijo kot začetno zdravljenje za lokalno napredovali ali metastatski nedrobnocelični karcinom pljuč in bolniki v obeh skupinah zdravljenja so prejemali popolno dopolnilo s folno kislino in vitaminom B<sub>12</sub>.

Organski sistem	Pogostnost	Dogodek**	Pemetreksed/cisplatin (N = 839)		Gemcitabin/cisplatin (N = 830)	
			Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3–4 (%)	Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost vseh stopenj (%)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosto	Znižan hemoglobin	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Znižani nevtrofilci/granulociti	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Znižani levkociti	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Znižani trombociti	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Bolezni živčevja	Pogosto	Nevropatija-Senzorična	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Motnje okusa	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Bolezni prebavil	Zelo pogosto	Slabost	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Bruhanje	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anoreksija	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Zaprtje	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatitis/Faringitis	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diareja brez kolostomije	12,4	1,3	12,8	1,6
	Pogosto	Dispepsija/Zgaga	5,2	0,1	5,9	0,0
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosto	Alopecija	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Pogosto	Izpuščaj/luščenje	6,6	0,1	8,0	0,5
Bolezni sečil	Zelo pogosto	Povišan kreatinin	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosto	Utrujenost	42,7	6,7	44,9	4,9

\*p-vrednosti < 0,05 v primerjavi pemetreksed/cisplatin proti gemcitabin/cisplatin, z uporabo Fisherjevega Exact testa.  
 \*\*Glejte CTC Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (v2.0; NCI 1998), za vsako stopnjo toksičnosti.  
 \*\*\*V skladu s CTC Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (v2.0; NCI 1998), mora biti alopecija poročana kot stopnja 1 ali 2.

Za namen te preglednice smo uporabili »cut off« 5 % za vključitev vseh dogodkov, kjer je poročevalec upošteval možno povezavo s pemetreksedom.

Klinično pomembne toksičnosti, o katerih so poročali pri  $\geq 1\%$  in  $\leq 5\%$  bolnikov, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela pemetreksed, vključujejo: povišanje AST, povišanje ALT, okužbo, febrilno nevtropenijo, odpoved ledvic, pireksijo, dehidracijo, konjunktivitis in znižan očistek kreatinina.

Klinično pomembne toksičnosti, o katerih so poročali pri  $< 1\%$  bolnikov, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela pemetreksed, vključujejo: povišanje GGT, bolečino v prsnem košu, aritmijo in motorično nevropatijo.

Klinično pomembne toksičnosti glede na spol so bile podobne v celotni populaciji pri bolnikih, ki so prejeli pemetreksed skupaj s cisplatinom.

Spodnja preglednica podaja pogostnost in izraženost neželenih učinkov, ki so jih ocenili kot možno povezane s študijskim zdravilom, o katerih so poročali pri  $> 5\%$  od 800 bolnikov z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki so naključno prejeli pemetreksed kot edino zdravilo, in 402 bolnikov, ki so naključno prejeli placebo v študijah vzdrževalnega zdravljenja samo s pemetreksedom (JMEN: N=663) ter nadaljevalnega zdravljenja s pemetreksedom (PARAMOUNT: N=539). Vsi bolniki so imeli diagnozo nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma IIIB ali IV. stopnje in so predhodno prejeli kemoterapijo na osnovi platine. Bolniki v obeh skupinah zdravljenja so prejeli popolno dopolnilo s folno kislino in vitaminom B<sub>12</sub>.

Organski sistem	Pogostnost*	Dogodek**	Pemetreksed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3–4 (%)	Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost vseh stopenj (%)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosto	Znižan hemoglobin	18,0	4,5	5,2	0,5
	Pogosto	Znižani levkociti	5,8	1,9	0,7	0,2
		Znižani nevtrofilci	8,4	4,4	0,2	0,0
Bolezni živčevja	Pogosto	Nevropatija - senzorna	7,4	0,6	5,0	0,2
Bolezni prebavil	Zelo pogosto	Slabost	17,3	0,8	4,0	0,2
	Pogosto	Anoreksija	12,8	1,1	3,2	0,0
		Bruhanje	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukozitis/Stomatitis	6,8	0,8	1,7	0,0
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosto	Povišanje SGPT (ALT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Povišanje SGOT (AST)	5,9	0,0	1,7	0,0
Bolezni kože in podkožja	Pogosto	Izpuščaj/luščenje	8,1	0,1	3,7	0,0
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosto	Utrujenost	24,1	5,3	10,9	0,7
	Pogosto	Bolečina	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edem	5,6	0,0	1,5	0,0
Bolezni sečil	Pogosto	Bolezni sečil****	7,6	0,9	1,7	0,0

Okrajšave: ALT = alaninska aminotransferaza; AST = aspartatna aminotransferaza; CTCAE = običajni terminološki kriteriji za neželene učinke; NCI = nacionalni inštitut za rakava obolenja; SGOT = serumska glutamat oksalocetna aminotransferaza; SGPT = serumska glutamat piruvična aminotransferaza.

\*Definicija pogostnosti: Zelo pogosto -> 10 %; Pogosto -> 5 % in < 10 %. Za namen te preglednice smo uporabili »cut off« 5 % za vključitev vseh dogodkov, kjer je poročevalec upošteval možno povezavo s pemetreksedom.

\*\*Glejte CTC Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (verzija 3.0; NCI 2003), za vsako stopnjo toksičnosti. Prikazana pogostnost navedb je skladna s CTCAE, verzija 3.0.

\*\*\*Skupna preglednica neželenih učinkov združuje rezultate študij vzdrževalnega zdravljenja samo s pemetreksedom JMEN (N=663) in nadaljevalnega zdravljenja s pemetreksedom (PARAMOUNT: N=539).

\*\*\*\* Skupni izraz vključuje povišan kreatinin v serumu/krvi, znižano stopnjo glomerulne filtracije, ledvično odpoved in ledvice/sečila - drugo.

Klinično pomembne CTC toksičnosti, o katerih so poročali pri > 1 % in ≤ 5 % bolnikov, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela pemetreksed, vključujejo: febrilno nevtropenijo, infekcijo, znižane trombocite, diarejo, zaprtje, alopecijo, srbenje, vročino (v odsotnosti nevtropenije), bolezni površine očesa (vključno s konjunktivitisom), povečano soljenje, omotico in motorično nevropatijo.

Klinično pomembne CTC toksičnosti, o katerih so poročali pri < 1 % bolnikov, ki so jih naključno dodelili v skupino, ki je prejela pemetreksed, vključujejo: alergijsko reakcijo/hipersenzitivnost, multiformni eritem, supraventrikularno aritmijo in pljučno embolijo.

Varnost je bila ocenjena pri bolnikih, ki so bili naključno izbrani za prejemanje pemetrekseda (N=800). Pojavnost neželenih učinkov so ocenili za bolnike, ki so prejeli ≤ 6 ciklov vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom (N=519) in jo primerjali z bolniki, ki so prejeli > 6 ciklov pemetrekseda (N=281). Pri dolgotrajnejši izpostavljenosti so opazili zvečanje neželenih učinkov (vseh stopenj). Znatno povečanje pojavnosti nevtropenije stopnje 3/4, ki je lahko povezano s preučevanim zdravilom, so opazili pri dolgotrajnejši izpostavljenosti pemetreksedu (≤ 6 ciklov: 3,3 %, > 6 ciklov: 6,4 %; p=0,046). Pri drugih posameznih neželenih učinkih stopnje 3/4/5 pa ni bilo zaznati statistično značilnih razlik pri dolgotrajnejši izpostavljenosti.

Občasno so v kliničnih študijah pemetrekseda, običajno ob sočasnem dajanju z drugo citotoksično učinkovino, poročali o resnih srčnožilnih in možganskožilnih dogodkih, vključno z miokardnim infarktom, angino pektoris, cerebrovaskularnim insultom in prehodnimi ishemičnimi atakami. Večina bolnikov, pri katerih so take dogodke opazili, je imela v preteklosti srčnožilne dejavnike tveganja.

Med kliničnimi študijami s pemetreksedom so poročali o redkih primerih potencialno resnega hepatitisa.

V kliničnih preskušanjih s pemetreksedom so redko poročali o pancitopeniji.

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so jih zdravili s pemetreksedom, občasno poročali o primerih kolitisa (vključno s črevesnimi krvavitvami in krvavitvami iz danke, ki so bile včasih usodne, črevesnimi perforacijami, črevesno nekrozo in vnetjem slepega črevesa).

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so jih zdravili s pemetreksedom, občasno poročali o primerih intersticijske pljučnice z respiratorno insuficienco, ki so bili včasih usodni.

Pri bolnikih, zdravljenih s pemetreksedom, so poročali o občasnih primerih edema.

V kliničnih preskušanjih s pemetreksedom so občasno poročali o ezofagitisu/radiacijskem ezofagitisu.

V kliničnih preskušanjih s pemetreksedom so pogosto poročali o sepsi, ki je bila včasih usodna.

V nadzoru po uvedbi zdravila na trg so pri bolnikih, ki so jih zdravili s pemetreksedom, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosto so poročali o hiperpigmentaciji.

Poročali so o občasnih primerih akutne odpovedi ledvic s pemetreksedom samim ali v povezavi z drugimi kemoterapevtiki (glejte poglavje 4.4). V obdobju trženja so z neznano pogostnostjo poročali o nefrogenem diabetesu insipidusu in ledvični tubulni nekrozi.

Poročali so o občasnih primerih radiacijske pljučnice pri bolnikih, ki so jih zdravili z radiacijo pred, med ali po njihovem zdravljenju s pemetreksedom (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o redkih primerih radiacijskega izpuščaja pri bolnikih, ki so se v preteklosti zdravili z radioterapijo (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o občasnih primerih periferne ishemije, ki je včasih vodila v nekrozo okončin.

Poročali so o redkih primerih buloznih stanj, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza, ki so bila v nekaterih primerih usodna.

Pri bolnikih, ki so se zdravili s pemetreksedom, so redko poročali o imunsko pogojeni hemolitični anemiji.

Poročali so o redkih primerih anafilaktičnega šoka.

Poročali so o eritematoznih edemih, ki so se večinoma pojavili na spodnjih udih, pogostnost je neznan.

Poročali so o nalezljivih in nenalezljivih boleznih dermisa, hipodermisa in/ali podkožja z neznano pogostnostjo (npr. akutni bakterijski dermohipodermatitis, psevdocelulitis, dermatitis).

#### 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 večtarčno antifolatno zdravilo proti raku, ki deluje tako, da ruši ključne od folata odvisne presnovne procese, ki so nujni za podvajanje celic.

Študije *in vitro* so pokazale, da se pemetreksed vede kot večtarčni antifolat z zaviranjem timidilatne sintaze (TS), dihidrofolatne reduktaze (DHFR) in glicinamidne ribonukleotidne formiltransferaze (GARFT), ki so ključni od folata odvisni encimi za *de novo* biosintezo timidinskih in purinskih nukleotidov. Pemetreksed pride v celice s prenašalcem reduciranega folata in tudi preko membranskih transportnih sistemov folat vezavne beljakovine. Ko je enkrat v celici, se pemetreksed hitro in učinkovito pretvori z encimom 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 pleuralnim 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 vitamin B<sub>12</sub>, za zmanjšanje toksičnosti. Primarno analizo te študije so opravili na populaciji vseh bolnikov, ki so bili naključno dodeljeni v vejo zdravljenja, kjer so prejeli zdravilo v preskušanju (randomizirani in zdravljeni). Analizo podskupin so opravili pri bolnikih, ki so prejeli dopolnilna folna kislina in vitamin B<sub>12</sub> celoten čas trajanja zdravljenja v študiji (popolno dopolnjevanje). Izsledki teh analiz učinkovitosti so povzeti v spodnji preglednici:

#### **Učinkovitost pemetrekseda skupaj s cisplatinom v primerjavi s cisplatinom pri malignem pleuralnem 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 (mesece)	12,1	9,3	13,3	10,0
(95% IZ)	(10,0–14,4)	(7,8–10,7)	(11,4–14,9)	(8,4–11,9)
Log rank <i>p</i> -vrednost*	0,020		0,051	
Mediana časa do napredovanja tumorja (mesece)	5,7	3,9	6,1	3,9
(95% IZ)	(4,9–6,5)	(2,8–4,4)	(5,3–7,0)	(2,8–4,5)
Log rank <i>p</i> -vrednost*	0,001		0,008	
Čas do neuspeha zdravljenja (mesece)	4,5	2,7	4,7	2,7
(95% IZ)	(3,9–4,9)	(2,1–2,9)	(4,3–5,6)	(2,2–3,1)
Log rank <i>p</i> -vrednost*	0,001		0,001	
Skupna stopnja odziva**	41,3 %	16,7 %	45,5 %	19,6 %
(95% IZ)	(34,8–48,1)	(12,0–22,2)	(37,8–53,4)	(13,8–26,6)
Fisherjeva točna <i>p</i> -vrednost*	<0,001		<0,001	
Okrajšava: IZ = interval zaupanja				
* <i>p</i> -vrednost se nanaša na primerjavo med vejama zdravljenja.				
**V veji zdravljenja s pemetreksed/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 pemetreksed/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 pemetreksed/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/m<sup>2</sup> pri 64 bolnikih z malignim plevralnim mezoteliomom, ki predhodno še niso prejeli kemoterapije. Povprečna stopnja odzivnosti je bila 14,1 %.

#### NSCLC, zdravljenje drugega izbora

Multicentrična, randomizirana študija faze 3 z znanim zdravilom, kjer so preskušali 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 zdraviti 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 je bila prednostna za pemetreksed proti docetakselu pri tistih, ki nimajo pretežno luskaste histologije (n = 399, 9,3 proti 8,0 mesecev, 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 (skupno preživetje, preživetje brez napredovanja) za pemetreksed podobni med bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni z doksatakselom (n = 41) in bolniki, ki niso prejeli predhodnega zdravljenja z doksatakselom (n = 540).

#### **Učinkovitost pemetrekseda v primerjavi z docetakselom pri NSCLC - Populacija NZ**

	<b>pemetreksed</b>	<b>docetaksel</b>
<b>Čas preživetja (meseči)</b>	(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	
<b>Preživetje brez napredovanja (meseči)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana	2,9	2,9
• RT (95 % IZ)	0,97 (0,82-1,16)	
<b>Čas do neuspeha zdravljenja (Time to treatment failure, TTTF – meseči)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana	2,3	2,1
• RT (95% IZ)	0,84 (0,71–0,997)	
<b>Odziv (N: ustrezen odziv)</b>	(N = 264)	(N = 274)
• Stopnja odzivnosti (%) (95% IZ)	9,1 (5,9–13,2)	8,8 (5,7–12,8)
• Stabilna bolezen (%)	45,8	46,4
Okrajšave: IZ = interval zaupanja; RT = razmerje tveganja; NZ = namen zdraviti; N = velikost populacije.		

#### NSCLC, zdravljenje prvega izbora

Multicentrična, randomizirana, odprta študija faze 3 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 karcinomom pljuč (NSCLC), je pokazala, da je pemetreksed skupaj s cisplatinom (Populacija z namenom zdraviti, [NZ] populacija N = 862) dosegla prvotno končno točko in pokazala podobno klinično učinkovitost, kot



gemcitabin skupaj s cisplatinom (NZ N = 863) v skupnem preživetju (0,94; 95 % IZ = 0,84–1,05). Vsi vključeni bolniki v tej študiji so imeli ECOG status učinka 0 ali 1.

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

Preživetje brez napredovanja (PBN) in celokupno razmerje odziva sta bila podobna med vejama zdravljenja: mediana PBN je bila 4,8 mesecev za 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 skupno preživetje je pokazala klinično ustrezne razlike v preživetju glede na histologijo, glejte preglednico spodaj.

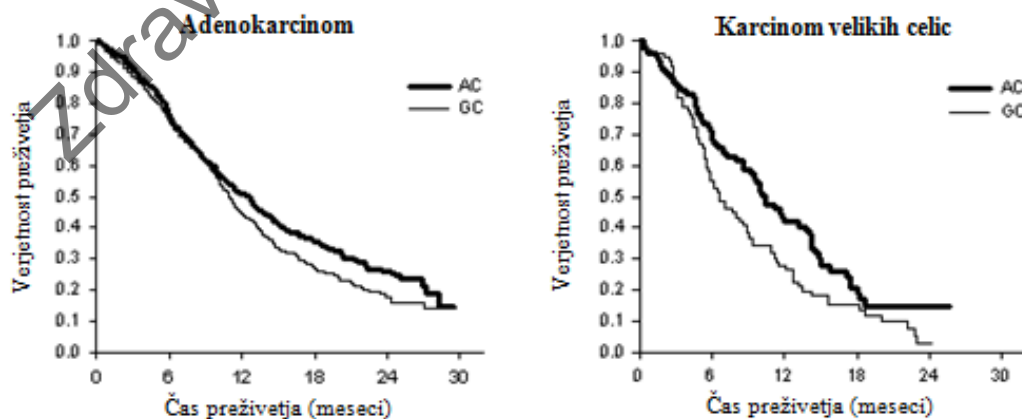
### Učinkovitost pemetrekseda skupaj s cisplatinom proti gemcitabinu skupaj s cisplatinom pri zdravljenju prvega izbora nedrobnoceličnega karcinoma pljuč – NZ populacija in histološke podskupine

NZ populacija in histološke podskupine	Mediana skupnega preživetja v mesecih (95 % IZ)		Prilagojeno razmerje tveganja (RT) (95 % IZ)		Prednost p-vrednost	
	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 <sup>a</sup> (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.

<sup>a</sup> 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



Za varnostni profil pemetrekseda 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) (N = 441) s placebom skupaj z BSC (N = 222) pri bolnikih z lokalno napredovalim (stopnja IIIB) ali metastatskim (stopnja IV) nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom (NSCLC), ki po 4 ciklih dvojne terapije prvega izbora s cisplatinom ali karboplatinom v kombinaciji z gemcitabinom, paklitakselom ali docetakselom, ni napredoval. Dvojne terapije prvega izbora 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 cikle placeba. Skupno 213 bolnikov (48,3 %) je zaključilo  $\geq 6$  ciklov in skupno 103 bolniki (23,4 %) so zaključili  $\geq 10$  ciklov zdravljenja s pemetreksedom.

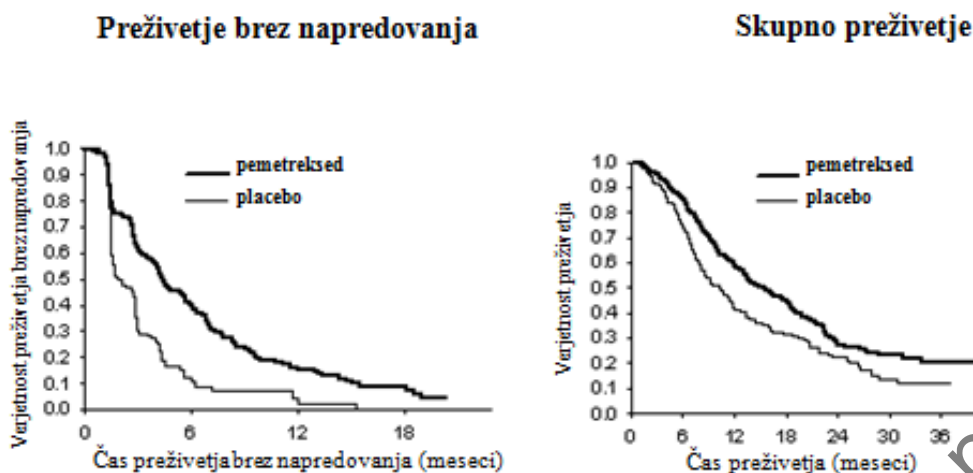
Študija je dosegla svojo primarno končno točko in pokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja v skupini s pemetreksedom glede na skupino s placebom (N = 581, neodvisno pregledana populacija; mediana 4,0 mesece in 2,0 meseca) (razmerje tveganja = 0,60, 95 % CI: 0,49–0,73,  $p < 0,00001$ ). 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: 0,65–0,95;  $p = 0,01192$ ).

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 in skupnega preživetja 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 v tretji fazi (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 karcinomom pljuč, ki nima prevladujoče ploščatocelične histologije, ter pri katerih ni bilo napredka po 4 ciklih zdravljenja prve izbire z dubletami pemetrekseda 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  $\geq 6$  ciklov vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom, kar predstavlja vsaj 10 polnih ciklov pemetrekseda.

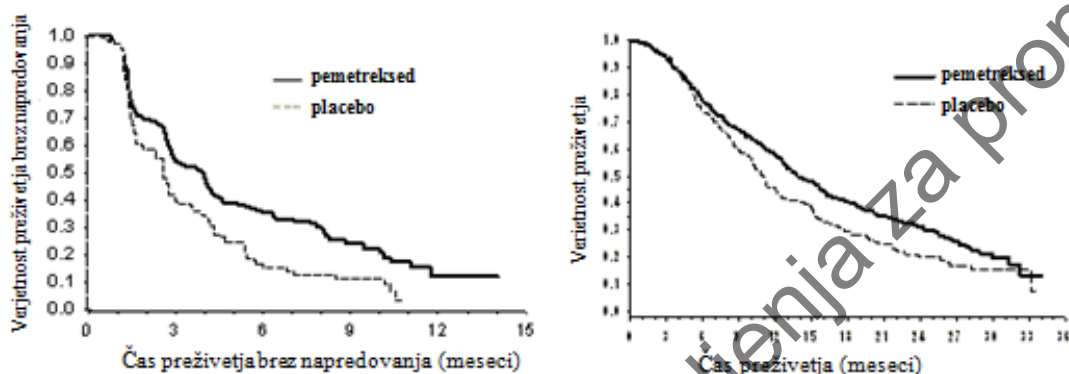
Študija je dosegla svoj primarni ciljni učinek in dokazala statistično pomembno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni v skupini, ki je prejela pemetreksed, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (N = 472, neodvisno pregledana populacija; mediano 3,9 meseca in 2,6 meseca) (razmerje tveganja = 0,64, 95 % 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 skupino, ki je prejela pemetreksed, in 5,6 meseca za skupino, 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 kraku pemetreksed v primerjavi z 21,7 % v kraku 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 kraku pemetreksed in 14,0 mesecev v kraku 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:

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



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

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje pemetreksed, za vse skupine pediatrične populacije za odobrene indikacije (za informacije o pediatrični uporabi 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/m<sup>2</sup>, infundiranih v 10 minutah. Pemetreksed ima volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 9 l/m<sup>2</sup>. Študije in vitro kažejo, da se pemetreksed približno 81 % veže na plazemske beljakovine. Na vezavo različne stopnje popuščanja delovanja ledvic niso opazno vplivale. Pemetreksed je podvržen omejeni presnovi v jetrih. Pemetreksed se primarno izloča z urinom, 70 % do 90 % danega odmerka najdemo nespremenjenega v urinu v prvih 24 urah po dajanju. In vitro študije so pokazale, da se pemetreksed aktivno izloča z OAT3 (prenašalcem organskih anionov).

Celotni sistemski očistek pemetrekseda je 91,8 ml/min, razpolovni čas izločanja iz plazme je 3,5 ur pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina 90 ml/min). Variabilnost med bolniki v očistku je zmerna, 19,3 %. Celotna sistemska izpostavljenost pemetreksedu (AUC) ter največja plazemska koncentracija naraščata sorazmerno z odmerkom. Farmakokinetika pemetrekseda ostaja po več ciklusih zdravljenja enaka.

Na farmakokinetične lastnosti pemetrekseda sočasno dani cisplatin ne vpliva. Peroralno jemanje folne kisline in intramuskularno dopolnjevanje z vitaminom B<sub>12</sub> ne vplivata na farmakokinetiko pemetrekseda.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

Študij za oceno kancerogenega potenciala pemetrekseda niso opravili.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E 421)

### 6.2 Inkompatibilnosti

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

### 6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

Pemetreksed Pfizer 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
18 mesecev

Pemetreksed Pfizer 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
2 leti

Pemetreksed Pfizer 1.000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
2 leti

Rekonstituirane raztopine in raztopine za infundiranje

Kemijsko in fizikalno stabilnost rekonstituiranih raztopin in raztopin za infundiranje zdravila Pemetreksed Pfizer med uporabo so dokazali za 24 ur pri temperaturi shranjevanja v hladilniku in pri 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila, pripravljene za uporabo, ne uporabimo takoj, je za čase shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik in naj ne bi presegali 24 ur pri 2 do 8 °C.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pemetreksed Pfizer 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Pemetreksed Pfizer 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Pemetreksed Pfizer 1.000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklena viala tipa I z bromobutilno gumijasto zaporko, ki vsebuje 100 mg, 500 mg ali 1.000 mg pemetrekseda.

Pakiranje z 1 vialo.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

1. Pri rekonstituciji in nadaljnjemu redčenju pemetrekseda za intravensko infundiranje uporabljajte aseptično metodo.
2. Izračunajte odmere in število potrebnih vial zdravila Pemetreksed Pfizer. Da omogočimo dajanje označene količine, vsaka viala vsebuje presežek pemetrekseda.
3. Zdravilo Pemetreksed Pfizer lahko pripravite samo s sterilno vodo za injekcije.

100 mg viale rekonstituirajte s 4,2 ml sterilne vode za injekcije, 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 5,7 in 7,7. **Raztopino je treba še dodatno razredčiti, kot je opisano spodaj.**

500 mg viale rekonstituirajte z 20 ml sterilne vode za injekcije, 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 5,7 in 7,7. **Raztopino je treba še dodatno razredčiti, kot je opisano spodaj.**

1.000 mg viale rekonstituirajte s 40 ml sterilne vode za injekcije, 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 5,7 in 7,7. **Raztopino je treba še dodatno razredčiti, kot je opisano spodaj.**

4. Ustrezno prostornino rekonstituirane raztopine pemetrekseda moramo še nadalje redčiti do 100 ml s 5-odstotno raztopino glukoze za injiciranje brez konzervansa; damo jo kot intravensko infuzijo, ki teče 10 minut.

5. Raztopine pemetrekseda za infundiranje, pripravljene, kot je navedeno zgoraj, so skladne s seti za dajanje in infuzijskimi vrečkami iz polivinilklorida in prevlečenimi s poliolefinom.

6. Videz parenteralnih zdravil moramo pred dajanjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev ali da nimajo spremenjene barve. Če opazite trdne delce, te vialo ne uporabite.

7. Raztopine pemetrekseda so namenjene samo enkratni uporabi. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi

#### Previdnostni ukrepi pri pripravi in dajanju

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

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

#### **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/17/1183/001  
EU/1/17/1183/002  
EU/1/17/1183/003

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

24. april 2017

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

**PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) 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. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Hospira UK Limited  
Horizon, Honey Lane  
Hurley  
Maidenhead  
SL6 6RJ  
Velika Britanija

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, 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 rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila 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).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Zunanja škatla 100 mg

**1. IME ZDRAVILA**

Pemetreksed Pfizer 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
pemetreksed

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 100 mg pemetrekseda (v obliki ditrometaminijevega pemetrekseda).  
Po rekonstituciji ena viala vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje manitol.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
100 mg  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Citotoksično.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

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

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

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

Neuporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

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

EU/1/17/1183/001

**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:  
NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**Nalepka na viali 100 mg**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Pemetreksed Pfizer 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
pemetreksed  
i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo rekonstituirajte in razredčite.  
Glejte navodilo za uporabo.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MAŠO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

100 mg

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Zunanja škatla 500 mg

**1. IME ZDRAVILA**

Pemetreksed Pfizer 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
pemetreksed

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 500 mg pemetrekseda (v obliki ditrometaminijevega pemetrekseda).  
Po rekonstituciji ena viala vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje manitol.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
500 mg  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Citotoksično.



**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

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

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

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

Neuporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

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

EU/1/17/1183/002

**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:  
NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**Nalepka na viali 500 mg**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Pemetreksed Pfizer 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
pemetreksed  
i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo rekonstituirajte in razredčite.  
Glejte navodilo za uporabo.

**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**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Zunanja škatla 1.000 mg

**1. IME ZDRAVILA**

Pemetreksed Pfizer 1.000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
pemetreksed

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 1.000 mg pemetrekseda (v obliki ditrometaminijevega pemetrekseda).

Po rekonstituciji ena viala vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje manitol.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
1.000 mg  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Citotoksično.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

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

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

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

Neuporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

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

EU/1/17/1183/003

**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:  
NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**Nalepka na viali 1.000 mg**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Pemetreksed Pfizer 1.000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
pemetreksed  
i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo rekonstituirajte in razredčite.  
Glejte navodilo za uporabo.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

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

1.000 mg

**6. DRUGI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

**Pemetreksed Pfizer 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje**  
**Pemetreksed Pfizer 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje**  
**Pemetreksed Pfizer 1.000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje**  
pemetreksed

**Pred začetkom jemanja 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, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. 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 Pfizer in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pemetreksed Pfizer
3. Kako uporabljati zdravilo Pemetreksed Pfizer
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pemetreksed Pfizer
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je zdravilo Pemetreksed Pfizer in za kaj ga uporabljamo**

Pemetreksed Pfizer je zdravilo, ki ga uporabljamo pri zdravljenju raka.

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

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

Zdravnik vam lahko predpiše zdravilo Pemetreksed Pfizer, če imate pljučnega raka v napredovalem stadiju in če se vaša bolezen odziva na zdravljenje oz. če po začetni kemoterapiji ostaja večinoma nespremenjena.

Pemetreksed Pfizer je namenjen tudi zdravljenju bolnikov z napredovalim stadijem pljučnega raka, katerih bolezen napreduje po tem, ko je bila že uporabljena druga začetna kemoterapija.

### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pemetreksed Pfizer**

#### **Ne uporabljajte zdravila Pemetreksed Pfizer**

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

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Pemetreksed Pfizer 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 Pfizer.

Pred vsako infuzijo vam bomo odvzeli vzorce krvi za vrednotenje delovanja vaših ledvic in jeter ter oceno, ali imate dovolj krvnih celic za prejemanje zdravila Pemetreksed Pfizer. 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, da to poveste zdravniku, saj ob uporabi zdravila Pemetreksed Pfizer lahko pride do zgodnje ali pozne reakcije na obsevanje.

Če ste bili nedavno cepljeni, prosimo, da o tem obvestite zdravnika, saj lahko to ob uporabi zdravila Pemetreksed Pfizer povzroča škodljive učinke.

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

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

### **Otroci in mladostniki**

Pemetreksed ni primeren za uporabo pri pediatrični populaciji.

### **Druga zdravila in zdravilo Pemetreksed Pfizer**

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

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

### **Nosečnost**

Če ste noseči, mislite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete nosečnost, to povejte svojemu zdravniku. Uporabi pemetrekseda med nosečnostjo se izogibamo. Z zdravnikom se pogovorite o možnem tveganju pri prejemanju pemetrekseda v času nosečnosti. Med zdravljenjem s pemetreksedom morajo ženske uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

### **Dojenje**

Če dojite, to povejte svojemu zdravniku.

Dojenje morate med zdravljenjem s pemetreksedom prekiniti.

### **Plodnost**

Moškim odsvetujemo, da bi v času zdravljenja s pemetreksedom ter do 6 mesecev po zdravljenju s tem zdravilom spočeli otroka, zato naj v času zdravljenja s pemetreksedom ter do 6 mesecev po zdravljenju s tem zdravilom uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Če bi radi med zdravljenjem ali v 6 mesecih po zdravljenju spočeli otroka, se pogovorite s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Morda se boste želeli pred začetkom zdravljenja posvetovati o shranjevanju sperme.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

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

## **3. Kako uporabljati zdravilo Pemetreksed Pfizer**

Odmerek zdravila Pemetreksed Pfizer je 500 miligramov za vsak kvadratni meter površine vašega

telesa. Za izračun površine vašega telesa izmerimo vašo telesno višino in maso. Zdravnik bo uporabil to izračunano površino vašega telesa za določitev pravega odmerka za vas. Ta odmerek lahko prilagodimo ali zdravljenje odložimo, odvisno od vašega števila krvnih celic ter vašega splošnega stanja. Bolnišnični farmacevt, medicinska sestra ali zdravnik bo prašek Pemetreksed Pfizer, preden ga boste prejeli, zmešal z vodo za injekcije in 5-odstotno raztopino glukoze za injiciranje.

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

Uporaba v kombinaciji s cisplatinom

Zdravnik ali bolnišnični farmacevt bo določil potrebni odmerek na podlagi vaše telesne višine in mase. Cisplatin ravno tako dajemo v obliki infuzije v veno, približno 30 minut po zaključku infuzije zdravila Pemetreksed Pfizer. Infuzija cisplatina traja približno 2 uri.

Običajno boste infuzijo prejeli enkrat vsake 3 tedne.

Dodatna zdravila

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

Dopolnjevanje vitaminov: vaš zdravnik vam bo predpisal peroralno folno kislino (vitamin) ali multivitaminski pripravek, ki jo vsebuje (350 do 1.000 mikrogramov), ki ga boste morali med prejetjem zdravila Pemetreksed Pfizer jemati enkrat dnevno. V sedmih dneh pred prvim odmerkom zdravila Pemetreksed Pfizer morate vzeti vsaj 5 odmerkov. Po zadnjem odmerku zdravila Pemetreksed Pfizer morate še 21 dni jemati folno kislino. V tednu pred dajanjem zdravila Pemetreksed Pfizer boste prejeli tudi injekcijo vitamina B12 (1.000 mikrogramov), nato pa še približno na vsakih 9 tednov (ustrezno 3 ciklusom zdravljenja z zdravilom Pemetreksed Pfizer). Vitamin B12 in folno kislino boste prejeli za zmanjšanje možnih toksičnih učinkov zdravljenja proti raku.

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

#### 4. Možni neželeni učinki

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

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

- Povišana telesna temperatura ali okužba (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 svojega zdravnika, če se pojavijo hud izpuščaj, srbenje ali mehurčki (Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza).
- Če ste utrujeni, omotični, se hitro zadihate, ste blede (ker imate morda manj hemoglobina, kot je normalno, kar je zelo pogosto).
- Če vam krvavijo dlesni, krvavite iz nosu ali ustne votline, ali se pojavi kakršnakoli krvavitev, ki se noče ustaviti, rdečkasto ali rožnato obarvan urin, nepričakovane podplutbe (ker imate lahko manj trombocitov, kot je normalno, kar je zelo pogosto).
- Če doživite nenadno težko dihanje, močno bolečino v prsih ali kašelj s krvavim izmečkom (redko) (lahko kaže na krvni strdek v krvnih žilah v pljučih).

Neželjeni učinki s pemetreksedom lahko vključujejo:

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

Nizko število belih krvnih celic  
Nizka raven hemoglobina (anemija)  
Nizko število trombocitov  
Driska  
Bruhanje  
Bolečina, rdečina, otekanje ali rane v vaših ustih  
Slabost  
Izguba apetita  
Utrujenost (izčrpanost)  
Kožni izpuščaji  
Izguba las  
Zaprte  
Izguba občutka  
Ledvice: nenormalne vrednosti krvnih testov

*Pogosto (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)*

Alergijske reakcije: kožni izpuščaji/pekoč ali zbadajoč občutek  
Okužba vključno s sepso  
Vročina  
Dehidracija  
Odpoved ledvic  
Draženje kože in srbenje  
Bolečina v prsnem košu  
Mišična oslabeledost  
Konjunktivitis (vnetje očesa)  
Razdražen želodec  
Bolečina v trebuhu  
Sprememba okusa  
Jetra: nenormalne vrednosti krvnih testov  
Solzne oči  
Povečana pigmentiranost kože

*Občasno (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)*

Akutna odpoved ledvic  
Hiter srčni utrip  
Nekateri bolniki so med terapijo s pemetreksedom/obsevanjem doživeli vnetje sluznice požiralnika (grla).  
Kolititis (vnetje sluznice debelega črevesa, ki ga lahko spremlja krvavitev iz črevesa ali danke)  
Intersticijska pljučnica (vnetje pljučnih mešičkov)  
Edem (preveč tekočine v telesnih tkivih, kar povzroča oteklino)  
Nekateri bolniki so med prejetjem pemetrekseda, običajno v kombinaciji z drugim zdravilom proti raku, doživeli srčno kap, možgansko kap ali "manjšo kap".  
Pancitopenija - skupno nizko število belih krvnih celic, rdečih krvnih celic in trombocitov  
Radiacijska pljučnica (brazgotinjenje pljučnih mešičkov, povezano z obsevanjem) se lahko pojavi pri bolnikih, ki so zdravljeni tudi z obsevanjem pred, med ali po zdravljenju s pemetreksedom.  
Poročali so tudi o bolečinah v okončinah, nizki temperaturi in bledosti okončin.  
Krvni strdki v krvnih žilah v pljučih (pljučna embolija)

*Redko (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)*

Radiacijski izpuščaj (kožni izpuščaj kot pri hudi sončni opeklini), ki se lahko pojavi na koži, ki je bila v preteklosti izpostavljena obsevanju, in sicer od nekaj dni do več let po obsevanju.  
Bulozna stanja (bolezni s kožnimi mehurji), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo

Hemolitična anemija (slabokrvnost zaradi propada rdečih krvnih celic)  
Hepatitis (vnetje jeter)  
Anafilaktični šok (huda alergijska reakcija)

*Pogostnost neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)*

Otekanje spodnjih udov z bolečino in rdečino

Povečano izločanje urina

Žeja in povečano pitje vode

Hipernatriemija – zvišana raven natrija v krvi

Vnetje kože, večinoma spodnjih okončin, z otekanjem, bolečino in pordelostjo

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. 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 Pfizer**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Pemetreksed Pfizer 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
100 mg vialo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Pemetreksed Pfizer 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
Za shranjevanje 500 mg vialo niso potrebni posebni pogoji.

Pemetreksed Pfizer 1.000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
Za shranjevanje 1.000 mg vialo niso potrebni posebni pogoji.

Rekonstituirane raztopine in raztopine za infundiranje: Če je zdravilo pripravljeno skladno z navodili, so kemijsko in fizikalno obstojnost zdravila med uporabo dokazali za 24 ur pri temperaturi shranjevanja v hladilniku (2°C do 8°C) in pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila, pripravljene za uporabo, ne uporabimo takoj, je za čas shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik in naj ne bi presegali 24 ur pri 2 do 8 °C.

Rekonstituirana raztopina je bistra, brezbarvna do rumena ali zeleno-rumena, barve v tem razponu ne vplivajo na kakovost zdravila. Videz parenteralnih zdravil moramo pred dajanjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev ali da nimajo spremenjene barve. Če opazite trdne delce, te vialo ne uporabite.

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

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Pemetreksed Pfizer**

Zdravilna učinkovina je pemetreksed.

Pemetreksed Pfizer 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje:  
Ena viala vsebuje 100 miligramov pemetrekseda (v obliki ditrometaminijevega pemetrekseda).

Pemetreksed Pfizer 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje:  
Ena viala vsebuje 500 miligramov pemetrekseda (v obliki ditrometaminijevega pemetrekseda).

Pemetreksed Pfizer 1.000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje:  
Ena viala vsebuje 1.000 miligramov pemetrekseda (v obliki ditrometaminijevega pemetrekseda).

Po rekonstituciji skladno z navodilom vsebuje raztopina 25 mg/ml pemetrekseda. Pred dajanjem zdravila mora zdravstveni delavec raztopino še dodatno razredčiti.

Druga sestavina zdravila je manitol.

### **Izgled zdravila Pemetreksed Pfizer in vsebina pakiranja**

Pemetreksed Pfizer je prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje v stekleni viali. Je bel do bodisi svetlo rumen bodisi zeleno-rumen liofiliziran prašek.

Vsako pakiranje vsebuje eno stekleno vialo s 100 mg, 500 mg ali 1.000 mg pemetrekseda.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

### **Izdelovalec**

Hospira UK Limited  
Horizon  
Honey Lane  
Hurley  
Maidenhead  
SL6 6RJ  
Velika Britanija

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgija

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

**BE**  
Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: + 32 2 554 62 11

**LU**  
Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: + 32 2 554 62 11

**BG**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**LT**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**DE**

Pfizer Pharma PFE GmbH  
Tel: + 49 (0) 800 8535555

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0) 1 58 07 34 40

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**IE**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**

Pfizer Italia Srl  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**LV**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: +371 670 35 775

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**MT**

Drugsales Ltd  
Tel: + 356 21 419 070/1/2

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 635 61 00

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: + 351 21 423 55 00

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**SI**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**SK**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**FI**

Pfizer PFE Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**SE**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**UK**

Hospira UK Ltd  
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

## Drugi viri informacij

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

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

### Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odstranjevanje

1. Pri rekonstituciji in nadaljnjemu redčenju pemetrekseda za intravensko infundiranje uporabljajte aseptično metodo.
2. Izračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila Pemetreksed Pfizer. Da omogočimo dajanje označene količine, vsaka viala vsebuje presežek pemetrekseda.
3. Zdravilo Pemetreksed Pfizer lahko pripravite samo s sterilno vodo za injekcije.

Pemetreksed Pfizer 100 mg viala:

100 mg viala rekonstituirajte s 4,2 ml sterilne vode za injekcije. Tako dobite raztopino, ki vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

Pemetreksed Pfizer 500 mg viala:

500 mg viala rekonstituirajte z 20 ml sterilne vode za injekcije. Tako dobite raztopino, ki vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

Pemetreksed Pfizer 1.000 mg:

1.000 mg viala rekonstituirajte s 40 ml sterilne vode za injekcije. Tako dobite raztopino, ki vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

Vsako vialo narahlo vrtite, dokler prašek ni popolnoma raztopljen. Raztopina, ki jo dobite, je bistra, brezbarvna do rumena ali zeleno-rumena, barve v tem razponu ne vplivajo na kakovost zdravila. pH rekonstituirane raztopine je med 5,7 in 7,7. **Raztopino je treba še dodatno razredčiti.**

4. Zdravilo Pemetreksed Pfizer moramo še nadalje redčiti samo s 5-odstotno raztopino glukoze brez konzervansa. Ustrezno prostornino rekonstituirane raztopine pemetrekseda moramo še nadalje redčiti do 100 ml s 5-odstotno raztopino glukoze za injiciranje brez konzervansa; damo jo kot intravensko infuzijo, ki teče 10 minut.

5. Raztopine pemetrekseda za infundiranje, pripravljene, kot je navedeno zgoraj, so skladne s seti za dajanje in infuzijskimi vrečkami iz polivinilklorida in prevlečenimi s poliolefinom. Pemetreksed je inkompatibilen z vehikli, ki vsebujejo kalcij, vključno z raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje in Ringerjevo raztopino za injiciranje.

6. Videz parenteralnih zdravil moramo pred dajanjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev ali da nimajo spremenjene barve. Če opazite trdne delce, te viala ne uporabite.

7. Raztopine pemetrekseda so namenjene samo enkratni uporabi.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.



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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet