

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Pemetreksed Sandoz 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Pemetreksed Sandoz 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Pemetreksed Sandoz 1000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Pemetreksed Sandoz 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Ena viala s praškom vsebuje 100 mg pemetrekseda (v obliki dinatrija).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala s praškom vsebuje približno 11 mg natrija.

Pemetreksed Sandoz 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Ena viala s praškom vsebuje 500 mg pemetrekseda (v obliki dinatrija).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala s praškom vsebuje približno 54 mg natrija.

Pemetreksed Sandoz 1000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Ena viala s praškom vsebuje 1000 mg pemetrekseda (v obliki dinatrija).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala s praškom vsebuje približno 108 mg natrija.

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bel do sivo bel ali svetlorumen liofilizirani prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Maligni plevralni mezoteliom

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

Nedrobnocelični karcinom pljuč

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

Pemetreksed Sandoz je indiciran kot monoterapija za zdravljenje lokalno napredujočega 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).

Pemetreksed Sandoz je indiciran 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

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

Odmerjanje

Pemetreksed Sandoz v kombinaciji s cisplatinom

Priporočeni odmerek pemetrekseda je 500 mg/m^2 telesne površine (TP), dan kot intravenska infuzija v 10 minutah prvi dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Priporočeni odmerek cisplatina je 75 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 prejetanju cisplatina jih moramo tudi ustrezno hidrirati** (glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila cisplatina za posebne nasvete o odmerjanju).

Pemetreksed Sandoz kot samostojno zdravilo

Pri bolnikih, pri katerih zdravimo nedrobnocelični pljučni karcinom po predhodni kemoterapiji, je priporočeni odmerek pemetrekseda 500 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 1000 mikrogramov). V sedmih dneh pred prvim odmerkom pemetrekseda morajo vzeti vsaj pet odmerkov folne kisline, odmerjanje pa morajo nadaljevati ves čas zdravljenja in še 21 dni po zadnjem odmerku pemetrekseda. Bolniki morajo prejeti tudi intramuskularno injekcijo vitamina B₁₂ (1000 mikrogramov) v tednu pred prvim odmerkom pemetrekseda in enkrat vsake tri cikle zatem. Kasnejše injekcije vitamina B₁₂ lahko dajemo isti dan kot pemetreksed.

Spremljanje

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

Prilagajanja odmerkov

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

Preglednica 1 – Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila Pemetreksed Sandoz (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – Hematološke toksičnosti	
Najnižji ANC < 500 /mm ³ in najnižje število trombocitov ≥ 50.000 /mm ³	75% predhodnega odmerka (obeh pemetrekseda in cisplatina)
Najnižje število trombocitov < 50.000 /mm ³ ne glede na najnižji ANC	75% predhodnega odmerka (obeh pemetrekseda in cisplatina)
Najnižje število trombocitov < 50.000 /mm ³ s krvavitvijo ^a , ne glede na najnižji ANC	50% predhodnega odmerka (obeh pemetrekseda in cisplatina)
^a Ta merila ustrezajo Merilom pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998), definiciji za ≥ CTC stopnjo krvavitve 2	

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

Preglednica 2 – Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila Pemetreksed Sandoz (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – Nehematološke toksičnosti^{a, b}		
	Odmerek pemetrekseda (mg/m²)	Odmerek cisplatina (mg/m²)
Katerkoli toksičnosti stopnje 3 ali 4, razen vnetja sluznice	75% predhodnega odmerka	75% predhodnega odmerka
Kakršnakoli diareja, ki potrebuje hospitalizacijo (ne glede na stopnjo) ali diareja stopnje 3 ali 4	75% predhodnega odmerka	75% predhodnega odmerka
Vnetje sluznice stopnje 3 ali 4	50% predhodnega odmerka	100% predhodnega odmerka
^a Merila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (CTC v2.0; NCI 1998)		
^b Brez nevrolške toksičnosti		

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

Preglednica 3 – Preglednica za prilagajanje odmerkov zdravila Pemetreksed Sandoz (kot edine učinkovine ali v kombinaciji) in cisplatina – Nevrotoksičnost		
Stopnja CTC^a	Odmerek pemetrekseda (mg/m²)	Odmerek cisplatina (mg/m²)
0 – 1	100% predhodnega odmerka	100% predhodnega odmerka
2	100% predhodnega odmerka	50% predhodnega odmerka
^a Merila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (CTC v2.0; NCI 1998)		

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

Posebne populacije

Starejši

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

Pediatrična populacija

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

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

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

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

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

Način uporabe

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Sočasno cepljenje proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

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

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

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

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

Poročali so o resnih ledvičnih primerih, vključno z akutno ledvično odpovedjo, s pemetreksedom samim ali v povezavi z drugimi kemoterapevtiki. Mnogi bolniki, pri katerih so se le-ti pojavili, so imeli v osnovi dejavnike tveganja za razvoj ledvičnih primerov, vključno z dehidracijo ali že prej obstoječo hipertenzijo ali diabetesom. V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali tudi o nefrogenem diabetesu insipidus in ledvični tubulni nekrozi s pemetreksedom samim ali v povezavi z drugimi kemoterapevtiki. Večina teh učinkov je minila po prenehanju zdravljenja s pemetreksedom. Bolnike je treba redno spremljati zaradi akutne tubulne nekroze, zmanjšane ledvične funkcije ter znakov in simptomov nefrogenega diabetesa insipidus (npr. hipernatriemija).

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

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

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

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

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

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

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

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

Pomožne snovi

Pemetreksed Sandoz 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

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

Pemetreksed Sandoz 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

To zdravilo vsebuje 54 mg natrija na vialo, kar je enako 2,7 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Pemetreksed Sandoz 1000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

To zdravilo vsebuje 108 mg natrija na vialo, kar je enako 5,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

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

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

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

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

Medsebojna delovanja, ki so skupna vsem citotoksičnim zdravilom

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

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

Nosečnost

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

V preglednici 4 so navedeni neželeni učinki zdravila ne glede na vzročnost, ki so bili povezani z uporabo pemetrekseda, bodisi v primeru monoterapije bodisi v kombinaciji s cisplatinom, iz ključnih registracijskih študij (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN in PARAMOUNT) ter iz obdobja trženja.

Neželeni učinki zdravila so navedeni po organskih sistemih po MedDRA. Pogostnost je navedena v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosto ($\geq 1/10$), pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redko ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 4 – Pogostnost neželenih učinkov zdravila vseh stopenj ne glede na vzročnost iz ključnih registracijskih študij: JMEI (zdravilo ALIMTA v primerjavi z docetakselom), JMBD (zdravilo ALIMTA in cisplatin v primerjavi z zdravilom GEMZAR in cisplatinom), JMCH (zdravilo ALIMTA skupaj s cisplatinom v primerjavi s cisplatinom), JMEN in PARAMOUNT (pemetreksed skupaj z najboljšo podporno oskrbo v primerjavi s placebom skupaj z najboljšo podporno oskrbo) in iz obdobja trženja.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
-----------------	--------------	---------	---------	-------	------------	--------------------

(MedDRA)						
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba ^a faringitis	sepsa ^b			dermohipodermatitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija levkopenija znižan hemoglobin	febrilna nevtropenija znižano število trombocitov	pancitopenija	avtoimunska hemolitična anemija		
Motnje imunskega sistema		preobčutljivost		anafilaktični šok		
Presnovne in prehranske motnje		dehidracija				
Bolezni živčevja		motnje okusa periferna motorična nevropatija periferna senzorična nevropatija omotica	cerebrovaskularni inzult ishemična možganska kap intrakranialna krvavitev			
Očesne bolezni		konjunktivitis suho oko povečano solzenje suhi keratokonjunktivitis edem očesne veke bolezen očesne površine				
Srčne bolezni ^c		srčno popuščanje aritmija	angina pectoris miokardni infarkt koronarna arterijska bolezen supraventrikularna aritmija			
Žilne bolezni			periferna ishemija ^c			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			pljučna embolija intersticijski pnevmonitis ^{bd}			
Bolezni prebavil	stomatitis anoreksija bruhanje driska navzea	dispepsija zaprtje bolečina v trebuhu	krvavitev iz danke krvavitev iz prebavil črevesna perforacija ezofagitis kolitis ^e			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišana alanin-aminotransferaza zvišana aspartat-aminotransferaza		hepatitis		
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj luščenje kože	hiperpigmentacija pruritus multiformni eritem		eritem	Stevens-Johnsonov sindrom ^b	

		alopecija urtikarija			toksična epidermalna nekroliza ^b pemfigoid bulozni dermatitis pridobljena bulozna epidermoliza eritematozni edem ^d psevdocelulitis dermatitis ekoem prurigo	
Bolezni sečil	zmanjšan kreatininski očistek zvišana vrednost kreatinina v krvi ^e	odpoved ledvic zmanjšana hitrost glomerulne filtracije				nefrogeni diabetes insipidus ledvična tubulna nekroza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pireksija bolečina edem bolečina v prsnem košu vnetje sluznice				
Preiskave		zvišana gamaglutamil- transferaza				
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			radiacijski ezofagitis radiacijski pneumonitis	radiacijski izpuščaj		

^az nevtropenijo in brez nje

^bv nekaterih primerih s smrtnim izidom

^cvčasih je privedlo do nekroze okončin

^dz respiratorno insuficienco

^eopazeno samo v kombinaciji s cisplatinom

^fvečinoma na spodnjih okončinah

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Analogi folne kisline, Oznaka ATC: L01BA04

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

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

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s pemetreksedom za vse podskupine pediatrične populacije za odobrene indikacije (glejte poglavje 4.2).

Klinična učinkovitost:

Mezoteliom

EMPHACIS, multicentrična, randomizirana, enojno slepa študija faze 3 pemetrekseda skupaj s cisplatinom v primerjavi s cisplatinom pri bolnikih z malignim plevralnim mezoteliomom, ki v preteklosti še niso prejeli kemoterapije, je pokazala, da so imeli bolniki, zdravljeni s pemetreksedom in cisplatinom, klinično pomembno prednost 2,8-mesečne mediane preživetja pred bolniki, ki so prejeli samo cisplatin.

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

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

	Randomizirani in zdravljeni bolniki		Bolniki s popolnim dopolnjevanjem	
Parameter učinkovitosti	pemetreksed / cisplatin (N = 226)	cisplatin (N = 222)	pemetreksed / cisplatin (N = 168)	cisplatin (N = 163)
Mediana skupnega preživetja (mesece) (95 % IZ)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
Log Rank p-vrednost*	0,020		0,051	
Mediana časa do napredovanja tumorja (mesece) (95 % IZ)	5,7 (4,9-6,5)	3,9 (2,8-4,4)	6,1 (5,3-7,0)	3,9 (2,8-4,5)
Log Rank p-vrednost*	0,001		0,008	
Čas do neuspeha zdravljenja (mesece) (95 % IZ)	4,5 (3,9-4,9)	2,7 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,6)	2,7 (2,2-3,1)
Log Rank p-vrednost*	0,001		0,001	
Skupna stopnja odziva** (95 % IZ)	41,3% (34,8-48,1)	16,7% (12,0-22,2)	45,5% (37,8-53,4)	19,6% (13,8-26,6)
Fisherjeva točna p-vrednost*	< 0,001		< 0,001	
Okrajšava: IZ = interval zaupanja *p-vrednost se nanaša na primerjavo med vejama zdravljenja **V veji zdravljenja s pemetreksedom /cisplatinom, randomizirani in zdravljeni (N = 225) ter s popolnim dopolnjevanjem (N = 167).				

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

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

NSCLC, zdravljenje 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, prilagojen RT = 0,78; 95% IZ = 0,61-1,00, p = 0,047) in je bila prednostna za docetaksel za luskasto celično histologijo karcinoma (N = 172, 6,2 proti 7,4 mesecev, prilagojen RT = 1,56; 95 % IZ = 1,08-2,26, p = 0,018). Za varnostni profil pemetrekseda niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik znotraj histoloških podskupin.

Omejeni klinični podatki iz ločeno randomiziranih, kontroliranih preskušanj faze 3, nakazujejo, da so podatki o učinkovitosti (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).

Preglednica 6 – Učinkovitost pemetrekseda v primerjavi z docetakselom pri NSCLC - Populacija NZ

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

NSCLC, zdravljenje 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 (prilagojeno razmerje tveganja 0,94; 95 % IZ = 0,84-1,05). Vsi vključeni bolniki v tej študiji so imeli ECOG status učinka 0 ali 1. Prvotna analiza učinkovitosti je bila osnovana na NZ populaciji. Analize občutljivosti glavne končne točke učinkovitosti so ocenili tudi s protokolom kvalificirano (PK) populacijo. Analiza učinkovitosti z uporabo PK populacije je skladna z analizo NZ populacije in podpira prednost AC proti GC. Preživetje brez napredovanja (PBN) in celokupno razmerje odziva sta bila podobna med vejama zdravljenja: mediana PBN je bila 4,8 mesecev za 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.

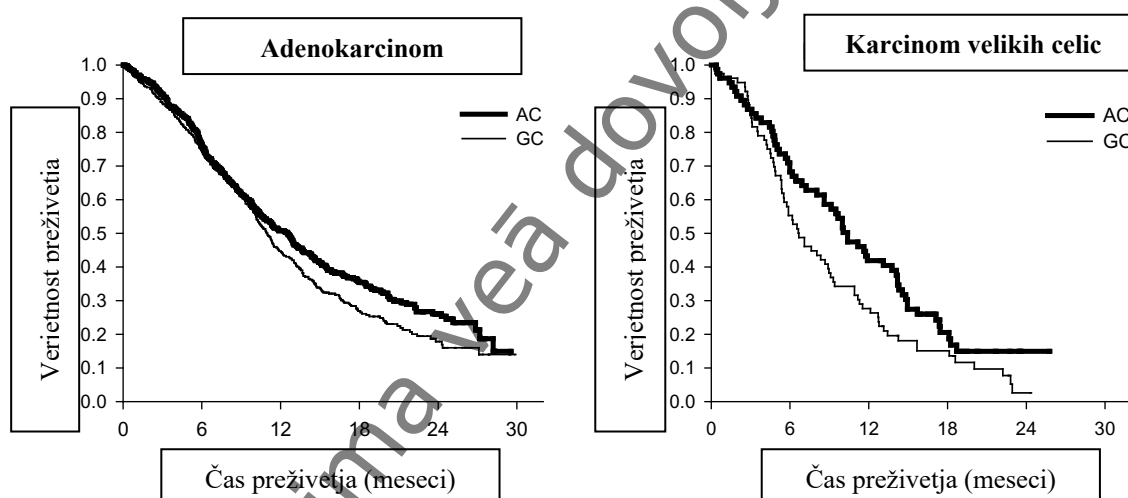
Preglednica 7 – Učinkovitost pemetrekseda skupaj s cisplatinom proti gemcitabinu skupaj s cisplatinom pri zdravljenju prvega izbora nedrobnoceličnega karcinoma pljuč – NZ populacija in histološke podskupine

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	0,94a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarcinom (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	N = 411	0,84 (0,71 – 0,99)	0,033
Velike celice (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 – 9,0)	N = 77	0,67 (0,48 – 0,96)	0,027
Drugo (N = 252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N = 106	9,2 (8,1 – 10,6)	N = 146	1,08 (0,81 – 1,45)	0,586
Luskaste celice (N = 473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N = 244	10,8 (9,5 – 12,1)	N = 229	1,23 (1,00 – 1,51)	0,050

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

^a Statistično pomembna za prednost, s celotnim intervalom zaupanja za RT znatno pod 1,17645 mejoprednosti (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 eritropoetina/darbopoetina (10,4 % proti 18,1 %, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1 % proti 6,1 %, $p = 0,004$) in pripravkov z železom (4,3 % proti 7,0 %, $p = 0,021$).

NSCLC, vzdrževalno zdravljenje

JMEN

Multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija faze 3 (JMEN) je primerjala učinkovitost in varnost vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom skupaj z najboljšo suportivno oskrbo (BSC) ($n = 441$) 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 ≥ 6 ciklov in skupno 103 bolniki (23,4 %) so zaključili ≥ 10 ciklov zdravljenja s pemetreksedom

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

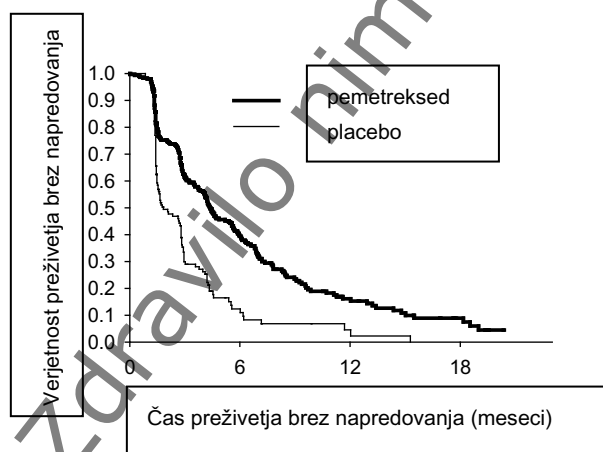
V skladu z ostalimi študijami pemetrekseda, so v študiji JMEN tudi opazili razliko v učinkovitosti glede na histologijo NSCLC. Za bolnike z NSCLC, ki nima pretežno ploščatocelične histologije ($n = 430$, neodvisno pregledana populacija) je bila mediana preživetja brez napredovanja 4,4 mesece za skupino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

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

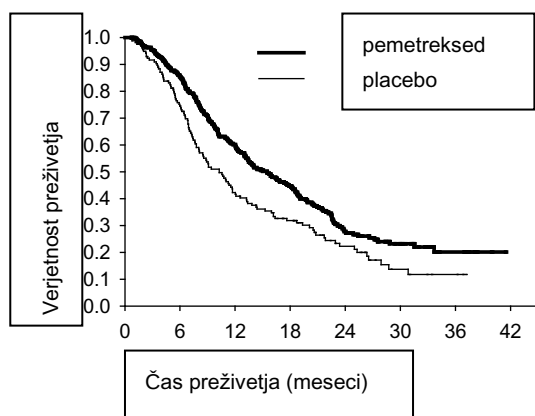
Za varnostni profil pemetrekseda niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik znotraj histoloških podskupin.

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

Preživetje brez napredovanja



Skupno preživetje



PARAMOUNT

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji v tretji fazi (PARAMOUNT) so primerjali učinkovitost in varnost nadaljevanja vzdrževalnega zdravljenja 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 ≥ 6 ciklov vzdrževalnega zdravljenja s pemetreksedom, kar predstavlja vsaj 10 polnih ciklov pemetrekseda.

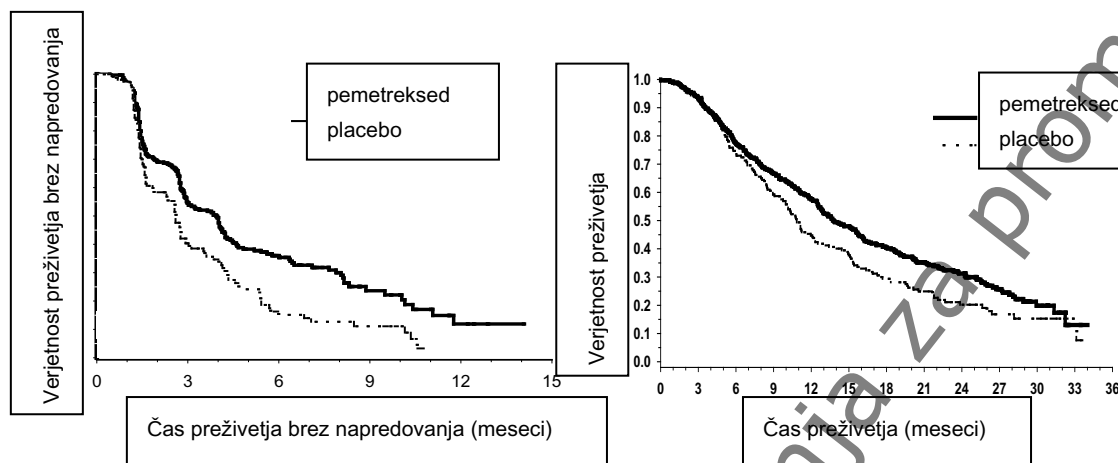
Študija je dosegla svoj primarni ciljni učinek in dokazala statistično pomembno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni v skupini, ki je prejela pemetreksed, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo ($n = 472$, neodvisno pregledana populacija; mediano 3,9 meseca in 2,6 meseca) (razmerje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

Po indukcijskem zdravljenju s pemetreksedom skupaj s cisplatinom (4 cikli) je bilo zdravljenje s pemetreksedom statistično boljše od placeba glede skupnega preživetja (mediana 13,9 mesecev v primerjavi z 11,0 meseci, razmerje tveganja = 0,78, 95 % CI = 0,64-0,96, $p = 0,0195$). V času te končne analize preživetja je bilo živih ali ni bilo na voljo za nadaljnje spremljanje 28,7 % bolnikov v kraku 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 % CI = 0,64-0,96). Odstotek bolnikov, ki so prejeli zdravljenje po študiji, je bil 64,3 % za pemetreksed in 71,7 % za placebo.

PARAMOUNT: Kaplan Meier-jev graf preživetja brez napredovanja 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)

Preživetje brez napredovanja

Skupno preživetje



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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

Študij za oceno kancerogenega potenciala pemetrekseda niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)

klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Pemetreksed je fizikalno nekompatibilen z vehikli ki vsebujejo kalcij, vključujoč raztopino Ringerjevega laktata ter Ringerjevo raztopino.

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala.

2 leti

Rekonstituirane raztopine in raztopine za infundiranje

Kemična in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine zdravila Pemetreksed Sandoz med uporabo je dokazana za 4 dni pri temperaturi 2°C do 8°C in 4 dni pri temperaturi do 25°C.

Kemična in fizikalna stabilnost raztopine za infundiranje zdravila Pemetreksed Sandoz med uporabo je dokazana za 4 dni pri temperaturi 2°C do 8°C in 2 dni pri temperaturi do 25°C.

Z mikrobiološkega stališča mora biti raztopina uporabljena takoj. Če ni uporabljena takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in to običajno ne sme biti dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je rekonstitucija/redčenje potekalo v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pemetreksed Sandoz 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Prozorna, brezbarvna 10 ml viala iz stekla tipa I z gumijasto zaporko iz klorobutyla in aluminijasto zaporko, ki vsebuje 100 mg pemetrekseda.

Pakiranje z 1 vialo z zaščitnim plastičnim ovojem.

Pemetreksed Sandoz 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Prozorna, brezbarvna 50 ml viala iz stekla tipa I z gumijasto zaporko iz klorobutyla in aluminijasto zaporko, ki vsebuje 500 mg pemetrekseda.

Pakiranje z 1 vialo z zaščitnim plastičnim ovojem.

Pemetreksed Sandoz 1000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Prozorna, brezbarvna 100 ml viala iz stekla tipa I z gumijasto zaporko iz klorobutyla in aluminijasto zaporko, ki vsebuje 1000 mg pemetrekseda.

Pakiranje z 1 vialo z zaščitnim plastičnim ovojem.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Pemetreksed Sandoz 100 mg

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

Pemetreksed Sandoz 500 mg

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

Pemetreksed Sandoz 1000 mg

1000 mg vial pripravite z 40 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje (brez konzervansa), tako dobite raztopino, ki vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

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

4. Ustrezno prostornino rekonstituirane raztopine pemetrekseda moramo še nadalje redčiti do 100 ml z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje (brez konzervansa) ali s 50 mg/ml (5%) 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 vial ne uporabite.
7. Raztopine pemetrekseda so namenjene samo enkratni uporabi. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Previdnostni ukrepi pri pripravi in dajanju

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Avstrija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 18. september 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 19. avgust 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- 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. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serije

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11,
A-4866 Unterach
Avstrija

Fareva Unterach GmbH
Mondseestrasse 11,
A-4866 Unterach
Avstrija

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitve 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 za predložitev redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem 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****1. IME ZDRAVILA**

Pemetreksed Sandoz 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 dinatrija).

Po rekonstituciji ena viala vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje manitol (E421), klorovodikovo kislino in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Za rok 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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Avstrija

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

EU/1/15/1037/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Pemetreksed Sandoz 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

pemetreksed

Za intravensko uporabo po pripravi in redčenju.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Za rok uporabnosti rekonstituiranega zdravila preberite navodilo za uporabo.

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

100 mg

6. DRUGI PODATKI

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

Pemetreksed Sandoz 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 dinatrija).

Po rekonstituciji ena viala vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje manitol (E421), klorovodikovo kislino in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Za rok 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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Avstrija

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

EU/1/15/1037/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

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

Za intravensko uporabo po pripravi in redčenju.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

500 mg

6. DRUGI PODATKI

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

Pemetreksed Sandoz 1000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
pemetreksed

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 1000 mg pemetrekseda (v obliki dinatrija).

Po pripravi ena viala vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje manitol (E421), klorovodikovo kislino in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Za rok 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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Avstrija

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

EU/1/15/1037/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Pemetreksed Sandoz 1000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
pemetreksed

Za intravensko uporabo po pripravi in redčenju.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

1000 mg

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Pemetreksed Sandoz 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Pemetreksed Sandoz 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Pemetreksed Sandoz 1000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

pemetreksed

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

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

Kaj vsebuje navodilo:

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

1. Kaj je zdravilo Pemetreksed Sandoz in za kaj ga uporabljamo

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

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

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

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

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pemetreksed Sandoz

Ne uporabljajte zdravila Pemetreksed Sandoz:

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Pemetreksed Sandoz se posvetujte s svojim zdravnikom ali z bolnišničnim farmacevtom.

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

Pred vsako infuzijo vam bodo odvzeli vzorce krvi za vrednotenje delovanja vaših ledvic in jeter, ter oceno, ali imate dovolj krvnih celic za prejemanje zdravila Pemetreksed Sandoz. Vaš 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 vaš zdravnik pred prejetjem cisplatina in po njem preveril, ali ste ustrezno hidrirani ter da prejimate ustrezno zdravljenje za preprečevanje bruhanja.

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

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

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

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

Otroci in mladostniki

To zdravilo se ne sme uporabljati pri otrocih ali mladostnikih, saj z uporabo zdravila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni nobenih izkušenj.

Druga zdravila in zdravilo Pemetreksed Sandoz

Prosimo, povejte svojemu zdravniku, če jemljete 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 zdravila Pemetreksed Sandoz 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 katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, **to povejte svojemu zdravniku.** Uporabi zdravila Pemetreksed Sandoz med nosečnostjo se izogibamo. S svojim zdravnikom se pogovorite o možnem tveganju pri prejetju zdravila Pemetreksed Sandoz v času nosečnosti. Med zdravljenjem in še 6 mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila Pemetreksed Sandoz morajo ženske uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Dojenje

Če dojite, to povejte svojemu zdravniku.

Dojenje morate med zdravljenjem z zdravilom Pemetreksed Sandoz prekiniti.

Plodnost

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

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Pemetreksed Sandoz vsebuje natrij

Pemetreksed Sandoz 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

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

Pemetreksed Sandoz 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

To zdravilo vsebuje 54 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 2,7 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

Pemetreksed Sandoz 1000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

To zdravilo vsebuje 108 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 5,4 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo Pemetreksed Sandoz

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

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

Kadar uporabljamo zdravilo Pemetreksed Sandoz v kombinaciji s cisplatinom

Zdravnik ali bolnišnični farmacevt bo določil odmerek, ki ga potrebujete, na podlagi vaše telesne višine in mase. Cisplatin tudi dajemo v obliki infuzije v veno, približno 30 minut po zaključku infuzije zdravila Pemetreksed Sandoz. 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 Sandoz, na dan zdravljenja in na dan po zdravljenju z zdravilom Pemetreksed Sandoz. 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 1000 mikrogramov), ki ga boste morali med prejemanjem zdravila Pemetreksed Sandoz jemati enkrat dnevno. V sedmih dneh pred prvim odmerkom zdravila Pemetreksed Sandoz morate vzeti vsaj 5 odmerkov. Po zadnjem odmerku zdravila Pemetreksed Sandoz morate še 21 dni jemati folno kislino. V tednu pred dajanjem zdravila Pemetreksed Sandoz boste prejeli tudi injekcijo vitamina B₁₂ (1000 mikrogramov), nato pa še približno na vsakih 9 tednov (ustrezno 3 ciklusom zdravljenja z zdravilom Pemetreksed Sandoz). 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 (sepe) so lahko hude in povzročijo lahko smrt.
- Če se pojavi bolečina v prsnem košu (pogosto) ali hitro bitje srca (občasno).
- Če imate bolečine, rdečino, otekline ali razjede v ustni votlini (zelo pogosto).
- Alergijska reakcija: če se pojavi izpuščaj (zelo pogosto) / pekoč ali zbadajoč občutek (pogosto), ali povišana telesna temperatura (pogosto). Redko so kožne reakcije lahko hude in povzročijo lahko smrt. Obvestite 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 bledi (ker imate morda manj hemoglobina, kot je normalno, kar je zelo pogosto).
- Če vam krvavijo dlesni, krvavite iz nosu ali ustne votline, ali se pojavi kakršnakoli krvavitev, ki se noče ustaviti, rdečkasto ali rožnato obarvan urin, nepričakovane podplutbe (ker imate lahko manj trombocitov, kot je normalno, kar je 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).

Neželeni učinki z zdravilom Pemetreksed Sandoz lahko vključujejo:

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

- Okužba
- Faringitis (boleče žrelo)
- Nizko število nevtrofilnih granulocitov (vrsta belih krvnih celic)
- Nizko število belih krvnih celic
- Nizka raven hemoglobina
- Bolečina, rdečina, otekanje ali rane v vaših ustih
- Izguba apetita
- Bruhanje
- Driska
- Slabost (siljenje na bruhanje)
- Kožni izpuščaj
- Luščenje kože
- Nenormalne vrednosti krvnih testov, ki kažejo na zmanjšano delovanje ledvic
- Utrujenost (izčrpanost)

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

- Okužba krvi
- Zvišana telesna temperatura z nizkim številom nevtrofilnih granulocitov (vrsta belih krvnih celic)
- Nizko število trombocitov
- Alergijska reakcija
- Izguba telesnih tekočin
- Sprememba okusa
- Poškodba motoričnih živcev, ki lahko povzroči oslabelost in atrofijo (usihanje) mišic, predvsem v rokah in nogah
- Poškodba senzoričnih živcev, ki lahko povzroči izgubo občutka, pekočo bolečino in negotovo hojo

- Omotica
- Vnetje ali otekanje veznice (sluznica, ki prekriva veke z notranje strani in beločnico)
- Suho oko
- Solzne oči
- Izsušenost veznice (sluznica, ki prekriva veke z notranje strani in beločnico) in roženice (prozorna plast pred šarenico in zenico)
- Otekanje vek
- Očesna motnja z izsušenostjo, solzenjem, draženjem in/ali bolečino
- Srčno popuščanje (stanje, ki prizadene črpalno moč srčnih mišic)
- Nereden srčni ritem
- Prebavne motnje
- Zaprtje
- Bolečina v trebuhu
- Jetra: zvišane vrednosti kemičnih snovi v krvi, ki jih proizvajajo jetra
- Povečana pigmentiranost kože
- Srbeča koža
- Izpuščaj na telesu, kjer je vsaka lisa podobna tarči
- Izguba las
- Koprivnica
- Prenehanje delovanja ledvic
- Zmanjšano delovanje ledvic
- Zvišana telesna temperatura
- Bolečina
- Preveč tekočine v telesnem tkivu, kar povzroči otekanje
- Bolečina v prsnem košu
- Vnetje in razjede sluznice prebavil

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

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

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

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

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

- Okužbe kože in mehkih tkiv

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

Neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

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

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

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Pemetreksed Sandoz

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Rekonstituirana raztopina in raztopina za infundiranje:

Kemična in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine zdravila Pemetreksed Sandoz med uporabo je dokazana za 4 dni pri temperaturi 2°C do 8°C in 4 dni pri temperaturi do 25°C.

Kemična in fizikalna stabilnost raztopine za infundiranje zdravila Pemetreksed Sandoz med uporabo je dokazana za 4 dni pri temperaturi 2°C do 8°C in 2 dni pri temperaturi do 25°C.

Z mikrobiološkega stališča mora biti raztopina uporabljena takoj. Če ni uporabljena takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in to običajno ne sme biti dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je rekonstitucija/redčenje potekalo v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

Zdravila ne uporabljajte, če opazite kakršne koli delce ali če je raztopina motna.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Pemetreksed Sandoz

Zdravilna učinkovina je pemetreksed.

Pemetreksed Sandoz 100 mg: Vsaka viala vsebuje 100 miligramov pemetrekseda (v obliki dinatrija).

Pemetreksed Sandoz 500 mg: Vsaka viala vsebuje 500 miligramov pemetrekseda (v obliki dinatrija).

Pemetreksed Sandoz 1000 mg: Vsaka viala vsebuje 1000 miligramov pemetrekseda (v obliki dinatrija).

Po rekonstituciji raztopina vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

Pomožne snovi so manitol (E421), klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) (glejte poglavje 2: Zdravilo Pemetreksed Sandoz vsebuje natrij).

Izgled zdravila Pemetreksed Sandoz in vsebina pakiranja

Zdravilo Pemetreksed Sandoz je prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje v stekleni viali. Je bel do sivo bel ali svetlo rumen liofiliziran prašek.

Vsako pakiranje zdravila Pemetreksed Sandoz vsebuje eno vialo z zaščitnim plastičnim ovojem, ki vsebuje 100 mg, 500 mg ali 1000 mg pemetrekseda.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Avstrija

Izdelovalec

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

Fareva Unterach GmbH
Mondseestrasse 11, Unterach
4866 Avstrija

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenija

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE-11312 Tallinn
Tel.: +372 665 2400
Info.ee@sandoz.com

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Rowex Ltd.,
Bantry, Co. Cork,
Ireland.
P75 V009
Tel: + 353 27 50077
e-mail: reg@rowa-pharma.ie

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

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

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

<-----

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo, ravnanje z zdravilom in odlaganje

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

Pemetreksed Sandoz 500 mg:

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

Pemetreksed Sandoz 1000 mg:

1000 mg vial pripravite s 40 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa, tako dobite raztopino, ki vsebuje 25 mg/ml pemetrekseda.

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

4. Ustrezno prostornino rekonstituirane raztopine pemetrekseda moramo še nadalje redčiti do 100 ml z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje (brez konzervansa) ali s 50 mg/ml (5%) 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 nekompatibilen z vehikli, ki vsebujejo kalcij, vključujoč raztopino Ringerjevega laktata ter Ringerjevo raztopino.
6. Videz parenteralnih zdravil je treba pred dajanjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev ali da nimajo spremenjene barve. Če opazite trdne delce, te vial ne uporabite.
7. Raztopine pemetrekseda so namenjene samo enkratni uporabi. Vse neporabljeno zdravilo ali odpadke je treba zavreči v skladu z lokalnimi zahtevami.

Previdnostni ukrepi pri pripravi in dajanju

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