

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Hospira 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Pemetrexed Hospira 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Pemetrexed Hospira 1 000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pemetrexed Hospira 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 11 mg sodíku.

Pemetrexed Hospira 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 54 mg sodíku.

Pemetrexed Hospira 1 000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 1 000 mg (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 108 mg sodíku.

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Bílý až světle žlutý nebo zelenožlutý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Maligní mezoteliom pleury

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

Nemalobuněčný karcinom plic

Pemetrexed Hospira 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).

Pemetrexed Hospira 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).

Pemetrexed Hospira 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

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

Dávkování

Pemetrexed Hospira v kombinaci s cisplatinou

Doporučená dávka přípravku Pemetrexed Hospira 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 cisplatin 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 cisplatin, případně i po jejím podání (informace o dávkování cisplatin - viz rovněž Souhrn údajů o přípravku pro přípravky s obsahem cisplatin).

Pemetrexed Hospira v monoterapii

U pacientů léčených pro nemalobuněčný karcinom plic po předcházející chemoterapii je doporučená dávka přípravku 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 by měl 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 vitamínu B₁₂ (1 000 mikrogramů) v týdně před první dávkou pemetrexedu a poté jednou za každé tři cykly. Další injekce vitamínu B₁₂ se mohou podávat ve stejný den jako pemetrexed.

Monitorování

Pacienti používající pemetrexed musejí mít před každou dávkou monitorovaný celý krevní obraz, včetně diferenciálu a počtu trombocytů. Před každým podáním chemoterapie musí být provedeno biochemické vyšetření krve 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 nebo SGOT) a alaninaminotransferáza (ALT nebo SGPT) 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 Hospira v monoterapii nebo v kombinaci s cisplatinou.

Tabulka 1. Úprava dávek pro přípravek Pemetrexed Hospira (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 (Pemetrexed Hospira i cisplatinou)
Počet trombocytů v době nejhlubšího poklesu $< 50\ 000/\text{mm}^3$ bez ohledu na absolutní počet neutrofilů v době nejhlubšího poklesu	75% předchozí dávky (Pemetrexed Hospira i cisplatinou)
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 (Pemetrexed Hospira i cisplatinou)
^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 Hospira 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 Pemetrexed Hospira (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – nehematologické toxicity^{a,b}		
	Dávka přípravku Pemetrexed Hospira (mg/m²)	Dávka cisplatinu (mg/m²)
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 doporučená úprava dávky pro přípravek Pemetrexed Hospira 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 Hospira (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – neurotoxicita		
Stupeň toxicity dle CTC^a	Dávka Pemetrexedu Hospira (mg/m²)	Dávka cisplatinu (mg/m²)
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 Hospira 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 by pacienti ve věku 65 let nebo starší měli 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 pemetrexedu 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 doporučených 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 (SGOT), ALT (SGPT) nebo celkovým bilirubinem a farmakokinetikou pemetrexedu. Nicméně, pacienti s poruchou funkce jater a bilirubinem $> 1,5$ x vyšším, než je horní hranice normální hodnoty nebo aminotransferázami $> 3,0$ x vyššími, než je horní hranice normálních hodnot (při chybění 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 Hospira je určen pro intravenózní podání a má být podáván intravenózní infuzí po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem Pemetrexed Hospira, před jeho podáním a pokyny pro rekonstituci a naředění přípravku Pemetrexed Hospira 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 podávání 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 ≥ 1500 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 v době nejhlubšího poklesu 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 renální insuficiencí (clearance kreatininu 45-79 ml/min) by se měli vyvarovat užívání nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID), jako je 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 renální insuficiencí, u kterých je terapie pemetrexedem vhodná, má být přerušeno užívání NSAID s dlouhým eliminačním poločasem účinku 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 přípravku na trh byly při podávání pemetrexedu samostatně nebo společně s jinými chemoterapeutickými přípravky hlášeny také nefrogenní diabetes insipidus a renální tubulární nekróze. 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 pacienta se solidním tumorem a se stabilním výpotkem ve třetím prostoru neprokázala žádný rozdíl v plazmatických koncentracích a v clearance pemetrexedu 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 podávaném 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 bod 4.3 a 4.5).

Pemetrexed může mít geneticky škodlivé účinky. Pohlavně zralým mužům se doporučuje, aby během léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení nepočali dítě. Doporučuje se používání antikoncepčních metod nebo abstinence. Vzhledem k možnosti, že by pemetrexed způsobil ireverzibilní neplodnost, se mužům doporučuje, aby před zahájením léčby vyhledali konzultaci o možnosti uchování spermií.

Ženy ve fertilním věku musejí během léčby pemetrexedem 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 by měla 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 delší dobou – před týdny až roky.

Pomocné látky

Pemetrexed Hospira 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 je „bez sodíku“.

Pemetrexed Hospira 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.

Pemetrexed Hospira 1 000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 108 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 5,4 % 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 léků (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 > 1600 mg denně) a vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové ($> 1,3$ 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 renální insuficiencí (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 nejméně 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 renální insuficiencí 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 léků 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 antikoagulancii a protinádorovou chemoterapií vyžaduje zvýšenou frekvenci monitorování INR (International Normalised Ratio), pokud se rozhodneme léčit pacienta perorálními antikoagulancii.

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 reakce s možným fatálním vyústěním. Toto riziko je zvýšeno u osob s již existujícím poklesem imunity způsobeným základním onemocněním. Kde je to možné použijte inaktivované vakcíny (poliomyelitis) (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět/Antikoncepce u mužů a u žen

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

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 neplodnost, se mužům doporučuje, aby před zahájením léčby vyhledali konzultaci o možnosti uchování spermií.

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 pemtrexedem 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 Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

ADR jsou uvedeny v systému Tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA. 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 (ALIMTA vs docetaxel), JMDB (ALIMTA a cisplatinu versus GEMZAR a cisplatinu), JMCH (ALIMTA plus cisplatinu versus cisplatinu), JMEN a PARAMOUNT (pemtrexed 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- hypodermid a	
Poruchy krve a lymfatického systému	neutropenie leukopenie snížený hemoglobin	febrilní neutropenie snížený počet krevních destiček	pancytopenie	autoimunit ní hemolytick á anémie		
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivita		anafylaktic ký šok		
Poruchy metabolismu a výživy		dehydratace				
Poruchy nervového systému		porucha chuti periferní motorická neuropatie periferní senzorická neuropatie závrat ^c	cerebrovaskulár ní příhoda ischemická cévní mozková příhoda intrakraniální krvácení			

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy oka		konjunktivitida suchost oka zvýšené slzení suchá keratokonjunktivitida edém očního víčka onemocnění očního povrchu				
Srdeční poruchy		srdeční selhání arytmie	angina pectoris infarkt myokardu onemocnění koronárních cév supraventrikulární arytmie			
Cévní poruchy			periferní ischemie ^c			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			plicní embolie intersticiální pneumonitida ^{bd}			
Gastrointestinální poruchy	stomatitida anorexie zvracení průjem nauzea	dyspepsie zácpa bolest břicha	rektální krvácení gastrointestinální krvácení intestinální perforace ezofagitida kolitida ^e			
Poruchy jater a žlučových cest		zvýšená alaninaminotransferáza zvýšená aspartátaminotransferáza		hepatitida		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka odlupování kůže	hyperpigmentace pruritus Erythema multiforme alopecie kopřivka		erytém	Stevensův-Johnsonův syndrom ^b toxická epidermální nekrolýza ^b pemfigoid bulózní dermatitida získaná bulózní epidermolýza erytematózní edém ^f pseudocelulitida	

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
					dermatitida ekzém prurigo	
Poruchy ledvin a močových cest	snížená clearance kreatininu zvýšený sérový kreatinin ^e	renální selhání snížená glomerulární filtrace				nefrogenní diabetes insipidus renální tubulární nekróza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	pyrexie bolest edém bolest na hrudi zánět sliznice				
Vyšetření		zvýšená gammaglutamyl transferáza				
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 popsáným symptomům předávkování patří neutropenie, anémie, trombocytopenie, mukozitida, senzická 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 mukozitida. 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: cytostatika, analogy kyseliny listové, ATC kód: L01BA04

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. Polyglutamátové metabolity mají zvýšený intracelulární poločas, což vede k protražovanému účinku léku v maligních buňkách.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií referenčního přípravku obsahujícího pemetrexed 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 neprodělali chemoterapii. V této studii bylo prokázáno, že pacienti léčení pemetrexedem a cisplatinou měli klinicky významnou výhodu mediánu přežívání, trvající 2,8 měsíce v porovnání s pacienty léčenými cisplatinou v monoterapii.

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

Tabulka 5: Účinnost pemtrexedu v kombinaci s cisplatinou oproti cisplatině u pacientů s maligním mezoteliomem pleury

Parametr účinnosti	Randomizovaní a léčení pacienti		Plně suplementovaní pacienti	
	pemetrexed / cisplatina (N = 226)	Cisplatina (N = 222)	pemetrexed / cisplatina (N = 168)	cisplatina (N = 163)
Medián celkového přežívání (měsíce)	12,1	9,3	13,3	10,0
(95% CI)	(10,0-14,4)	(7,8-10,7)	(11,4-14,9)	(8,4-11,9)
Log rank hodnota p ^{a*}	0,020		0,051	
Medián doby do progresse tumoru (měsíce)	5,7	3,9	6,1	3,9
(95% CI)	(4,9-6,5)	(2,8-4,4)	(5,3-7,0)	(2,8-4,5)
Log rank hodnota p ^{a*}	0,001		0,008	
Doba do selhání léčby (měsíce)	4,5	2,7	4,7	2,7
(95% CI)	(3,9-4,9)	(2,1-2,9)	(4,3-5,6)	(2,2-3,1)
Log rank hodnota p ^{a*}	0,001		0,001	
Výskyt celkové odpovědi ^{b**}	41,3%	16,7%	45,5%	19,6%
(95% CI)	(34,8-48,1)	(12,0-22,2)	(37,8-53,4)	(13,8-26,6)
Fisherova přesná hodnota p ^{a*}	<0,001		<0,001	
Zkratky: CI = interval spolehlivosti ^{a*} p-hodnota 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 pemtrexedem /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 pemtrexed /cisplatina a zhoršením plicní funkce v čase u kontrolního ramene.

Existují omezené údaje u pacientů s maligním mezoteliomem pleury, léčených pemtrexedem v monoterapii. Pemtrexed v dávce 500 mg/m² byl studován jako lék podávaný 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 pemtrexedem a docetaxelem u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic po předchozí chemoterapii byl prokázán medián doby přežívání 8,3 měsíce u pacientů léčených pemtrexedem (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 pemtrexed. Výsledky analýzy vlivu histologie NSCLC na celkové přežití svědčí ve prospěch pemtrexedu 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 pemtrexedu.

Omezené klinické údaje z jiného randomizovaného kontrolovaného klinického hodnocení fáze 3 naznačují, že údaje o účinnosti pemtrexedu (Overall survival OS - celková doba přežití, Progression

free survival PFS – doba přežívání bez progresu) jsou podobné pro skupinu pacientů s předchozí léčbou docetaxelem (N=41) a pacientů bez předchozí léčby docetaxelem (N=540).

Tabulka 6: Účinnost pemetrexedu a docetaxelu u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic – ITT populace

	pemetrexed	docetaxel
Doba přežívání (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 přežívání bez progresu (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 rizika; 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), hodnocení všech randomizovaných pacientů, 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 (HR) 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 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 přežívání bez progresu (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 (HR) 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).

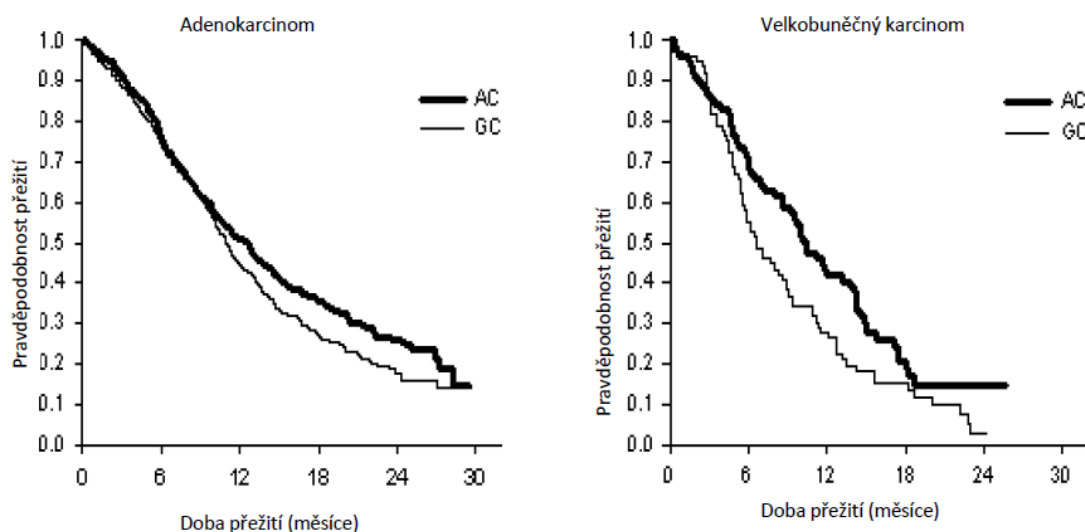
Analýza vlivu histologického původu NSCLC na celkovou dobu přežití prokázala klinicky významné rozdíly mezi jednotlivými histologickými typy, viz níže uvedená tabulka.

Tabulka 7: Účinnost kombinace pemetrexedu+ cisplatina oproti kombinaci gemcitabin + cisplatina 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 <i>p</i>
	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 1,17645 hranicí noninferiority (*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 transfúzí (16,4% oproti 28,9%, *p*<0,001), transfúzí erytrocytů (16,1% oproti 27,3%, *p*<0,001) a transfúzí 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).

NSCLC, udržovací léčba:

JMEN

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze 3 kontrolovaná placebem (JMEN), srovnávala účinnost a bezpečnost udržovací léčby pemetrexedem spolu s nejlepší možnou podpůrnou

léčbou (BSC) (N=441) a podávání placebo spolu s BSC (N=222) u pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) nemalobuněčným karcinomem plic (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. Střední hodnota počtu cyklů podaných pacientům byla 5 cyklů udržovací léčby pemetrexedem a 3,5 cyklů podávání placebo. Celkem 213 pacientů (48,3%) dokončilo ≥ 6 cyklů 103 pacientů (23,4%) ≥ 10 cyklů léčby pemetrexedem.

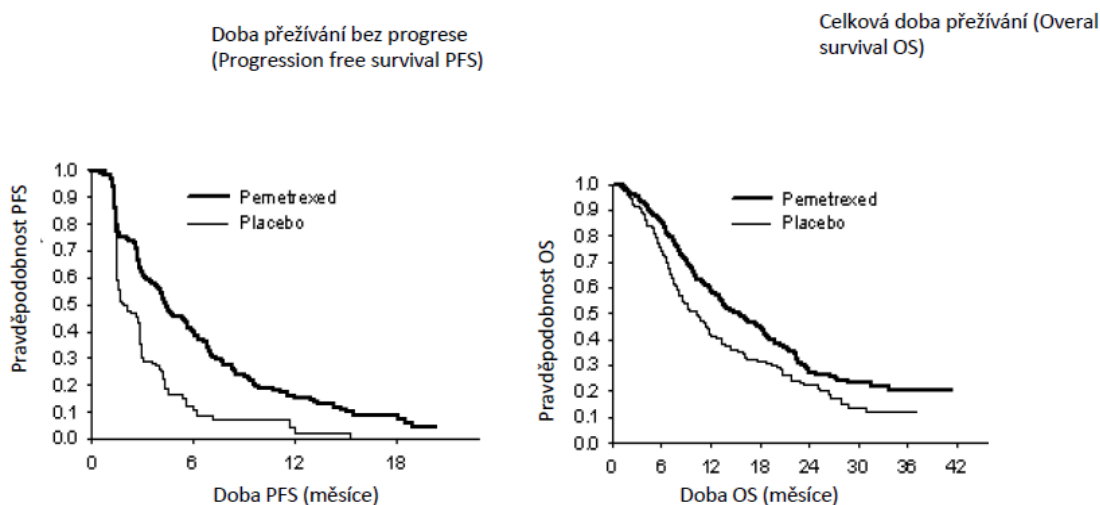
Studie dosáhla primárního cílového parametru a prokázala statisticky významné zlepšení PFS ve skupině pemetrexedu oproti skupině placebo (N = 581, nezávisle hodnocená populace, medián 4,0 měsíců, resp. 2,0 měsíce) (poměr rizika = 0,60, 95% CI: 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Nezávislé hodnocení patientských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

V souladu s dalšími studii 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) byla střední doba přežívání bez progresu (PFS) 4,4 měsíce u pemetrexedu a 1,8 měsíců u skupiny placebo, poměr rizik = 0,47, 95% CI: 0,37-0,60, $p = 0,00001$. Střední hodnota 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, $p = 0,002$). Střední doba 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 doby přežívání bez progresu (PFS) a celkové doby přežití u pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk, užívajících pemetrexed nebo placebo



PARAMOUNT

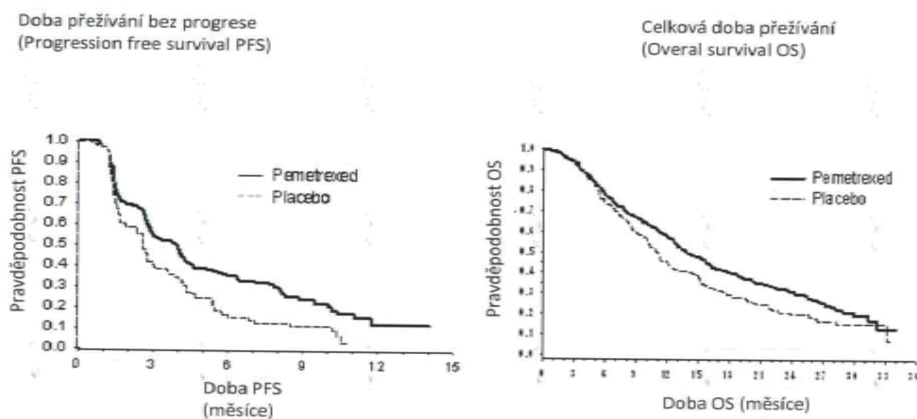
Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 (PARAMOUNT) porovnávala účinnost a bezpečnost pokračující udržovací léčby pemetrexedem plus BSC (N = 359) s léčbou placebem plus BSC (n = 180) u pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastatickým (stadium IV) NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po 4 cyklech první linie dvojkombinací pemetrexed s cisplatinou. Z celkového počtu 939 pacientů léčených indukci pemetrexedem 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 pemetrexedem s cisplatinou. Pacienti, kteří byli randomizováni k udržovací léčbě, museli mít výkonnostní stav ECOG 0 nebo 1. Medián doby od začátku indukční léčby pemetrexedem 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 progresu onemocnění. Účinnost a bezpečnost byly měřeny od doby randomizace po ukončení prvoliniové (indukční) léčby. Střední hodnoty počtu cyklů podaných pacientům byly 4 cykly léčby pemetrexedem a 4 cykly placeba. Celkem dokončilo ≥ 6 cyklů udržovací léčby pemetrexedem 169 pacientů (47,1 %), což představovalo nejméně 10 cyklů pemetrexedem 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 pemetrexedem s cisplatinou, medián PFS stanovený zkoušejícím 6,9 měsíců v rameni s pemetrexedem a 5,59 měsíce v rameni s placebem (poměr rizik = 0,59 95% CI = 0,47-0,74).

Po indukci pemetrexedem s cisplatinou (4 cykly), byla léčba pemetrexedem statisticky lepší než placebo z hlediska celkového přežívání (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 přežívání 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. 1 a 2 letá četnost přežívání pacientů s pemetrexedem byla 58% a 32% dle uvedeného pořadí, ve srovnání

s 45 % a 21 % u pacientů s placebem. Od začátku indukční léčby pemetrexedem 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 poststudijní léčbu bylo 64,3% u pemetrexedu a 71,7% u placeba.

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



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 proporcionalně s dávkou. Farmakokinetika pemetrexedu je stejná i při více léčebných cyklech.

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu nejsou ovlivněny souběžně podanou cisplatinou. Suplementace kyselinou listovou perorálně a vitamínem 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 bíglích 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 ovarii 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 (E421)
Kyselina chlorovodíková (k nastavení pH)
Hydroxid sodný (k nastavení pH)

6.2 Inkompatibility

Pemetrexed je fyzikálně inkompatibilní s ředidly obsahujícími kalcium, jako je laktátový Ringerův roztok a Ringerův roztok. Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek misen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička

3 roky

Rekonstituované a infuzní roztoky

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím připraveného rekonstituovaného a infuzního roztoku Pemetrexed Hospira prášek pro koncentrát pro infuzní roztok byla prokázána na dobu 24 hodin po rekonstituci při uchování při teplotě do 25 °C. Z mikrobiologického hlediska se má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla 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 jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Pemetrexed Hospira 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička ze skla třídy I s pryžovou zátkou obsahující 100 mg pemetrexedu (jako dihemihydrát disodný soli pemetrexedu).

Balení: 1 lahvička

Pemetrexed Hospira 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička ze skla třídy I s pryžovou zátkou obsahující 500 mg pemetrexedu (jako dihemihydrát disodný soli pemetrexedu).

Balení: 1 lahvička

Pemetrexed Hospira 1000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička ze skla třídy I s pryžovou zátkou obsahující 1000 mg pemetrexedu (jako dihemihydrát disodný soli pemetrexedu).

Balení: 1 lahvička

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. Vypočtete dávku a počet potřebných injekčních přípravku Pemetrexed Hospira. Každá injekční lahvička obsahuje větší množství pemetrexedu k usnadnění přenosu označeného množství.
3. Rekonstituujte obsah 100mg injekční lahvičky se 4,2 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek. Rekonstituujte obsah 500mg injekční lahvičky s 20 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek. Rekonstituujte obsah 1 000mg injekční lahvičky s 40 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek. Výsledný roztok obsahuje 25 mg/ml pemetrexedu. Pohybuje 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. **Potřebné je 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 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.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

EU/1/15/1057/001

EU/1/15/1057/002

EU/1/15/1057/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. listopadu 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 10. srpna 2020

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>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Hospira 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 25 mg (jako pemetrexedum dinatricum).

Jedna injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 100 mg (jako pemetrexedum dinatricum).

Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 500 mg (jako pemetrexedum dinatricum).

Jedna injekční lahvička se 40 ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 1 000 mg (jako pemetrexedum dinatricum).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentrátu obsahuje přibližně 54 mg sodíku.

Jedna injekční lahvička se 40 ml koncentrátu obsahuje přibližně 108 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Koncentrát je čirý, bezbarvý až lehce nažloutlý nebo zelenožlutý roztok, prakticky bez viditelných částic.

pH je mezi 7,3 a 8,3.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Maligní mezoteliom pleury

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

Nemalobuněčný karcinom plic

Pemetrexed Hospira 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).

Pemetrexed Hospira 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).

Pemetrexed Hospira 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

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

Dávkování

Pemetrexed Hospira v kombinaci s cisplatinou

Doporučená dávka přípravku Pemetrexed Hospira 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 cisplatin 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 cisplatin, případně i po jejím podání (informace o dávkování cisplatin - viz rovněž Souhrn údajů o přípravku pro přípravky s obsahem cisplatin).

Pemetrexed Hospira v monoterapii

U pacientů léčených pro nemalobuněčný karcinom plic po předcházející chemoterapii je doporučená dávka přípravku 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 by měl 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 vitamínu B₁₂ (1 000 mikrogramů) v týdnu před první dávkou pemetrexedu a poté jednou za každé tři cykly. Další injekce vitamínu B₁₂ se mohou podávat ve stejný den jako pemetrexed.

Monitorování

Pacienti používající pemetrexed musejí mít před každou dávkou monitorovaný celý krevní obraz, včetně diferenciálu a počtu trombocytů. Před každým podáním chemoterapie musí být provedeno biochemické vyšetření krve 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 nebo SGOT) a alaninaminotransferáza (ALT nebo SGPT) 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 dávek 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 Hospira v monoterapii nebo v kombinaci s cisplatinou.

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

Pokud u pacientů dojde k rozvoji nehematologické toxicity ≥ 3 stupně (s výjimkou neurotoxicity), musí se Pemetrexed Hospira 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 Pemetrexed Hospira (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – nehematologické toxicity ^{a,b}		
	Dávka přípravku Pemetrexed Hospira (mg/m²)	Dávka cisplatinu (mg/m²)
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 Hospira 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 Hospira (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – neurotoxicita		
Stupeň toxicity dle CTC^a	Dávka Pemetrexedu Hospira (mg/m²)	Dávka cisplatinu (mg/m²)
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 Hospira 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 by pacienti ve věku 65 let nebo starší měli 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 pemetrexedu 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 doporučených 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 (SGOT), ALT (SGPT) nebo celkovým bilirubinem a farmakokinetikou pemetrexedu. Nicméně, pacienti s poruchou funkce jater a bilirubinem $> 1,5$ x vyšším, než je horní hranice normální hodnoty nebo aminotransferázami $> 3,0$ x vyššími, než je horní hranice normálních hodnot (při chybění 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 Hospira je určen pro intravenózní podání a má být podáván intravenózní infuzí po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem Pemetrexed Hospira, před jeho podáním a pokyny pro nařazení přípravku Pemetrexed Hospira 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 podávání 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 ≥ 1500 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 v době nejhlubšího poklesu 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 renální insuficiencí (clearance kreatininu 45-79 ml/min) by se měli vyvarovat užívání nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID), jako je 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 renální insuficiencí, u kterých je terapie pemetrexedem vhodná, má být přerušeno užívání NSAID s dlouhým eliminačním poločasem účinku 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 přípravku na trh byly při podávání pemetrexedu samostatně nebo společně s jinými chemoterapeutickými přípravky hlášeny také nefrogenní diabetes insipidus a renální tubulární nekróze. 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 pacienta se solidním tumorem a se stabilním výpotkem ve třetím prostoru neprokázala žádný rozdíl v plazmatických koncentracích a v clearance pemetrexedu 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 podávaném 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 bod 4.3 a 4.5).

Pemetrexed může mít geneticky škodlivé účinky. Pohlavně zralým mužům se doporučuje, aby během léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení nepočali dítě. Doporučuje se používání antikoncepčních metod nebo abstinence. Vzhledem k možnosti, že by pemetrexed způsobil ireverzibilní neplodnost, se mužům doporučuje, aby před zahájením léčby vyhledali konzultaci o možnosti uchování spermií.

Ženy ve fertilním věku musejí během léčby pemetrexedem 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 by měla 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 delší dobou – před týdny až roky.

Pomocné látky

Jedna injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentrátu obsahuje přibližně 54 mg sodíku, což odpovídá 2,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Jedna injekční lahvička s 40 ml koncentrátu obsahuje přibližně 108 mg sodíku, což odpovídá 5,4 % 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 léků (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 > 1600 mg denně) a vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové ($> 1,3$ 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 renální insuficiencí (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 nejméně 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 renální insuficiencí 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 léků 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 antikoagulancii a protinádorovou chemoterapií vyžaduje zvýšenou frekvenci monitorování INR (International Normalised Ratio), pokud se rozhodneme léčit pacienta perorálními antikoagulancii.

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 reakce s možným fatálním vyústěním. Toto riziko je zvýšeno u osob s již existujícím poklesem imunity způsobeným základním onemocněním. Kde je to možné použijte inaktivované vakcíny (poliomyelitis) (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět/Antikoncepce u mužů a u žen

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

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 neplodnost, se mužům doporučuje, aby před zahájením léčby vyhledali konzultaci o možnosti uchování spermií.

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 at' 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 Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce č. 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, JMDB, JMEN a PARAMOUNT) a z postmarketingového období.

ADR jsou uvedeny v systému Tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA. 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 (ALIMTA vs docetaxel), JMDB (ALIMTA a cisplatin versus GEMZAR a cisplatin), JMCH (ALIMTA plus cisplatin versus cisplatin), 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-hypodermid a	
Poruchy krve a lymfatického systému	neutropenie leukopenie snížený hemoglobin	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 suchost oka zvýšené slzení suchá keratokonjunktivitida edém očního víčka onemocnění očního povrchu				

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Srdeční poruchy		srdeční selhání arytmie	angina pectoris infarkt myokardu onemocnění koronárních cév supraventrikulární arytmie			
Cévní poruchy			periferní ischemie ^c			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			plicní embolie intersticiální pneumonitida ^{bd}			
Gastrointestinální poruchy	stomatitida anorexie zvracení průjem nauzea	dyspepsie zácpa bolest břicha	rektální krvácení gastrointestinální krvácení intestinální perforace ezofagitida kolitida ^e			
Poruchy jater a žlučových cest		zvýšená alaninaminotran- sferáza zvýšená aspartátaminotr- ansferáza		hepatitida		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka odlupování kůže	hyperpigmentace pruritus Erythema multiforme alopecie kopřivka		erytém	Stevensův- Johnsonův syndrom ^b toxická epidermální nekrolýza ^b pemfigoid bulózní dermatitida získaná bulózní epidermolýza erytematózní edém ^f pseudocelulitida dermatitida ekzém prurigo	
Poruchy ledvin a močových cest	snížená clearance kreatininu zvýšený sérový kreatinin ^e	renální selhání snížená glomerulární filtrace				nefrogenní diabetes insipidus renální tubulární nekróza

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únavy	pyrexie bolest edém bolest na hrudi zánět sliznice				
Vyšetření		zvýšená gammaglutamyl transferáza				
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, senzická 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 mukozitida. 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: cytostatika, analogy kyseliny listové, ATC kód: L01BA04

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 thymidylá syntázu (TS), dihydrofolát reduktázu (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. Polyglutamátové metabolity mají zvýšený intracelulární poločas, což vede k protražovanému účinku léku v maligních buňkách.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií referenčního přípravku obsahujícího pemetrexed 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 neprodělali chemoterapii. V této studii bylo prokázáno, že pacienti léčení pemetrexedem a cisplatinou měli klinicky významnou výhodu mediánu přežívání, trvající 2,8 měsíce v porovnání s pacienty léčenými cisplatinou v monoterapii.

Během studie byla k léčbě zavedena dlouhodobá suplementace nízkými dávkami kyseliny listové a vitamínu B₁₂ s cílem snížit toxicitu. Primární analýza této studie byla provedena na populaci všech pacientů randomizovaně přidělených do léčebné skupiny, kteří dostávali hodnocený lék (randomizovaní a léčení). Byla provedena analýza podskupin u pacientů, kteří dostávali suplementaci kyselinou listovou a vitamínem 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

Parametr účinnosti	Randomizovaní a léčení pacienti		Plně suplementovaní pacienti	
	pemetrexed / cisplatina (N = 226)	Cisplatina (N = 222)	pemetrexed / cisplatina (N = 168)	cisplatina (N = 163)
Medián celkového přežívání (měsíce)	12,1	9,3	13,3	10,0
(95% CI)	(10,0-14,4)	(7,8-10,7)	(11,4-14,9)	(8,4-11,9)
Log rank hodnota p*	0,020		0,051	
Medián doby do progresse tumoru (měsíce)	5,7	3,9	6,1	3,9
(95% CI)	(4,9-6,5)	(2,8-4,4)	(5,3-7,0)	(2,8-4,5)
Log rank hodnota p*	0,001		0,008	
Doba do selhání léčby (měsíce)	4,5	2,7	4,7	2,7
(95% CI)	(3,9-4,9)	(2,1-2,9)	(4,3-5,6)	(2,2-3,1)
Log rank hodnota p*	0,001		0,001	
Výskyt celkové odpovědi**	41,3%	16,7%	45,5%	19,6%
(95% CI)	(34,8-48,1)	(12,0-22,2)	(37,8-53,4)	(13,8-26,6)
Fisherova přesná hodnota p*	<0,001		<0,001	
Zkratky: CI = interval spolehlivosti *p-hodnota se týká srovnání mezi rameny **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 /cisplatinou 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 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 přežívání 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 jiného randomizovaného kontrolovaného klinického hodnocení fáze 3 naznačují, že údaje o účinnosti pemetrexedu (Overall survival OS - celková doba přežití, Progression free survival PFS – doba přežívání bez progresu) jsou podobné pro skupinu pacientů s předchozí léčbou docetaxelem (N=41) a pacientů bez předchozí léčby docetaxelem (N=540).

Tabulka 6: Účinnost pemetrexedu a docetaxelu u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic – ITT populace

	pemetrexed	docetaxel
Doba přežívání (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 přežívání bez progresu (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 rizika; 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), hodnocení všech randomizovaných pacientů, 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 (HR) 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 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.

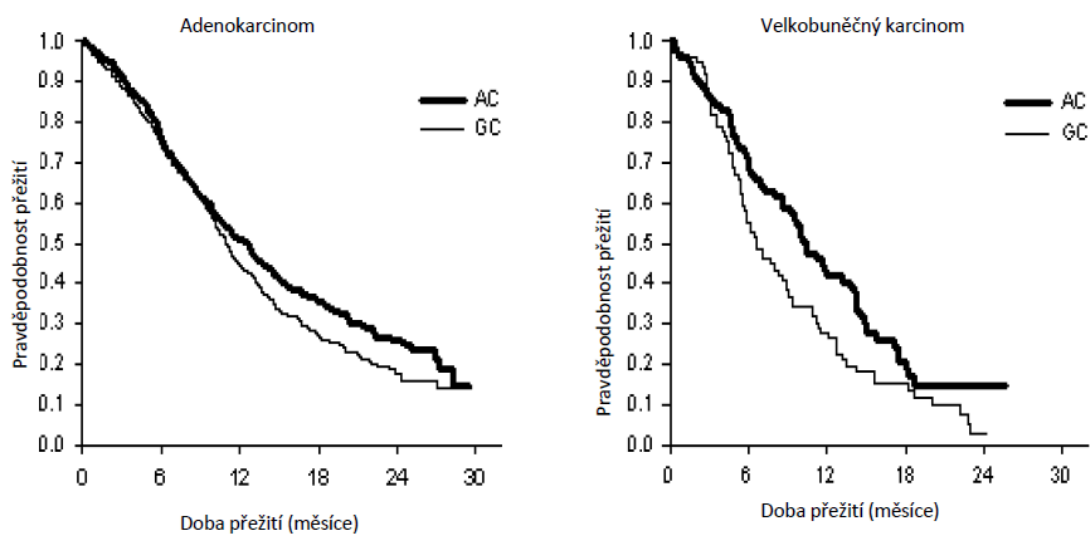
Doba přežívání bez progresu (Progression free survival - PFS) a výskyt celkové odpovědi byly podobné v obou ramenech léčby: medián PFS byl 4,8 měsíců pro pemetrexed v kombinaci s cisplatinou oproti 5,1 měsíců pro gemcitabin v kombinaci s cisplatinou (adjustovaný poměr rizik (HR) 1,04; 95% CI 0,94-1,15) 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 pemetrexedu+ cisplatinou oproti kombinaci gemcitabin + cisplatinou 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 <i>p</i>
	pemetrexed + cisplatinou		gemcitabin + cisplatinou			
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 1,17645 hranicí noninferiority (<i>p</i> <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 transfúzí (16,4% oproti 28,9%, $p < 0,001$), transfúzí erytrocytů (16,1% oproti 27,3%, $p < 0,001$) a transfúzí 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%, $p = 0,021$).

NSCLC, udržovací léčba:

JMEN

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze 3 kontrovaná placebem (JMEN), srovnávala účinnost a bezpečnost udržovací léčby 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) nemalobuněčným karcinomem plic (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. Střední hodnota počtu cyklů podaných pacientům byla 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 pemetrexedem.

Studie dosáhla primárního cílového parametru a prokázala statisticky významné zlepšení PFS ve skupině pemetrexedu oproti skupině placeba ($N = 581$, nezávisle hodnocená populace, medián 4,0 měsíců, 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. Střední hodnota 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; $p = 0,01192$).

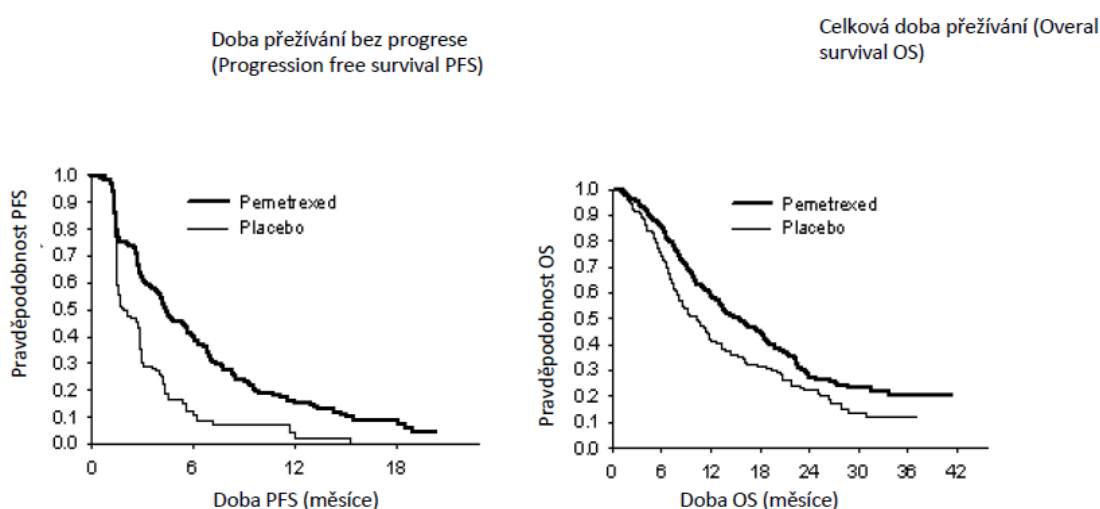
V souladu s dalšími studiemi pemetrexedu byl ve studii JMEN pozorován rozdíl v účinnosti s ohledem na histologii NSCLC. U pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk ($N = 430$, nezávisle hodnocená populace) byla střední doba přežívání bez progresu (PFS) 4,4 měsíce u pemetrexedu a 1,8 měsíců u skupiny placeba, poměr rizik = 0,47, 95% CI: 0,37-0,60, $p = 0,00001$. Střední hodnota 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). Střední doba 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 doby přežívání bez progresse (PFS) a celkové doby přežití u pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk, užívajících pemetrexed nebo placebo



PARAMOUNT

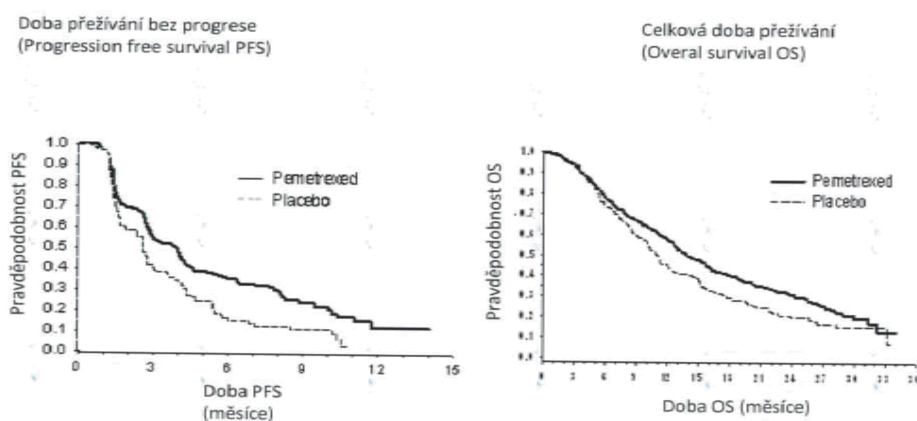
Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 (PARAMOUNT) porovnávala účinnost a bezpečnost pokračující udržovací léčby pemetrexedem plus BSC (N = 359) s léčbou placebem plus BSC (n = 180) u pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastatickým (stadium IV) NSCLC jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po 4 cyklech první linie dvojkombinací pemetrexed s cisplatinou. Z celkového počtu 939 pacientů léčených indukci pemetrexedem 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 pemetrexedem s cisplatinou. Pacienti, kteří byli randomizováni k udržovací léčbě, museli mít výkonnostní stav ECOG 0 nebo 1. Medián doby od začátku indukční léčby pemetrexedem 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. Střední hodnoty počtu cyklů podaných pacientům byly 4 cykly léčby pemetrexedem a 4 cykly placebo. Celkem dokončilo ≥6 cyklů udržovací léčby pemetrexedem 169 pacientů (47,1 %), což představovalo nejméně 10 cyklů pemetrexedem 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 pemetrexedem s cisplatinou, medián PFS stanovený zkoušejícím 6,9 měsíců v rameni s pemetrexedem a 5,59 měsíce v rameni s placebem (poměr rizik = 0,59 95% CI = 0,47-0,74).

Po indukci pemetrexedem s cisplatinou (4 cykly), byla léčba pemetrexedem statisticky lepší než placebo z hlediska celkového přežívání (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 přežívání 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. 1 a 2letá četnost přežívání pacientů s pemetrexedem byla 58% a 32% dle uvedeného pořadí, ve srovnání s 45% a 21% u pacientů s placebem. Od začátku indukční léčby pemetrexedem 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 poststudijní léčbu bylo 64,3% u pemetrexedu a 71,7% u placeba.

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



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. Supplementace kyselinou listovou perorálně a vitamínem 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 bíglích 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 ovarií 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

Thioglycerol
Hydroxid sodný (k nastavení pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Pemetrexed je fyzikálně inkompatibilní s ředidly obsahujícími kalcium, jako je laktátový Ringerův roztok a Ringerův roztok. Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička

2 roky

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím infuzního roztoku pemetrexedu byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska se má přípravek použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla 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 naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.6 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvá injekční lahvička ze skla třídy I, která je uvnitř potažena oxidem křemičitým, s pryžovou (brombutylovou) zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastovým víčkem. Injekční lahvičky mohou být potaženy ochranným pouzdem ONCO-TAIN.

Jedna injekční lahvička obsahuje 4 ml, 20 ml nebo 40 ml koncentrátu.

Velikosti balení

1 x 4ml lahvička (100 mg/4 ml)

1 x 20ml lahvička (500 mg/20 ml)

1 x 40ml lahvička (1 000 mg/40 ml)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

1. Při ředění pemetrexedu k podání intravenózní infuze používejte aseptickou techniku.
2. Vypočtete dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Pemetrexed Hospira. Každá injekční lahvička obsahuje větší množství pemetrexedu k usnadnění přenosu označeného množství.
3. Náležitý objem koncentrátu pemetrexedu musí být 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.
4. Infuzní roztoky pemetrexedu, připravené podle návodu, jsou kompatibilní s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infuzními sety a infuzními vaky.
5. 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.
6. Roztok 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.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/15/1057/004

EU/1/15/1057/005

EU/1/15/1057/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. listopadu 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 10. srpna 2020

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/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ 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/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 100 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Hospira 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

pemetrexedum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

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

Po rekonstituci obsahuje jedna lahvička pemetrexedum 25 mg/ml.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, koncentrovaná kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný. (další informace viz příbalová informace)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

ONCO-TAIN

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání

Před použitím rekonstituujte a nařed'te.
Jednorázové podání.

Před použitím si přečt'te příbalovou informaci.

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

Pro dobu použitelnosti rekonstituovaného přípravku čtěte příbalovou informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

Nepoužitý obsah znehodnoťte vhodným způsobem.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/15/1057/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ 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 100 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pemetrexed Hospira 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
pemetrexedum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím rekonstituujte a nařed'te.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

100 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 500 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Hospira 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 jedna injekční lahvička pemetrexedum 25 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, koncentrovaná kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný. (viz příbalová informace)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

ONCO-TAIN

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání

Před použitím rekonstituujte a nařed'te.
Jednorázové podání.

Před použitím si přečt'te příbalovou informaci.

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

Pro dobu použitelnosti rekonstituovaného přípravku čtěte příbalovou informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

Nepoužitý obsah znehodnoťte vhodným způsobem.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/15/1057/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ 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 500 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pemetrexed Hospira 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
pemetrexedum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím rekonstituujte a nařed'te.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

500 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 1 000 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Hospira 1 000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

pemetrexedum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 1 000 mg (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička pemetrexedum 25 mg/ml.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, koncentrovaná kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný. (další informace viz příbalová informace)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

ONCO-TAIN

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání

Před použitím rekonstituujte a nařed'te.
Jednorázové podání.

Před použitím si přečt'te příbalovou informaci.

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

Pro dobu použitelnosti rekonstituovaného přípravku čtěte příbalovou informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

Nepoužitý obsah znehodnoťte vhodným způsobem.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/15/1057/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ 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 1 000 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pemetrexed Hospira 1 000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
pemetrexedum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím rekonstituujte a nařed'te.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

1 000 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Hospira 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

pemetrexedum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 25 mg (jako pemetrexedum dinatricum).

Jedna injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 100 mg (jako pemetrexedum dinatricum).

Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 500 mg (jako pemetrexedum dinatricum).

Jedna injekční lahvička se 40 ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 1 000 mg (jako pemetrexedum dinatricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: thioglycerol, hydroxid sodný a voda pro injekci (další informace viz příbalová informace)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

koncentrát pro infuzní roztok

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

1 000 mg/40 ml

1 injekční lahvička

ONCO-TAIN

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání. Před použitím nařed'te.

Jednorázové podání.

Před použitím si přečtete příbalovou informaci.

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/15/1057/004 injekční lahvička 100 mg/4 ml
EU/1/15/1057/005 injekční lahvička 500 mg/20 ml
EU/1/15/1057/006 injekční lahvička 1 000 mg/40 ml

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ 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 Hospira 25 mg/ml sterilní koncentrát
pemetrexedum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím nařed'te

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

100 mg/4 ml
500 mg/20 ml
1 000 mg/40 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Pemetrexed Hospira 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Pemetrexed Hospira 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Pemetrexed Hospira 1 000 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, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. 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 Hospira a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pemetrexed Hospira používat
3. Jak se přípravek Pemetrexed Hospira používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pemetrexed Hospira uchovávat
6. Obsah balení s další informace

1. Co je přípravek Pemetrexed Hospira a k čemu se používá

Pemetrexed Hospira je léčivý přípravek používaný k léčbě zhoubných nádorů.

Přípravek Pemetrexed Hospira 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 Hospira se v kombinaci s cisplatinou podává také jako počáteční léčba u pacientů s pokročilými stádii rakoviny plic.

Přípravek Pemetrexed Hospira 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.

Přípravek Pemetrexed Hospira je rovněž určen k léčbě pacientů s pokročilými stádii 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 Hospira používat

Nepoužívejte přípravek Pemetrexed Hospira

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

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Pemetrexed Hospira se poradte 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 Hospira.

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 Hospira. 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 časné nebo opožděné reakci na ozařování při používání přípravku Pemetrexed Hospira.

Oznamte svému lékaři, jestliže jste byl(a) nedávno očkován(a), protože pak může při používání přípravku Pemetrexed Hospira dojít k 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 Hospira tuto tekutinu odstranit.

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a přípravek Pemetrexed Hospira

Oznamte svému lékaři, pokud užíváte nějaké léky proti bolesti nebo zánětu (otokům), jako jsou tzv. nesteroidní protizánětlivé léky (NSA), včetně léků, které jsou volně prodejné bez lékařského předpisu (jako je např. ibuprofen). Existuje mnoho druhů NSA s různou dobou účinnosti. Na základě plánovaného data infuze pemetrexedu a stavu funkce Vašich 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 NSA.

Informujte svého lékaře nebo nemocničního lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste 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. Používání pemetrexedu je třeba se v těhotenství vyvarovat. Váš lékař s Vámi probere možná rizika používání pemetrexedu během těhotenství. Během léčby pemetrexedem musejí ženy používat vhodnou antikoncepci.

Kojení

Pokud kojíte, oznamte to svému lékaři. Během léčby pemetrexedem se musí kojení přerušit.

Plodnost

Muži by neměli počít dítě během léčby a po dobu 6 měsíců po skončení léčby pemetrexedem a z těchto důvodů by měli během léčby pemetrexedem a po dobu 6 měsíců po jejím skončení používat účinnou antikoncepci. Pokud během léčby tímto přípravkem nebo během 6 měsíců po ukončení této léčby chcete počít dítě, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Můžete vyhledat konzultaci ohledně uchování spermií před zahájením léčby.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Přípravek Pemetrexed Hospira obsahuje sodík

Pemetrexed Hospira 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 je „bez sodíku“.

Pemetrexed Hospira 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 54 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské/stolní soli) v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 2,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého.

Pemetrexed Hospira 1 000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 108 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské/stolní soli) v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 5,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého.

3. Jak se přípravek Pemetrexed Hospira používá

Dávka přípravku Pemetrexed Hospira 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 Vašich krvinek a Vašem celkovém zdravotním stavu. Než Vám bude přípravek podán, nemocniční lékárník, zdravotní sestra nebo lékař smíchá prášek přípravku Pemetrexed Hospira se sterilním roztokem chloridu sodného o koncentraci 0,9mg/ml (0,9%).

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

Pokud dostanete přípravek Pemetrexed Hospira v kombinaci 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 Hospira. Infuze cisplatinu bude trvat přibližně 2 hodiny.

Infuze budete obvykle dostávat 1x 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 pemetrexedem, 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 vitamíny: během léčby přípravkem Pemetrexed Hospira Vám Váš lékař předepíše užívat kyselinu listovou (vitamín) nebo multivitamin s obsahem kyseliny listové (350 až 1 000 mikrogramů), který musíte užívat 1x denně. Během sedmi dní před první dávkou přípravku Pemetrexed Hospira si musíte vzít nejméně 5 dávek kyseliny listové. Po poslední dávce přípravku Pemetrexed Hospira musíte pokračovat 21 dní v užívání kyseliny listové. Dostanete rovněž injekci vitamínu B₁₂ (1 000 mikrogramů), a to v týdnů před podáním přípravku Pemetrexed Hospira a dále přibližně každých 9 týdnů (což odpovídá 3 cyklům léčby přípravkem Pemetrexed Hospira). Vitamín 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 nebo velmi časté, v tomto pořadí): 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), pocity 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 (Stevens-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).

Nežádoucí účinky pemetrexedu mohou zahrnovat:

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

Infekce

Faryngitida (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

Odlupování 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 paží 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)

Suchost oka

Slzení

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

Opuchlá víčka

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 traktu

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
Krvácení uvnitř lebky
Angina (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 a její rozpad, způsobené radioterapií
Zánět plic způsobený radioterapií

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 1000 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 10000 osob)

Infekce kůže a měkkých tkání
Stevensův-Johnsonův syndrom (typ závažných reakcí kůže a sliznic, které mohou ohrozit život)
Toxická epidermální nekrolýza (typ závažné kožní reakce, která může ohrozit život)
Autoimunitní porucha s kožní vyrážkou a puchýři na nohou, pažích 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 diabetu, jehož 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. 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 Pemetrexed Hospira uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Rekonstituovaný a infuzní roztok: přípravek se musí použít okamžitě. Pokud je připraven podle návodu, pak chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím připraveného rekonstituovaného a infuzního roztoku pemetrexedu byla prokázána na dobu 24 hodin při uchování v chladu (2 °C až 8 °C).

Rekonstituovaný roztok je čirý a barva je od bezbarvé až po žlutou nebo zelenožlutou, aniž by byla ovlivněna kvalita přípravku. Parenterální přípravku musí být před podáním vizuálně zkontrolovány na přítomnost částic a změnu barvy. Pokud se vyskytnou částice, přípravek nepodávejte.

Tento léčivý přípravek je určen pouze pro jednorázové podání, jakýkoliv nespotřebovaný roztok je nutné zlikvidovat v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Pemetrexed Hospira obsahuje

Léčivou látkou je pemetrexedum.

Pemetrexed Hospira 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok: Jedna injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 100 miligramů (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Pemetrexed Hospira 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok: Jedna injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 500 miligramů (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Pemetrexed Hospira 1 000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok: Jedna injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 1 000 miligramů (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Po rekonstituci obsahuje roztok 25 mg/ml pemetrexedu. Před podáním je nutné další naředění, které provede zdravotnický pracovník.

Pomocné látky jsou mannitol (E421), kyselina chlorovodíková (k nastavení pH) a hydroxid sodný (k nastavení pH). Viz bod 2 "Pemetrexed Hospira obsahuje sodík".

Jak přípravek Pemetrexed Hospira vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Pemetrexed Hospira je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok ve skleněné injekční lahvičce. Je to bílý až světle žlutý nebo zelenožlutý lyofilizovaný prášek.

Jedno balení obsahuje injekční lahvičku o obsahu 100 mg, 500 mg nebo 1 000 mg pemetrexedu jako dihemihydrát disodné soli pemetrexedu.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgie

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

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

LT

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

BG

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

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

CZ

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

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

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

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0) 800 63 34 636

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

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

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

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

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

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

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

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

PL
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

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

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

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

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

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

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

UK (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

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>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP

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. Vypočítejte dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Pemetrexed Hospira. Injekční lahvička obsahuje větší množství pemetrexedu k usnadnění přenosu označeného množství.

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

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

Rekonstituujte obsah 1 000mg injekční lahvičky s 40 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek, čímž vznikne roztok obsahující 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. **Potřebné je 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, jako je laktátový Ringerův roztok a Ringerův roztok.

6. Léčivé přípravky pro parenterální použití se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částičky a nedošlo ke změně barvy. Jestliže zpozorujete pevné částice, přípravek nepodávejte.

7. Roztok pemetrexedu je určen pouze na jedno použití. Veškerý nepoužitý 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 podle místních standardních postupů jako u jiných nezpuchýřujících látek.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Pemetrexed Hospira 25 mg/ml 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, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. 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 Hospira a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pemetrexed Hospira používat
3. Jak se přípravek Pemetrexed Hospira používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pemetrexed Hospira uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Pemetrexed Hospira a k čemu se používá

Pemetrexed Hospira je léčivý přípravek používaný k léčbě zhoubných nádorů.

Přípravek Pemetrexed Hospira 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 Hospira se v kombinaci s cisplatinou podává také jako počáteční léčba u pacientů s pokročilými stadii rakoviny plic.

Přípravek Pemetrexed Hospira 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.

Přípravek Pemetrexed Hospira 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 Hospira používat

Nepoužívejte přípravek Pemetrexed Hospira

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

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Pemetrexed Hospira 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 Hospira.

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 Hospira. 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 Hospira.

Oznamte svému lékaři, jestliže jste byl(a) nedávno očkovan(a), protože pak může při používání přípravku Pemetrexed Hospira dojít k 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 Hospira tuto tekutinu odstranit.

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a přípravek Pemetrexed Hospira

Oznamte svému lékaři, pokud užíváte nějaké léky proti bolesti nebo zánětu (otokům), jako jsou tzv. nesteroidní protizánětlivé léky (NSA), včetně léků, které jsou volně prodejné bez lékařského předpisu (jako je např. ibuprofen). Existuje mnoho druhů NSA s různou dobou účinnosti. Na základě plánovaného data infuze pemetrexedu a stavu funkce Vašich 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 NSA.

Informujte svého lékaře nebo nemocničního lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste 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. Používání pemetrexedu je třeba se v těhotenství vyvarovat. Váš lékař s Vámi probere možná rizika používání pemetrexedu během těhotenství. Během léčby pemetrexedem musejí ženy používat vhodnou antikoncepci.

Kojení

Pokud kojíte, oznamte to svému lékaři. Během léčby pemetrexedem se musí kojení přerušit.

Plodnost

Muži by neměli počít dítě během léčby a po dobu 6 měsíců po skončení léčby pemetrexedem a z těchto důvodů by měli během léčby pemetrexedem a po dobu 6 měsíců po jejím skončení používat účinnou antikoncepci. Pokud během léčby tímto přípravkem nebo během 6 měsíců po ukončení této léčby chcete počít dítě, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Můžete vyhledat konzultaci ohledně uchování spermií před zahájením léčby.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Přípravek Pemetrexed Hospira obsahuje sodík

Jedna injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentrátu obsahuje přibližně 54 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli). To odpovídá 2,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku pro dospělého.

Jedna injekční lahvička se 40 ml koncentrátu obsahuje přibližně 108 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli). To odpovídá 5,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku pro dospělého.

3. Jak se přípravek Pemetrexed Hospira používá

Dávka přípravku Pemetrexed Hospira 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 Vašich krvinek a Vašem celkovém zdravotním stavu. Než Vám bude přípravek podán, nemocniční lékárník, zdravotní sestra nebo lékař smíchá koncentrát přípravku Pemetrexed Hospira se sterilním roztokem chloridu sodného o koncentraci 0,9mg/ml (0,9%).

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

Pokud dostanete přípravek Pemetrexed Hospira v kombinaci 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 Hospira. Infuze cisplatinu bude trvat přibližně 2 hodiny.

Infuze budete obvykle dostávat 1x 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 pemetrexedem, 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 vitamíny: během léčby přípravkem Pemetrexed Hospira Vám Váš lékař předepíše užívat kyselinu listovou (vitamín) nebo multivitamin s obsahem kyseliny listové (350 až 1 000 mikrogramů), který musíte užívat 1x denně. Během sedmi dní před první dávkou přípravku Pemetrexed Hospira si musíte vzít nejméně 5 dávek kyseliny listové. Po poslední dávce přípravku Pemetrexed Hospira musíte pokračovat 21 dní v užívání kyseliny listové. Dostanete rovněž injekci vitamínu B₁₂ (1 000 mikrogramů), a to v týdně před podáním přípravku Pemetrexed Hospira a dále přibližně každých 9 týdnů (což odpovídá 3 cyklům léčby přípravkem Pemetrexed Hospira). Vitamín 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 nebo velmi časté, v tomto pořadí): 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 (seps) 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), pocity pálení nebo brnění (časté), případně horečka (časté). Ve vzácných případech může být kožní reakce závažná a může vést k úmrtí. obraťte se na svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne závažná vyrážka nebo svědění anebo puchýře (Stevens-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).

Nežádoucí účinky pemetrexedu mohou zahrnovat:

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

Infekce

Faryngitida (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

Odlupování 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 paží 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)

Suchost oka

Slzení

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

Opuchlá víčka

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 traktu

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 ucpána mozková tepna
Krvácení uvnitř lebky
Angina (bolest na hrudi způsobená sníženým přítokem krve do srdce)
Srdeční infarkt
Zúžení nebo ucpání některé z věnitých tepen
Zrychlený srdeční tep
Nedostatečné zásobení končetin krví
Ucpání 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 a její rozpad, způsobené radioterapií
Zánět plic způsobený radioterapií

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 1000 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 10000 osob)

Infekce kůže a měkkých tkání
Stevensův-Johnsonův syndrom (typ závažných reakcí kůže a sliznic, které mohou ohrozit život)
Toxická epidermální nekrolýza (typ závažné kožní reakce, která může ohrozit život)
Autoimunitní porucha s kožní vyrážkou a puchýři na nohou, pažích 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 diabetu, jehož 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. 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 Pemetrexed Hospira uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Infuzní roztok: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím infuzního roztoku pemetrexedu byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C. Z mikrobiologického hlediska se má přípravek použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Parenterální přípravky musí být před podáním vizuálně zkontrolovány na přítomnost částic a změnu barvy. Pokud se vyskytnou částice, přípravek nepodávejte.

Tento léčivý přípravek je určen pouze pro jednorázové podání, jakýkoliv nespotebovaný roztok je nutné zlikvidovat v souladu s místními požadavky.

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 Hospira obsahuje

Léčivou látkou je pemetrexedum. Jeden ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 25 mg (jako pemetrexedum dinatricum). Před podáním je nutné další naředění, které provede zdravotnický pracovník.

Jedna injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 100 mg (jako pemetrexedum dinatricum).

Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 500 mg (jako pemetrexedum dinatricum).

Jedna injekční lahvička se 40 ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 1 000 mg (jako pemetrexedum dinatricum).

Pomocné látky jsou thioglycerol, hydroxid sodný (k nastavení pH) a voda pro injekci. Viz bod 2 “Pemetrexed Hospira obsahuje sodík”.

Jak přípravek Pemetrexed Hospira vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Pemetrexed Hospira koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát) je čirý, bezbarvý až lehce nažloutlý nebo zelenožlutý roztok ve skleněné injekční lahvičce, prakticky bez viditelných částic.

Jedno balení obsahuje injekční lahvičku o obsahu 100 mg/4 ml, 500 mg/20 ml nebo 1 000 mg/40 ml pemetrexedu (jako disodná sůl pemetrexedu).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgie

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

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

LT

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

BG

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

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

CZ

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

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

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

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0) 800 63 34 636

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

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

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

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

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

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

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

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

PL
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

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

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

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

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

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

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

UK (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

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>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

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

1. Při ředění pemetrexedu k podání intravenózní infuze používejte aseptickou techniku.
2. Vypočítejte dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Pemetrexed Hospira. Injekční lahvička obsahuje větší množství pemetrexedu k usnadnění přenosu označeného množství.

3. Náležitý objem 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.
4. Infuzní roztoky pemetrexedu, připravené podle návodu, jsou kompatibilní s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infuzními sety a infuzními vaky. Pemetrexed je inkompatibilní s rozpouštědly obsahujícími kalcium, jako je laktátový Ringerův roztok a Ringerův roztok.
5. Léčivé přípravky pro parenterální použití se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice a nedošlo ke změně barvy. Jestliže zpozorujete pevné částice, přípravek nepodávejte.
6. Roztok pemetrexedu je určen pouze na jedno použití. Veškerý nepoužitý 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 podle místních standardních postupů jako u jiných nezpuchýřujících látek.