

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Armisarte 25 mg/ml infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentrátu obsahuje 25 mg pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu).

Každá injekčná liekovka s obsahom 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu).

Každá injekčná liekovka s obsahom 20 ml koncentrátu obsahuje 500 mg pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu).

Každá injekčná liekovka s obsahom 34 ml koncentrátu obsahuje 850 mg pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu).

Každá injekčná liekovka s obsahom 40 ml koncentrátu obsahuje 1 000 mg pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Koncentrát je číry bezfarebný až slabožltý alebo žltozelený roztok.

pH je v rozmedzí 7,0 až 8,0.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Malígný mezotelióm pleury

Pemetrexed v kombinácii s cisplatinou je indikovaný na liečbu pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie s neresekovateľným malígnym mezoteliómom pleury.

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pemetrexed v kombinácii s cisplatinou je indikovaný ako liečba prvej línie pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie (pozri časť 5.1).

Pemetrexed je indikovaný v monoterapii na udržiavaciu liečbu lokálne pokročilého alebo metastázujúceho nemalobunkového karcinómu pľúc, inej ako prevažne skvamóznej bunkovej histológie u pacientov, u ktorých po chemoterapii založenej na platine nedošlo k bezprostrednej progresii ochorenia (pozri časť 5.1).

Pemetrexed je indikovaný v monoterapii na liečbu druhej línie pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie (pozri časť 5.1).

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Pemetrexed sa musí podávať len pod dohľadom lekára s kvalifikáciou pre používanie protinádorovej chemoterapie.

#### *Pemetrexed v kombinácii s cisplatinou*

Odporúčaná dávka pemetrexedu je 500 mg/m<sup>2</sup> telesného povrchu (BSA) podávaná ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu. Odporúčaná dávka cisplatiny je 75 mg/m<sup>2</sup> BSA, podávaná infúziou počas 2 hodín približne 30 minút po ukončení infúzie s pemetrexedom v prvý deň každého 21-dňového cyklu. Pacientom musí byť podaná primeraná antiemetická liečba a primeraná hydratácia pred podaním cisplatiny a/alebo aj po jej podaní (informácie o špecifickom odporúčanom dávkovaní cisplatiny - pozri tiež Súhrn charakteristických vlastností lieku pre lieky obsahujúce cisplatinu).

#### *Pemetrexed v monoterapii*

U pacientov liečených pre nemalobunkový karcinóm pľúc po predchádzajúcej chemoterapii, odporúčaná dávka pemetrexedu je 500 mg/m<sup>2</sup> BSA podávaná ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu.

#### *Režim premedikácie*

Na zníženie výskytu a závažnosti kožných reakcií sa podáva kortikosteroid deň pred podaním pemetrexedu, v deň podania a deň po podaní pemetrexedu. Kortikosteroid má byť ekvivalentom 4 mg dexametazónu perorálne podávaného dvakrát denne (pozri časť 4.4).

Na zníženie toxicity musia pacienti liečení pemetrexedom dostávať tiež vitamínovú suplementáciu (pozri časť 4.4). Pacienti musia denne užívať perorálne kyselinu listovú alebo multivitamíny obsahujúce kyselinu listovú (od 350 do 1 000 mikrogramov). Aspoň päť dávok kyseliny listovej musí byť podaných počas 7 dní pred prvou dávkou pemetrexedu a dávkovanie musí pokračovať v priebehu celej liečby a ďalších 21 dní po poslednej dávke pemetrexedu. Pacienti musia tiež dostať intramuskulárnu injekciu vitamínu B<sub>12</sub> (1 000 mikrogramov) v týždni pred prvou dávkou pemetrexedu a potom jedenkrát každé 3 cykly. Nasledujúce injekcie s vitamínom B<sub>12</sub> sa môžu podávať v rovnaký deň ako pemetrexed.

#### *Monitorovanie*

Pacientom liečeným pemetrexedom sa musí pred každou dávkou sledovať celý krvný obraz, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek (WCC) a krvných doštičiek. Pred každým podaním chemoterapie musia byť vykonané krvné biochemické testy na zhodnotenie obličkových a pečenných funkcií. Pred začatím každého cyklu chemoterapie je nutné, aby pacienti mali nasledovné výsledky vyšetrení: absolútny počet neutrofilov (ANC) musí byť  $\geq 1\,500$  buniek/mm<sup>3</sup> a počet krvných doštičiek musí byť  $\geq 100\,000$  buniek/mm<sup>3</sup>.

Klírens kreatinínu musí byť  $\geq 45$  ml/min.

Celkový bilirubín musí byť  $\leq 1,5$ -násobok hornej hranice normálnych hodnôt. Alkalická fosfatáza (AP), aspartátaminotransferáza (AST alebo SGOT) a alanínaminotransferáza (ALT alebo SGPT) musia byť  $\leq 3$ -násobok hornej hranice normálnych hodnôt. V prípade postihnutia pečene nádorom sú akceptovateľné hodnoty alkalickéj fosfatázy, AST a ALT  $\leq 5$ -násobok hornej hranice normálnych hodnôt.

#### *Úprava dávok*

Úprava dávky na začiatku nasledujúceho cyklu sa vykoná na základe najhlbšieho poklesu hematologických hodnôt alebo na základe maximálnej nehematologickej toxicity zistenej v predchádzajúcom cykle liečby. Liečba môže byť odložená, aby bol dostatok času na úpravu. Po úprave sa pacienti liečia podľa smerníc uvedených v tabuľkách 1, 2 a 3, ktoré sa použijú v prípade podávania pemetrexedu v monoterapii alebo v kombinácii s cisplatinou.

<b>Tabuľka 1 – Tabuľka modifikácie dávky pemetrexedu (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatinu – Hematologická toxicita</b>	
Absolútny počet neutrofilov < 500 /mm <sup>3</sup> a doštičiek ≥ 50 000 /mm <sup>3</sup> v období najhlbšieho poklesu	75 % predchádzajúcej dávky (pemetrexedu aj cisplatinu)
Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu < 50 000 /mm <sup>3</sup> bez ohľadu na absolútny počet neutrofilov v období najhlbšieho poklesu	75 % predchádzajúcej dávky (pemetrexedu aj cisplatinu)
Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu < 50 000 /mm <sup>3</sup> s krvácaním <sup>a</sup> , bez ohľadu na absolútny počet neutrofilov v období najhlbšieho poklesu	50 % predchádzajúcej dávky (pemetrexedu aj cisplatinu)

<sup>a</sup> Tieto kritériá sú v súlade s definíciou krvácania ≥CTC stupňa 2 kritérii bežnej toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (v2.0; NCI 1998).

Ak sa u pacienta vyvinie nehematologická toxicita ≥ 3. stupňa (s výnimkou neurotoxicity), pemetrexed sa musí vysadiť až do úpravy parametrov na hodnoty nižšie alebo rovnaké ako boli hodnoty pred liečbou. Liečba sa začne podľa smerníc uvedených v tabuľke 2.

<b>Tabuľka 2 – Tabuľka modifikácie dávky pemetrexedu (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatinu – Nehematologická toxicita<sup>a, b</sup></b>		
	<b>Dávka pemetrexedu (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dávka cisplatinu (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Akákoľvek toxicita 3. alebo 4. stupňa s výnimkou mukozitídy	75 % predchádzajúcej dávky	75 % predchádzajúcej dávky
Hnačka s nutnosťou hospitalizácie (bez ohľadu na stupeň) alebo hnačka 3. a 4. stupňa	75 % predchádzajúcej dávky	75 % predchádzajúcej dávky
Mukozitída 3. a 4. stupňa	50 % predchádzajúcej dávky	100 % predchádzajúcej dávky

<sup>a</sup> Kritériá bežnej toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (v2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup> s výnimkou neurotoxicity

V prípade neurotoxicity, odporúčaná úprava dávky pre pemetrexed a cisplatinu je uvedená v tabuľke 3. Pacienti musia prerušiť liečbu pri výskyte neurotoxicity 3. alebo 4. stupňa.

<b>Tabuľka 3 – Modifikácia dávky pemetrexedu (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatinu – Neurotoxicita</b>		
<b>Stupeň CTC<sup>a</sup></b>	<b>Dávka pemetrexedu (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dávka cisplatinu (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0 – 1	100 % predchádzajúcej dávky	100 % predchádzajúcej dávky
2	100 % predchádzajúcej dávky	50 % predchádzajúcej dávky

<sup>a</sup> Kritériá bežnej toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (v2.0; NCI 1998)

Liečba pemetrexedom sa musí prerušiť, ak sa u pacienta vyskytne hematologická alebo nehematologická toxicita 3. alebo 4. stupňa po 2 redukciách dávky alebo okamžite, ak sa vyskytne neurotoxicita 3. alebo 4. stupňa.

## Osobitné skupiny

### Starší

V klinických štúdiách neboli zistené žiadne údaje, že by pacienti vo veku 65 rokov a viac mali vyššie riziko nežiaducich reakcií v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov. Nie je nutné žiadne zníženie dávky, okrem prípadov, keď je toto zníženie nevyhnutné pre všetkých pacientov.

### Pediatrická populácia

Použitie pemetrexedu pri liečbe malígneho mezoteliómu pleury a nemalobunkového karcinómu pľúc sa netýka detí a dospelých.

### Pacienti s poškodením obličiek (štandardný Cockcroftov a Gaultov vzorec alebo glomerulárna filtrácia meraná metódou klírensu Tc99m-DPTA v sére)

Pemetrexed sa primárne vylučuje v nezmenenej forme obličkami. V klinických štúdiách nebola u pacientov s klírensom kreatinínu  $\geq 45$  ml/min potrebná žiadna úprava dávky mimo úprav odporúčaných pre všetkých pacientov. Nie sú dostatočné dáta o použití pemetrexedu u pacientov s klírensom kreatinínu pod 45 ml/min, a preto sa použitie pemetrexedu u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.4).

### Pacienti s poškodením pečene

Nebol zistený žiadny vzťah medzi AST (SGOT), ALT (SGPT) alebo celkovým bilirubínom a farmakokinetikou pemetrexedu. Napriek tomu pacienti s pečňovým poškodením s bilirubínom  $> 1,5$ -krát ako horná hranica normy a/alebo aminotransferázami  $> 3,0$ -krát ako horná hranica normálnych hodnôt (hepatálne metastázy neprítomné) alebo  $> 5,0$ -krát ako je horná hranica normálnych hodnôt (hepatálne metastázy prítomné) neboli doteraz špeciálne študovaní.

## Spôsob podávania

Armisarte je na intravenózne použitie. Má sa podávať intravenóznou infúziou počas 10 minút, v prvý deň každého 21-denného cyklu.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním pemetrexedu a pokyny na riedenie Armisarte pred podaním, pozri časť 6.6.

## 4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dojčenie (pozri časť 4.6).

Súbežná vakcinácia proti žltej zimnici (pozri časť 4.5).

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pemetrexed môže utlmiť funkciu kostnej drene čoho výsledkom je neutropénia, trombocytopénia a anémia (alebo pancytopenia) (pozri časť 4.8). Potlačenie tvorby kostnej drene predstavuje obvykle toxicitu, ktorá limituje veľkosť použitej dávky. Pacienti musia byť sledovaní z hľadiska útlmu kostnej drene počas liečby a pemetrexed nesmie byť podaný pacientom pokiaľ sa absolútny počet neutrofilov (ANC) nevráti na hodnotu  $\geq 1\,500$  buniek/mm<sup>3</sup> a počet doštičiek na  $\geq 100\,000$  buniek/mm<sup>3</sup>. Zníženie dávky v nasledujúcom cykle závisí od hodnôt absolútneho počtu neutrofilov v čase najhlbšieho poklesu, počtu doštičiek a maximálnej nehematologickej toxicity vyskytujúcej sa v predchádzajúcom cykle (pozri časť 4.2).

Bolo zaznamenaných menej redukcii a hematologickej toxicity stupňa 3/4 a nehematologickej toxicity ako je neutropénia, febrilná neutropénia a infekcia s neutropéniou stupňa 3/4, keď boli pred liečbou podávané kyselina listová a vitamín B<sub>12</sub>. Preto musia byť všetci pacienti liečení pemetrexedom

poučení, aby užívali profylakticky kyselinu listovú a vitamín B<sub>12</sub> za účelom zníženia toxicity súvisiacej s liečbou (pozri časť 4.2).

Kožné reakcie boli zaznamenané u pacientov, ktorí nedostávali pred liečbou kortikosteroidy. Podávanie dexametazónu (alebo ekvivalentného kortikosteroidu) pred liečbou pemetrexedom môže znížiť výskyt a závažnosť kožných reakcií (pozri časť 4.2).

Nebol študovaný dostatočný počet pacientov s klírensom kreatinínu pod 45 ml/min. Preto sa použitie pemetrexedu u pacientov s klírensom kreatinínu < 45 ml/min neodporúča (pozri časť 4.2).

Pacienti s miernou až stredne ťažkou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu 45 – 79 ml/min) sa musia vyvarovať užívania nesteroidových antiflogistík (NSA), ako je ibuprofén a kyselina acetylsalicylová (> 1,3 g denne), 2 dni pred, v deň podania a 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.5).

Pacienti s miernou až stredne ťažkou renálnou insuficienciou vhodní na liečbu pemetrexedom, majú prerušiť užívanie NSA s dlhšími polčasmi vylučovania najmenej 5 dní pred, v deň podania a najmenej 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.5).

V súvislosti s pemetrexedom samotným alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami boli hlásené závažné renálne príhody, vrátane akútneho renálneho zlyhania. Mnoho pacientov, u ktorých sa tieto príhody objavili, malo rizikové faktory pre rozvoj renálnych príhod, vrátane dehydratácie alebo pre-existujúcej hypertenzie alebo diabetes. Pri samostatnom používaní pemetrexedu alebo jeho používaní s inými chemoterapeutickými liekmi bol po uvedení na trh hlásený aj nefrogenický diabetes insipidus a tubulárna nekróza obličiek. Väčšina z týchto príhod ustúpila po prerušení liečby pemetrexedom. U pacientov je potrebné pravidelne kontrolovať symptómy akútnej tubulárnej nekrózy, zníženej funkcie obličiek a prejavy a symptómy nefrogenického diabetes insipidus (napr. hypernatriémia).

Vplyv prítomnosti tekutín v treťom priestore, ako je pleurálny výpotok alebo ascites, na pemetrexed nie je presne stanovený. Klinické skúšanie 2. fázy s pemetrexedom na 31 pacientoch s ohraničeným tumorom a stabilným výskytom tekutiny v treťom priestore nepreukázalo žiadny rozdiel v plazmatických koncentráciách a klírense pemetrexedu normalizovaných podľa dávky oproti pacientom bez prítomnosti tekutín v treťom priestore. Preto je vhodné pred začatím liečby pemetrexedom zväžiť drenáž tekutiny z tretieho priestoru, avšak táto nemusí byť nutná.

Ako dôsledok gastrointestinálnej toxicity pemetrexedu podávaného v kombinácii s cisplatinou sa pozorovala závažná dehydratácia. Preto pacienti musia dostávať adekvátnu antiemetickú terapiu a primeranú hydratáciu pred a/alebo po podaní liečby.

Menej často boli v priebehu klinických štúdií s pemetrexedom hlásené závažné kardiovaskulárne príhody vrátane infarktu myokardu a cerebrovaskulárne príhody, hlavne pri podaní v kombinácii s ďalším cytostatikom. Väčšina pacientov, u ktorých sa pozorovali tieto príhody, mala pre-existujúce kardiovaskulárne rizikové faktory (pozri časť 4.8).

U pacientov s rakovinou je častý pokles imunity. Preto sa neodporúča súbežné používanie živých oslabených vakcín (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pemetrexed môže mať geneticky škodlivé účinky. Pohlavne zrelým mužom sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a do 6 mesiacov od ukončenia liečby. Odporúča sa používanie antikoncepčných metód alebo abstinencia. Vzhľadom na možnosť ireverzibilnej infertility spôsobenej liečbou pemetrexedom sa mužom odporúča, aby vyhľadali konzultáciu o možnosti trvalého uchovania spermií pred začiatkom liečby.

Ženy v plodnom veku musia počas liečby pemetrexedom používať účinnú antikoncepčnú metódu (pozri časť 4.6).

Prípady radiačnej pneumonitídy boli zaznamenané u pacientov liečených ožarovaním buď pred, počas alebo po ich liečbe pemetrexedom. U týchto pacientov je potrebná zvláštna pozornosť a opatrnosť pri používaní iných rádiosenzibilizujúcich látok.

U pacientov, ktorí podstúpili rádioterapiu pred týždňami až rokmi, boli zaznamenané prípady radiačného poškodenia typu „recall fenomén“.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Pemetrexed sa vylučuje v nezmenenej forme hlavne obličkami, a to tubulárnou sekréciou a v menšom množstve glomerulárnou filtráciou. Súbežné podávanie nefrotoxických liečiv (napr. aminoglykozidy, kľúčkové diuretiká, zlúčeniny platiny, cyklosporín) môže viesť k oneskorenému klírensu pemetrexedu. Táto kombinácia sa musí používať s opatrnosťou. Ak je to nevyhnutné, klírens kreatinínu musí byť prísne monitorovaný.

Súbežné podávanie látok, ktoré sa vylučujú taktiež tubulárnou sekréciou (napr. probenecid, penicilín) môže viesť k oneskoreniu klírensu pemetrexedu. V prípade kombinovaného podania týchto látok a pemetrexedu je nutné postupovať s opatrnosťou. V prípade potreby musí byť klírens kreatinínu starostlivo monitorovaný.

U pacientov s normálnymi renálnymi funkciami (klírens kreatinínu  $\geq 80$  ml/min) môžu vysoké dávky nesteroidových antiflogistík (NSA, ako je ibuprofén  $> 1\ 600$  mg/deň) a vyššia dávka kyseliny acetylsalicylovej ( $\geq 1,3$  g denne) znížiť elimináciu a následne zvýšiť výskyt nežiaducich reakcií pemetrexedu. Preto sa pri súbežnom podávaní vyšších dávok NSA alebo vyššej dávky kyseliny acetylsalicylovej s pemetrexedom u pacientov s normálnymi renálnymi funkciami (klírens kreatinínu  $\geq 80$  ml/min) musí postupovať s opatrnosťou.

Pacienti s miernou až stredne ťažkou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu 45 – 79 ml/min) sa musia vyvarovať súbežného podávania pemetrexedu s NSA (napr. ibuprofén) alebo vyššej dávky kyseliny acetylsalicylovej 2 dni pred, v deň podania a 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.4).

Vzhľadom na nedostatok údajov ohľadom potenciálnej interakcie s NSA s dlhšími polčasmi, ako sú piroxikam alebo rofekoxib, je potrebné prerušiť ich podávanie u pacientov s miernou až stredne ťažkou renálnou insuficienciou najmenej 5 dní pred, v deň podania a najmenej 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.4). Ak je potrebné súbežne podávať NSA, u týchto pacientov je potrebné dôkladne monitorovať toxicitu, najmä myelosupresiu a gastrointestinálnu toxicitu.

Pemetrexed prechádza obmedzeným pečevným metabolizmom. Výsledky z *in vitro* štúdií s ľudskými pečevnými mikrozómami ukázali, že sa nedá predpokladať, že pemetrexed spôsobuje klinicky významnú inhibíciu metabolického klírensu liečiv metabolizovaných CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 a CYP1A2.

#### Interakcie bežné u všetkých cytotoxických liekov

Vzhľadom na zvýšené riziko trombózy u pacientov s rakovinou je použitie antikoagulačnej liečby časté. Vysoká intraindividuálna variabilita stavu koagulácie počas choroby a možnosť interakcie medzi perorálnymi antikoagulanciami a protinádorovou chemoterapiou vyžaduje zvýšenú frekvenciu monitorovania INR (International Normalised Ratio), pokiaľ sa rozhodneme pacienta liečiť perorálnymi antikoagulanciami.

Kontraindikované súbežné podávanie: Vakcína proti žltej zimnici: riziko fatálnej generalizovanej postvaccinačnej reakcie (pozri časť 4.3).

Neodporúčené súbežné podávanie: Živé oslabené vakcíny (okrem žltej zimnice, v tomto prípade je súbežné podávanie kontraindikované): riziko systémovej reakcie s možným fatálnym koncom. Riziko je zvýšené u jedincov, ktorí už majú pokles imunity spôsobený základným ochorením. Použite inaktivovanú vakcínu, pokiaľ je k dispozícii (poliomyelitída) (pozri časť 4.4).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy v plodnom veku/Antikoncepčia u mužov a žien

Ženy v plodnom veku musia v priebehu liečby pemetrexedom používať účinnú antikoncepciu. Pemetrexed môže mať geneticky škodlivý účinok. Pohlavne zrelým mužom sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a do 6 mesiacov od ukončenia liečby. Odporúča sa používanie antikoncepčných metód alebo abstinencia.

### Gravidita

Neexistujú údaje o použití pemetrexedu u gravidných žien, avšak je podozrenie, že pemetrexed, tak ako iné antimetabolity, pravdepodobne spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je použitý počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Pemetrexed sa nesmie používať počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutné a po starostlivom zvážení potrieb liečby u matky a rizika pre plod (pozri časť 4.4).

### Dojčenie

Nie je známe, či sa pemetrexed vylučuje do ľudského materského mlieka a nežiaduce reakcie na dojčené dieťa sa nedajú vylúčiť. Dojčenie musí byť počas liečby pemetrexedom prerušené (pozri časť 4.3).

### Fertilita

Vzhľadom na možnosť ireverzibilnej infertility spôsobenej liečbou pemetrexedom sa mužom odporúča, aby vyhľadali konzultáciu o možnosti trvalého uchovania spermií pred začiatkom liečby.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pemetrexed nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Bolo však zistené, že pemetrexed môže spôsobovať únavu. Preto musia byť pacienti upozornení, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa táto udalosť vyskytne.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami v súvislosti s pemetrexedom, použitým či už v monoterapii alebo v kombinácii, boli útlm kostnej drene prejavujúci sa ako anémia, neutropénia, leukopénia, trombocytopénia; a gastrointestinálna toxicita prejavujúca sa ako anorexia, nevoľnosť, vracanie, hnačka, zápcha, faryngitída, mukozitída a stomatitída. Ďalšie nežiaduce účinky zahŕňajú renálnu toxicitu, zvýšenie koncentrácie aminotransferáz, alopeciu, únavu, dehydratáciu, vyrážku, infekciu/sepsu a neuropatiu. Medzi zriedkavé patria Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza.

### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

V tabuľke 4 sú uvedené nežiaduce účinky lieku bez ohľadu na príčinnú súvislosť s pemetrexedom používaným buď v monoterapii alebo v kombinácii s cisplatinou z pilotných registračných štúdií (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN a PARAMOUNT) a z obdobia po uvedení na trh.

NÚ sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Na klasifikáciu frekvencie sa použila táto konvencia:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme (z dostupných údajov).



**Tabuľka 4. Frekvencie nežiaducich reakcií liekov všetkých stupňov bez ohľadu na príčinné súvislosti z pilotných registračných štúdií: JMEI (pemetrexed verzus docetaxel), JMDB (pemetrexed a cisplatina verzus gemcitabín a cisplatina, JMCH (pemetrexed s cisplatinou verzus cisplatina), JMEN a PARAMOUNT (pemetrexed s najlepšou podpornou starostlivosťou verzus placebo s najlepšou podpornou starostlivosťou) a z obdobia po uvedení na trh.**

<b>Trieda orgánových systémov (MedDRA)</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Veľmi zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
Infekcie a nákazy	infekcia <sup>a</sup> , faryngitída	sepsa <sup>b</sup>			dermo-hypodermatitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia, leukopénia, znížený hemoglobín,	febrilná neutropénia znížený počet krvných doštičiek	pancytopénia	autoimunitná hemolytická anémia		
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita		anafylaktický šok		
Poruchy metabolizmu a výživy		dehydratácia				
Poruchy nervového systému		porucha chuti, periférna motorická neuropatia, periférna senzorická neuropatia, závraty	mozgovo-cievna príhoda, ischemická príhoda, intrakraniálna hemorágia			
Poruchy oka		konjunktivitída, suché oko, zvýšená lakrimácia, keratokonjunktivitída, opuch viečka, choroba očného povrchu				

Poruchy srdca a srdcovej činnosti <sup>c</sup>		zlyhanie srdca, arytmia	angína, infarkt myokardu, ochorenie koronárnych ciev, supraventrikulárna arytmia			
Poruchy ciev			periférna ischémia <sup>c</sup>			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			pľúcna embólia, intersticiálna <sup>bd</sup> pneumonitída			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	stomatitída, anorexia, vracanie, hnačka, nevoľnosť	dispepsia, zápcha, bolesť brucha	rektálna hemorágia, gastrointestinálna hemorágia, intestinálna perforácia, ezofagitída, kolitída <sup>c</sup>			
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená alanín-aminotransferáza, zvýšená aspartát-aminotransferáza		hepatitída		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, exfoliácia kože	hyperpigmentácia, pruritus, multiformný erytém, alopecia, urtikária		erytém	Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>b</sup> , toxická epidermálna nekrolýza <sup>b</sup> , pemfigoid bulózna dermatitída, získaná epidermolytická bulóza, erytémový edém <sup>f</sup> pseudocelulitída, dermatitída, ekzém, prurigo	
Poruchy obličiek a močových ciest	znížený klírens kreatinínu, zvýšený	zlyhanie obličiek, znížená glomerulárna				nefrogénna obličková úplavica, renálna

	kreatinín v krvi <sup>i</sup>	filtrácia				tubulárna nekróza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava,	horúčka, bolesť, edém, bolesť na hrudi, zápal sliznice				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená gamaglutamyl transferáza				
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			radiačná ezofagitída, radiačná pneumonitída <sup>j</sup>	radiačný fenomén		

<sup>a</sup> s a bez neutropénie

<sup>b</sup> v niektorých prípadoch fatálny

<sup>c</sup> niekedy viedli k nekróze končatín

<sup>d</sup> s respiračnou nedostatočnosťou

<sup>e</sup> pozorované len v kombinácii s cisplatinou

<sup>f</sup> najmä dolných končatín

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

K popísaným symptómom z predávkovania patrí neutropénia, anémia, trombocytopénia, mukozitída, senzorická polyneuropatia a vyrážka. K predpokladaným komplikáciám z predávkovania patrí útlm kostnej drene manifestujúci sa neutropéniou, trombocytopéniou a anémiou. Taktiež sa môže vyskytnúť infekcia s horúčkou alebo bez nej, hnačka, a/alebo mukozitída. V prípade podozrenia na predávkovanie, sa musí pacientom sledovať krvný obraz a musia dostávať podpornú liečbu podľa potreby. V liečbe predávkovania pemetrexedom sa musí vziať do úvahy podávanie kalciumfolinátu/ kyseliny folinovej.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, analógy kyseliny listovej, ATC kód: L01BA04.

Pemetrexed je antifolátové cytostatikum, cielené na viaceré enzymatické systémy. Pôsobí narušením rozhodujúcich metabolických procesov závislých na folátoch, ktoré sú nevyhnutné pre replikáciu buniek.

Štúdie *in vitro* ukázali, že pemetrexed sa správa ako antifolát pôsobiaci na viaceré enzymatické systémy tým, že inhibuje tymidylátsyntetázu (TS), dihydrofolátreduktázu (DHFR) a glycínamid ribonukleotid formyltransferázu (GARFT), ktoré sú kľúčovými enzýmami závislými na foláte pre *de novo* biosyntézu tymidínu a purínových nukletidov. Pemetrexed je transportovaný do buniek redukovaným folátovým nosičom aj membránovým folátovým väzbovým proteínovým transportným systémom. V bunke je pemetrexed rýchlo a efektívne zmenený na polyglutamátové formy enzýmom folylpolyglutamát syntetázou. Polyglutamátové formy sa zdržujú v bunkách a sú ešte účinnejšie inhibitory TS a GARFT. Polyglutamácia je proces závislý na čase a koncentrácii, ku ktorému

dochádza v nádorových bunkách a v menšej miere v normálnych tkanivách. Polyglutamátové metabolity majú zvýšený intracelulárny polčas, čoho výsledkom je prolongovaný účinok liečiva v malígnych bunkách.

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre pemetrexed s ohľadom na všetky vekové podskupiny pediatrickej populácie vo všetkých schválených indikáciách (pozri časť 4.2).

### Klinická účinnosť

#### *Mezotelióm*

EMPHACIS, multicentrická, randomizovaná, jednoducho zaslepená štúdia fázy 3 s pemetrexedom plus cisplatina verus cisplatina u pacientov dovtedy neliečených chemoterapiou s malígnym mezoteliómom pleury ukázala, že pacienti liečení pemetrexedom a cisplatinou mali klinické 2,8-mesačné zlepšenie mediánu prežívania v porovnaní s pacientmi liečenými cisplatinou.

Počas štúdie bola pridaná dlhodobá suplementácia nízkymi dávkami kyseliny listovej a vitamínu B<sub>12</sub> za účelom zníženia toxicity. Primárna analýza štúdie bola vykonaná na populácii pacientov randomizovaných do liečebnej skupiny, ktorá bola liečená hodnoteným liekom (randomizovaní a liečení). Bola vykonaná analýza podskupín pacientov, ktorí dostávali suplementáciu kyselinou listovou a vitamínom B<sub>12</sub> počas celého priebehu liečby počas štúdie (úplne suplementovaní). Výsledky týchto analýz účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie:

**Tabuľka 5: Účinnosť pemetrexedu v kombinácii s cisplatinou oproti cisplatine pri malígnom mezotelióme pleury**

Parameter účinnosti	Randomizovaní a liečení pacienti		Plne suplementovaní pacienti	
	Pemetrexed/ cisplatina (N=226)	Cisplatina (N=222)	Pemetrexed/ cisplatina (N=168)	Cisplatina (N=163)
Medián celkového prežívania (mesiace) (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*	0,020		0,051	
Medián času do progresie tumoru (mesiace) (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*	0,001		0,008	
Čas do zlyhania liečby (mesiace) (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*	0,001		0,001	
Pomer celkovej odpovede** (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 presná hodnota p*	< 0,001		< 0,001	

Skratky: CI = interval spoľahlivosti

\* hodnota p odkazuje na porovnanie medzi liečebnými ramenami.

\*\*Ramená pemetrexed/cisplatina, randomizovaní a liečení (N=225) a plne suplementovaní (N=167).

Štatisticky signifikantné zlepšenie klinicky závažných symptómov (bolesť a dýchavičnosť) spojených s malígnym mezoteliómom pleury v ramene pemetrexed/cisplatina (212 pacientov) oproti ramenu s cisplatinou (218 pacientov) bolo preukázané použitím škály symptómov karcinómu pľúc (Lung Cancer Symptom Scale). Taktiež boli pozorované štatisticky významné rozdiely v pľúcnych funkčných testoch. Rozdiel medzi liečebnými ramenami bol dosiahnutý zlepšením pľúcnej funkcie v ramene pemetrexed/cisplatina a zhoršením pľúcnej funkcie v čase v kontrolnom ramene.

Existujú obmedzené údaje u pacientov s malígnym mezoteliómom pleury liečených pemetrexedom v monoterapii. Pemetrexed v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> bol študovaný ako liek v monoterapii u 64 chemoterapiou neliečených pacientov s malígnym mezoteliómom pleury. Celková odpoveď na liečbu bola 14,1 %.

#### NSCLC, liečba v druhej línii

V multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdií fázy 3 s pemetrexedom a docetaxelom u pacientov s lokálne pokročilým a metastatickým NSCLC po primárnej chemoterapii bol preukázaný medián prežívania 8,3 mesiacov u pacientov liečených pemetrexedom (populácia so zámerom byť liečená n=283) a 7,9 mesiacov u pacientov liečených docetaxelom (populácia so zámerom byť liečená n=288). Predchádzajúca chemoterapia nezahŕňala pemetrexed. Analýza vplyvu histológie NSCLC na liečebný efekt z hľadiska celkového prežitia vyšla v prospech pemetrexedu oproti docetaxelu vo všetkých okrem prevažne skvamóznych histológií (n=399, 9,3 verus 8,0 mesiacov, dosiahnuté HR= 0,78; 95 % CI = 0,61-1,00, p = 0,047) a v prospech docetaxelu pre skvamóznou bunkovú histológiu karcinómu (n=172, 6,2 verus 7,4 mesiacov, dosiahnuté HR=1,56; 95% CI=1,08-2,26, p=0,018). V rámci histologických podskupín sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely týkajúce sa bezpečnostného profilu pemetrexedu.

Obmedzené klinické údaje zo samostatnej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie fázy 3 predpokladajú, že údaje o účinnosti (celkové prežitie, prežívanie bez progresie) pre pemetrexed sú rovnaké medzi pacientmi predtým liečenými docetaxelom (n=41) a pacientmi, ktorí predtým nedostávali liečbu docetaxelom (n=540).

**Tabuľka 6: Účinnosť pemetrexedu a docetaxelu u NSCLC – ITT populácia**

	<b>pemetrexed</b>	<b>docetaxel</b>
<b>Čas prežívania (mesiace)</b>	(n=283)	(n= 288)
▪ Medián (m)	8,3	7,9
▪ 95 % CI pre medián	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
▪ HR		0,99
▪ 95 % CI pre HR		(0,82 – 1,20)
▪ hodnota p pre neinferioritu (HR)		0,226
<b>Čas prežívania bez progresie (mesiace)</b>	(n=283)	(n=288)
▪ Medián	2,9	2,9
▪ HR (95 % CI)		0,97 (0,82 – 1,16)
<b>Čas do zlyhania liečby (TTTF – mesiace)</b>	(n=283)	(n=88)
▪ Medián	2,3	2,1
▪ HR (95 % CI)		0,84 (0,71 – 0,997)
<b>Odpoveď (n: kvalifikovaný pre odpoveď)</b>	(n=264)	(n=274)
▪ Odpoveď na liečbu (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ Stabilizácia ochorenia (%)	45,8	46,4

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizika; ITT = so zámerom liečiť; n = veľkosť celej populácie.

#### NSCLC, liečba v prvej línii

Multicentrická, randomizovaná, otvorená štúdia fázy 3 s pemetrexedom a cisplatinou verus gemcitabínom a cisplatinou u pacientov bez predchádzajúcej liečby chemoterapiou s lokálne pokročilým alebo metastatickým (stupeň IIIb alebo IV) nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) ukázala, že pemetrexed spolu s cisplatinou (ITT [Intent-To-Treat – so zámerom liečiť] populácia n=862) splnil primárny cieľ a preukázal rovnakú klinickú účinnosť ako gemcitabín s cisplatinou (ITT n=863) v celkovom prežívaní (adjustovaný pomer rizík 0,94; 95 % CI=0,84-1,05). Všetci pacienti zahrnutí do štúdie mali výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1.

Analýza primárnej účinnosti bola založená na ITT populácii. Analýzy citlivosti hlavných cieľových parametrov účinnosti boli hodnotené na populácii kvalifikovanej protokolom (PQ). Analýzy účinnosti pre PQ populáciu boli zhodné s analýzami pre ITT populáciu a podporujú noninferioritu AC verus GC.

Prežívanie bez progresie (PFS) a celková odpoveď na liečbu boli podobné medzi liečebnými ramenami: medián PFS bol 4,8 mesiacov pre pemetrexed s cisplatinou verus 5,1 mesiacov pre gemcitabín s cisplatinou (adjustovaný pomer rizík 1,04; 95 % CI=0,94-1,15) a celková odpoveď na liečbu bola 30,6 (95 % CI=27,3-33,9) pre pemetrexed s cisplatinou verus 28,2 % (95 % CI=25,0-31,4) pre gemcitabín s cisplatinou. PFS údaje sa čiastočne potvrdili nezávislým preskúmaním (na preskúmanie bolo náhodne vybraných 400/1725 pacientov).

Analýza vplyvu histológie NSCLC na celkové prežitie ukázala klinicky významné rozdiely v prežívaní podľa histológie, pozri tabuľku nižšie.

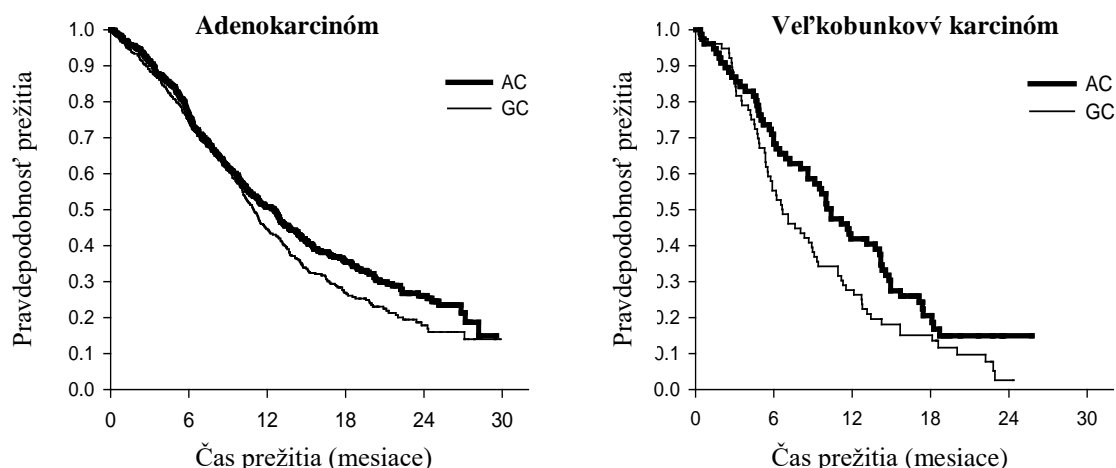
**Tabuľka 7: Účinnosť pemetrexedu + cisplatina vs. gemcitabín + cisplatina v prvej línii nemalobunkového karcinómu pľúc – ITT populácia a histologické podskupiny**

ITT populácia a histologické podskupiny	Medián celkového prežitia v mesiacoch (95 % CI)				Adjustovaný pomer rizík (HR) (95 % CI)	p-hodnota superiority
	Pemetrexed + cisplatina		Gemcitabín + cisplatina			
ITT populácia (N=1 725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarcinóm (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
Veľkobunkový (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
Iné (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
Zo skvamóznych buniek (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

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; ITT = so zámerom liečiť; n = veľkosť celej populácie.

a Štatisticky signifikantná pre noninferitu, s celkovým intervalom spoľahlivosti pre HR výrazne pod 1,17645 hranicou noninferiority (p<0,001).

### Kaplanove Meierove krivky celkového prežitia podľa histológie



Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely týkajúce sa bezpečnostného profilu pemetrexedu s cisplatinou v rámci histologických podskupín.

Pacienti liečení pemetrexedom a cisplatinou potrebovali menej transfúzií (16,4 % verus 28,9 %, p<0,001), transfúzií červených krviniek (16,1 % verus 27,3 %, p<0,001) a transfúzií krvných doštičiek (1,8 % verus 4,5 %, p=0,002). Pacienti potrebovali tiež podávanie nižších dávok erytropoetínu/darbopoetínu (10,4 % verus 18,1 %, p<0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1 % verus 6,1 %, p=0,004) a liekov s obsahom železa (4,3 % verus 7,0 %, p=0,021).

## JMEN

Multicentrická randomizovaná dvojitozaslepená placebo kontrolovaná štúdia fázy 3 (JMEN) porovnávala účinnosť a bezpečnosť udržiavacej liečby pemetrexedom spolu s najlepšou možnou podpornou liečbou (BSC) (n=441) a podávaním placebo spolu s BSC (n=222) u pacientov s lokálne pokročilým (štádium IIIB) alebo metastázujúcim (štádium IV) nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC), u ktorých nedošlo ku progresii po 4 cykloch terapie prvej línie dvojkombináciou obsahujúcou cisplatinu alebo karboplatinu v kombinácii s gemcitabínom, paklitaxelom alebo docetaxelom. Kombinovaná liečba obsahujúca v prvej línii v dvojkombináciu s pemetrexedom nebola zahrnutá. Všetci pacienti, ktorí sa zúčastnili tejto štúdie mali ECOG výkonnostný stav 0 alebo 1. Udržiavacia liečba sa pacientom podávala do progresie choroby. Účinnosť a bezpečnosť sa merali od začiatku randomizácie po dokončení (indukčnej) terapie prvej línie. Stredná hodnota počtu cyklov podaných pacientom bola 5 cyklov udržiavacej liečby pemetrexedom a 3,5 cyklu podávania placebo. Celkovo 213 pacientov (48,3 %) dokončilo  $\geq 6$  cyklov a 103 pacientov (23,4 %) dokončilo  $\geq 10$  cyklov liečby pemetrexedom.

Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ a preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS v skupine s pemetrexedom oproti skupine s placebo (n= 81, nezávisle hodnotená populácia, medián 4,0 mesiacov, resp. 2,0 mesiacov) (pomer rizík=0,60, 95 % CI= 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). Nezávislé hodnotenie patientských skenov potvrdilo závery hodnotenia PFS zo strany skúšajúcich. Stredná hodnota celkovej doby prežitia (OS) pre celú populáciu (n=663) bola v skupine s pemetrexedom 13,4 mesiacov a v skupine s placebo 10,6 mesiacov, pomer rizík=0,79 (95 %, CI= 0,65-0,95,  $p=0,01192$ ).

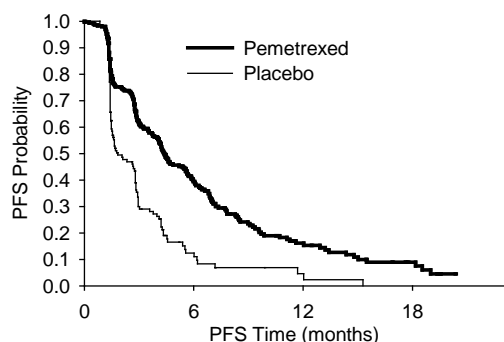
V súhlase s inými štúdiami s pemetrexedom sa v štúdiu JMEN pozoroval rozdiel účinnosti s ohľadom na histológiu NSCLC. U pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho (n = 430, nezávisle hodnotená populácia) bola stredná hodnota celkovej doby prežívania bez progresie (PFS) pri pemetrexede 4,4 mesiace a v skupine s placebo 1,8 mesiaca, pomer rizík=0,47 (95% CI=0,37-0,60,  $p= 0,00001$ ). Stredná hodnota celkovej doby prežitia (OS) u pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho (n=481) bola v skupine s pemetrexedom 15,5 mesiacov a v skupine s placebo 10,3 mesiacov (pomer rizík=0,70 (95 % CI 0,56-0,88,  $p=0,002$ ). Stredná hodnota (OS) vrátane indukčnej fázy bola u pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho v skupine s pemetrexedom 18,6 mesiacov a skupine s placebo 13,6 mesiacov pomer rizík=0,71 (95 % CI=0,56-0,88;  $p=0,002$ ).

U pacientov s karcinómom skvamózneho histologického typu nenaznačujú výsledky PFS ani OS výhodu liečby pemetrexedom oproti placebo.

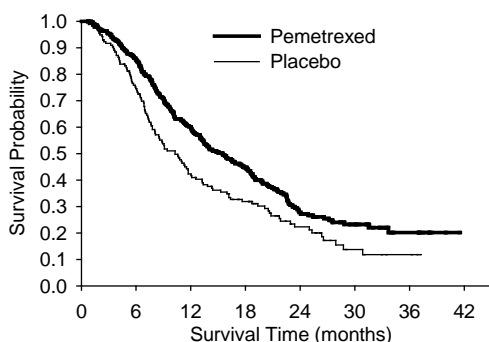
Medzi histologickými podskupinami sa v bezpečnostnom profile pemetrexedu nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely.

## JMEN: Kaplanova Meierova krivka doby prežívania bez progresie (PFS) a celkovej doby prežitia u pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho používajúcich pemetrexed alebo placebo

Doba prežívania bez progresie



Celková doba prežitia



### PARAMOUNT

Multicentrická randomizovaná dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia fázy 3 (PARAMOUNT) porovnávala účinnosť a bezpečnosť pokračovacej udržiavacej liečby pemetrexedom s BSC (n=359) oproti liečbe placebo s BSC (n=180) u pacientov s lokálne pokročilým (v štádiu IIIB) alebo metastatickým (v štádiu IV) NSCLC iného histologického typu, ako prevažne zo skvamózných buniek, u ktorých nedošlo k progresii ochorenia po 4 cykloch prvej línie liečby dvojkombináciou pemetrexedu s cisplatinou. Z celkového počtu 939 pacientov liečených pemetrexedom v kombinácii s cisplatinou bolo 539 pacientov randomizovaných na udržiavaciu liečbu pemetrexedom alebo placebo. Z randomizovaných pacientov odpovedalo na liečbu 44,9 % úplne/čiastočne a u 51,9 % došlo ku stabilizácii ochorenia po liečbe dvojkombináciou pemetrexedu s cisplatinou. Pacienti, ktorí boli randomizovaní na udržiavaciu liečbu museli mať výkonnostný stav ECOG 0 alebo 1. Medián doby trvania od začiatku liečby pemetrexedom spolu s cisplatinou do začiatku udržiavacej liečby bol 2,96 mesiacov rovnako v skupine s pemetrexedom aj v skupine s placebo. Randomizovaní pacienti dostávali udržiavaciu liečbu kým trvala progresia ochorenia. Účinnosť a bezpečnosť sa merali od randomizácie po ukončenie prvej línie (indukčnej) liečby. Stredné hodnoty počtu podaných cyklov boli 4 cykly udržiavacej liečby pemetrexedom a 4 cykly placeba. Celkovo ukončilo  $\geq 6$  cyklov udržiavacej liečby pemetrexedom 169 pacientov (47,1 %), čo predstavovalo minimálne 10 úplných cyklov s pemetrexedom.

Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ a preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS v skupine s pemetrexedom oproti skupine s placebo (n=472, nezávisle hodnotená populácia, medián 3,9 mesiacov resp. 2,6 mesiaca) (pomer rizík=0,64, 95 % CI=0,51-0,81,  $p < 0,0002$ ). Nezávislé hodnotenie patientskych skenov potvrdilo závery hodnotenia PFS zo strany skúšajúcich. U randomizovaných pacientov, podľa meraní od začiatku indukčnej liečby prvej línie pemetrexedom s cisplatinou, bol podľa hodnotení skúšajúcich medián PFS 6,9 mesiaca v skupine s pemetrexedom a 5,6 mesiaca v skupine s placebo (pomer rizík=0,59 95 % CI=0,47-0,74).

Liečba pemetrexedom, následne po indukčnej liečbe s pemetrexedom a cisplatinou (4 cykly), bola štatisticky lepšia než liečba placebo pre OS (medián 13,9 mesiacov oproti 11,0 mesiacom, pomer rizík=0,78; 98 % CI=0,64-0,96;  $p=0,0195$ ). V čase tejto konečnej analýzy prežitia bolo nažive alebo sa stratilo z pozorovania 28,7 % pacientov v ramene s pemetrexedom oproti 21,7 % v ramene s placebo. Relatívna liečebná efektivita pemetrexedu bola vnútorne konzistentná medzi podskupinami (vrátane štádia ochorenia, odpovede na indukčnú liečbu, ECOG PS, fajčiarskeho stavu, pohlavia, histológie a veku) a podobná k tej, ktorá bola pozorovaná v neupravených analýzach OS a PFS. 1-ročné a 2-ročné prežívanie u pacientov užívajúcich pemetrexed bolo 58 % a 32 % oproti

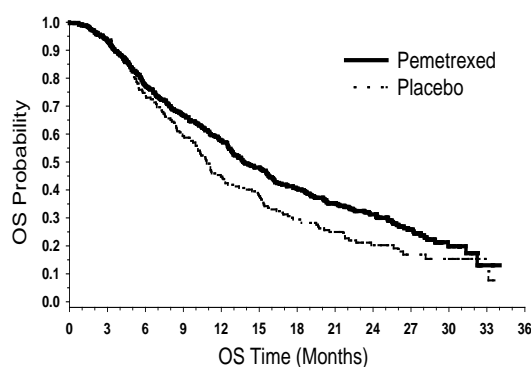
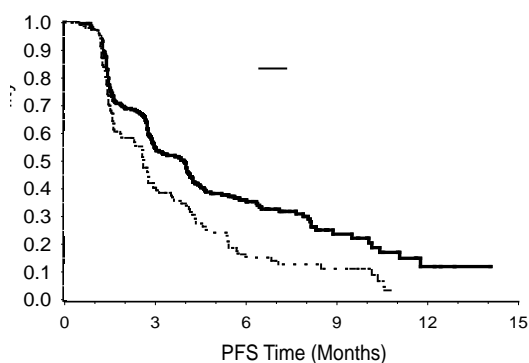


45 % a 21 % u pacientov s placebom. Medián OS od začiatku prvolíniovej indukčnej liečby s pemetrexedom a cisplatinou bol 16,9 mesiacov u pacientov v ramene s pemetrexedom oproti 14,0 mesiacov v ramene s placebom (pomer rizík=0,78; 95 % CI=0,64-0,96). Percento pacientov, ktorí po ukončení štúdie pokračovali v liečbe bolo 64,3 % pre pemetrexed a 71,7 % pre placebo.

**PARAMOUNT: Kaplanova Meierova krivka doby prežívania bez progresie (PFS) a celkového prežívania (Overall Survival) OS u pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózných buniek, pokračujúcich v udržiavacej liečbe pemetrexedom alebo placebom (merané od randomizácie)**

Prežívanie bez progresie

Celkové prežívanie



Bezpečnostné profily udržiavacej liečby pemetrexedom z dvoch klinických štúdií JMEN a PARAMOUNT boli podobné.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu po podaní lieku v monoterapii boli hodnotené u 426 pacientov s rozličnými malígnymi solídnyimi tumormi v dávkach od 0,2 do 838 mg/m<sup>2</sup> podaných v infúzii počas 10 minút. Distribučný objem pemetrexedu v ustálenom stave je 9 l/m<sup>2</sup>. Štúdie *in vitro* ukazujú, že približne 81 % pemetrexedu sa viaže na plazmatické proteíny. Táto väzba nebola výrazne ovplyvnená rôznymi stupňami renálneho poškodenia. Pemetrexed sa podrobuje v obmedzenej miere pečenevemu metabolizmu. Pemetrexed je primárne eliminovaný močom, pričom 70 % až 90 % dávky sa vylúči močom v nezmenenej forme v priebehu prvých 24 hodín od podania. Štúdie *in vitro* naznačujú, že pemetrexed sa aktívne vylučuje pomocou OAT3 (organického aniónového transportéra 3). Celkový systémový klírens pemetrexedu je 91,8 ml/min a eliminačný polčas plazmy je 3,5 hodín u pacientov s normálnou obličkovou funkciou (klírens kreatinínu 90 ml/min). Variabilita v klírense medzi pacientmi je mierna, a to 19,3 %. Celková systémová expozícia pemetrexedu (AUC) a maximálna plazmatická koncentrácia sa proporcionálne zvyšujú s dávkou. Farmakokinetika pemetrexedu je rovnaká aj po viacerých liečebných cykloch.

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu nie sú ovplyvnené súčasným podávaním cisplatinou. Suplementácia perorálnou kyselinou listovou a intramuskulárnym vitamínom B<sub>12</sub> neovplyvňujú farmakokinetiku pemetrexedu.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Podanie pemetrexedu gravidným myšiam viedlo k zníženiu schopnosti vývoja plodu, zníženiu hmotnosti plodu, nekompletnej osifikácii niektorých kostných štruktúr, k rászšepu podnebia.

Podanie pemetrexedu samcom myší viedlo k reprodukčnej toxicite charakterizovanej redukciami výskytu fertility a testikulárnou atrofiou. V 9-mesačnej štúdiu s použitím intravenózneho bolusového injektie vykonanej na bígloch bol pozorovaný testikulárny nález (degenerácia/nekróza

semenotvorného epitelu). To naznačuje, že pemetrexed môže poškodiť mužskú fertilitu. Ženská fertilita nebola skúmaná.

Pemetrexed nebol mutagénny v *in vitro* chromozomálnom aberačnom teste u ovariálnych buniek čínskych škrečkov, ani v Amesovom teste. V mikronukleárnom teste *in vivo* u myší bolo zistené, že pemetrexed je klastogénny.

Štúdie hodnotiace karcinogénny potenciál pemetrexedu neboli vykonané.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

trometamol (na úpravu pH)  
kyselina citrónová  
metionín  
voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Pemetrexed je fyzikálne inkompatibilný s rozpúšťadlami obsahujúcimi vápnik, vrátane laktátového Ringerovho roztoku a Ringerovho roztoku. Nevykonali sa štúdie na iné kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

Armisarte obsahuje trometamol ako pomocnú látku. Trometamol je inkompatibilný s cisplatinou, čo spôsobuje degradáciu cisplatiny.

Intravenózne súpravy sa po podaní Armisarte majú prepláchnuť.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorená injekčná liekovka  
18 mesiacov

#### Zriedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita infúzneho roztoku pemetrexedu bola preukázaná počas 24 hodín pri uchovávaní pri izbovej teplote a 7 dní v chladničke. Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď za čas uchovávania a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemali by byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte a prepravujete v chlade (2 °C – 8 °C).  
Nezmrazujte.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah**

Bezfarebná sklenená injekčná liekovka (typ I) s gumenou (bromobutylovou) zátkou a hliníkovým viečkom s polypropylénovým diskom. Injekčné liekovky môžu ale nemusia byť balené v ochrannom obale.

### Veľkosti balenia

- 1 x 4 ml injekčná liekovka (100 mg/4 ml)
- 1 x 20 ml injekčná liekovka (500 mg/20 ml)
- 1 x 34 ml injekčná liekovka (850 mg/34 ml)
- 1 x 40 ml injekčná liekovka (1 000 mg/40 ml)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

1. Použite aseptickú techniku počas riedenia pemetrexedu na podanie intravenózneho infúzie.
2. Vypočítajte dávku a počet potrebných injekčných liekoviek Armisarte.
3. Armisarte sa musí riediť iba 5 % roztokom glukózy bez konzervačných látok. Príslušný objem koncentráту pemetrexedu sa musí ďalej riediť na objem 100 ml s 5 % roztokom glukózy a podať ako intravenózna infúzia počas 10 minút.
4. Infúzne roztoky s pemetrexedom pripravené podľa vyššie uvedeného návodu sú kompatibilné s polyvinylchloridovými a polyolefínovými infúznymi setmi a infúznymi vakmi.
5. Lieky na parenterálne podanie sa musia pred podaním vizuálne kontrolovať na prítomnosť drobných častíc a zmenu farby. V prípade prítomnosti drobných častíc nepodávajúte.
6. Roztok pemetrexedu je určený len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### Opatrenia pri príprave a podávaní

Tak ako u iných potenciálne toxických protinádorových liekov, sa musí s infúznymi roztokmi pemetrexedu zaobchádzať starostlivo. Pri ich príprave sa odporúča použitie rukavíc. Ak sa roztok dostane do kontaktu s kožou, ihneď umyte kožu dôkladne mydlom a vodou. Ak sa roztok pemetrexedu dostane do kontaktu so sliznicami, prepláchnite sliznice dôkladne vodou. Pemetrexed nie je vezikancium. V prípade extravazácie pemetrexedu neexistuje špecifické antidotum. Bolo popísaných niekoľko prípadov extravazácie pemetrexedu, ktoré hodnotiaci lekár nepovažoval za závažné. Extravazácia sa má liečiť miestnymi štandardnými postupmi ako u iných nevezikancií.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Island

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

EU/1/15/1063/001  
EU/1/15/1063/002  
EU/1/15/1063/003  
EU/1/15/1063/004

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18. január 2016  
Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

PLIVA CROATIA Ltd.  
10000 Zagreb  
Prilaz baruna Filipovića 25  
Chorvátsko

Actavis Italy S.p.A.  
Via Pasteur, 10  
20014  
Nerviano, Miláno  
Taliansko

S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L.  
11 Ion Mihalache Blvd.  
RO-011171 Bukurešť  
Rumunsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Neaplikovateľné.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Neaplikovateľné.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Armisarte 25 mg/ml infúzny koncentrát  
pemetrexed

#### 2. LIEČIVO

Každý ml koncentrátu obsahuje 25 mg pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu).

Každá 4 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu).  
Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu).  
Každá 34 ml injekčná liekovka obsahuje 850 mg pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu).  
Každá 40 ml injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu).

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: trometamol, kyselina citrónová, metionín a voda na injekciu.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

4 ml injekčná liekovka  
20 ml injekčná liekovka  
34 ml injekčná liekovka  
40 ml injekčná liekovka

#### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po zriedení.  
Riediť sa musí iba 5 % roztokom glukózy.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE

Cytotoxická látka

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce a prepravujúce v chlade.

Nezmrazujúce.

Injekčné liekovky uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Island

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

EU/1/15/1063/001 4 ml injekčná liekovka

EU/1/15/1063/002 20 ml injekčná liekovka

EU/1/15/1063/004 34 ml injekčná liekovka

EU/1/15/1063/003 40 ml injekčná liekovka

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Armisarte 25 mg/ml sterilný koncentrát  
pemetrexed  
*i.v.*

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

100 mg/4 ml

**6. INÉ**

Cytotoxická látka

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Armisarte 25 mg/ml infúzny koncentrát  
pemetrexed  
*i.v.*

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

500 mg/20 ml  
850 mg/34 ml  
1 000 mg/40 ml

**6. INÉ**

Cytotoxická látka

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Armisarte 25 mg/ml infúzny koncentrát pemetrexed

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### **V tejto písomnej informácii sa dozviete**

1. Čo je Armisarte a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Armisarte
3. Ako používať Armisarte
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Armisarte
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Armisarte a na čo sa používa**

Armisarte je liek určený na liečbu zhubných nádorov. Obsahuje liečivo pemetrexed. Pemetrexed patrí do skupiny liekov nazývaných analógy kyseliny listovej a narušuje procesy nevyhnutné na delenie buniek.

Armisarte sa podáva v kombinácii s cisplatinou, ďalším protirakovinovým liekom, na liečbu malígneho mezoteliómu pleury, typu rakoviny, ktorý postihuje výstelku pľúc, pacientom, ktorí predtým nedostávali chemoterapiu.

Armisarte sa tiež podáva v kombinácii s cisplatinou na počiatočnú liečbu pacientov s pokročilým štádiom rakoviny pľúc.

Armisarte vám môžu predpísať aj keď máte rakovinu pľúc v pokročilom štádiu a vaše ochorenie reagovalo na liečbu alebo ostalo po počiatočnej chemoterapii prevažne nezmenené.

Armisarte je tiež určený na liečbu pacientov s pokročilým štádiom rakoviny pľúc, u ktorých dôjde ku zhoršeniu ochorenia po tom, čo bola použitá iná začiatková chemoterapia.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Armisarte**

##### **Nepoužívajte Armisarte**

- ak ste alergický na pemetrexed alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak dojčíte, počas liečby Armisarte musíte prestať dojčiť.
- ak ste nedávno dostali alebo v najbližšej dobe máte dostať vakcínu proti žltej zimnici.

##### **Upozornenia a opatrenia**

Obráťte sa na svojho lekára alebo nemocničného lekárnika predtým, ako začnete používať Armisarte.

Ak máte alebo ste mali problémy s obličkami, oznámte to svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi, pretože by nemuselo byť vhodné, aby ste dostávali Armisarte.

Pred každou infúziou vám bude odobratá krv na vyšetrenie, či máte v poriadku funkciu obličiek a pečene a na kontrolu, či máte dostatočný počet krviniek, aby ste mohli dostať Armisarte. Váš lekár



sa môže rozhodnúť zmeniť dávku alebo oddialiť liečbu v závislosti na vašom celkovom zdravotnom stave a v prípade, že máte príliš nízky počet krviniek. Pokiaľ užívate súčasne cisplatinu, váš lekár sa presvedčí, že ste dostatočne hydratovaný a pred liečbou cisplatinou a po nej dostanete vhodné lieky, ktoré zabránia vracaniu.

Keď ste podstúpili alebo idete podstúpiť rádioterapiu, prosím, povedzte to vášmu lekárovi, pretože sa môže u vás objaviť včasná alebo neskorá reakcia na ožarovanie pri Armisarte.

Keď ste boli v poslednej dobe očkovaný, prosím, povedzte to vášmu lekárovi, pretože to môže pravdepodobne spôsobiť nepriaznivé účinky pri Armisarte.

Povedzte, prosím, svojmu lekárovi, ak máte alebo ste mali choré srdce.

Ak u vás došlo k nahromadeniu tekutiny v okolí pľúc, môže sa lekár rozhodnúť pred podaním Armisarte túto tekutinu odstrániť.

### **Deti a dospelí**

Tento liek nemajú užívať deti ani dospelí, pretože nie sú žiadne skúsenosti s týmto liekom u detí a dospelých mladších ako 18 rokov.

### **Iné lieky a Armisarte**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov na bolesť alebo zápal (opuch), ako sú tzv. nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis (ako napríklad ibuprofén). Existuje niekoľko druhov NSAID s rôznou dobou účinnosti. Na základe plánovaného dátumu vašej infúzie Armisarte a/alebo stavu funkcie vašich obličiek vám lekár odporučí, ktoré lieky môžete používať a kedy ich môžete používať. Pokiaľ si nie ste istý, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik, či niektorý z vašich liekov nie je NSAID.

Podobne ako iné lieky proti rakovine, Armisarte sa neodporúča podávať so živými oslabenými vakcínami. Inaktívne vakcíny sa môžu používať, ak je to potrebné.

### **Tehotenstvo**

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, **poradte sa so svojím lekárom**. Použitie Armisarte sa treba v tehotenstve vyvarovať. Váš lekár s vami preberie možné riziká používania Armisarte v tehotenstve. V priebehu liečby Armisarte musia ženy používať účinnú antikoncepciu.

### **Dojčenie**

Ak dojčíte, oznámte to svojmu lekárovi. Počas liečby Armisarte sa musí dojčenie prerušiť.

### **Plodnosť**

Muži by nemali splodiť deti počas liečby a 6 mesiacov po liečbe Armisarte, a preto by mali počas liečby Armisarte a 6 mesiacov po jej skončení používať účinnú antikoncepciu. Ak v priebehu liečby alebo v priebehu 6 mesiacov po ukončení liečby chcete splodiť dieťa, poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. Môžete vyhľadať konzultáciu ohľadom uchovania spermií pred začatím liečby.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Armisarte môže vyvolať únavu. Pri vedení vozidla a obsluhu strojov buďte opatrný.

## **3. Ako používať Armisarte**

Armisarte 25 mg infúzny koncentrát vám bude vždy podávať zdravotnícky pracovník. Dávka Armisarte je 500 miligramov na každý štvorcový meter vášho telesného povrchu. Vaša výška a hmotnosť sa merajú za účelom výpočtu vášho telesného povrchu. Lekár použije údaj o vašom

telesnom povrchu na výpočet vašej správnej dávky. Táto dávka môže byť upravená, prípadne liečba môže byť oddialená v závislosti od počtu vašich krviniek a vášho celkového zdravotného stavu. Nemocničný lekárnik, zdravotná sestra alebo lekár zmieša koncentrát Armisarte s 5 % injekčným roztokom glukózy predtým, ako vám bude podaný.

Armisarte dostanete vždy v infúzii do jednej z vašich žíl. Táto infúzia bude trvať približne 10 minút.

Ak dostanete Armisarte v kombinácii s cisplatinou:

Lekár alebo nemocničný lekárnik vypočíta potrebnú dávku na základe vašej výšky a hmotnosti.

Cisplatinu sa podáva takisto do žily a podáva sa približne 30 minút po ukončení infúzie Armisarte.

Infúzia cisplatinu bude trvať približne 2 hodiny.

Infúziu musíte obvykle dostávať raz za 3 týždne.

Ďalšie lieky:

Kortikosteroidy: váš lekár vám predpíše steroidné tablety (v dávke zodpovedajúcej 4 mg dexametazónu dvakrát denne), ktoré budete užívať v deň pred liečbou Armisarte, v deň podania a nasledujúci deň po jeho podaní. Tento liek budete dostávať na zníženie frekvencie a závažnosti kožných reakcií, ktoré sa môžu objaviť počas protinádorovej liečby.

Dopĺňanie vitamínov: váš lekár vám predpíše perorálnu kyselinu listovú (vitamín) alebo multivitamin s obsahom kyseliny listovej (350 až 1 000 mikrogramov), ktoré budete musieť užívať raz denne počas liečby Armisarte. Počas siedmich dní pred prvou dávkou Armisarte si musíte vziať najmenej 5 dávok kyseliny listovej. Musíte pokračovať v užívaní kyseliny listovej ešte 21 dní po poslednej dávke Armisarte. Dostanete taktiež injekciu vitamínu B<sub>12</sub> (1 000 mikrogramov) a to v týždni pred podaním Armisarte a ďalej približne každých 9 týždňov (čo zodpovedá 3 kúram liečby Armisarte). Vitamín B<sub>12</sub> a kyselinu listovú dostanete na zníženie možných toxických účinkov protinádorovej liečby.

Počas liečby bude váš stav starostlivo monitorovaný. Bežne zahŕňa krvné testy, vrátane kontroly funkcie vašej pečene a obličiek. V závislosti od výsledkov týchto testov, môže byť vaša dávka zmenená alebo liečba oddialená.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak zistíte akýkoľvek z nižšie uvedených vedľajších účinkov:

- horúčka alebo infekcia (časté): keď máte horúčku 38 °C alebo vyššiu, potenie alebo iné známky infekcie (pretože môžete mať menej bielych krviniek ako normálne, čo je veľmi časté). Infekcia (sepsa) môže byť závažná a môže spôsobiť smrť
- keď začnete pociťovať bolesť na hrudníku (často) alebo máte rýchlú srdcovú frekvenciu (menej často)
- keď máte bolesti, začervenanie, opuch alebo afty v ústach (veľmi časté)
- alergická reakcia: keď sa vyvinie kožná vyrážka (veľmi často), pocity pálenia alebo svrbenia (časté), prípadne horúčka (časté). Kožné reakcie môžu byť zriedkavo závažné až smrteľné. Obráťte sa na svojho lekára, ak sa u vás objavia rozsiahle vyrážky, svrbenie alebo pľuzgiere (Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza)
- keď pozorujete únavu, pociťujete nevoľnosť, ľahko sa zadýchate alebo ste bledý (pretože môžete mať menej krvného farbiva hemoglobínu ako je normálne, čo je veľmi časté).
- keď pozorujete krvácanie z ďasien, nosa alebo úst, prípadne akékoľvek krvácanie, ktoré sa ťažko zastavuje, červenkastý alebo ružovkastý moč, neočakávanú tvorbu modrín (pretože môžete mať nižší počet krvných doštičiek ako je normálne, čo je veľmi časté)

- keď spozorujete náhlu dýchavičnosť, intenzívnu bolesť na hrudi alebo pri kašli vykašľavate krv (menej časté) (môže to svedčiť o prítomnosti krvnej zrazeniny v pľúcnych cievach)

Ďalšie vedľajšie účinky Armisarte môžu zahŕňať:

*Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)*

- Infekcia
- Faryngitída (bolesť hrdla)
- Nízky počet neutrofilových granulocytov (druh bielych krviniek)
- Nízky počet bielych krviniek
- Nízka hladina hemoglobínu (anémia)
- Bolesť, začervenanie, opuch alebo afty v ústach
- Strata chuti do jedla
- Vracanie
- Hnačka
- Nutkanie na vracanie/nevoľnosť
- Kožná vyrážka
- Odlupujúca sa koža
- Nálezy pri vyšetrení krvi mimo normu, poukazujúce na zníženú funkčnosť obličiek
- Únava (vyčerpanosť)

*Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)*

- Infekcia krvi
- Zvýšená telesná teplota s nízkym počtom neutrofilných granulocytov (druh bielych krviniek)
- Nízky počet krvných doštičiek
- **Alergická reakcia**
- Strata telesných tekutín
- Zmena vnímania chuti
- Poškodenie motorických nervov, ktoré môže spôsobiť svalovú slabosť a atrofiu (zakrpatenie) najmä v ramenách a nohách
- Poškodenie senzorických nervov, ktoré môže spôsobiť stratu citlivosti, pálivú bolesť a nestabilnú chôdzu
- **Závraty**
- Zápal alebo opuch spojovky (membrány, ktorá lemuje očné viečka a pokrýva očné bielka)
- Suché oko
- Slziace oči
- Suchosť spojovky (membrány, ktorá lemuje očné viečka a pokrýva očné bielka) a rohovky (priesvitnej blany, ktorá prekrýva dúhovku a zrenicu)
- Opuch očných viečok
- Poruchy oka vrátane suchých očí, slzenia, podráždenia a/alebo bolesti očí
- Zlyhanie srdca (stav, ktorý ovplyvňuje čerpaciu silu vašich srdcových svalov)
- Nepravidelný rytmus srdca
- Trávne ťažkosti
- Zápcha
- Bolesť brucha
- Pečeň: zvýšenie hladiny chemických látok v krvi prechádzajúcej pečeňou
- Zvýšená pigmentácia kože (zmena farby kože)
- Svrbenie
- Vyrážka na koži, kde každá pripomína volské oko
- Vypadávanie vlasov
- Žihľavka
- Náhle zlyhanie obličiek
- Znížená činnosť obličiek
- Zvýšená telesná teplota
- Bolesť
- Nadbytočná tekutina v tkanive, spôsobujúca opuch
- Bolesť na hrudi

- Zápal a tvorba vredov na slizniciach lemujúcich tráviaci trakt

*Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)*

- Znížený počet červených, bielych krviniek a krvných doštičiek
- Mozgová porážka
- Typ mŕtvice, keď je upchatá tepna do mozgu
- Vnútrolebečné krvácanie
- Angina (bolesť na hrudi spôsobená zníženým prítokom krvi do srdca)
- Infarkt
- Zúženie alebo upchatie koronárnych tepien
- Nezvyčajný tlkot srdca
- Nedostatočné prekrvenie končatín
- Nepriechodnosť jednej z pľúcnych artérií
- Zápal a zjazvenie sliznice pľúc s dýchacími problémami
- Vytekajúce jasne červené krvi z konečníka
- Krvácanie v gastrointestinálnom trakte
- Roztrhnuté črevo
- Zápal výstelky pažeráka
- Zápal výstelky hrubého čreva, ktorý môže byť sprevádzaný črevným alebo rektálnym krvácaním (pozorované iba v kombinácii s cisplatinou)
- Zápal, opuch, erytém a erózia sliznicového povrchu pažeráka spôsobená ožarovaním
- Zápal pľúc spôsobený ožarovaním

*Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)*

- Zničenie červených krviniek
- Anafylaktický šok (závažná alergická reakcia)
- Zápalové ochorenie pečene
- Sčervenanie kože
- Kožná vyrážka, ktorá sa vyvíja v celej predtým ožiarenej oblasti

*Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)*

- Infekcie kože a mäkkých tkanív
- Stevensov-Johnsonov syndróm (druh závažnej reakcie na kožu a sliznicu, ktorá môže ohrozovať život)
- Toxická epidermálna nekrolýza (druh závažnej kožnej reakcie, ktorá môže ohrozovať život)
- Autoimunitné ochorenie, ktoré má za následok vyrážky a pľuzgiere na nohách, pažiach a bruchu
- Zápal kože charakterizovaný prítomnosťou búl, ktoré sú naplnené tekutinou
- Krehkosť kože, pľuzgiere a erózie a zjazvenie kože
- Sčervenanie, bolesť a opuch hlavne dolných končatín
- Zápal kože a tuku pod kožou (pseudocelulitída)
- Zápal kože (dermatitída)
- Pokožka zapálená, svrbivá, červená, popraskaná a drsná
- Intenzívne svrbivé miesta

*Neznáme: častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov*

- Forma diabetu spôsobená patológiou obličiek
- Porucha obličiek zahŕňajúca smrť tubulárnych epitelových buniek, ktoré tvoria obličkové kanáliky

Môže sa u vás vyskytnúť akýkoľvek z uvedených prejavov a/alebo stavov. Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi čo najskôr.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Armisarte

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte a prepravujte v chlade (2 °C – 8 °C).

Nezmrazujte.

Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**Infúzny roztok:** chemická a fyzikálna stabilita infúzneho roztoku pemetrexedu bola preukázaná počas 24 hodín pri uchovávaní pri izbovej teplote a 7 dní v chladničke. Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď za čas uchovávania a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemali by byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Armisarte sa nemá používať ak obsahuje známky častíc.

Tento liek je určený na jednorazové použitie; všetok nepoužitý roztok sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Armisarte obsahuje

Liečivo je pemetrexed. Každý ml koncentráту obsahuje 25 mg pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu).

Každá injekčná liekovka s obsahom 4 ml koncentráту obsahuje 100 mg pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu).

Každá injekčná liekovka s obsahom 20 ml koncentráту obsahuje 500 mg pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu).

Každá injekčná liekovka s obsahom 34 ml koncentráту obsahuje 850 mg pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu).

Každá injekčná liekovka s obsahom 40 ml koncentráту obsahuje 1 000 mg pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu).

Ďalšia zložky sú trometamol (na úpravu pH), kyselina citrónová, metionín a voda na injekciu.

### Ako vyzerá Armisarte a obsah balenia

Armisarte infúzny koncentrát (sterilný koncentrát) je číry bezfarebný až slabozltý alebo žltozelený roztok.

Armisarte je dostupný v bezfarebnej sklenenej injekčnej liekovke s gumenou zátkou a hliníkovým viečkom s polypropylénovým diskom. Injekčné liekovky môžu ale nemusia byť balené v ochrannom obale.

Každé balenie Armisarte obsahuje jednu injekčnú liekovku.

### Veľkosti balenia

1 x 4 ml injekčná liekovka (100 mg/4 ml)  
1 x 20 ml injekčná liekovka (500 mg/20 ml)  
1 x 34 ml injekčná liekovka (850 mg/34 ml)  
1 x 40 ml injekčná liekovka (1 000 mg/40 ml)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Actavis Group PTC, ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Island

### **Výrobca**

PLIVA CROATIA Ltd.  
10000 Zagreb  
Prilaz baruna Filipovića 25  
Chorvátsko

Actavis Italy S.p.A.  
Viale Pasteur 10  
20014 Nerviano (Miláno)  
Taliansko

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.  
11 Ion Mihalache Blvd.  
011171 Bukurešť  
Rumunsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: + 32 (0)38 20 73 73

### **България**

Актавис ЕАД  
Тел.: +359 2 489 95 85

### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

### **Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 731 402 02

### **Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 0203

### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: + 32 (0)38 20 73 73

### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 6400

### **Malta**

Actavis Ltd.  
Tel: +35621693533

### **Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 800 0228 400

**Eesti**

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Ελλάδα**

Specifar ABEE  
Τηλ: +30 210 5401500

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tél: +(34) 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +(33) 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 37 20 000

**Ireland**

Actavis Ireland Limited  
Tel: +353 (0)21 4619040

**Ísland**

Actavis Group PTC ehf.  
Sími: +354 550 3300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +(39) 028917981

**Κύπρος**

Specifar ABEE  
Τηλ: +30 210 5401500  
Ελλάδα

**Latvija**

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā  
Tel: +371 673 23 666

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43(0)1 97007 0

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +4021 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 57 26 79 11

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Actavis UK Limited  
Tel: +44 1271 385257

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

---

## Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

### Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu

1. Použite aseptickú techniku počas riedenia pemetrexedu na podanie intravenózneho infúzie.
2. Vypočítajte dávku a počet potrebných injekčných liekoviek Armisarte.
3. Armisarte sa musí riediť iba 5 % roztokom glukózy bez konzervačných látok. Príslušný objem koncentráту pemetrexedu sa musí ďalej riediť na objem 100 ml s 5 % roztokom glukózy a podať ako intravenózna infúzia počas 10 minút.
4. Infúzne roztoky s pemetrexedom pripravené podľa vyššie uvedeného návodu sú kompatibilné s polyvinylchloridovými a polyolefínovými infúznymi setmi a infúznymi vakmi. Pemetrexed je inkompatibilný s rozpúšťadlami obsahujúcimi vápnik, vrátane laktátového Ringerovho roztoku a Ringerovho roztoku.

Armisarte obsahuje trometamol ako pomocnú látku. Trometamol je inkompatibilný s cisplatinou, čo spôsobuje degradáciu cisplatinu. Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi. Intravenózne súpravy sa po podaní Armisarte majú prepláchnuť.

5. Lieky na parenterálne podanie sa musia pred podaním vizuálne kontrolovať na prítomnosť drobných častíc a zmenu farby. V prípade prítomnosti drobných častíc nepodávajúte.
6. Roztok pemetrexedu je určený len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### Opatrenia pri príprave a podávaní

Tak ako u iných potenciálne toxických protinádorových liekov, sa musí s infúznymi roztokmi pemetrexedu zaobchádzať starostlivo. Pri ich príprave sa odporúča použitie rukavíc. Ak sa roztok dostane do kontaktu s kožou, ihneď umyte kožu dôkladne mydlom a vodou. Ak sa roztok pemetrexedu dostane do kontaktu so sliznicami, prepláchnite sliznice dôkladne vodou. Pemetrexed nie je vezikancium. V prípade extravazácie pemetrexedu neexistuje špecifické antidotum. Bolo popísaných niekoľko prípadov extravazácie pemetrexedu, ktoré hodnotiaci lekár nepovažoval za závažné. Extravazácia sa má liečiť miestnymi štandardnými postupmi ako u iných nevezikancií.

### Zriedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita infúzneho roztoku pemetrexedu bola preukázaná počas 24 hodín pri uchovávaní pri izbovej teplote a 7 dní v chladničke. Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď za čas uchovávaní a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemali by byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.