

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Sandoz 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Pemetrexed Sandoz 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Pemetrexed Sandoz 1000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pemetrexed Sandoz 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje přibližně 11 mg sodíku.

Pemetrexed Sandoz 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje přibližně 54 mg sodíku.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje pemetrexedum 1000 mg (jako dinatricum).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje přibližně 108 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý nebo světle žlutý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Maligní mezoteliom pleury

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

Nemalobuněčný karcinom plic

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

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

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

Dávkování

Pemetrexed Sandoz v kombinaci s cisplatinou

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

Pemetrexed Sandoz v monoterapii

U pacientů léčených pro nemalobuněčný karcinom plic po předcházející chemoterapii je doporučená dávka přípravku Pemetrexed Sandoz 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 (1000 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 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 ≥ 1500 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 (ALP), aspartát aminotransferáza (AST neboli SGOT) a alanin aminotransferáza (ALT neboli 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

Ize 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 Sandoz v monoterapii nebo v kombinaci s cisplatinou.

Tabulka 1 – Úprava dávek pro přípravek Pemetrexed Sandoz (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 (přípravku Pemetrexed Sandoz i cisplatinou)
Počet trombocytů v době nejhlubšího poklesu < 50 000 /mm ³ bez ohledu na absolutní počet neutrofilů v době nejhlubšího poklesu	75 % předchozí dávky (přípravku Pemetrexed Sandoz i cisplatinou)
Počet trombocytů v době nejhlubšího poklesu < 50 000 /mm ³ s krvácením bez ohledu na absolutní počet neutrofilů v době nejhlubšího poklesu	50 % předchozí dávky (přípravku Pemetrexed Sandoz i cisplatinou)
^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 Sandoz vysadit až do úpravy na hodnoty nižší nebo stejné, jako byly hodnoty před léčbou. Léčba se zahájí podle pokynů uvedených v tabulce 2.

Tabulka 2 - Úprava dávek pro přípravek Pemetrexed Sandoz (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – nehematologické toxicity ^{a, b}

	Dávka přípravku Pemetrexed Sandoz (mg/m ²)	Dávka cisplatinu (mg/m ²)
Jakákoli toxicita stupně 3 nebo 4 s výjimkou mukozitidy	75 % předchozí dávky	75 % předchozí dávky
Jakýkoli průjem s nutností hospitalizace (bez ohledu na stupeň) nebo průjem stupně 3 nebo 4	75 % předchozí dávky	75 % předchozí dávky
Mukozitida stupně 3 nebo 4	50 % předchozí dávky	100 % předchozí dávky
^a Obecná kritéria toxicity podle National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998)		
^b S výjimkou neurotoxicity		

V případě neurotoxicity je doporučená úprava dávky pro přípravek Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – neurotoxicita

Stupeň toxicity dle CTC ^a	Dávka přípravku Pemetrexed Sandoz (mg/m ²)	Dávka cisplatinu (mg/m ²)
0 - 1	100 % předchozí dávky	100 % předchozí dávky
2	100 % předchozí dávky	50 % předchozí dávky
^a Obecná kritéria toxicity podle National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998)		

Léčba přípravkem Pemetrexed Sandoz 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 přípravku Pemetrexed Sandoz 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

Pemetrexed Sandoz je určen pro intravenózní použití. Pemetrexed Sandoz se podává jako intravenózní infuze po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem Pemetrexed Sandoz nebo před jeho podáním a pokyny pro rekonstituci a naředění přípravku Pemetrexed Sandoz 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 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) se mají 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 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 nekróza. Většina těchto příhod odezněla po vysazení pemetrexedu. Pacienty je třeba pravidelně kontrolovat s ohledem na možnou tubulární nekrózu, pokles renálních funkcí a známky a příznaky nefrogenního diabetu insipidu (např. hypernatremii).

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

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

V průběhu klinických studií s pemetrexedem byly méně často hlášeny závažné kardiovaskulární příhody, zahrnující infarkt myokardu a cerebrální 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 3 měsíce 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 v fertilním věku musejí během léčby pemetrexedem a 6 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepční metodu (viz bod 4.6).

U pacientů léčených ozařováním před léčbou, v průběhu nebo následovně po léčbě pemetrexedem byly hlášeny případy postradiační pneumonitidy. Těmto pacientům 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 Sandoz 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, tj. v podstatě je “bez sodíku”.

Pemetrexed Sandoz 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 54 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což 1 odpovídá 2,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 108 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což 1 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 léčivých přípravků (např. amonoglykosidy, 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 léčivých přípravků 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 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 léčivých přípravků 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 ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a u žen

Pemetrexed může mít geneticky škodlivé účinky. Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby pemetrexedem a 6 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Pohlavně zralým mužům se doporučuje používat účinných antikoncepčních metod a nedoporučuje se, aby během léčby a až 3 měsíce po jejím ukončení počali dítě.

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

Tabulka 4 uvádí nežádoucí účinky bez ohledu na příčinnou souvislost s pemetrexedem používaným buď v monoterapii nebo v kombinaci s cisplatinou z pilotních registračních studií (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN a PARAMOUNT) a z období po uvedení na trh.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle MedDRA třídy orgánových systémů. Byla použita následující konvence pro klasifikaci frekvence:

velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4. Frekvence nežádoucích účinků léků všech stupňů bez ohledu na příčinnou souvislost z klíčových registračních studií: JMEI (ALIMTA vs docetaxel), JMDB (ALIMTA a cisplatina versus GEMZAR a cisplatina, JMCH (ALIMTA plus cisplatina versus cisplatina), JMEN a PARAMOUNT (pemetrexed plus nejlepší podpůrná péče versus placebo plus nejlepší podpůrná péče) a z období po uvedení na trh.

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	infekce ^a faryngitida	seps ^b			dermohypodermatitida	
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	cerebrovaskulární příhoda ischemická cévní mozková příhoda			

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 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 léčivého přípravku v maligních buňkách.

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

Klinická účinnost

Mezoteliom

Studie EMPHACIS byla multicentrická, randomizovaná, jednoduše zaslepená studie fáze 3 s pemetrexedem a cisplatinou oproti cisplatině u pacientů s maligním mezoteliomem pleury, kteří dosud nepodstoupili chemoterapii. V této studii bylo prokázáno, že pacienti léčení pemetrexedem a cisplatinou měli klinicky významnou výhodu mediánu 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 níže v tabulce:

Tabulka 5 – Účinnost pemetrexedu v kombinaci s cisplatinou vs. cisplatina 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 <i>p</i> *	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 <i>p</i> *	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)
Fisherová přesná hodnota p^*	<0,001		<0,001	
Zkratky: CI = interval spolehlivosti * hodnota p 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 /cisplatina a zhoršením plicní funkce v čase u kontrolního ramene.

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

NSCLC, léčba v druhé linii

V multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze 3 s pemetrexedem a docetaxelem u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic po předchozí chemoterapii byl prokázán medián doby 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 vs. docetaxelu u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic – ITT populace

	pemetrexed	docetaxel
Doba přežití (měsíce)	(N = 283)	(N = 288)
• Medián (m)	8,3	7,9
• 95% CI pro medián	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
• HR	0,99	
• 95% CI pro HR	(0,82-1,20)	
• Hodnota pro noninferioritu (HR)	0,226	
Doba přežití 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 ^a (n: kvalifikovaní pro odpověď)	(N = 264)	(N = 274)
• Výskyt odpovědi (%) (95% CI)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
• Stabilní onemocnění (%)	45,8	46,4
Zkratky: CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizik; ITT = záměr léčit; n = celková velikost populace		

NSCLC, léčba v první linii

Multicentrická, randomizovaná, otevřená studie fáze 3 s pemetrexedem a cisplatinou oproti gemcitabinu s cisplatinou u pacientů bez předchozí chemoterapie s lokálně pokročilým nebo metastazujícím (fáze IIIb nebo IV) nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) prokázala, že pemetrexed v kombinaci s cisplatinou (populace ITT Intent-to-treat, n = 862) dosáhl primárního cílového parametru a prokázal podobný klinický účinek jako gemcitabin v kombinaci s cisplatinou (ITT n = 863) na celkové přežití (adjustovaný poměr rizik 0,94; 95% CI 0,84-1,05). Všichni pacienti účastníci se této studie měli ECOG výkonnostní stav 0 nebo 1.

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

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

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

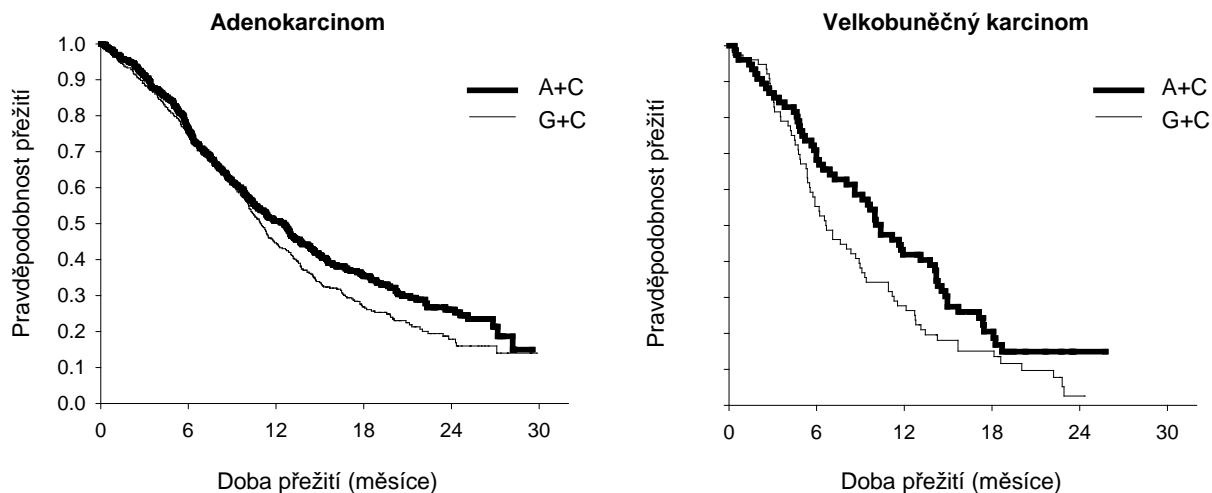
Tabulka 7 – Účinnost kombinace pemetrexed + cisplatinu vs. kombinaci gemcitabin + cisplatinu v první linii nemalobuněčného karcinomu plic – ITT populace a histologické podskupiny.

ITT populace a histologické podskupiny	Medián celkové doby přežití v měsících (95% CI)				Adjustovaný poměr rizik (HR) (95% CI)	Superiorita hodnota <i>p</i>
	pemetrexed + cisplatinu		gemcitabin + cisplatinu			
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
Velkobufuňčný (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 – 9,0)	N = 77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Jiný (N = 252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N = 106	9,2 (8,1 – 10,6)	N = 146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Dlaždicobuněčný (N = 473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N = 244	10,8 (9,5 – 12,1)	N = 229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

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

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

Kaplan-Meierova křivka celkové doby přežití podle histologického typu



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

U pacientů léčených pemetrexedem v kombinaci s cisplatinou byl zapotřebí menší počet 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 erytropoetinu/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 progresse 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 měsíce, resp. 2,0 měsíce) (poměr rizika = 0,60, 95% CI: 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Nezávislé hodnocení patientských skenů potvrdilo závěry hodnocení PFS ze strany zkoušejících. 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; $p = 0,01192$).

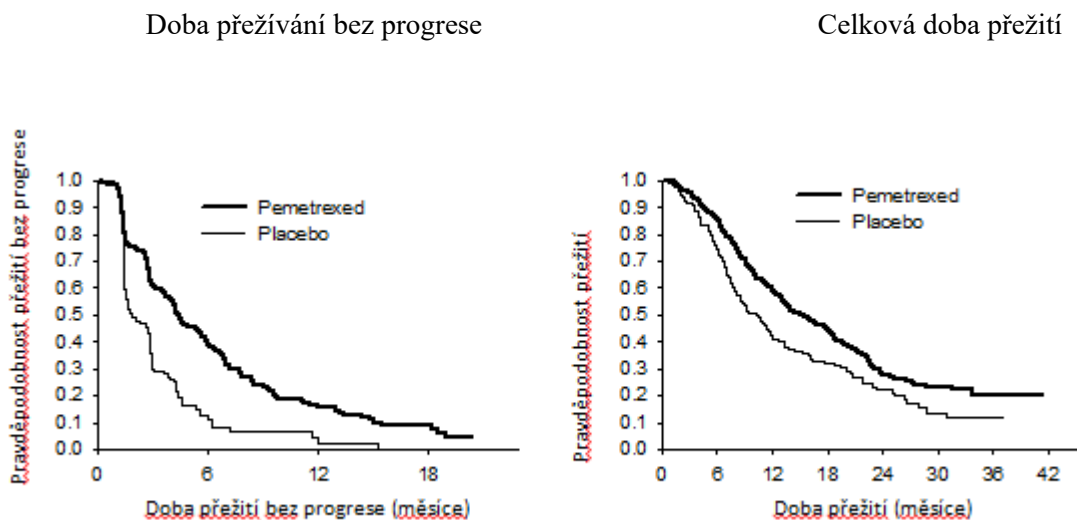
V souladu s dalšími studiemi pemetrexedu byl ve studii JMEN pozorován rozdíl v účinnosti s ohledem na histologii NSCLC. U pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk ($n = 430$, nezávisle hodnocená populace) byla střední doba přežívání bez progresse (PFS) 4,4 měsíce 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 placebu.

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

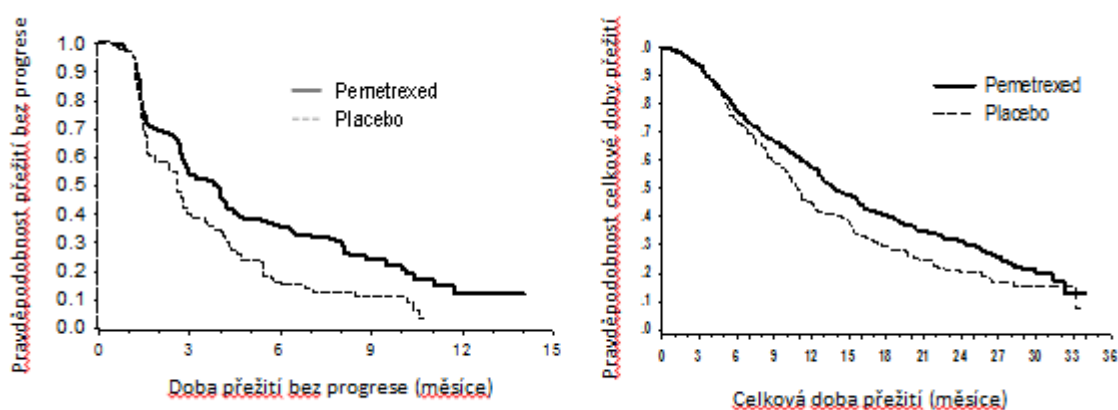
Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná studie fáze 3 (PARAMOUNT) porovnávala účinnost a bezpečnost pokračující udržovací léčby pemetrexedem plus BSC (n = 359) s léčbou placebem plus BSC (n = 180) u pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po 4 cyklech první linie léčby dvojkombinací pemetrexedu a cisplatinou. Z celkového počtu 939 pacientů léčených indukcí pemetrexedem s cisplatinou, bylo 539 pacientů randomizováno k udržovací léčbě 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 pemetrexedu celkem.

Studie splnila svůj primární cílový parametr a ukázala statisticky významné zlepšení PFS v rameni s pemetrexedem ve srovnání s placebovým ramenem (n=472, nezávisle hodnocená populace, medián 3,9 měsíců a 2,6 měsíců v tomto pořadí) (poměr rizik = 0,64, 95% CI = 0,51-0,81, p = 0,0002). Nezávislé posouzení skenů pacientů potvrdilo nálezy z hodnocení PFS zkoušejícími. Pro randomizované pacienty byl, měřeno od zahájení první linie indukční léčby pemetrexedem s cisplatinou, medián PFS stanovený zkoušejícím 6,9 měsíců v rameni s pemetrexedem a 5,6 měsíce v rameni s placebem (poměr rizik = 0,59 95% CI = 0,47-0,74).

Po indukci 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 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 (měřeno od randomizace)
Doba přežívání bez progresse (PFS) **Celková doba přežívání (OS)**



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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu po jeho podání v monoterapii byly hodnoceny u 426 pacientů s různými maligními solidními tumory, kterým byl lék podáván v dávkách od 0,2 do 838 mg/m² infuzí po dobu 10 minut. Distribuční objem pemetrexedu v ustáleném stavu činil 9 l/m². Studie in vitro ukazují, že pemetrexed se přibližně z 81 % váže na plazmatické proteiny. Různý stupeň poruchy funkce ledvin nevede k významnému ovlivnění této vazby. Pemetrexed podstupuje v omezené míře metabolismus v játrech. Pemetrexed se primárně vylučuje močí, přičemž 70–90 % podané dávky se odstraní močí v nezměněné formě během prvních 24 hodin po jeho podání. Studie in vitro naznačují, že pemetrexed je aktivně vylučován pomocí OAT3 (přenašeč organických aniontů). Celková systémová clearance pemetrexedu je 91,8 ml/min. a eliminační poločas plazmy je 3,5 hodin u pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu 90 ml/min.). Variabilita clearance mezi pacienty je střední, a to 19,3 %. Celková systémová expozice pemetrexedu (AUC) a maximální plazmatická koncentrace rostou proporcionálně s dávkou. Farmakokinetika pemetrexedu je stejná i při více léčebných cyklech. Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu nejsou ovlivněny souběžně podanou cisplatinou. Suplementace kyselinou listovou perorálně a vitaminem B12 intramuskulárně neovlivňuje farmakokinetiku pemetrexedu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Pemetrexed nebyl mutagenní in vitro ani u testu chromozomální aberace na buňkách 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

Mannitol (E421)

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Pemetrexed je fyzikálně inkompatibilní s ředidly obsahujícími kalcium, jako je laktátový Ringerův roztok a Ringerův roztok.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch uvedených v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička

2 roky.

Rekonstituovaný a infuzní roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím rekonstituovaných roztoků přípravku Pemetrexed Sandoz byla prokázána na dobu 4 dnů při teplotě 2 °C - 8 °C a na dobu 4 dnů při teplotě do 25 °C.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím infuzních roztoků přípravku Pemetrexed Sandoz byla prokázána na dobu 4 dnů při teplotě 2 °C - 8 °C a na dobu 2 dnů při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2°C - 8°C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek..

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Pemetrexed Sandoz 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Čirá, bezbarvá 10 ml injekční lahvička ze skla třídy I s chlorobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým krytem s odtrhávacím víčkem, obsahující 100 mg pemetrexedu.

Balení po 1 injekční lahvičce s ochranným umělohmotným obalem.

Pemetrexed Sandoz 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Čirá, bezbarvá 50 ml injekční lahvička ze skla třídy I s chlorobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým krytem s odtrhávacím víčkem, obsahující 500 mg pemetrexedu.

Balení po 1 injekční lahvičce s ochranným umělohmotným obalem.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Čirá, bezbarvá 100 ml injekční lahvička ze skla třídy I s chlorobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým krytem s odtrhávacím víčkem, obsahující 1000 mg pemetrexedu.

Balení po 1 injekční lahvičce s ochranným umělohmotným obalem.

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 lahviček přípravku Pemetrexed Sandoz . Injekční lahvička obsahuje větší množství pemetrexedu k usnadnění přenosu označeného množství.

3. Pemetrexed Sandoz 100 mg

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg

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

Pemetrexed Sandoz 1000 mg

Rekonstituujte 1000 mg injekční lahvičky se 40 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (bez konzervačních látek), čímž vznikne roztok s obsahem 25 mg/ml pemetrexedu.

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

4. Náležitý objem rekonstituovaného roztoku pemetrexedu musí být dále naředěn do 100 ml buď injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (bez konzervačních látek) nebo injekčním roztokem glukózy 50 mg/ml (5%) (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 přípravku Pemetrexed Sandoz

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. září 2015
Datum posledního prodloužení registrace: 19. 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 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. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Ebewe Pharma GmbH Nfg.KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
4866 Rakousko

Fareva Unterach GmbH
Mondseestraße 11
A-4866 Unterach
Rakousko

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1526 Ljubljana
Slovinsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNÍKY ŽÍ

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

C. DALŠÍ ÍŽ

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

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti 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 TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci 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 významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Sandoz 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Pemetrexedum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje mannitol, kyselinu chlorovodíkovou a hydroxid sodný (k úpravě pH).
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové podání.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické

8. POUŽITELNOST

EXP

Přečtěte si příbalovou informaci pro dobu použitelnosti rekonstituovaného přípravku.

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**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1037/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

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 Sandoz 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
pemetrexedum
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP
Přečtěte si příbalovou informaci pro dobu použitelnosti rekonstituovaného přípravku.

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

100 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Sandoz 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Pemetrexedum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sodík, mannitol, kyselinu chlorovodíkovou a hydroxid sodný (k úpravě pH).
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové podání.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické

8. POUŽITELNOST

EXP
Přečtěte si příbalovou informaci pro dobu použitelnosti rekonstituovaného přípravku.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1037/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 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 Sandoz 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
pemetrexedum
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

500 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Sandoz 1000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Pemetrexedum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 1000 mg (jako pemetrexedum dinatricum)
Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička pemetrexedum 25 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje mannitol, kyselinu chlorovodíkovou a hydroxid sodný (k úpravě pH).
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové podání.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické

8. POUŽITELNOST

EXP
Přečtěte si příbalovou informaci pro dobu použitelnosti rekonstituovaného přípravku.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1037/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

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 Sandoz 1000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
pemetrexedum
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

1000 mg

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Pemetrexed Sandoz 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Pemetrexed Sandoz 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Pemetrexed Sandoz 1000 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 jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

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

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

Pemetrexed Sandoz je léčivý přípravek používaný k léčbě zhoubných nádorů.

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

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

Pemetrexed Sandoz je rovněž určený 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 Sandoz používat

Nepoužívejte přípravek Pemetrexed Sandoz:

- 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 Sandoz přestat kojit.
- pokud jste nedávno byl(a) nebo máte být očkován(a) vakcínou proti žluté zimnici.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz . 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 Sandoz. Váš lékař se může rozhodnout změnit dávku nebo odložit léčbu v závislosti na Vašem celkovém zdravotním stavu av 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 Sandoz .

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

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

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

Děti a dospívající

Tento lék nemá být používán u dětí a dospívajících, protože není dostatek zkušeností s tímto lékem u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Pemetrexed Sandoz

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 přípravku Pemetrexed Sandoz a stavu funkce ledvin Vám lékař doporučí, které léky smíte užívat a kdy je smíte užívat. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, zda některý z Vašich léků není NSA.

Informujte svého lékaře nebo nemocničního lékárníka o všech lécích, které užíváte, nebo které jste v nedávné době užíval(a), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Těhotenství

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

Kojení

Pokud kojíte, oznamte to svému lékaři.

Během léčby přípravkem Pemetrexed Sandoz se musí kojení přerušit.

Plodnost

Muži by neměli počít dítě během léčby a po dobu 3 měsíců po skončení léčby přípravkem Pemetrexed Sandoz a z těchto důvodů mají během léčby přípravkem Pemetrexed Sandoz a po dobu 3 měsíců po jejím

skončení používat účinnou antikoncepci. Pokud během léčby tímto přípravkem nebo během 3 měsíců po ukončení této léčby chcete počít dítě, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Přípravek Pemetrexed Sandoz může ovlivnit Vaši schopnost mít děti. Před zahájením léčby si promluvte se svým lékařem ohledně možnosti uchování spermatu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Přípravek Pemetrexed Sandoz obsahuje sodík

Pemetrexed Sandoz 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok:

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

Pemetrexed Sandoz 1000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok:

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

3. Jak se přípravek Pemetrexed Sandoz používá

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

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

Pokud dostanete přípravek Pemetrexed Sandoz s cisplatinou

Lékař nebo nemocniční lékárník vypočítá potřebnou dávku na základě Vaší výšky a tělesné hmotnosti. Cisplatinu se podává rovněž do žíly a podává se přibližně 30 minut po ukončení infuze přípravku Pemetrexed Sandoz. 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 potřebovat užívat den před léčbou přípravkem Pemetrexed Sandoz, v den jeho podání a následující den po jeho podání. Tento lék budete dostávat ke snížení frekvence a závažnosti kožních reakcí, které lze předpokládat během protinádorové léčby.

Doplňování léčby o vitaminy: během léčby přípravkem Pemetrexed Sandoz Vám Váš lékař předepíše užívat kyselinu listovou (vitamin) nebo multivitamin s obsahem kyseliny listové (350 až 1000 mikrogramů), který musíte užívat 1x denně. Během sedmi dní před první dávkou přípravku Pemetrexed Sandoz si musíte vzít nejméně 5 dávek kyseliny listové. Po poslední dávce přípravku Pemetrexed Sandoz musíte pokračovat 21 dní v užívání kyseliny listové. Dostanete rovněž injekci vitamínu B12 (1000 mikrogramů), a to v týdnů před podáním přípravku Pemetrexed Sandoz a dále

přibližně každých 9 týdnů (což odpovídá 3 cyklům léčby přípravkem Pemetrexed Sandoz). Vitamin B12 a kyselinu listovou dostanete ke snížení možných toxických účinků protinádorové léčby.

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

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

- Horečka nebo infekce (časté): 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. Obrátte 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 velmi 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 přípravku Pemetrexed Sandoz 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 věnčitých tepen
- Abnormální 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 vrážd 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 10 000 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 hlavní příčinou je onemocnění ledvin
- Onemocnění ledvin s odumíráním buněk výstelky ledvinových kanálků

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

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Pemetrexed Sandoz uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za EXP.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Rekonstituovaný a infuzní roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím připravených rekonstituovaných roztoků přípravku Pemetrexed Sandoz byla prokázána na dobu 4 dnů při teplotě 2 °C – 8 °C a na dobu 4 dnů při teplotě do 25 °C.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím připravených infuzních roztoků přípravku Pemetrexed Sandoz byla prokázána na dobu 4 dnů při teplotě 2 °C – 8 °C a na dobu 2 dnů při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8°C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si v roztoku všimnete pevných částic nebo změněné barvy roztoku.

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 Sandoz obsahuje

Léčivou látkou je pemetrexedum.

Pemetrexed Sandoz 100 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 100 mg (jako dinatricum).

Pemetrexed Sandoz 500 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 500 mg (jako dinatricum).

Pemetrexed Sandoz 1000 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 1000 mg (jako dinatricum).

Po rekonstituci obsahuje roztok 25 mg/ml pemetrexedu.

Pomocné látky jsou mannitol (E421), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a hydroxid sodný (k úpravě pH) (viz bod 2 „Přípravek Pemetrexed Sandoz obsahuje sodík“).

Jak přípravek Pemetrexed Sandoz vypadá a co obsahuje toto balení

Pemetrexed Sandoz je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok ve skleněné injekční lahvičce. Je to bílý až světle žlutý lyofilizovaný prášek.

Balení přípravku Pemetrexed Sandoz obsahuje 1 injekční lahvičku s ochranných umělohmotným obalem obsahující 100 mg, 500 mg nebo 1000 mg pemetrexedu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Rakousko

Výrobce

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

Fareva Unterach GmbH
Mondseestraße 11
4866 Unterach
Rakousko

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
1526 Ljubljana
Slovinsko

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Limited
Tel: + 44 1276 698020

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

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

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg:

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

Pemetrexed Sandoz 1000 mg:

Rekonstituujte 1000 mg injekční lahvičky se 40 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (bez konzervačních látek), čímž vznikne roztok s obsahem 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 světle žlutou, 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 buď injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (bez konzervačních látek) nebo injekčním roztokem glukózy 50 mg/ml (5%) (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 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 přípravku Pemetrexed Sandoz

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.