

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pemetrexed medac 100 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu
Pemetrexed medac 500 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu
Pemetrexed medac 1000 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Pemetrexed medac 100 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg pemetrexedu (ako pemetrexed dvojsodný hemipentahydrát).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 100 mg injekčná liekovka obsahuje približne 11 mg sodíka.

Pemetrexed medac 500 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg pemetrexedu (ako pemetrexed dvojsodný hemipentahydrát).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 500 mg injekčná liekovka obsahuje približne 54 mg sodíka.

Pemetrexed medac 1000 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

Každá injekčná liekovka obsahuje 1000 mg pemetrexedu (ako pemetrexed dvojsodný hemipentahydrát).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 1000 mg injekčná liekovka obsahuje približne 108 mg sodíka.

Po rekonštitúcii (pozri časť 6.6) obsahuje každá injekčná liekovka 25 mg/ml pemetrexedu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu.

Biely až svetložltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Malígný mezotelióm pleury

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

Nemalobunkový karcinóm pľúc

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

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Pemetrexed v kombinácii s cisplatinou

Odporúčaná dávka Pemetrexedu medac je 500 mg/m² telesného povrchu (BSA) podávaná ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu. Odporúčaná dávka cisplatiny je 75 mg/m² BSA, podávaná infúziou počas 2 hodín približne 30 minút po ukončení infúzie s pemetrexedom v prvý deň každého 21-dňového cyklu. Pacientom musí byť podaná primeraná antiemetická liečba a primeraná hydratácia pred podaním cisplatiny a/alebo aj po jej podaní (Informácie o špecifickom odporúčanom dávkovaní cisplatiny - pozri tiež Súhrn charakteristických vlastností lieku pre lieky obsahujúce cisplatinu).

Pemetrexed v monoterapii

U pacientov liečených na nemalobunkový karcinóm pľúc po predchádzajúcej chemoterapii, odporúčaná dávka Pemetrexedu medac je 500 mg/m² BSA podávaná ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu.

Režim premedikácie

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

Na zníženie toxicity musia pacienti liečení pemetrexedom dostávať tiež vitamínovú suplementáciu (pozri časť 4.4). Pacienti musia denne užívať perorálne kyselinu listovú alebo multivitamíny obsahujúce kyselinu listovú (350 – 1000 µg). Aspoň päť dávok kyseliny listovej musí byť podaných počas 7 dní pred prvou dávkou pemetrexedu a dávkovanie musí pokračovať v priebehu celej liečby a ďalších 21 dní po poslednej dávke pemetrexedu. Pacienti musia tiež dostať intramuskulárnu injekciu vitamínu B₁₂ (1000 µg) v týždni pred prvou dávkou pemetrexedu a jedenkrát každé 3 cykly potom. Nasledujúce injekcie s vitamínom B₁₂ sa môžu podávať v rovnaký deň ako pemetrexed.

Monitorovanie

Pacientom liečeným pemetrexedom sa musí pred každou dávkou sledovať celý krvný obraz, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek (WCC) a krvných doštičiek. Pred každým podaním chemoterapie musia byť vykonané krvné biochemické testy na zhodnotenie obličkových a pečenevých funkcií. Pred zahájením každého cyklu chemoterapie je nutné, aby pacienti mali nasledovné výsledky vyšetrení: absolútny počet neutrofilov (ANC) musí byť ≥ 1500 buniek/mm³ a počet krvných doštičiek musí byť ≥ 100000 buniek/mm³.

Klírens kreatinínu musí byť ≥ 45 ml/min.

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

Úprava dávok

Úprava dávky na začiatku nasledujúceho cyklu sa vykoná na základe najhlbšieho poklesu

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

Tabuľka 1 – Tabuľka modifikácie dávky pemetrexedu (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatinu – Hematologická toxicita	
Absolútny počet neutrofilov < 500/mm ³ a doštičiek ≥ 50000 /mm ³ v období najhlbšieho poklesu	75 % predchádzajúcej dávky (pemetrexedu aj cisplatinu)
Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu < 50000/mm ³ bez ohľadu na absolútny počet neutrofilov v období najhlbšieho poklesu	75 % predchádzajúcej dávky (pemetrexedu aj cisplatinu)
Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu < 50000/mm ³ s krvácaním ^a , bez ohľadu na absolútny počet neutrofilov v období najhlbšieho poklesu	50 % predchádzajúcej dávky (pemetrexedu aj cisplatinu)

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

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

Tabuľka 2 – Tabuľka modifikácie dávky pemetrexedu (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatinu – Nehematologická toxicita^{a,b}		
	Dávka pemetrexedu (mg/m²)	Dávka cisplatinu (mg/m²)
Akákoľvek toxicita 3. alebo 4. stupňa s výnimkou mukozitídy	75 % predchádzajúcej dávky	75 % predchádzajúcej dávky
Hnačka s nutnosťou hospitalizácie (bez ohľadu na stupeň) alebo hnačka 3. a 4. stupňa	75 % predchádzajúcej dávky	75 % predchádzajúcej dávky
Mukozitída 3. a 4. stupňa	50 % predchádzajúcej dávky	100 % predchádzajúcej dávky

^a Kritériá bežnej toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (v2.0; NCI 1998)

^b s výnimkou neurotoxicity

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

Tabuľka 3 - Modifikácia dávky pemetrexedu (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatinu – Neurotoxicita		
Stupeň CTC^a	Dávka pemetrexedu (mg/m²)	Dávka cisplatinu (mg/ m²)
0 – 1	100 % predchádzajúcej dávky	100 % predchádzajúcej dávky
2	100 % predchádzajúcej dávky	50 % predchádzajúcej dávky

^a Kritériá bežnej toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (v2.0; NCI 1998)

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

Osobitné skupiny

Staršie osoby

V klinických štúdiách neboli zistené žiadne údaje, že by pacienti vo veku 65 rokov a viac mali vyššie

riziko nežiaducich reakcií v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov. Nie je nutné žiadne zníženie dávky, okrem prípadov, keď je toto zníženie nevyhnutné pre všetkých pacientov.

Pediatrická populácia

Použitie Pemetrexedu medac sa netýka pediatrickej populácie pri liečbe malígneho mezoteliómu pleury a nemalobunkového karcinómu pľúc.

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

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

Pacienti s poškodením pečene

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

Spôsob podávania

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

Opatrenia pred zaobchádzaním s Pemetrexedom medac alebo pri podaní Pemetrexedu medac a pokyny na rekonštitúciu a riedenie Pemetrexedu medac pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

Dojčenie (pozri časť 4.6).

Súbežná vakcinácia proti žltej zimnici (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pemetrexed môže utlmiť funkciu kostnej drene čoho výsledkom je neutropénia, trombocytopenia a anémia (alebo pancytopénia) (pozri časť 4.8). Potlačenie tvorby kostnej drene predstavuje obvykle toxicitu, ktorá limituje veľkosť použitej dávky. Pacienti musia byť sledovaní z hľadiska útlmu kostnej drene počas liečby a pemetrexed nesmie byť podaný pacientom pokiaľ sa absolútny počet neutrofilov (ANC) nevráti na hodnotu ≥ 1500 buniek/mm³ a počet doštičiek na ≥ 100000 buniek/mm³. Zníženie dávky v nasledujúcom cykle závisí od hodnôt absolútneho počtu neutrofilov a počtu doštičiek v čase najhlbšieho poklesu, a maximálnej nehematologickej toxicity vyskytujúcej sa v predchádzajúcom cykle (pozri časť 4.2).

Bolo zaznamenaných menej redukcí a hematologickej toxicity stupňa 3/4 a nehematologickej toxicity ako je neutropénia, febrilná neutropénia a infekcia s neutropéniou stupňa 3/4, keď boli pred liečbou podávané kyselina listová a vitamín B₁₂. Preto musia byť všetci pacienti liečení pemetrexedom poučení, aby užívali profylakticky kyselinu listovú a vitamín B₁₂ za účelom zníženia toxicity súvisiacej s liečbou (pozri časť 4.2).

Kožné reakcie boli zaznamenané u pacientov, ktorí nedostávali pred liečbou kortikosteroidy. Podávanie dexametazónu (alebo ekvivalentného kortikosteroidu) pred liečbou pemetrexedom môže

znižiť výskyt a závažnosť kožných reakcií (pozri časť 4.2).

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

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

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

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

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

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

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

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

Pemetrexed môže mať geneticky škodlivé účinky. Pohlavne zrelým mužom sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a do 3 mesiacov od ukončenia liečby. Odporúča sa používanie antikoncepčných metód alebo abstinencia. Vzhľadom na možnosť ireverzibilnej infertility spôsobenej liečbou pemetrexedom sa mužom odporúča, aby vyhľadali konzultáciu o možnosti trvalého uchovania spermií pred začiatkom liečby.

Ženy v plodnom veku musia počas liečby a 6 mesiacov po ukončení liečby pemetrexedom používať účinnú antikoncepčnú metódu (pozri časť 4.6).

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

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

Pomocné látky

Pemetrexed medac 100 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej 100 mg injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Pemetrexed medac 500 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

Tento liek obsahuje 54 mg sodíka v každej 500 mg injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2,70 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Pemetrexed medac 1000 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

Tento liek obsahuje 108 mg sodíka v každej 1000 mg injekčnej liekovke, čo zodpovedá 5,40 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

U pacientov s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu ≥ 80 ml/min) môžu vysoké dávky nesteroidových antiflogistík (NSA, ako je ibuprofén > 1600 mg/deň) a vyššia dávka kyseliny acetylsalicylovej ($\geq 1,3$ g denne) znížiť elimináciu a následne zvýšiť výskyt nežiaducich reakcií pemetrexedu. Preto sa pri súbežnom podávaní vyšších dávok NSA alebo vyššej dávky kyseliny acetylsalicylovej s pemetrexedom u pacientov s normálnymi renálnymi funkciami (klírens kreatinínu ≥ 80 ml/min) musí postupovať s opatrnosťou.

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

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

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

Interakcie bežné u všetkých cytotoxických liekov

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

Kontraindikované súbežné podávanie: Vakcína proti žltej zimnici: riziko fatálnej generalizovanej

postvaccinačnej reakcie (pozri časť 4.3).

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v plodnom veku / Antikonцепcia u mužov a žien

Pemetrexed môže mať geneticky škodlivý účinky. Ženy v plodnom veku musia v priebehu liečby a 6 mesiacov po ukončení liečby pemetrexedom používať účinnú antikoncepciu.

Pohlavne zrelým mužom sa odporúča používanie účinných antikoncepčných metód a neodporúča sa splodiť dieťa počas liečby a do 3 mesiacov od ukončenia liečby.

Gravidita

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Bolo však zistené, že pemetrexed môže spôsobovať únavu. Preto musia byť pacienti upozornení, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa táto udalosť vyskytne.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

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

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

veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$); neznáme (z dostupných údajov)

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

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	infekcia ^a , faryngitída	sepsa ^b			dermo-hypodermatitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia, leukopénia, znížený hemoglobín,	febrilná neutropénia znížený počet krvných doštičiek	pancytopenia	autoimunitná hemolytická anémia		
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita		anafylaktický šok		
Poruchy metabolizmu a výživy		dehydratácia				
Poruchy nervového systému		porucha chuti, periférna motorická neuropatia, periférna sensorická neuropatia, závraty	mozgovo-cievna príhoda, ischemická príhoda, intrakraniálna hemorágia			
Poruchy oka		konjunktivitída, suché oko, zvýšená laktimácia, keratokonjunktivitída, opuch viečka, chroba očného povrchu				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti ^c		zlyhanie srdca, arytmia	angína, infarkt myokardu, ochorenie koronárnych ciev, supraventrikulárna arytmia			

Poruchy ciev			periférna ischémia ^c			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			pľúcna embólia, intersticiálna ^{bd} pneumonitída			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	stomatitída, anorexia, vracanie, hnačka, nevoľnosť	dispepsia, zápcha, bolesť brucha	rektálna hemorágia, gastrointestinálna hemorágia, intestinálna perforácia, ezofagitída, kolitída ^c			
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená alanín-aminotransferáza, zvýšená aspartát-aminotransferáza		hepatitída		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, exfoliácia kože	hyperpigmentácia, pruritus, multiformný erytém, alopecia, urtikária		erytém	Stevensov-Johnsonov syndróm ^b , toxická epidermálna nekrolýza ^b , pemfigoid bulózna dermatitída, získaná epidermolytická bulóza, erytémový edém ^f pseudooculitída, dermatitída, ekzém, prurigo	
Poruchy obličiek a močových ciest	znížený klírens kreatinínu, zvýšený kreatinín v krvi ⁱ	zlyhanie obličiek, znížená glomerulárna filtrácia				nefrogénna obličková úplavica, renálna tubulárna nekróza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava,	horúčka, bolesť, edém, bolesť na hrudi, zápal sliznice				
Laboratórne a funkčné		zvýšená gamaglutamyl				

vyšetrenia		transferáza				
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			radiačná ezofagitída, radiačná pneumonitída ^j	radiačný fenomén		

^a s a bez neutropénie

^b v niektorých prípadoch fatálny

^c niekedy viedli k nekróze končatín

^d s respiračnou nedostatočnosťou

^e pozorované len v kombinácii s cisplatinou

^f najmä dolných končatín

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, analógy kyseliny listovej, ATC kód: L01BA04

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

Štúdie *in vitro* ukázali, že pemetrexed sa správa ako antifolát pôsobiaci na viaceré enzymatické systémy tým, že inhibuje tymidylát syntetázu (TS), dihydrofolát reduktázu (DHFR) a glycínamid ribonukleotid formyltransferázu (GARFT), ktoré sú kľúčovými enzýmami závislými od folátu pre *de novo* biosyntézu tymidínu a purínových nukleotidov. Pemetrexed je transportovaný do buniek redukovaným folátovým nosičom aj membránovým folátovým väzbovým proteínovým transportným systémom. V bunke je pemetrexed rýchlo a efektívne zmenený na polyglutamátové formy enzýmom folylpolyglutamát syntetázou. Polyglutamátové formy sa zdržujú v bunkách a sú ešte účinnejšie inhibítory TS a GARFT. Polyglutamácia je proces závislý na čase a koncentrácii, ku ktorému dochádza v nádorových bunkách a v menšej miere v normálnych tkanivách. Polyglutamátové metabolity majú zvýšený intracelulárny polčas, čoho výsledkom je prolongovaný účinok lieku v malígnych bunkách.

Klinická účinnosť

Mezotelióm

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

Počas štúdie bola pridaná dlhodobá suplementácia nízkymi dávkami kyseliny listovej a vitamínu B₁₂ za

účelom zníženia toxicity. Primárna analýza štúdie bola vykonaná na populácii pacientov randomizovaných do liečebnej skupiny, ktorá bola liečená hodnoteným liekom (randomizovaní a liečení). Bola vykonaná analýza podskupín pacientov, ktorí dostávali suplementáciu kyselinou listovou a vitamínom B₁₂ počas celého priebehu liečby počas štúdie (úplne suplementovaní). Výsledky týchto analýz účinnosti sú uvedené v tabuľke.

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

Parameter účinnosti	Randomizovaní a liečení pacienti		Plne suplementovaní pacienti	
	Pemetrexed / cisplatina (N = 226)	Cisplatina (N = 222)	Pemetrexed / cisplatina (N = 168)	Cisplatina (N = 163)
Medián celkového prežívania (mesiace) (95 % CI)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Log Rank hodnota p ^a	0,020		0,051	
Medián času do progresie tumoru (mesiace) (95 % CI)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Log Rank hodnota p ^a	0,001		0,008	
Čas do zlyhania liečby (mesiace) (95 % CI)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Log Rank hodnota p ^a	0,001		0,001	
Pomer celkovej odpovede ^b (95 % CI)	41,3 % (34,8 – 48,1)	16,7 % (12,0 – 22,2)	45,5 % (37,8 – 53,4)	19,6 % (13,8 – 26,6)
Fisherova presná hodnota p ^a	< 0,001		< 0,001	

Skratka: CI = interval spoľahlivosti

^a hodnota p odkazuje na porovnanie medzi liečebnými ramenami.

^b Rameno pemetrexed/cisplatina, randomizovaní a liečení (N = 225) a plne suplementovaní (N = 167)

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

Existujú obmedzené údaje u pacientov s malígnym mezoteliómom pleury liečených pemetrexedom v monoterapii. Pemetrexed v dávke 500 mg/m² bol študovaný ako liek v monoterapii u 64 chemoterapiou neliečených pacientov s malígnym mezoteliómom pleury. Celková odpoveď na liečbu bola 14,1 %.

Nemalobunkovým karcinómom pľúc, liečba v druhej línii

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

Obmedzené klinické údaje zo samostatnej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie fázy 3 predpokladajú,

že údaje o účinnosti (celkové prežitie, prežívanie bez progresie [PFS]) pre pemetrexed sú rovnaké medzi pacientmi predtým liečenými docetaxelom (n = 41) a pacientmi, ktorí predtým nedostávali liečbu docetaxelom (n = 540).

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

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

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

PFS = prežívanie bez progresie

NSCLC, liečba v prvej línii

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

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

PFS a celková odpoveď na liečbu boli podobné medzi liečebnými ramenami: medián PFS bol 4,8 mesiacov pre pemetrexed s cisplatinou verus 5,1 mesiacov pre gemcitabín s cisplatinou (adjustovaný pomer rizík 1,04; 95 % CI = 0,94 - 1,15) a celková odpoveď na liečbu bola 30,6 % (95 % CI = 27,3 - 33,9) pre pemetrexed s cisplatinou verus 28,2 % (95 % CI = 25,0 - 31,4) pre gemcitabín s cisplatinou. PFS údaje sa čiastočne potvrdili nezávislým preskúmaním (na preskúmanie bolo náhodne vybraných 400/1 725 pacientov).

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

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

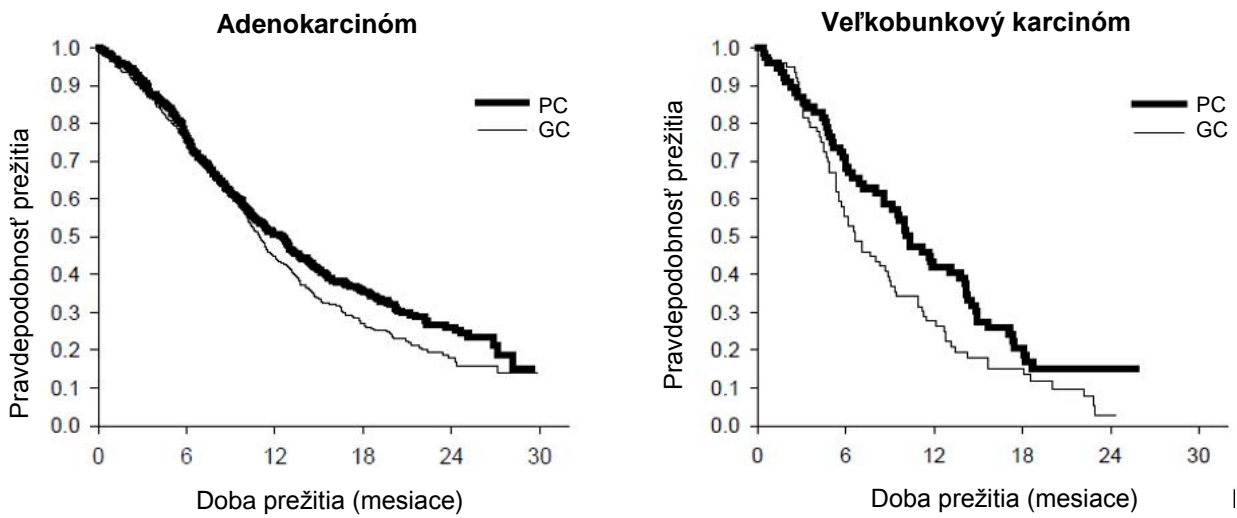
ITT populácia a histologické podskupiny	Medián celkového prežitia v mesiacoch (95 % CI)				Adjustovaný HR (95 % CI)	p-hodnota superiority
	Pemetrexed + cisplatina		Gemcitabín + cisplatina			
ITT populácia (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94a (0,84 – 1,05)	0,259

Adenokarcinóm (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	N = 411	0,84 (0,71 - 0,99)	0,033
Veľkobunkový (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 – 9,0)	N = 77	0,67 (0,48 – 0,96)	0,027
Iné (N = 252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N = 106	9,2 (8,1 – 10,6)	N = 146	1,08 (0,81 – 1,45)	0,586
Zo skvamózných buniek (N = 473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N = 244	10,8 (9,5 – 12,1)	N = 229	1,23 (1,00 – 1,51)	0,050

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

^a Štatisticky významná pre noninferioritu, s celkovým intervalom spoľahlivosti pre HR výrazne pod 1,17645 hranicou noninferiority ($p < 0,001$).

Kaplanove Meierove krivky celkového prežitia podľa histológie



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

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

NSCLC, udržiavacia liečba

JMEN

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

Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ a preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS v skupine s pemetrexedom oproti skupine s placebo ($n = 581$, nezávisle hodnotená populácia, medián 4,0 mesiacov, resp. 2,0 mesiacov) (pomer rizík = 0,60, 95 % CI = 0,49 - 0,73, $p < 0,00001$). Nezávislé hodnotenie patientských skenov potvrdilo závery hodnotenia PFS zo strany skúšajúcich. Stredná hodnota celkovej doby prežitia (OS) pre celú populáciu ($n = 663$) bola v skupine s pemetrexedom

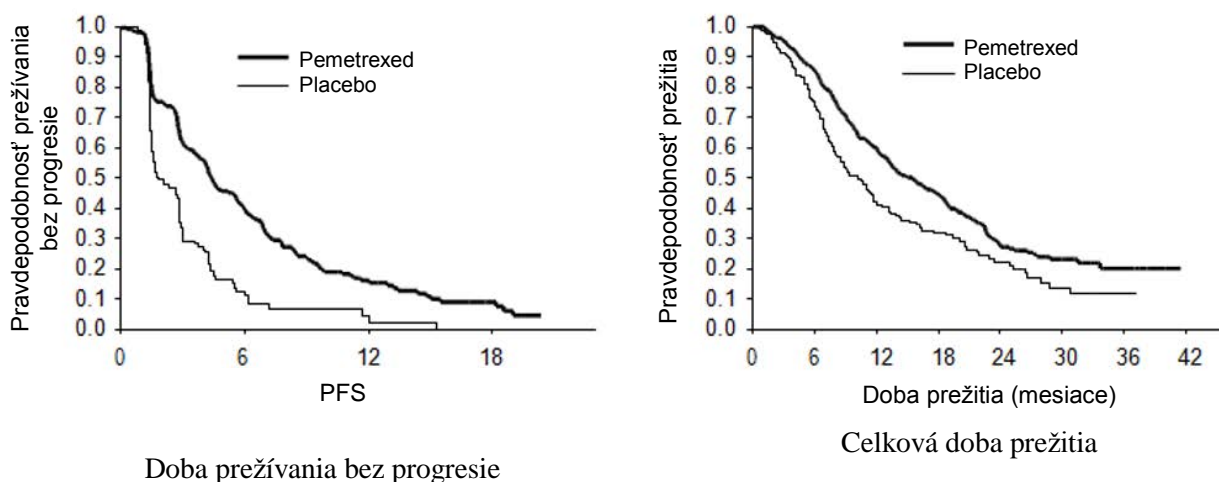
13,4 mesiacov a v skupine s placebom 10,6 mesiacov, pomer rizík = 0,79 (95 %, CI = 0,65 - 0,95, p = 0,01192).

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

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

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

JMEN: Kaplanova Meierova krivka doby PFS a celkovej doby prežitia u pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho užívajúcich pemetrexed alebo placebo



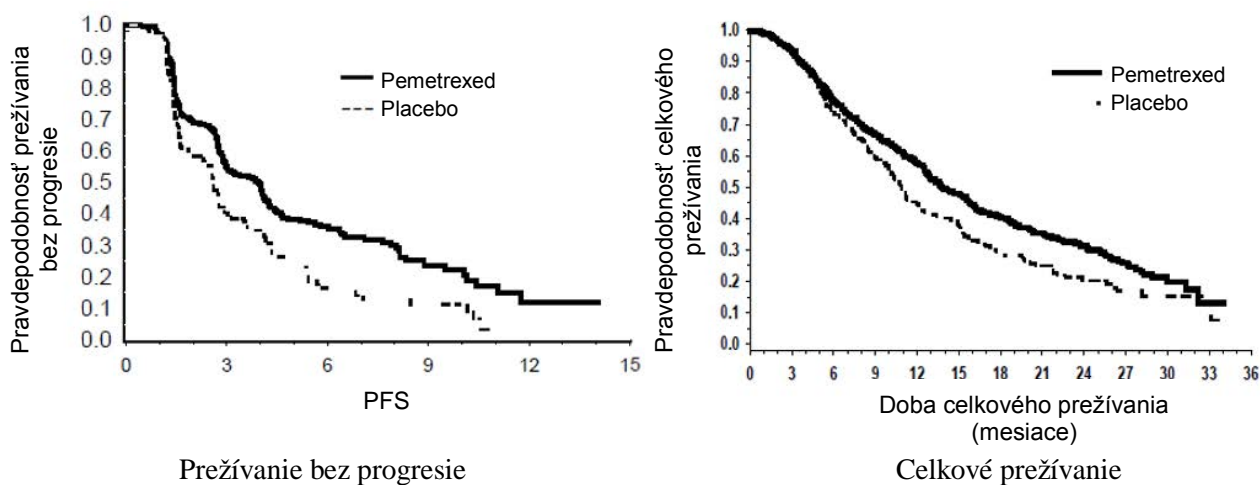
PARAMOUNT

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

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

Liečba pemetrexedom, následne po indukčnej liečbe s pemetrexedom a cisplatinou (4 cykly), bola štatisticky lepšia než liečba placebom pre OS (medián 13,9 mesiacov oproti 11,0 mesiacom, pomer rizík = 0,78; 98 % CI = 0,64 – 0,96; p = 0,0195). V čase tejto konečnej analýzy prežitia bolo nažive alebo sa stratilo z pozorovania 28,7 % pacientov v ramene s pemetrexedom oproti 21,7 % v ramene s placebom. Relatívna liečebná efektívnosť pemetrexedu bola vnútorne konzistentná medzi podskupinami (vrátane štádia ochorenia, odpovede na indukčnú liečbu, ECOG PS, fajčiarskeho stavu, pohlavia, histológie a veku) a podobná k tej, ktorá bola pozorovaná v neupravených analýzach OS a PFS. 1-ročné a 2-ročné prežívanie u pacientov užívajúcich pemetrexed bolo 58 % a 32 % oproti 45 % a 21 % u pacientov s placebom. Medián OS od začiatku prvolíniovej indukčnej liečby s pemetrexedom a cisplatinou bol 16,9 mesiacov u pacientov v ramene s pemetrexedom oproti 14,0 mesiacov v ramene s placebom (pomer rizík = 0,78; 95 % CI = 0,64 – 0,96). Percento pacientov, ktorí po ukončení štúdie pokračovali v liečbe bolo 64,3 % pre pemetrexed a 71,7 % pre placebo.

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



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

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Pemetrexed vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie vo všetkých schválených indikáciách (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu po podaní lieku v monoterapii boli hodnotené u 426 pacientov s rozličnými malígnymi solídnymi tumormi v dávkach od 0,2 do 838 mg/m² podaných v infúzii počas 10 minút. Distribučný objem pemetrexedu v ustálenom stave je 9 l/m². Štúdie *in vitro* ukazujú, že približne 81 % pemetrexedu sa viaže na plazmatické proteíny. Táto väzba nebola výrazne ovplyvnená rôznymi stupňami renálneho poškodenia. Pemetrexed sa podrobuje v obmedzenej miere pečenejmu metabolizmu. Pemetrexed je primárne eliminovaný močom, pričom 70 % až 90 % dávky

sa vylúči močom v nezmenenej forme v priebehu prvých 24 hodín od podania. Štúdie *in vitro* naznačujú, že pemetrexed sa aktívne vylučuje pomocou OAT3 (organického aniónového transportéra 3). Celkový systémový klírens pemetrexedu je 91,8 ml/min a eliminačný polčas plazmy je 3,5 hodín, u pacientov s normálnou obličkovou funkciou (klírens kreatinínu 90 ml/min). Variabilita v klírense medzi pacientmi je mierna, a to 19,3 %. Celková systémová expozícia pemetrexedu (AUC) a maximálna plazmatická koncentrácia sa proporcionálne zvyšujú s dávkou. Farmakokinetika pemetrexedu je rovnaká aj po viacerých liečebných cykloch.

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu nie sú ovplyvnené súčasným podávaním cisplatiny. Suplementácia perorálnou kyselinou listovou a intramuskulárnym vitamínom B₁₂ neovplyvňujú farmakokinetiku pemetrexedu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Podanie pemetrexedu samcom myší viedlo k reprodukčnej toxicite charakterizovanej redukciami výskytu fertility a testikulárnou atrofiou. V 9-mesačnej štúdií s použitím intravenózne bolusovej injekcie vykonanej na bigloch bol pozorovaný testikulárny nález (degenerácia/nekróza semenotvorného epitelu). To naznačuje, že pemetrexed môže poškodiť mužskú fertilitu. Ženská fertilita nebola skúmaná.

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

Štúdie hodnotiace karcinogénny potenciál pemetrexedu neboli vykonané.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E421)
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka
3 roky

Rekonštituovaný a infúzny roztok

Ak je liek pripravovaný podľa návodu, rekonštituované a infúzne roztoky pemetrexedu neobsahujú žiadne antimikrobiálne ochranné látky.

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaných a infúznych roztokov pemetrexedu bola preukázaná počas 24 hodín pri uchovávaní v chlade.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas uchovávania a podmienky pred použitím je zodpovedný užívateľ, liek by v tomto prípade nemal byť uchovávaný dlhšie ako 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka zo skla typu I s gumenou (brómbutylová guma potiahnutá fluóropolymérom) zátkou s obsahom 100, 500 alebo 1000 mg pemetrexedu.

1 injekčná liekovka v balení.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

1. Použite aseptickú techniku počas rekonštitúcie a pri následnom riedení pemetrexedu na podanie intravenózneho infúzie.
2. Vypočítajte dávku a počet potrebných injekčných liekoviek s pemetrexedom. Každá injekčná liekovka obsahuje väčšie množstvo pemetrexedu na uľahčenie prenosu označenej dávky.
3. Rekonštituuje 100 mg injekčnú liekovku pridaním 4,2 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez konzervačných látok, čím vznikne roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu. Pohybujte jemným krúživým pohybom každou injekčnou liekovkou až kým sa prášok úplne rozpustí. Výsledný roztok je číry a jeho farba kolíše od bezfarebnej po žltú bez narušenia jeho kvality. pH pripraveného roztoku je medzi 6,6 a 7,8. **Potrebné je ďalšie riedenie.**

Rekonštituuje 500 mg injekčnú liekovku pridaním 20 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez konzervačných látok, čím vznikne roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu. Pohybujte jemným krúživým pohybom každou injekčnou liekovkou až kým sa prášok úplne rozpustí. Výsledný roztok je číry a jeho farba kolíše od bezfarebnej po žltú bez narušenia jeho kvality. pH pripraveného roztoku je medzi 6,6 a 7,8. **Potrebné je ďalšie riedenie.**

Rekonštituuje 1000 mg injekčnú liekovku pridaním 40 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad, čím vznikne roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu. Pohybujte jemným krúživým pohybom každou injekčnou liekovkou až kým sa prášok úplne rozpustí. Výsledný roztok je číry a jeho farba kolíše od bezfarebnej po žltú bez narušenia jeho kvality. pH pripraveného roztoku je medzi 6,6 a 7,8. **Potrebné je ďalšie riedenie.**

4. Príslušný objem rekonštituovaného roztoku pemetrexedu sa musí ďalej nariediť na 100 ml s 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad a podať ako intravenózna infúzia počas 10 minút.
5. Infúzne roztoky s pemetrexedom pripravené podľa vyššie uvedeného návodu sú kompatibilné s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infúznymi setmi a infúznymi vakmi.
6. Lieky na parenterálnu aplikáciu sa musia pred aplikáciou vizuálne kontrolovať na prítomnosť drobných častíc a zmenu farby. V prípade prítomnosti drobných častíc neaplikujte.
7. Roztok pemetrexedu je určený len na jedno použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní lieku

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko
Tel.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1038/001	Pemetrexed medac 100 mg
EU/1/15/1038/002	Pemetrexed medac 500 mg
EU/1/15/1038/003	Pemetrexed medac 1000 mg

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. november 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. august 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

Synthon Hispania, S.L.
C/ Castello, n°1, Pol. Las Salinas,
Sant Boi de Llobregat
08830 Barcelona, Španielsko

Synthon, s.r.o.
Brněnská 32/čp. 597
Blansko
678 17
Česká republika

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajší obal

1. NÁZOV LIEKU

Pemetrexed medac 100 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu
pemetrexed

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg pemetrexedu (ako pemetrexed dvojsodný hemipentahydrát).

Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka 25 mg/ml pemetrexedu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Manitol, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu.

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1038/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajší obal

1. NÁZOV LIEKU

Pemetrexed medac 500 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu
pemetrexed

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg pemetrexedu (ako pemetrexed dvojsodný hemipentahydrát).

Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka 25 mg/ml pemetrexedu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Manitol, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu.

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1038/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajší obal

1. NÁZOV LIEKU

Pemetrexed medac 1000 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu
pemetrexed

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 1000 mg pemetrexedu (ako pemetrexed dvojsodný hemipentahydrát).

Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka 25 mg/ml pemetrexedu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Manitol, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu.

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1038/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pemetrexed medac 100 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

pemetrexed
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Doba použiteľnosti rekonštituovaného lieku je uvedená v písomnej informácii pre používateľa.

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

100 mg

6. INÉ

Cytotoxické.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU

Pemetrexed medac 500 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu
pemetrexed

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg pemetrexedu (ako pemetrexed dvojsodný hemipentahydrát).

Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka 25 mg/ml pemetrexedu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Manitol, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu.

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1038/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU

Pemetrexed medac 1000 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu
pemetrexed

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 1000 mg pemetrexedu (ako pemetrexed dvojsodný hemipentahydrát).

Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka 25 mg/ml pemetrexedu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Manitol, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu.

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1038/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Pemetrexed medac 100 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu
Pemetrexed medac 500 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu
Pemetrexed medac 1000 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu
pemetrexed

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete

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

1. Čo je Pemetrexed medac a na čo sa používa

Pemetrexed medac je liek určený na liečbu zhubných nádorov.

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

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

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

Pemetrexed medac je tiež určená na liečbu pacientov s pokročilým štádiom rakoviny pľúc, u ktorých dôjde ku zhoršeniu ochorenia po tom, čo bola použitá iná úvodná chemoterapia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Pemetrexed medac

Nepoužívajte Pemetrexed medac

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

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Pemetrexed medac obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika ak:

- máte alebo ste mali problémy s obličkami, pretože by nemuselo byť vhodné, aby ste dostávali Pemetrexed medac. Pred každou infúziou vám bude odobratá krv na vyšetrenie, či máte v poriadku funkciu obličiek a pečene a na kontrolu, či máte dostatočný počet krviniek, aby ste mohli dostať Pemetrexed medac. Váš lekár sa môže rozhodnúť zmeniť dávku alebo oddialiť liečbu v závislosti na vašom celkovom zdravotnom stave a v prípade, že máte príliš nízky počet krviniek. Pokiaľ užívate súčasne cisplatinu, váš lekár sa presvedčí, že ste dostatočne hydratovaný/á a pred liečbou cisplatinou a po nej dostanete vhodné lieky, ktoré zabránia vracaniu.
- ste podstúpili alebo idete podstúpiť rádioterapiu, pretože sa môže u vás objaviť včasná alebo neskorá reakcia na ožarovanie pri Pemetrexede medac.
- ste boli v poslednej dobe očkovaný/á, pretože to môže pravdepodobne spôsobiť nepriaznivé účinky pri Pemetrexede medac.
- máte alebo ste mali choré srdce.
- u vás došlo k nahromadeniu tekutiny v okolí pľúc, keďže sa lekár môže rozhodnúť pred podaním Pemetrexedu medac túto tekutinu odstrániť.

Deti a dospelí

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

Iné lieky a Pemetrexed medac

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Zvlášť oznámte svojmu lekárovi, ak používate lieky proti bolesti alebo zápalu (opuchu), ako sú tzv. nesteroidné protizápalové lieky (NSA), vrátane liekov, ktoré sú voľne predajné bez lekárskeho predpisu (ako napríklad ibuprofén). Existuje mnoho druhov NSA s rôznou dobou účinnosti. Na základe plánovaného dátumu infúzie Pemetrexedu medac a/alebo stavu funkcie vašich obličiek vám lekár odporučí, ktoré lieky môžete používať a kedy ich môžete používať. Pokiaľ si nie ste istý, spýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika, či niektorý z vašich liekov nie je NSA.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná alebo dojdete, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Použitie Pemetrexedu medac sa treba v tehotenstve vyvarovať. Váš lekár s vami preberie možné riziká používania Pemetrexedu medac v tehotenstve. V priebehu liečby Pemetrexedom medac a 6 mesiacov po užití poslednej dávky musia ženy používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Počas liečby Pemetrexedom medac netreba, aby ste dojčili. Poradte sa so svojím lekárom kedy je bezpečné pokračovať s dojčením po ukončení liečby.

Plodnosť

Muži by nemali splodiť deti počas liečby a 3 mesiacov po liečbe Pemetrexedom medac, a preto by mali počas liečby Pemetrexedom medac a 3 mesiacov po jej skončení používať účinnú antikoncepciu. Ak v priebehu liečby alebo v priebehu 3 mesiacov po ukončení liečby chcete splodiť dieťa, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. Pemetrexed medac môže ovplyvniť vašu schopnosť splodiť deti. Poradte sa so svojím ošetrovujúcim lekárom o možnosti uchovania spermíí pred začatím liečby.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pemetrexed medac môže vyvolať únavu. Pri vedení vozidla a obsluhu strojov buďte opatrný(á).

Pemetrexed medac obsahuje sodík

Pemetrexed medac 100 mg

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej 100 mg injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Pemetrexed medac 500 mg

Tento liek obsahuje 54 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej 500 mg injekčnej liekovke. To sa rovná 2,70 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Pemetrexed medac 1000 mg

Tento liek obsahuje 108 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej 1000 mg injekčnej liekovke. To sa rovná 5,40 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako používať Pemetrexed medac

Odporúčaná dávka Pemetrexedu medac je 500 mg na každý štvorcový meter vášho telesného povrchu. Vaša výška a hmotnosť sa merajú za účelom výpočtu vášho telesného povrchu. Lekár použije údaj o vašom telesnom povrchu na výpočet vašej správnej dávky. Táto dávka môže byť upravená, prípadne liečba môže byť oddialená v závislosti na počte vašich krviniek a vašom celkovom zdravotnom stave. Nemocničný lekárnik, zdravotná sestra alebo lekár zmieša Pemetrexed medac v prášku predtým, ako vám bude podaná s 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného (9 mg/ml).

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

Ak dostanete Pemetrexed medac v kombinácii s cisplatinou

Lekár alebo nemocničný lekárnik vypočíta potrebnú dávku na základe vašej výšky a hmotnosti. Cisplatina sa podáva takisto do žily a podáva sa približne 30 minút po ukončení infúzie Pemetrexedu medac. Infúzia cisplatiny bude trvať približne 2 hodiny.

Infúziu musíte obvykle dostávať raz za 3 týždne.

Ďalšie lieky

Kortikosteroidy

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

Dopĺňanie vitamínov

Váš lekár vám predpíše perorálnu kyselinu listovú (vitamín) alebo multivitamín s obsahom kyseliny listovej (350 – 1000 µg), ktoré budete musieť užívať raz denne počas liečby Pemetrexedom medac. Počas siedmich dní pred prvou dávkou Pemetrexedu medac si musíte vziať najmenej 5 dávok kyseliny listovej. Musíte pokračovať v užívaní kyseliny listovej ešte 21 dní po poslednej dávke Pemetrexedu medac. Dostanete taktiež injekciu vitamínu B₁₂ (1000 µg) a to v týždni pred podaním Pemetrexedu medac a ďalej približne každých 9 týždňov (čo zodpovedá 3 cyklom liečby Pemetrexedom medac). Vitamín B₁₂ a kyselinu listovú dostanete na zníženie možných toxických účinkov protinádorovej liečby.

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Akonáhle zaznamenáte akýkoľvek z nižšie uvedených nežiaducich účinkov, musíte ihneď kontaktovať svojho lekára:

- horúčka alebo infekcia (v danom poradí, často alebo veľmi často): ak máte teplotu 38 °C alebo

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

Počas liečby pemetrexedom môže dôjsť k nasledujúcim vedľajším účinkom:

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

Infekcia

Faryngitída (bolesť hrdla)

Nízky počet neutrofilových granulocytov (druh bielych krviniek)

Nízky počet bielych krviniek

Nízka hladina hemoglobínu (anémia)

Bolesť, začervenanie, opuch alebo afty v ústach

Strata chuti do jedla

Vracanie

Hnačka

Nutkanie na vracanie/nevoľnosť

Kožná vyrážka

Odlupujúcu sa koža

Nález pri vyšetrení krvi mimo normu, poukazujúce na zníženú funkčnosť obličiek

Únava (vyčerpanosť)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Infekcia krvi

Zvýšená telesná teplota s nízkym počtom neutrofilných granulocytov (druh bielych krviniek)

Nízky počet krvných doštičiek

Alergická reakcia

Strata telesných tekutín

Zmena vnímania chuti

Poškodenie motorických nervov, ktoré môže spôsobiť svalovú slabosť a atrofiu (zakrpatenie) najmä v ramenách a nohách

Poškodenie senzorických nervov, ktoré môže spôsobiť stratu citlivosti, pálivú bolesť a nestabilnú chôdzu

Závraty

Zápal alebo opuch spojovky (membrány, ktorá lemuje očné viečka a pokrýva očné bielka)

Suché oko

Slziace oči

Suchosť spojovky (membrány, ktorá lemuje očné viečka a pokrýva očné bielka) a rohovky (priesvitnej blany, ktorá pokrýva dúhovku a zrenicu)

Opuch očných viečok

Poruchy oka vrátane suchých očí, slzenia, podráždenia a/alebo bolesti očí

Zlyhanie srdca (stav, ktorý ovplyvňuje čerpaciu silu vašich srdcových svalov)

Nepravidelný rytmus srdca

Tráviace ťažkosti

Zápcha
Bolesť brucha
Pečeň: zvýšenie hladiny chemických látok v krvi prechádzajúcej pečeňou
Zvýšená pigmentácia kože (zmena farby kože)
Svrbenie
Vyrážka na koži, kde každá pripomína volské oko
Vypadávanie vlasov
Žihľavka
Náhle zlyhanie obličiek
Znížená činnosť obličiek
Zvýšená telesná teplota
Bolesť
Nadbytočná tekutina v tkanive, spôsobujúca opuch
Bolesť na hrudi
Zápal a tvorba vredov na slizniciach lemujúcich tráviaci trakt

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

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

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb)

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

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10000 osôb)

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

Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Forma diabetu spôsobená patológiou obličiek

Porucha obličiek zahŕňajúca smrť tubulárnych epitelových buniek, ktoré tvoria obličkové kanáliky

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Pemetrexed medac

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke po EXP.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Rekonštituované a infúzne roztoky: Liek sa má použiť ihneď. Keď je pripravený podľa návodu, chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného a infúzneho roztoku pemetrexedu bola preukázaná počas 24 hodín pri uchovávaní v chlade (2 °C – 8 °C).

Tento liek je určený iba na jednorazové použitie, akýkoľvek nepoužitý roztok sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Pemetrexed medac obsahuje

Liečivo je pemetrexed.

Pemetrexed medac 100 mg: jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg pemetrexedu (ako pemetrexed dvojsodný hemipentahydrát)

Pemetrexed medac 500 mg: jedna injekčná liekovka obsahuje 500 mg pemetrexedu (ako pemetrexed dvojsodný hemipentahydrát)

Pemetrexed medac 1000 mg: jedna injekčná liekovka obsahuje 1000 mg pemetrexedu (ako pemetrexed dvojsodný hemipentahydrát)

Po rekonštitúcii roztok obsahuje 25 mg/ml pemetrexedu.

Ďalšie zložky sú manitol, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný; pozri časť 2, „Pemetrexed medac obsahuje sodík“.

Ako vyzerá Pemetrexed medac a obsah balenia

Pemetrexed medac je prášok na prípravu infúzneho koncentráту v sklenenej injekčnej liekovke s gumovou zátkou.

Je to biely až svetložltý prášok.

Každé balenie pozostáva z jednej injekčnej liekovky s obsahom 100, 500 alebo 1000 mg pemetrexedu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko
Tel.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

Výrobca

Synthon Hispania SL
C/Castelló n°1, Pol. Las Salinas
08830 Sant Boi de Llobregat
Barcelona
Španielsko
Tel.: +34 936401516
Fax: +34 936401146

Synthon, s.r.o.
Brněnská 32/čp. 597
67801 Blansko
Česká republika
Tel.: +420 516 427 311
Fax: +420 516 417 350

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko
Tel.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na použitie, zaobchádzanie s liekom a likvidáciu

1. Použite aseptickú techniku počas rekonštitúcie a následnom riedení pemetrexedu na podanie intravenózneho infúzie.
2. Vypočítajte dávku a počet potrebných injekčných liekoviek s Pemetrexedom medac. Každá injekčná liekovka obsahuje nadbytok pemetrexedu aby sa dalo odobrať deklarované množstvo lieku uvedené na štítku.
3. Pemetrexed medac 100 mg:
Zmiešajte obsah 100 mg injekčnej liekovky so 4,2 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného bez konzervačných prísad, čím vznikne roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu.

Pemetrexed medac 500 mg:
Zmiešajte obsah 500 mg injekčnej liekovky s 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného bez konzervačných látok, čím vznikne roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu.

Pemetrexed medac 1000 mg:

Zmiešajte obsah 1000 mg injekčnej liekovky so 40 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného bez konzervačných látok, čím vznikne roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu.

Pohybujte jemným krúživým pohybom každou injekčnou liekovkou až kým sa prášok úplne rozpustí. Výsledný roztok je číry a jeho farba kolíše od bezfarebnej po žltú bez narušenia jeho kvality. pH rekonštituovaného roztoku je medzi 6,6 a 7,8. **Potrebné je ďalšie riadenie.**

4. Príslušný objem rekonštituovaného roztoku pemetrexedu sa musí ďalej nariediť na 100 ml s 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) bez konzervačných prísad a podať ako intravenózna infúzia počas 10 minút.
5. Infúzne roztoky s pemetrexedom pripravené podľa vyššie uvedeného návodu sú kompatibilné s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infúznymi setmi a infúznymi vakmi. Pemetrexed je inkompatibilný s rozpúšťadlami obsahujúcimi vápnik, vrátane Ringerovho injekčného roztoku s laktátom a Ringerovho injekčného roztoku.
6. Lieky na parenterálnu aplikáciu sa musia pred aplikáciou vizuálne kontrolovať na prítomnosť drobných častíc a zmenu farby. V prípade prítomnosti drobných častíc neaplikujte.
7. Roztok pemetrexedu je určený len na jedno použitie. Všetky nepoužité lieky alebo odpad vzniknutý z liekov majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami.

Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní lieku

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