

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Krka 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Pemetrexed Krka 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pemetrexed Krka 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 100 mg (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Po rekonstituci (viz bod 6.6) obsahuje injekční lahvička pemetrexedum 25 mg/ml.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 11 mg (0,48 mmol) sodíku.

Pemetrexed Krka 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 500 mg (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Po rekonstituci (viz bod 6.6) obsahuje injekční lahvička pemetrexedum 25 mg/ml.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 54 mg (2,35 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Bílý až světle žlutý nebo zelenožlutý lyofilizovaný koláč nebo prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Maligní mezoteliom pleury

Přípravek Pemetrexed Krka je v kombinaci s cisplatinou indikován k léčbě pacientů bez předchozí chemoterapie s neresekovatelným maligním mezoteliomem pleury.

Nemalobuněčný karcinom plic

Přípravek Pemetrexed Krka je v kombinaci s cisplatinou indikován v první linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk (viz bod 5.1).

Přípravek Pemetrexed Krka je indikován jako monoterapie k udržovací léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk u pacientů, u kterých po chemoterapii založené na platině nedošlo k bezprostřední progresi onemocnění. (viz bod 5.1).

Přípravek Pemetrexed Krka je indikován ve druhé linii jako monoterapie k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic jiného histologického typu, než

predominantně z dlaždicových buněk (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Pemetrexed Krka se smí podávat pouze pod dohledem lékaře s kvalifikací pro používání protinádorové chemoterapie.

Dávkování

Pemetrexed v kombinaci s cisplatinou

Doporučená dávka přípravku Pemetrexed Krka je 500 mg/m² tělesného povrchu (body surface area - BSA) podávaná jako intravenózní infuze po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu. Doporučená dávka cisplatiny je 75 mg/m² BSA, podaná infuzí během dvou hodin přibližně 30 minut po ukončení infuze pemetrexedu v první den každého 21denního cyklu. Pacienti musejí dostávat přiměřenou antiemetickou terapii a hydrataci před podáním cisplatiny, případně i po jejím podání (informace o dávkování cisplatiny - viz rovněž souhrn údajů o přípravku pro přípravky s obsahem cisplatiny).

Pemetrexed v monoterapii

U pacientů léčených pro nemalobuněčný karcinom plic po předcházející chemoterapii je doporučená dávka přípravku Pemetrexed Krka 500 mg/m² BSA podávaná jako intravenózní infuze po dobu 10 minut v první den každého 21denního cyklu.

Režim premedikace

Ke snížení výskytu a závažnosti kožních reakcí se podá kortikosteroid den před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a v den po jeho podání. Kortikoid má být ekvivalentní 4 mg dexamethasonu podávanému perorálně 2x denně (viz bod 4.4).

Ke snížení toxicity musí pacienti léčení pemetrexedem dostávat rovněž vitaminovou suplementaci (viz bod 4.4). Pacienti musí denně užívat kyselinu listovou perorálně nebo multivitaminy s obsahem kyseliny listové (350–1 000 mikrogramů). Během sedmi dnů před první dávkou pemetrexedu se musí podat nejméně pět dávek kyseliny listové a její podávání musí pokračovat v průběhu celé léčby a po dobu 21 dní po poslední dávce pemetrexedu. Pacienti musejí rovněž dostat intramuskulární injekci vitaminu B₁₂ (1 000 mikrogramů) v týden před první dávkou pemetrexedu a poté jednou za každé tři cykly. Další injekce vitaminu B₁₂ se mohou podávat ve stejný den jako pemetrexed.

Monitorování

Pacienti používající pemetrexed musejí mít před každou dávkou monitorovaný celý krevní obraz, včetně diferenciálního počtu leukocytů a počtu trombocytů. Před každým podáním chemoterapie musí být provedeno biochemické vyšetření za účelem vyhodnocení funkce ledvin a jater. Před zahájením každého cyklu chemoterapie je nutné, aby pacienti měli následující výsledky vyšetření: absolutní počet neutrofilů musí být $\geq 1\,500$ buněk/mm³ a počet trombocytů musí být $\geq 100\,000$ buněk/mm³.

Clearance kreatininu musí být ≥ 45 ml/min.

Celkový bilirubin musí být $\leq 1,5$ násobek horní hranice normálních hodnot. Alkalická fosfatáza (AP), aspartátaminotransferáza (AST) a alaninaminotransferáza (ALT) musejí být ≤ 3 násobek horní hranice normálních hodnot. V případě postižení jater tumorem jsou akceptovatelné hodnoty alkalické fosfatázy, AST a ALT ≤ 5 násobek horní hranice normálních hodnot.

Úprava dávek

Úprava dávky při zahájení následného cyklu se provede na základě krevního obrazu v době nejhlubšího poklesu nebo na základě maximální nehematologické toxicity zjištěné v předchozím cyklu terapie. Léčbu lze odložit, aby byl dostatek času k úpravě. Po úpravě se pacienti léčí podle pokynů uvedených v tabulce

1, 2 a 3, které se použijí v případě podávání přípravku Pemetrexed Krka v monoterapii nebo v kombinaci s cisplatinou.

Tabulka 1 – Úprava dávek pro přípravek Pemetrexed Krka (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – Hematologické toxicity	
Absolutní počet neutrofilů v době nejhlubšího poklesu $< 500 /\text{mm}^3$ a počet trombocytů v době nejhlubšího poklesu $\geq 50\,000 /\text{mm}^3$	75 % předchozí dávky (přípravku Pemetrexed Krka i cisplatinu)
Počet trombocytů v době nejhlubšího poklesu $< 50\,000 /\text{mm}^3$ bez ohledu na absolutní počet neutrofilů v době nejhlubšího poklesu	75 % předchozí dávky (přípravku Pemetrexed Krka i cisplatinu)
Počet trombocytů v době nejhlubšího poklesu $< 50\,000 /\text{mm}^3$ s krvácením ^a bez ohledu na absolutní počet neutrofilů v době nejhlubšího poklesu	50 % předchozí dávky (přípravku Pemetrexed Krka i cisplatinu)
^a Dle obecných kritérií toxicity (CTC) podle National Cancer Institute (CTC v2.0, NCI 1998) definice CTC krvácení $\geq$ stupeň 2.	

Pokud u pacientů dojde k rozvoji nehematologické toxicity ≥ 3 . stupně (s výjimkou neurotoxicity), musí se Pemetrexed Krka vysadit až do úpravy na hodnoty nižší nebo stejné, jako byly hodnoty před léčbou. Léčba se zahájí podle pokynů uvedených v tabulce 2.

Tabulka 2 - Úprava dávek pro přípravek Pemetrexed Krka (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – Nehematologické toxicity^{a, b}		
	Dávka přípravku Pemetrexed Krka (mg/m^2)	Dávka cisplatinu (mg/m^2)
Jakákoli toxicita stupně 3 nebo 4 s výjimkou mukozitidy	75 % předchozí dávky	75 % předchozí dávky
Jakýkoli průjem s nutností hospitalizace (bez ohledu na stupeň) nebo průjem stupně 3 nebo 4	75 % předchozí dávky	75 % předchozí dávky
Mukozitida stupně 3 nebo 4	50 % předchozí dávky	100 % předchozí dávky
^a Obecná kritéria toxicity podle National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998)		
^b S výjimkou neurotoxicity		

V případě neurotoxicity je doporučena úprava dávky pro přípravek Pemetrexed Krka a cisplatinu uvedena v tabulce 3. Pokud se vyskytnou projevy neurotoxicity stupně 3 nebo 4, musejí pacienti léčbu přerušit.

Tabulka 3 - Úprava dávek pro přípravek Pemetrexed Krka (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – Neurotoxicita		
Stupeň toxicity dle CTC^a	Dávka přípravku Pemetrexed Krka (mg/m^2)	Dávka cisplatinu (mg/m^2)
0 - 1	100 % předchozí dávky	100 % předchozí dávky
2	100 % předchozí dávky	50 % předchozí dávky
^a Obecná kritéria toxicity podle National Cancer Institute (CTC v2.0, NCI 1998)		

Léčba přípravkem Pemetrexed Krka musí být přerušena, pokud se u pacienta vyskytnou jakékoli projevy hematologické nebo nehematologické toxicity stupně 3 nebo 4 po 2 sníženích dávky nebo ihned, pokud se vyskytnou projevy neurotoxicity stupně 3 nebo 4.

Zvláštní populace

Starší pacienti

V klinických studiích nebyly žádné známky, že pacienti ve věku 65 let nebo starší mají zvýšené riziko nežádoucích účinků v porovnání s pacienty mladšími 65 let. Není nutné žádné snížení dávky, kromě případů, kdy je toto snížení nezbytné pro všechny pacienty.

Pediatrická populace

Použití přípravku Pemetrexed Krka u maligního mezoteliomu pleury a nemalobuněčného karcinomu plic není u pediatrické populace relevantní.

Pacienti s poruchou funkce ledvin (standardní Cockcroftův a Gaultův vzorec nebo rychlost glomerulární filtrace měřená metodou clearance Tc99m-DPTA v séru)

Pemetrexed se primárně vylučuje v nezměněné formě ledvinami. V klinických studiích nebyla u pacientů s clearance kreatininu ≥ 45 ml/min zapotřebí žádná úprava dávky, kromě úprav doporučovaných pro všechny pacienty. Údaje o použití pemetrexedu u pacientů s clearance kreatininu pod 45 ml/min jsou nedostatečné, a proto se u těchto pacientů používání pemetrexedu nedoporučuje (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

Nebyl zjištěn žádný vztah mezi AST, ALT nebo celkovým bilirubinem a farmakokinetikou pemetrexedu. Nicméně, pacienti s poruchou funkce jater a bilirubinem $\geq 1,5$ x vyšším, než je horní hranice normální hodnoty nebo aminotransferázami $> 3,0$ x vyššími, než je horní hranice normálních hodnot (při absenci metastáz do jater) nebo $> 5,0$ x vyššími, než je horní hranice normálních hodnot (při přítomnosti metastáz v játrech), nebyli specificky studováni.

Způsob podání

Přípravek Pemetrexed Krka je určen k intravenóznímu podání. Pemetrexed Krka má být podán intravenózní infuzí po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem Pemetrexed Krka a před jeho podáním a pokyny pro rekonstituci a naředění přípravku Pemetrexed Krka před jeho podáním naleznete v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kojení (viz bod 4.6).

Současné podání vakcíny proti žluté zimnici (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pemetrexed může potlačit funkci kostní dřeně, která se manifestuje jako neutropenie, trombocytopenie a anémie (nebo pancytopenie) (viz bod 4.8). Útlum kostní dřeně představuje obvykle toxicitu, která limituje velikost použité dávky. Pacienti musejí být během léčby sledováni z hlediska myelosuprese a pemetrexed se nesmí podat do doby, než se absolutní počet neutrofilů nevrátí na hodnoty $\geq 1\,500$ buněk/mm³ a počet trombocytů se nevrátí na hodnoty $\geq 100\,000$ buněk/mm³. Úprava dávek v následujících cyklech je dána hodnotami absolutního počtu neutrofilů v době nejhlubšího poklesu, počtu trombocytů a maximální nehematologickou toxicitou pozorovanou v předchozím cyklu (viz bod 4.2).

Pokud byla před léčbou podávána kyselina listová a vitamin B₁₂, byla hlášena menší toxicita a snížení hematologické a nehematologické toxicity stupně 3 nebo 4, jako je neutropenie, febrilní neutropenie a infekce s neutropenií stupně 3 nebo 4. Proto musejí být všichni pacienti léčení pemetrexedem poučeni,

aby užívali kyselinu listovou a vitamin B₁₂ jako profylaktické opatření ke snížení toxicity související s léčbou (viz bod 4.2).

U pacientů, kteří nedostávali před léčbou kortikosteroid, byly popsány kožní reakce. Podávání dexamethasonu (nebo ekvivalentního kortikosteroidu) před léčbou pemetrexedem může snížit výskyt a závažnost kožních reakcí (viz bod 4.2).

Nebyl studován dostatečný počet pacientů s clearance kreatininu pod 45 ml/min. Proto se nedoporučuje používání pemetrexedu u pacientů s clearance kreatininu < 45 ml/min (viz bod 4.2).

Pacienti s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 45–79 ml/min) se mají vyvarovat užívání nesteroidních antiflogistik (NSAID), jako jsou ibuprofen a kyselina acetylsalicylová (> 1,3 g denně) dva dny před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a dva dny po podání pemetrexedu (viz bod 4.5).

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin, u kterých je terapie pemetrexedem vhodná, má být přerušeno užívání NSAID s dlouhým eliminačním poločasem nejméně pět dnů před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a nejméně dva dny po podání pemetrexedu (viz bod 4.5).

V souvislosti s podáváním pemetrexedu samotného nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutiky byly hlášeny závažné renální příhody, včetně akutního selhání ledvin. U mnoha pacientů, u kterých k renálním příhodám došlo, existovaly rizikové faktory pro rozvoj těchto příhod, včetně dehydratace, preexistující hypertenze nebo diabetu. Po uvedení přípravků obsahujících pemetrexed na trh byly při podávání pemetrexedu samostatně nebo společně s jinými chemoterapeutiky hlášeny také nefrogenní diabetes insipidus a renální tubulární nekróza. Většina těchto příhod odezněla po vysazení pemetrexedu. Pacienty je třeba pravidelně kontrolovat s ohledem na možnou tubulární nekrózu, pokles renálních funkcí a známky a příznaky nefrogenního diabetu insipidu (např. hypernatremii).

Efekt tekutiny ve třetím prostoru, jako je pleurální výpotek nebo ascites, na pemetrexed není zcela stanoven. Klinická studie fáze 2 s pemetrexedem u 31 pacientů se solidním tumorem a se stabilním výpotkem ve třetím prostoru neprokázala žádný rozdíl v plazmatických koncentracích normalizovaných podle dávky a v clearance pemetrexedu oproti pacientům bez přítomnosti tekutiny v třetím prostoru. Proto je vhodné před začátkem léčby pemetrexedem zvážit drenáž tekutiny z třetího prostoru, ale nemusí to být nutné.

V důsledku gastrointestinální toxicity pemetrexedu podávaného v kombinaci s cisplatinou byly popsány případy vážné dehydratace. Proto mají pacienti dostávat přiměřenou antiemetickou terapii a odpovídající hydrataci před podáním a případně i po podání medikace.

V průběhu klinických studií s pemetrexedem byly méně často hlášeny závažné kardiovaskulární příhody, zahrnující infarkt myokardu a cerebrovaskulární příhody obvykle, když byl pemetrexed podáván v kombinaci s dalšími cytostatiky. Většina pacientů, u kterých byly tyto příhody pozorovány, měla preexistující kardiovaskulární rizikové faktory (viz bod 4.8).

Pokles imunity je častým jevem u pacientů s onkologickým onemocněním. Proto současné používání živých oslabených vakcín není doporučeno (viz body 4.3 a 4.5).

Pemetrexed může mít geneticky škodlivé účinky. Pohlavně zralým mužům se doporučuje, aby během léčby a až 3 měsíce po jejím ukončení nepočali dítě. Doporučuje se používání antikoncepčních metod nebo abstinence. Vzhledem k možnosti, že by pemetrexed způsobil ireverzibilní infertilitu, se mužům doporučuje, aby před zahájením léčby vyhledali konzultaci o možnosti uchování spermatu.

Ženy ve fertilním věku musejí během léčby pemetrexedem a 6 měsíců po jejím ukončení používat účinnou

antikoncepční metodu (viz bod 4.6).

U pacientů léčených ozařováním před léčbou, v průběhu nebo následovně po léčbě pemetrexedem byly hlášeny případy postradiační pneumonitidy. Těmto pacientům má být věnována zvýšená pozornost a opatrnost je také zapotřebí při použití dalších radiosenzibilizujících látek.

Byly hlášeny případy kožní reakce v místě předchozího ozařování (radiation recall) u pacientů ozařovaných před týdny až roky.

Pomocné látky

Pemetrexed Krka 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Pemetrexed Krka 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 54 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 2,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pemetrexed se vylučuje hlavně ledvinami v nezměněné formě, a to tubulární sekrecí a v menším rozsahu glomerulární filtrací. Souběžné podávání nefrotoxických látek (např. aminoglykosidy, kličková diuretika, sloučeniny platiny, cyklosporin) může vést k opožděné clearance pemetrexedu. Tato kombinace se musí používat s opatrností. Pokud je to nutné, má být pečlivě monitorována clearance kreatininu.

Souběžné podávání látek, které se rovněž vylučují tubulární sekrecí (např. probenecid, penicilin), může vést k opožděné clearance pemetrexedu. Při kombinaci těchto látek je zapotřebí zvýšené opatrnosti. Pokud je to nutné, má být pečlivě monitorována clearance kreatininu.

U pacientů s normální renální funkcí (clearance kreatininu ≥ 80 ml/min) mohou vysoké dávky nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID, jako je ibuprofen $> 1\ 600$ mg denně) a vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové ($> 4,3$ g denně) snížit eliminaci pemetrexedu, a tím zvýšit výskyt nežádoucích účinků. Proto je zapotřebí při současném podávání vyšších dávek NSAID nebo kyseliny acetylsalicylové společně s pemetrexedem u pacientů s normální renální funkcí (clearance kreatininu ≥ 80 ml/min) zvýšené opatrnosti.

Pacienti s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu od 45 do 79 ml/min) se mají vyvarovat současného používání pemetrexedu s NSAID (např. ibuprofen) nebo s vyššími dávkami kyseliny acetylsalicylové 2 dny před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a 2 dny po podání pemetrexedu (viz bod 4.4).

Jelikož nejsou k dispozici údaje o potenciální interakci mezi pemetrexedem a NSAID s delším poločasem, jako je piroxikam a rofekoxib, je potřebné jejich podávání u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin přerušit nejméně 5 dní před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a nejméně 2 dny po podání pemetrexedu (viz bod 4.4). Pokud je současné podávání NSAID nezbytné, mají být pacienti důkladně monitorováni z hlediska toxicity, zejména myelosuprese a gastrointestinální toxicity.

Pemetrexed prochází omezeným jaterním metabolismem. Výsledky studií *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy ukázaly, že nelze předpovědět, zda pemetrexed způsobí klinicky významnou inhibici metabolické clearance látek metabolizovaných CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 a CYP1A2.

Interakce běžné u všech cytotoxických látek

Vzhledem ke zvýšenému riziku trombózy u pacientů s maligním onemocněním je časté používání antikoagulační léčby. Vysoká intraindividuální variabilita koagulačního stavu při těchto chorobách a možnost interakce mezi perorálními antikoagulancií a protinádorovou chemoterapií vyžaduje zvýšenou frekvenci monitorování INR (International Normalised Ratio), pokud se rozhodneme léčit pacienta perorálními antikoagulancií.

Kontraindikované souběžné používání

Vakcína proti žluté zimnici: Riziko fatálního generalizovaného vakcinačního onemocnění (viz bod 4.3).

Nedoporučené současné používání

Živé oslabené vakcíny (vyjma žluté zimnice, kdy je současné používání kontraindikováno): Riziko systémové potenciálně fatální reakce. Toto riziko je zvýšeno u osob s již existujícím poklesem imunity způsobeným základním onemocněním. Kde je to možné, použijte inaktivované vakcíny (poliomyelitida) (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a u žen

Pemetrexed může mít geneticky škodlivé účinky. Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby pemetrexedem a 6 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Pohlavně zralým mužům se doporučuje používání účinných antikoncepčních metod a nedoporučuje se, aby během léčby a až 3 měsíce po jejím ukončení počali dítě.

Těhotenství

Neexistují údaje o použití pemetrexedu u těhotných žen, avšak je podezření, že pemetrexed, tak jako ostatní antimetabolity, způsobuje vážné vrozené vady, pokud je podáván v těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pemetrexed se nemá používat v těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné a po pečlivém zvážení potřeby léčby u matky a rizika pro plod (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda se pemetrexed vylučuje do lidského mateřského mléka a nežádoucí účinky u kojeného dítěte nelze vyloučit. Při léčbě pemetrexedem musí být kojení přerušeno (viz bod 4.3).

Fertilita

Vzhledem k možnosti způsobit léčbou pemetrexedem ireverzibilní infertilitu se mužům doporučuje, aby před zahájením léčby vyhledali konzultaci o možnosti uchování spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Bylo však popsáno, že pemetrexed může způsobovat únavu. Pacienti proto mají být upozorněni, aby neřídili nebo neobsluhovali stroje v případě, že se tyto nežádoucí účinky objeví.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v souvislosti s pemetrexedem používaným ať už v monoterapii nebo v kombinaci jsou útlum kostní dřeně, manifestující se jako anémie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie; a gastrointestinální toxicita, manifestující se jako anorexie, nauzea, zvracení, průjem, zácpa, faryngitida, mukozitida a stomatitida. Další nežádoucí účinky zahrnují renální toxicitu, zvýšení hladin aminotransferáz, alopecii, únavu, dehydrataci, vyrážku, infekci/sepsi a neuropatii. Mezi vzácné nežádoucí účinky patří Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 4 je uveden seznam nežádoucích příhod bez ohledu na možnou souvislost s pemetrexedem podávaným buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s cisplatinou, z pivotních registračních studií (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN a PARAMOUNT) a z postmarketingového období.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v systému tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA. V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté: $\geq 1/10$; časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$; méně časté: $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$; vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$; velmi vzácné: $< 1/10\,000$ a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4. Frekvence nežádoucích příhod všech stupňů bez ohledu na možnou souvislost z pivotních registračních studií: JMEI (PEMETREXED vs docetaxel), JMBD (PEMETREXED a cisplatina versus GEMZAR a cisplatina, JMCH (PEMETREXED plus cisplatina versus cisplatina), JMEN a PARAMOUNT (pemetrexed plus nejlepší podpůrná péče versus placebo plus nejlepší podpůrná péče), a z postmarketingového období.

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	infekce ^a faryngitida	seps ^b			dermo- hypodermi- tida	
Poruchy krve a lymfatického systému	neutropenie leukopenie snížená hladina hemoglobinu	febrilní neutropenie snížený počet krevních destiček	pancytopenie	autoimunitní hemolytická anémie		
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivita		anafylaktický šok		
Poruchy metabolismu a výživy		dehydratace				
Poruchy nervového systému		porucha chuti periferní motorická neuropatie periferní senzorická neuropatie závrať	cerebrovaskulární příhoda ischemická cévní mozková příhoda intrakraniální krvácení			
Poruchy oka		konjunktivitida suché oči zvýšené slzení keratoconjunctivitis sicca edém očního				

		víčka onemocnění povrchu oka				
Srdeční poruchy		srdeční selhání arytmie	angina pectoris infarkt myokardu ischemická choroba srdeční supraventrikulár ní arytmie			
Cévní poruchy			periferní ischemie ^c			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			plicní embolie intersticiální pneumonitida ^{bd}			
Gastrointestin ální poruchy	stomatitida anorexie zvracení průjem nauzea	dyspepsie zácpa bolest břicha	rektální krvácení gastrointestináln í krvácení intestinální perforace ezofagitida kolitida ^e			
Poruchy jater a žlučových cest		zvýšená hladina alaninaminotran sferázy zvýšená hladina aspartátaminotr ansferázy		hepatitida		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka exfoliace kůže	hyperpigmentac e pruritus erythema multiforme alopecie kopřivka		erytém	Stevensův- Johnsonův syndrom ^b toxická epidermální nekrolýza ^b pemfigoid bulózní dermatitida získaná bulózní epidermolýza erytematózní edém ^f pseudocelu- litida dermatitida ekzém prurigo	
Poruchy ledvin a močových cest	snížená clearance kreatininu zvýšená hladina	renální selhání snížená glomerulární filtrace				nefrogenní diabetes insipidus renální tubulární

	sérového kreatininu ^c					nekróza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	pyrexie bolest edém bolest na hrudi zánět sliznice				
Vyšetření		zvýšená hladina gamma-glutamyl transferázy				
Poranění, otravy a procedurální komplikace			radiační ezofagitida radiační pneumonitida	radiační recall		

^a s neutropenií a bez neutropenie

^b v některých případech fatální

^c někdy vedoucí k nekróze končetin

^d s respirační nedostatečností

^e pozorováno pouze v kombinaci s cisplatinou

^f převážně dolních končetin

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

K popsáním symptomům předávkování patří neutropenie, anémie, trombocytopenie, mukozitida, senzorická polyneuropatie a vyrážka. K předpokládaným komplikacím předávkování patří útlum kostní dřeně, který se manifestuje neutropenií, trombocytopenií a anémií. Kromě toho lze pozorovat infekce s horečkou nebo bez ní, průjem, případně mukozitidu. V případě podezření na předávkování musí být u pacientů sledován krevní obraz a pacienti mají dostávat podle potřeby podpůrnou léčbu. V léčbě předávkování pemetrexedem se má zvážit podávání kalcium-folinátu nebo kyseliny folinové.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analoga kyseliny listové, ATC kód: L01BA04

Pemetrexed Krka (pemetrexed) je tzv. „multi-targeted“ antifolikum, protinádorová látka působící narušení několika klíčových metabolických procesů závislých na kyselině listové, které jsou nezbytné pro replikaci buněk.

Studie *in vitro* prokázaly, že pemetrexed se chová jako „multi-targeted“ antifolikum tím, že inhibuje thymidylátsyntázu (TS), dihydrofolátreduktázu (DHFR) a glycinamid ribonukleotid formyltransferázu (GARFT), které jsou klíčové enzymy závislé na folátu pro biosyntézu thymidinu a purinových nukleotidů *de novo*. Pemetrexed je transportován do buněk redukováným nosičem folátu a membránovým folátovým vazebným proteinovým transportním systémem. Jakmile je pemetrexed v buňce, přeměňuje se rychle a efektivně na polyglutamátové formy pomocí enzymu folylpolyglutamátsyntetáza. Polyglutamátové

formy se zadržují v buňkách a jsou ještě silnějšími inhibitory TS a GARFT. Polyglutamace je proces závislý na čase a koncentraci, ke kterému dochází v nádorových buňkách a v menší míře i v normálních tkáních. Polyglutamatové metabolity mají zvýšený intracelulární poločas, což vede k protražovanému účinku látky v maligních buňkách.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s pemetrexedem u všech podskupin pediatrické populace ve schválených indikacích (viz bod 4.2).

Klinická účinnost

Mezoteliom

Studie EMPHACIS byla multicentrická, randomizovaná, jednoduše zaslepená studie fáze 3 s pemetrexedem a cisplatinou oproti cisplatině u pacientů s maligním mezoteliomem pleury, kteří dosud nepodstoupili chemoterapii. V této studii bylo prokázáno, že pacienti léčení pemetrexedem a cisplatinou měli klinicky významnou výhodu mediánu přežití, trvajících 2,8 měsíce v porovnání s pacienty léčenými cisplatinou v monoterapii.

Během studie byla k léčbě zavedena dlouhodobá suplementace nízkými dávkami kyseliny listové a vitaminu B₁₂ s cílem snížit toxicitu. Primární analýza této studie byla provedena na populaci všech pacientů randomizované přidělených do léčebné skupiny, kteří dostávali hodnocenou látku (randomizovaní a léčení). Byla provedena analýza podskupin u pacientů, kteří dostávali suplementaci kyselinou listovou a vitaminem B₁₂ v průběhu celé léčebné kúry hodnoceným lékem (úplná suplementace). Výsledky těchto analýz účinnosti jsou shrnuty v tabulce.

Tabulka 5. Účinnost pemetrexedu v kombinaci s cisplatinou oproti cisplatině u pacientů s maligním mezoteliomem pleury

	Randomizovaní a léčení pacienti		Plně suplementovaní pacienti	
Parametr účinnosti	pemetrexed/ cisplatina (n = 226)	cisplatina (n = 222)	pemetrexed/ cisplatina (n = 168)	cisplatina (n = 163)
Medián celkového přežití (měsíce) (95% CI)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
Log Rank hodnota p ^{a*}	0,020		0,051	
Medián doby do progresu tumoru (měsíce) (95% CI)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
Log Rank hodnota p ^{a*}	0,001		0,008	
Doba do selhání léčby (měsíce) (95% CI)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Log Rank hodnota p ^{a*}	0,001		0,001	
Výskyt celkové odpovědi ^{b**} (95% CI)	41,3 % (34,8 - 48,1)	16,7 % (12,0 - 22,2)	45,5 % (37,8 - 53,4)	19,6 % (13,8 - 26,6)
Fisherova přesná hodnota p ^{a*}	< 0,001		< 0,001	
Zkratky: CI = interval spolehlivosti				
a* hodnota p se týká srovnání mezi rameny				
b** V rameni pemetrexed/cisplatina, randomizovaní a léčení (n = 225) a plně suplementovaní (n = 167) pacienti				

Statisticky významné zlepšení klinicky významných symptomů (bolest a dušnost) vyskytujících se při maligním mezoteliomu pleury v rameni s pemetrexedem/cisplatinou (212 pacientů) oproti rameni s léčbou pouze cisplatinou (218 pacientů) bylo prokázáno pomocí škály symptomů karcinomu plic. Byly rovněž

pozorovány statisticky významné rozdíly v plicních funkčních testech. Oddělení mezi léčebnými rameny bylo dosaženo zlepšením plicní funkce v rameni pemetrexed/cisplatina a zhoršením plicní funkce v čase u kontrolního ramene.

Existují omezené údaje u pacientů s maligním mezoteliomem pleury, léčených pemetrexedem v monoterapii. Pemetrexed v dávce 500 mg/m² byl studován jako lék podávaný v monoterapii u 64 pacientů s maligním mezoteliomem pleury dosud neléčených chemoterapií. Celkový výskyt odpovědi na léčbu byl 14,1 %.

NSCLC, léčba v druhé linii

V multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze 3 s pemetrexedem a docetaxelem u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic po předchozí chemoterapii byl prokázán medián doby přežití 8,3 měsíce u pacientů léčených pemetrexedem (ITT populace se záměrem léčit, n = 283) a 7,9 měsíců u pacientů léčených docetaxelem (ITT populace se záměrem léčit, n = 288). Předchozí chemoterapie nezahrnovala pemetrexed. Výsledky analýzy vlivu histologie NSCLC na celkové přežití svědčí ve prospěch pemetrexedu oproti docetaxelu u pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk (n = 399; 9,3 oproti 8,0 měsíců, adjustovaný HR = 0,78; 95% CI = 0,61 - 1,00; p = 0,047) a ve prospěch docetaxelu u karcinomu s histologickou strukturou z dlaždicových buněk (n = 172; 6,2 oproti 7,4 měsíců, adjustovaný HR = 1,56; 95% CI = 1,08 - 2,26; p = 0,018). V histologických podskupinách nebyly pozorovány žádné klinicky důležité rozdíly v bezpečnostním profilu pemetrexedu.

Omezené klinické údaje z jiné randomizované kontrolované klinické studie fáze 3 naznačují, že údaje o účinnosti pemetrexedu (Overall survival OS - celková doba přežití, Progression free survival PFS – doba přežití bez progresse) jsou podobné pro skupinu pacientů s předchozí léčbou docetaxelem (n = 41) a pacientů bez předchozí léčby docetaxelem (n = 540).

Tabulka 6. Účinnost pemetrexedu oproti docetaxelu u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic - ITT populace

	Pemetrexed	Docetaxel
Doba přežití (měsíce)	(n = 283)	(n = 288)
• Medián (m)	8,3	7,9
• 95% CI pro medián	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
• HR	0,99	
• 95% CI pro HR	(0,82 - 1,20)	
• Hodnota p pro neinferioritu (HR)	0,226	
Doba přežití bez progresse (měsíce)	(n = 283)	(n = 288)
• Medián	2,9	2,9
• HR (95% CI)	0,97 (0,82 - 1,16)	
Doba do selhání léčby (TTTF – měsíce)	(n = 283)	(n = 288)
• Medián	2,3	2,1
• HR (95% CI)	0,84 (0,71 - 0,997)	
Odpověď (n: kvalifikovaní pro odpověď)	(n = 264)	(n = 274)
• Výskyt odpovědi (%) (95% CI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
• Stabilní onemocnění (%)	45,8	46,4
Zkratky: CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizik; ITT = záměr léčit; n = celková velikost populace		

NSCLC, léčba v první linii

Multicentrická, randomizovaná, otevřená studie fáze 3 s pemetrexedem a cisplatinou oproti gemcitabinu s cisplatinou u pacientů bez předchozí chemoterapie s lokálně pokročilým nebo metastazujícím (stadium IIIB nebo IV) nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) prokázala, že pemetrexed v kombinaci

s cisplatinou (populace ITT Intent-to-treat), n = 862) dosáhl primárního cílového parametru a prokázal podobný klinický účinek jako gemcitabin v kombinaci s cisplatinou (ITT n = 863) na celkové přežití (adjustovaný poměr rizik 0,94; 95% CI 0,84 -1,05). Všichni pacienti účastníci se této studie měli ECOG výkonnostní stav 0 nebo 1.

Primární analýza účinnosti byla založena na ITT populaci. Analýzy citlivosti pro hlavní cílové parametry studie byly také vyhodnoceny u populace pacientů splňujících vstupní kritéria protokolu (Protocol Qualified -PQ). Výsledky analýz účinnosti u populace PQ jsou v souladu s analýzami populace ITT a podporují noninferioritu kombinace AC oproti GC.

Doba přežití bez progresce (Progression free survival - PFS) a výskyt celkové odpovědi byly podobné v obou ramenech léčby: medián PFS byl 4,8 měsíců pro pemetrexed v kombinaci s cisplatinou oproti 5,1 měsíců pro gemcitabin v kombinaci s cisplatinou (adjustovaný poměr rizik 1,04; 95% CI 0,94-1,15) a četnost celkové odpovědi byla 30,6 % (95% CI 27,3- 33,9) pro pemetrexed s cisplatinou oproti 28,2 % (95% CI 25,0-31,4) pro gemcitabin s cisplatinou. Údaje o PFS byly částečně potvrzeny nezávislým přezkoumáním (pro přezkoumání bylo náhodně vybráno 400/1725 pacientů).

Analýza vlivu histologického původu NSCLC na celkovou dobu přežití prokázala klinicky významné rozdíly mezi jednotlivými histologickými typy, viz níže uvedená tabulka.

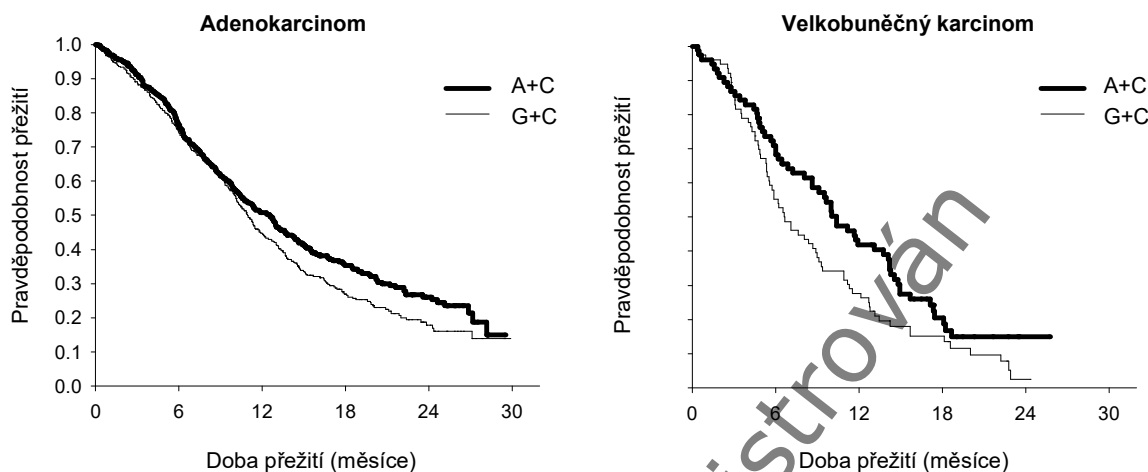
Tabulka 7. Účinnost kombinace pemetrexed + cisplatinu oproti kombinaci gemcitabin + cisplatinu v první linii nemalobuněčného karcinomu plic – ITT populace a histologické podskupiny

ITT populace a histologické podskupiny	Medián celkové doby přežití v měsících (95% CI)				Adjustovaný poměr rizik (HR) (95% CI)	Superiorita hodnota p
	Pemetrexed + cisplatina		Gemcitabin + cisplatina			
ITT populace (n = 1725)	10,3 (9,8–11,2)	n = 862	10,3 (9,6–10,9)	n = 863	0,94 ^a (0,84–1,05)	0,259
Adenokarcinom (n = 847)	12,6 (10,7–13,6)	n = 436	10,9 (10,2–11,9)	n = 411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Velkobuněčný (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
Jiný (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
Dlaždicobuněčný (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

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; ITT = záměr léčit; n = celková velikost souboru.

^a Statisticky významné pro noninferioritu, s celkovým intervalem spolehlivosti pro HR dostatečně pod hranicí noninferiority 1,17645 (p < 0,001).

Kaplan - Meierova křivka celkové doby přežití podle histologického typu



V histologických podskupinách nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnostním profilu pemetrexedu v kombinaci s cisplatinou.

U pacientů léčených pemetrexedem v kombinaci s cisplatinou byl zapotřebí menší počet transfuzí (16,4 % oproti 28,9 %, $p < 0,001$), transfuzí erytrocytů (16,1 % oproti 27,3 %, $p < 0,001$) a transfuzí trombocytů (1,8 % oproti 4,5 %, $p = 0,002$). Rovněž byl zapotřebí menší počet podání erythropoetinu/darbopoetinu (10,4 % oproti 18,1 %, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1 % oproti 6,1 %, $p = 0,004$) a přípravků obsahujících železo (4,3 % oproti 7,0 %, $p = 0,021$).

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC), udržovací léčba JMEN

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze 3 kontrolovaná placebem (JMEN), srovnávala účinnost a bezpečnost udržovací léčby s pemetrexedem spolu s nejlepší možnou podpůrnou léčbou (BSC) ($n = 441$) a podávání placeba spolu s BSC ($n = 222$) u pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) NSCLC, u kterých nedošlo k progresi po 4 cyklech terapie první linie dvojkombinací obsahující cisplatinu nebo karboplatinu v kombinaci s gemcitabinem, paklitaxelem nebo docetaxelem. Kombinovaná léčba obsahující v první linii v dvojkombinaci pemetrexed nebyla zahrnuta. Všichni pacienti účastníci se této studie měli ECOG výkonnostní stav 0 nebo 1. Udržovací léčba byla pacientům podávána do doby progresu nemoci. Účinnost a bezpečnost byly měřeny od doby randomizace po dokončení (indukční) terapie první linie. Medián počtu cyklů podaných pacientům byl 5 cyklů udržovací léčby pemetrexedem a 3,5 cyklů podávání placeba. Celkem 213 pacientů (48,3 %) dokončilo ≥ 6 cyklů 103 pacientů (23,4 %) ≥ 10 cyklů léčby s pemetrexedem.

Studie dosáhla primárního cílového parametru a prokázala statisticky významné zlepšení PFS ve skupině s pemetrexedem oproti skupině placeba ($n = 581$, nezávisle hodnocená populace, medián 4,0 měsíce, resp. 2,0 měsíce) (poměr rizika = 0,60; 95% CI: 0,49-0,73; $p < 0,00001$). Nezávislé hodnocení patientských skenů potvrdilo závěry hodnocení PFS ze strany zkoušejících. Medián celkové doby přežití (OS) pro celkovou populaci ($n = 663$) byla 13,4 měsíců ve skupině pemetrexedu a 10,6 měsíců ve skupině placeba, poměr rizik = 0,79 (95% CI: 0,65 až 0,95; $p = 0,01192$).

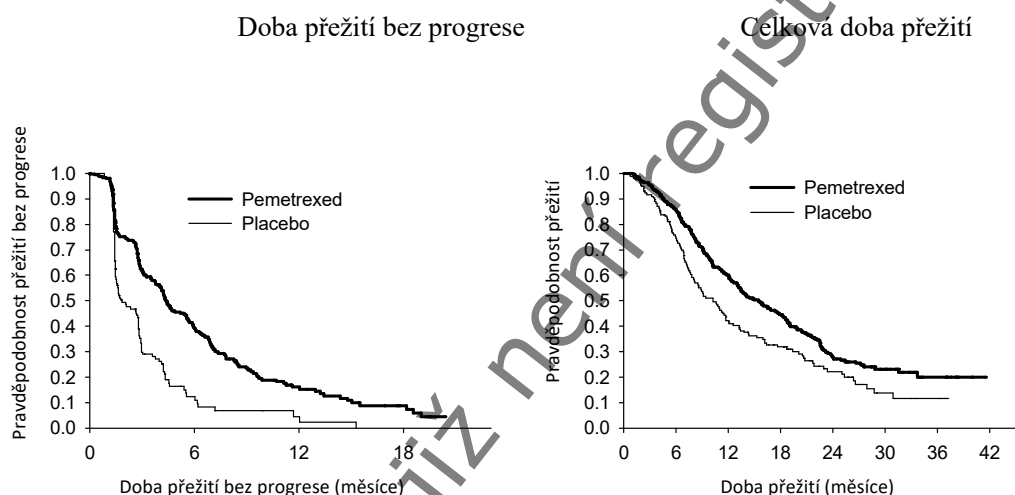
V souladu s dalšími studiemi pemetrexedu byl ve studii JMEN pozorován rozdíl v účinnosti s ohledem na histologii NSCLC. U pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk ($n = 430$, nezávisle hodnocená populace) byl medián doby přežití bez progresu (PFS) 4,4 měsíce u pemetrexedu a 1,8 měsíců u skupiny placeba, poměr rizik = 0,47, 95% CI: 0,37-0,60; $p = 0,00001$. Medián celkové doby přežití (OS) u pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně

z dlaždicových buněk (n = 481) byla 15,5 měsíců ve skupině pemetrexedu a 10,3 měsíce ve skupině placebo (poměr rizik = 0,70; 95% CI: 0,56-0,88; p=0,002). Medián doby OS včetně indukční fáze byla u pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk 18,6 měsíců ve skupině pemetrexedu a 13,6 měsíců ve skupině placebo (poměr rizik = 0,71; 95% CI: 0,56-0,88; p = 0,002).

U pacientů s karcinomem histologického typu z dlaždicových buněk nenaznačují výsledky PFS a OS výhodu léčby pemetrexedem oproti placebo.

V histologických podskupinách nebyly pozorovány žádné klinicky důležité rozdíly v bezpečnostním profilu pemetrexedu.

JMEN: Kaplan - Meierova křivka PFS a OS u pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk, užívajících pemetrexed nebo placebo



PARAMOUNT

Multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 (PARAMOUNT) porovnávala účinnost a bezpečnost pokračující udržovací léčby pemetrexedem plus BSC (n = 359) s léčbou placebem plus BSC (n = 180) u pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po 4 cyklech první linie léčby dvojkomínací pemetrexedu a cisplatinou. Z celkového počtu 939 pacientů léčených indukcí pemetrexedu s cisplatinou, bylo 539 pacientů randomizováno na udržovací léčbu pemetrexedem nebo placebem. Z randomizovaných pacientů mělo 44,9 % úplnou/částečnou odpověď a u 51,9 % došlo ke stabilizaci onemocnění po indukci pemetrexedu s cisplatinou. Pacienti, kteří byli randomizováni k udržovací léčbě, museli mít výkonnostní stav ECOG 0 nebo 1. Medián doby od začátku indukční léčby pemetrexedu s cisplatinou do začátku udržovací léčby byl 2,96 měsíce jak v rameni s pemetrexedem, tak v rameni s placebem. Randomizovaní pacienti dostávali udržovací léčbu do doby progresse onemocnění. Účinnost a bezpečnost byly měřeny od doby randomizace po ukončení prvoliniové (indukční) léčby. Medián počtu cyklů podaných pacientům byl 4 cykly léčby pemetrexedem a 4 cykly placeba. Celkem dokončilo ≥ 6 cyklů udržovací léčby pemetrexedem 169 pacientů (47,1 %), což představovalo nejméně 10 cyklů pemetrexedu celkem.

Studie splnila svůj primární cílový parametr a ukázala statisticky významné zlepšení PFS v rameni s pemetrexedem ve srovnání s placebovým ramenem (n=472, nezávisle hodnocená populace, medián 3,9 měsíců a 2,6 měsíců v tomto pořadí) (poměr rizik = 0,64; 95% CI = 0,51-0,81; p = 0,0002). Nezávislé

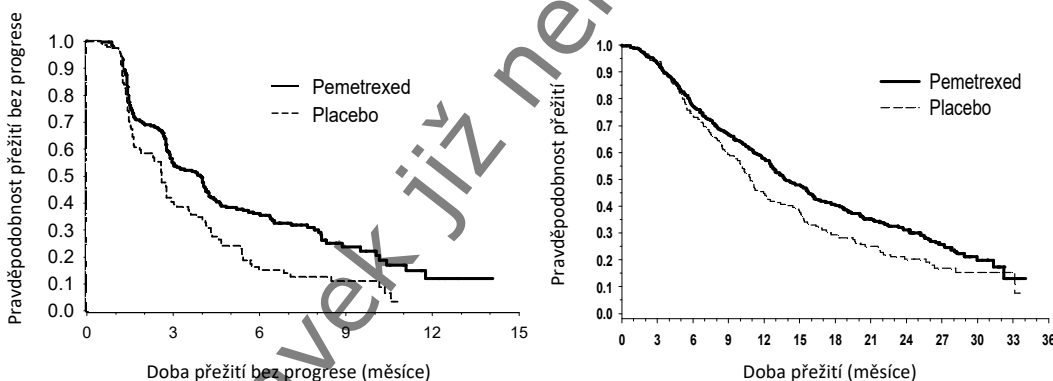
posouzení skenů pacientů potvrdilo nálezy z hodnocení PFS zkoušejícími. Pro randomizované pacienty byl, měřeno od zahájení první linie indukční léčby pemetrexedu s cisplatinou, medián PFS stanovený zkoušejícím 6,9 měsíců v rameni s pemetrexedem a 5,6 měsíce v rameni s placebem (poměr rizik = 0,59 95% CI = 0,47-0,74).

Po indukci pemetrexedu s cisplatinou (4 cykly), byla léčba s pemetrexedem statisticky lepší než placebo z hlediska celkového přežití (medián 13,9 měsíce versus 11,0 měsíců, poměr rizik = 0,78; 95% CI = 0,64-0,96; $p = 0,0195$). V době, kdy byla tato finální analýza doby přežití provedena, bylo v rameni s pemetrexedem 28,7 % pacientů naživu nebo byl kontakt s nimi ztracen oproti 21,7 % pacientům v rameni s placebem. Relativní léčebný účinek pemetrexedu byl napříč podskupinami (včetně stadia nemoci, odpovědi na indukci, ECOG PS, kuřáckého statusu, pohlaví, histologie a věku) vnitřně konzistentní a podobný tomu, který byl pozorován v neadjustovaných analýzách OS a PFS. Jedno a 2letá četnost přežití pacientů s pemetrexedem byla 58 %, resp. 32 %, ve srovnání s 45 % a 21 % u pacientů s placebem. Od začátku indukční léčby pemetrexedu s cisplatinou v první linii byl medián OS pacientů 16,9 měsíce u ramene s pemetrexedem a 14,0 měsíců u ramene s placebem (poměr rizik = 0,78; 95% CI = 0,64-0,96). Procento pacientů, kteří dostali postudijní léčbu bylo 64,3 % pemetrexedu a 71,7 % u placeba.

PARAMOUNT: Kaplan - Meierova křivka PFS a OS u pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk, pokračujících v udržovací léčbě pemetrexedem nebo placebem (měřeno od randomizace)

Doba přežití bez progresse (PFS)

Celková doba přežití (OS)



Bezpečnostní profily udržovací léčby pemetrexedem ze dvou klinických hodnocení JMEN a PARAMOUNT byly podobné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu po jeho podání v monoterapii byly hodnoceny u 426 pacientů s různými maligními solidními tumory, kterým byl lék podáván v dávkách od 0,2 do 838 mg/m² infuzí po dobu 10 minut. Distribuční objem pemetrexedu v ustáleném stavu činil 9 l/m². Studie *in vitro* ukazují, že pemetrexed se přibližně z 81 % váže na plazmatické proteiny. Různý stupeň poruchy funkce ledvin nevede k významnému ovlivnění této vazby. Pemetrexed podstupuje v omezené míře metabolismus v játrech. Pemetrexed se primárně vylučuje močí, přičemž 70–90 % podané dávky se odstraní močí v nezměněné formě během prvních 24 hodin po jeho podání. Studie *in vitro* naznačují, že pemetrexed je aktivně vylučován pomocí OAT3 (přenašeč organických aniontů).

Celková systémová clearance pemetrexedu je 91,8 ml/min a eliminační poločas plazmy je 3,5 hodin u pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu 90 ml/min). Variabilita clearance mezi pacienty

je střední, a to 19,3 %. Celková systémová expozice pemetrexedu (AUC) a maximální plazmatická koncentrace rostou proporcionálně s dávkou. Farmakokinetika pemetrexedu je stejná i při více léčebných cyklech.

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu nejsou ovlivněny souběžně podanou cisplatinou. Suplementace kyselinou listovou perorálně a vitaminem B₁₂ intramuskulárně neovlivňuje farmakokinetiku pemetrexedu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Podání pemetrexedu březím myším vedlo ke snížení viability plodů, ke snížení hmotnosti plodů, neúplné osifikaci některých kosterních struktur a rozštěpu patra.

Podání pemetrexedu samcům myši vedlo k reprodukční toxicitě charakterizované snížením fertility a testikulární atrofií. V devítiměsíční studii provedené na bíglech s použitím intravenózní bolusové injekce byl pozorován nález na varlatech (degenerace/nekróza seminiferní výstelky). To naznačuje, že pemetrexed může poškodit mužskou fertilitu. Fertilita žen nebyla studována.

Pemetrexed nebyl mutagenní *in vitro* ani u testu chromozomální aberace na buňkách ovaríí čínských křečků ani u Amesova testu. V mikronukleárním testu *in vivo* u myši bylo prokázáno, že pemetrexed je klastogenní.

Studie hodnotící kancerogenní potenciál pemetrexedu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (k úpravě pH) (E 524)

6.2 Inkompatibility

Pemetrexed je fyzikálně inkompatibilní s ředidly obsahujícími kalcium, včetně laktátového Ringerova roztoku a Ringerova roztoku. Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Rekonstituovaný a naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím rekonstituovaného a infuzního roztoku pemetrexedu byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C (a 25 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Pemetrexed Krka 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

10ml injekční lahvička (průhledné sklo třídy I) s brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem z polypropylenu (s vyraženou značkou „FLIP OFF“) obsahující 100 mg pemetrexedu. Balení po jedné injekční lahvičce v krabičce.

Pemetrexed Krka 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

50ml injekční lahvička (průhledné sklo třídy I) s brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem z polypropylenu (s vyraženou značkou „FLIP OFF“) obsahující 500 mg pemetrexedu. Balení po jedné injekční lahvičce v krabičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

1. Při rekonstituci a dalším ředění pemetrexedu k podání intravenózní infuze používejte aseptickou techniku.
2. Vypočítejte dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Pemetrexed Krka. Jedna 100mg injekční lahvička obsahuje větší množství pemetrexedu pro usnadnění dodání deklarovaného množství.

Pemetrexed Krka 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Rekonstituujte obsah 100mg injekční lahvičky se 4,2 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek, čímž vznikne roztok s obsahem 25 mg/ml pemetrexedu.

Pemetrexed Krka 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Rekonstituujte obsah 500mg injekční lahvičky s 20 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek, čímž vznikne roztok s obsahem 25 mg/ml pemetrexedu.

Pohybujte jemným krouživým pohybem každou injekční lahvičkou, dokud se prášek zcela nerozpustí. Výsledný roztok je čirý a jeho barva kolísá od bezbarvé po žlutou nebo žlutozelenou, aniž by byla narušena jeho kvalita. pH rekonstituovaného roztoku se pohybuje mezi 6,6 a 7,8. Je potřebné další ředění.

4. Náležitý objem rekonstituovaného roztoku pemetrexedu musí být dále naředěn na 100 ml injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) bez konzervačních látek a podá se intravenózní infuzí po dobu 10 minut.
5. Infuzní roztoky pemetrexedu, připravené podle návodu, jsou kompatibilní s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infuzními sety a infuzními vaky.
6. Léčivé přípravky pro parenterální použití se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují pevné částice a nedošlo ke změně barvy. Jestliže zpozorujete pevné částice, přípravek nepodávejte.
7. Roztok pemetrexedu je určen pouze na jedno použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad má být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Bezpečnostní opatření při přípravě a podání

Tak jako i u jiných potenciálně toxických protinádorových látek je nutné udržovat pozornost při zacházení

s infuzním roztokem pemetrexedu a při jeho přípravě. Doporučuje se používat ochranné rukavice. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu s kůží, umyjte ihned a důkladně kůži mýdlem a vodou. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu se sliznicemi, opláchněte je důkladně vodou. Pemetrexed není zpuchýřující látka. V případě podání mimo žílu neexistuje specifické antidotum. Bylo popsáno několik případů podání pemetrexedu mimo žílu, které hodnotící lékař nepovažoval za závažné. Únik pemetrexedu mimo žílu se léčí místními standardními postupy jako u jiných nezpuchýřujících látek.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1283/001
EU/1/18/1283/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. května 2018
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUSTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Krka 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
pemetrexedum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 100 mg (jako pemetrexedum dinatrium dihemihydricum).
Po rekonstituci obsahuje injekční lahvička pemetrexedum 25 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (E 524).
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1283/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Krka 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
pemetrexedum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 500 mg (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).
Po rekonstituci obsahuje injekční lahvička pemetrexedum 25 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (E 524).
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1283/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pemetrexed Krka 100 mg prášek pro koncentrát
pemetrexedum

i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

100 mg

6. JINÉ

KRKA

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pemetrexed Krka 500 mg prášek pro koncentrát
pemetrexedum

i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

500 mg

6. JINÉ

KRKA

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Pemetrexed Krka 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Pemetrexed Krka 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
pemetrexedum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete dostávat tento přípravek, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoliv další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Pemetrexed Krka a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pemetrexed Krka používat
3. Jak se přípravek Pemetrexed Krka používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pemetrexed Krka uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Pemetrexed Krka a k čemu se používá

Pemetrexed Krka je léčivý přípravek používaný k léčbě rakoviny.

Přípravek Pemetrexed Krka se podává pacientům bez předchozí chemoterapie v kombinaci s dalším protinádorovým lékem cisplatinou k léčbě maligního mezoteliomu pleury, což je forma nádoru postihující plicní výstelku.

Přípravek Pemetrexed Krka se v kombinaci s cisplatinou podává také jako počáteční léčba u pacientů s pokročilým stadiem rakoviny plic.

Přípravek Pemetrexed Krka Vám může být předepsán i pokud máte rakovinu plic v pokročilém stadiu a pokud Vaše onemocnění příznivě reagovalo na léčbu nebo zůstalo po počáteční chemoterapii převážně nezměněno.

Pemetrexed Krka je rovněž určen k léčbě pacientů s pokročilými stadii rakoviny plic, u kterých došlo k dalšímu rozvoji onemocnění poté, co byla použita jiná úvodní chemoterapie.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pemetrexed Krka používat

Nepoužívejte přípravek Pemetrexed Krka:

- jestliže jste alergický(á) na pemetrexed nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud kojíte; musíte během léčby přípravkem Pemetrexed Krka přestat kojit.
- pokud jste nedávno byl(a) nebo máte být očkován(a) vakcínou proti žluté zimnici.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Pemetrexed Krka se poraďte se svým lékařem nebo nemocničním lékárníkem.

Pokud máte nebo jste měl(a) problémy s ledvinami, oznamte to svému lékaři nebo nemocničnímu lékárníkovi, protože by nemuselo být vhodné, abyste dostával(a) přípravek Pemetrexed Krka.

Před každou infuzí Vám bude odebrána krev k vyšetření, zda máte v pořádku funkci ledvin a jater a ke kontrole, zda máte dostatečný počet krvinek, abyste mohl(a) dostat přípravek Pemetrexed Krka. Váš lékař se může rozhodnout změnit dávku nebo odložit léčbu v závislosti na Vašem celkovém zdravotním stavu a v případě, že máte příliš nízký počet krvinek. Pokud používáte rovněž cisplatinu, Váš lékař se přesvědčí, že jste dostatečně hydratován(a) a před léčbou cisplatinou a po ní dostanete vhodné léky, které zabrání zvracení. Oznamte svému lékaři, pokud jste podstoupil(a) nebo máte podstoupit léčbu ozařováním, protože může dojít k časně nebo opožděné reakci na ozařování při používání přípravku Pemetrexed Krka.

Oznamte svému lékaři, jestliže jste byl(a) nedávno očkovan(a), protože pak může při používání přípravku Pemetrexed Krka dojít nežádoucím účinkům.

Oznamte svému lékaři, že máte nebo jste měl(a) srdeční onemocnění.

Pokud u Vás došlo k nahromadění tekutiny okolo plic, může se lékař rozhodnout před podáním přípravku Pemetrexed Krka tuto tekutinu odstranit.

Děti a dospívající

Tento přípravek nemá být podáván dětem a dospívajícím, protože s použitím tohoto přípravku u dětí a dospívajících do 18 let nejsou žádné zkušenosti.

Další léčivé přípravky a přípravek Pemetrexed Krka

Informujte svého lékaře, pokud užíváte nějaké léky proti bolesti nebo zánětu (otokům), jako jsou tzv. nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), včetně léků, které jsou volně prodejné bez lékařského předpisu (jako je např. ibuprofen). Existuje mnoho druhů NSAID s různou dobou účinnosti. Na základě plánovaného data infuze přípravku Pemetrexed Krka a stavu funkce ledvin Vám lékař doporučí, které léky smíte užívat a kdy je smíte užívat. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, zda některý z Vašich léků není NSAID. Informujte svého lékaře nebo nemocničního lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, **oznamte to svému lékaři**. Přípravku Pemetrexed Krka je třeba se v těhotenství vyvarovat. Váš lékař s Vámi probere možná rizika používání přípravku Pemetrexed Krka během těhotenství. Během léčby přípravkem Pemetrexed Krka a po dobu 6 měsíců po poslední dávce musejí ženy používat vhodnou antikoncepci.

Kojení

Pokud kojíte, oznamte to svému lékaři.

Během léčby přípravkem Pemetrexed Krka se musí kojení přerušit.

Plodnost

Muži nemají počít dítě během léčby a po dobu 3 měsíců po skončení léčby přípravkem Pemetrexed Krka a z těchto důvodů mají během léčby přípravkem Pemetrexed Krka a po dobu 3 měsíců po jejím skončení používat účinnou antikoncepci. Pokud během léčby tímto přípravkem nebo během 3 měsíců po ukončení této léčby chcete počít dítě, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Přípravek Pemetrexed Krka může ovlivnit Vaši schopnost počít dítě. Před zahájením léčby si promluvte se svým lékařem ohledně možnosti uchování spermatu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Pemetrexed Krka může vyvolat únavu. Při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů buďte opatrný(á).

Přípravek Pemetrexed Krka obsahuje sodík

Přípravek Pemetrexed Krka 100 mg obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Pemetrexed Krka 500 mg obsahuje 54 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 2,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek Pemetrexed Krka používá

Dávka přípravku Pemetrexed Krka je 500 mg na jeden čtvereční metr plochy povrchu těla. Tato plocha se vypočítá z Vaší výšky a tělesné hmotnosti. Lékař poté z tohoto údaje vypočte potřebnou dávku. Tato dávka může být upravena, případně léčba může být oddálena v závislosti na počtu krvinek a celkovém zdravotním stavu. Než Vám bude přípravek podán, nemocniční lékárník, zdravotní sestra nebo lékař smíchá prášek přípravku Pemetrexed Krka s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 0,9 mg/ml (0,9%).

Přípravek Pemetrexed Krka dostanete vždy v infuzi do žíly. Tato infuze bude trvat přibližně 10 minut.

Pokud dostanete přípravek Pemetrexed Krka s cisplatinou:

Lékař nebo nemocniční lékárník vypočítá potřebnou dávku na základě Vaší výšky a tělesné hmotnosti. Cisplatina se podává rovněž do žíly a podává se přibližně 30 minut po ukončení infuze přípravku Pemetrexed Krka. Infuze cisplatinu bude trvat přibližně 2 hodiny.

Infuze budete obvykle dostávat 1× za 3 týdny.

Další léky:

Kortikosteroidy: Váš lékař Vám předepíše tablety se steroidem (v dávce odpovídající 4 mg dexamethasonu dvakrát denně), které budete užívat den před léčbou přípravkem Pemetrexed Krka, v den jeho podání a následující den po jeho podání. Tento lék budete dostávat ke snížení frekvence a závažnosti kožních reakcí, které lze předpokládat během protinádorové léčby.

Doplňování léčby o vitaminy: během léčby přípravkem Pemetrexed Krka Vám Váš lékař předepíše užívat kyselinu listovou (vitamin) nebo multivitamin s obsahem kyseliny listové (350 až 1 000 mikrogramů), který musíte užívat 1× denně. Během sedmi dní před první dávkou přípravku Pemetrexed Krka si musíte vzít nejméně 5 dávek kyseliny listové. Po poslední dávce přípravku Pemetrexed Krka musíte pokračovat 21 dní v užívání kyseliny listové. Dostanete rovněž injekci vitamínu B₁₂ (1 000 mikrogramů), a to v týdnu před podáním přípravku Pemetrexed Krka a dále přibližně každých 9 týdnů (což odpovídá 3 cyklům léčby přípravkem Pemetrexed Krka). Vitamin B₁₂ a kyselinu listovou dostanete ke snížení možných toxických účinků protinádorové léčby.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže zaznamenáte jakýkoliv z níže uvedených nežádoucích účinků, musíte ihned kontaktovat svého lékaře:

- Horečka nebo infekce (časté, resp. velmi časté): pokud máte teplotu 38 °C nebo vyšší, pocení nebo jiné známky infekce (protože můžete mít méně bílých krvinek, než je obvyklé, což je velmi časté). Infekce (sepsy) může mít závažný průběh a může vést k úmrtí.
- Pokud začnete pociťovat bolest na hrudi (časté) nebo máte rychlou srdeční frekvenci (méně časté).
- Pokud máte bolest, zarudnutí, otok nebo vřídky v ústech (velmi časté).
- Alergické reakce: pokud se vyvine kožní vyrážka (velmi časté)/pocit pálení nebo brnění (časté), případně horečka (časté). Ve vzácných případech může být kožní reakce závažná a může vést k úmrtí. Obráťte se na svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne závažná vyrážka nebo svědění anebo puchýře (Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza).
- Pokud pozorujete únavu, slabost, snadnější zadýchávání nebo jste bledý(á) (protože můžete mít méně krevního barviva hemoglobinu, než je obvyklé, což je velmi časté).
- Pokud pozorujete krvácení z dásní, nosu nebo úst, případně jiné krvácení, které se obtížně zastavuje, načervenalou nebo narůžovělou moč, neočekávanou tvorbu modřin (protože můžete mít nižší počet krevních destiček, než je obvyklé, což je časté).
- Pokud pozorujete náhlou dušnost, intenzivní bolest na hrudi nebo kašel s vykašláváním krve (méně časté) (může to znamenat přítomnost krevní sraženiny v plicních cévách).

Další nežádoucí účinky přípravku Pemetrexed Krka mohou zahrnovat:

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů)

Infekce

Zánět hltanu (bolest v krku)

Nízký počet neutrofilních granulocytů (typ bílých krvinek)

Nízký počet bílých krvinek

Nízká hladina hemoglobinu (anémie)

Bolest, zarudnutí, otok nebo vřídky v ústech

Ztráta chuti k jídlu

Zvracení

Průjem

Pocit na zvracení

Kožní vyrážka

Olupování kůže

Abnormální nálezy při vyšetření krve ukazující na snížení funkce ledvin

Únava

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob)

Infekce krve

Horečka s nízkým počtem neutrofilních granulocytů (typ bílých krvinek)

Nízký počet krevních destiček

Alergická reakce

Ztráta tělních tekutin

Změny vnímání chuti

Poškození motorických nervů, které může vést k slabosti a úbytku svalů hlavně rukou a nohou

Poškození smyslových nervů, které může vést ke ztrátě smyslového vnímání, pálivé bolesti a nestabilní chůzi

Závrať

Zánět nebo otok spojivek (membrána lemující víčka a pokrývající oční bělmo)

Suché oči

Slzení

Suchost spojivek (membrána lemující víčka a pokrývající oční bělmo) a rohovky (průhledná vrstva před duhovkou a zornicí)

Otok víček
Porucha oka včetně suchosti, slzení, podráždění a/nebo bolesti
Srdeční selhání (stav, který ovlivňuje sílu stahu srdečních svalů)
Nepravidelný srdeční tep
Špatné trávení
Zácpa
Bolest břicha
Játra: zvýšení množství látek vytvářených játry v krvi
Zvýšená pigmentace kůže
Svědění kůže
Vyrážka na těle tvořící obrazce podobné volskému oku
Vypadávání vlasů
Kopřivka
Selhání ledvin
Zhoršení funkce ledvin
Horečka
Bolest
Hromadění vody v těle vedoucí k otokům
Bolest na hrudi
Zánět a tvorba vředů na sliznicích zažívacího ústrojí

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob)

Snížení počtu červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček
Mrtvice
Druh mrtvice, kdy je ucpaná mozková tepna
Nitrolební krvácení
Angina pectoris (bolest na hrudi způsobená sníženým přítokem krve do srdce)
Srdeční infarkt
Zúžení nebo ucpaní některé z věnčitých tepen
Zrychlený srdeční tep
Nedostatečné zásobení končetin krví
Ucpaní některé z plicních tepen
Zánět a zjizvení výstelky plic s problémy s dýcháním
Jasně červená krev vytékající z konečníku
Krvácení do zažívacího ústrojí
Protržení střeva
Zánět sliznice jícnu
Zánět výstelky tlustého střeva, který může být doprovázen krvácením ze střeva nebo konečníku (pozorován jen v kombinaci s cisplatinou)
Zánět, otok, zarudnutí a tvorba vřidků na sliznici jícnu, způsobené radioterapií
Zánět plic způsobený radioterapií

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 osob)

Rozpad červených krvinek
Anafylaktický šok (závažná alergická reakce)
Zánětlivý stav v játrech
Zarudnutí kůže
Kožní vyrážka, která se objeví na místech s předchozím ozářením

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob)

Infekce kůže a měkkých tkání
Stevensův-Johnsonův syndrom (typ závažných reakcí kůže a sliznic, které mohou být život ohrožující)
Toxická epidermální nekrolýza (typ závažné kožní reakce, která může být život ohrožující)

Autoimunitní porucha s kožní vyrážkou a puchýři na nohou, rukou a břiše
Zánět kůže s typickými puchýři naplněnými tekutinou
Křehkost kůže, puchýře, poškození a jizvení kůže
Zarudnutí, bolest a otok hlavně na dolních končetinách
Zánět kůže a tukové tkáně pod kůží (pseudocelulitida)
Zánět kůže (dermatitida)
Zánětlivý proces v kůži, doprovázený svěděním, zčervenáním, popraskáním a hrubostí
Intenzivně svědivá místa

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

Forma cukrovky, jejíž příčinou je onemocnění ledvin

Onemocnění ledvin s odumíráním buněk výstelky ledvinových kanálků

Může se u Vás vyskytnout jakýkoliv z těchto příznaků a/nebo onemocnění. Pokud zpozorujete některý z těchto nežádoucích účinků, musíte to oznámit svému lékaři, jakmile to bude možné.

Pokud se obáváte některých nežádoucích účinků, řekněte to svému lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Pemetredex Krka uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na štítku a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím rekonstituovaného a infuzního roztoku pemetrexedu byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C (a 25 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Pemetrexed Krka obsahuje

- Léčivou látkou je pemetrexedum.
Pemetrexed Krka 100 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 100 mg (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum). Po rekonstituci obsahuje roztok pemetrexedum 25 mg/ml.
Pemetrexed Krka 500 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 500 mg (jako

pemetrexedum dinatricum dihemihydricum). Po rekonstituci obsahuje roztok pemetrexedum 25 mg/ml.

- Pomocné látky jsou mannitol, kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a hydroxid sodný (k úpravě pH) (E524). Viz bod 2 „Přípravek Pemetrexed Krka obsahuje sodík“.

Jak přípravek Pemetrexed Krka vypadá a co obsahuje toto balení

Pemetrexed Krka je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát). Je to bílý až světle žlutý nebo zelenožlutý lyofilizovaný koláč nebo prášek.

Přípravek Pemetrexed Krka je dostupný v průhledných skleněných injekčních lahvičkách obsahujících pemetrexedum 100 mg nebo 500 mg. Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

KPKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0) 8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci.

1. Při rekonstituci a dalším ředění pemetrexedu k podání intravenózní infuze používejte aseptickou techniku.
2. Vypočtete dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Pemetrexed Krka. Jedna 100 mg injekční lahvička obsahuje větší množství pemetrexedu pro usnadnění dodání deklarovaného množství.
3. Pemetrexed Krka 100 mg:
Rekonstituujte obsah 100mg injekční lahvičky se 4,2 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek, čímž vznikne roztok s obsahem 25 mg/ml pemetrexedu.

Pemetrexed Krka 500 mg:
Rekonstituujte obsah 500mg injekční lahvičky s 20 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek, čímž vznikne roztok s obsahem 25 mg/ml pemetrexedu.

Pohybujte jemným krouživým pohybem každou injekční lahvičkou, dokud se prášek zcela nerozpustí. Výsledný roztok je čirý a jeho barva kolísá od bezbarvé po žlutou nebo žlutozelenou, aniž by byla narušena jeho kvalita. pH rekonstituovaného roztoku se pohybuje mezi 6,6 a 7,8. Je potřebné další ředění.

4. Náležitý objem rekonstituovaného roztoku pemetrexedu musí být dále naředěn na 100 ml injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek a podá se intravenózní infuzí po dobu 10 minut.
5. Infuzní roztoky pemetrexedu, připravené podle návodu, jsou kompatibilní s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infuzními sety a infuzními vaky. Pemetrexed je inkompatibilní s rozpouštědly obsahujícími kalcium, včetně laktátového Ringerova roztoku a Ringerova roztoku.
6. Léčivé přípravky pro parenterální použití se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují pevné částice a nedošlo ke změně barvy. Jestliže pozorujete pevné částice, přípravek nepodávejte.
7. Rztok pemetrexedu je určen pouze na jedno použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Bezpečnostní opatření při přípravě a podání

Tak jako i u jiných potenciálně toxických protinádorových látek je nutné udržovat pozornost při zacházení s infuzním roztokem pemetrexedu a při jeho přípravě. Doporučuje se používat ochranné rukavice. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu s kůží, umyjte ihned a důkladně kůži mýdlem a vodou. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu se sliznicemi, opláchněte je důkladně vodou. Pemetrexed není zpuchýřující látka. V případě podání mimo žílu neexistuje specifické antidotum. Bylo popsáno několik případů podání pemetrexedu mimo žílu, které hodnotící lékař nepovažoval za závažné. Únik pemetrexedu mimo žílu se léčí místními standardními postupy jako u jiných nezpuchýřujících látek.