

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pemetrexed Accord 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentrátu obsahuje disodnú soľ pemetrexedu hemipentahydrátu, čo zodpovedá 25 mg pemetrexedu.

Jedna injekčná liekovka 4 ml koncentrátu obsahuje disodnú soľ pemetrexedu hemipentahydrátu, čo zodpovedá 100 mg pemetrexedu.

Jedna injekčná liekovka 20 ml koncentrátu obsahuje disodnú soľ pemetrexedu hemipentahydrátu, čo zodpovedá 500 mg pemetrexedu.

Jedna injekčná liekovka 34 ml koncentrátu obsahuje disodnú soľ pemetrexedu hemipentahydrátu, čo zodpovedá 850 mg pemetrexedu.

Jedna injekčná liekovka 40 ml koncentrátu obsahuje disodnú soľ pemetrexedu hemipentahydrátu, čo zodpovedá 1000 mg pemetrexedu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jeden ml koncentrátu obsahuje 8,4 mg (0,4 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

pH sa pohybuje v rozmedzí 7,0–8,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Malígny mezotelióm pleury

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

Nemalobunkový karcinóm pľúc

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Pemetrexed Accord v kombinácii s cisplatinou

Odporúčaná dávka Pemetrexed Accordu 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 Accord v monoterapii

U pacientov liečených pre nemalobunkový karcinóm pľúc po predchádzajúcej chemoterapii, odporúčaná dávka pemetrexedu 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 (od 350 do 1 000 mikrogramov). Aspoň päť dávok kyseliny listovej musí byť podaných počas 7 dní pred prvou dávkou pemetrexedu a dávkovanie musí pokračovať v priebehu celej liečby a ďalších 21 dní po poslednej dávke pemetrexedu. Pacienti musia tiež dostať intramuskulárnu injekciu vitamínu B₁₂ (1 000 mikrogramov) v týždni pred prvou dávkou pemetrexedu a potom jedenkrát každé 3 cykly. 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 pečenej funkcie. Pred začatím 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 $\geq 100\,000$ buniek/mm³.

Klírens kreatinínu musí byť ≥ 45 ml/min.

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

Úprava dávky

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 Pemetrexed Accordu v monoterapii alebo v kombinácii s cisplatinou.

Tabuľka 1 – Tabuľka modifikácie dávky Pemetrexedu Accord (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Hematologická toxicita	
Absolútny počet neutrofilov < 500 /mm ³ a doštičiek ≥ 50 000 /mm ³ v období najhlbšieho poklesu	75 % predchádzajúcej dávky (Pemetrexed Accordu aj cisplatiny)
Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu < 50 000 /mm ³ bez ohľadu na absolútny počet neutrofilov v období najhlbšieho poklesu	75 % predchádzajúcej dávky (Pemetrexed Accordu aj cisplatiny)
Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu < 50 000 /mm ³ s krvácaním ^a , bez ohľadu na absolútny počet neutrofilov v období najhlbšieho poklesu	50 % predchádzajúcej dávky (Pemetrexed Accordu aj cisplatiny)

^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 Accord sa musí vysadiť až do úpravy parametrov na hodnoty nižšie alebo rovnaké ako boli hodnoty pred liečbou. Liečba sa začne podľa smerníc uvedených v tabuľke 2.

Tabuľka 2 – Tabuľka modifikácie dávky Pemetrexedu Accord (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Nehematologická toxicita ^{a, b}		
	Dávka Pemetrexedu Accord (mg/m²)	Dávka cisplatiny (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 Accord a cisplatinu je uvedená v tabuľke 3. Pacienti musia prerušiť liečbu pri výskyte neurotoxicity 3. alebo 4. stupňa.

Tabuľka 3 – Modifikácia dávky Pemetrexedu Accord (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Neurotoxicita		
Stupeň CTC^a	Dávka Pemetrexedu Accord (mg/m²)	Dávka cisplatiny (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 Accord 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

Starší

V klinických skúšaníach vs 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 Accord pri liečbe malígneho mezoteliómu pleury a nemalobunkového karcinómu pľúc sa netýka detí a dospievajúcich.

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

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Nebol zistený žiadny vzťah medzi AST (SGOT), ALT (SGPT) alebo celkovým bilirubínom a farmakokinetikou pemetrexedu. Napriek tomu pacienti s poruchou funkcie pečene 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 Accord je na intravenózne použitie. Má sa podávať ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-denného cyklu.

Opatrenia pred zaobchádzaním s Pemetrexedom Accord alebo pred podaním Pemetrexedu Accord, pozri časť 6.6.

Pokyny na nariadenie Pemetrexedu Accord pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

Dojčenie (pozri časť 4.6).

Súbežná vakcinácia proti žltej zimnici (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pemetrexed môže utlmiť funkciu kostnej drene čoho výsledkom je neutropénia, trombocytopénia a anémia (alebo pancytopénia) (pozri časť 4.8). Potlačenie tvorby kostnej drene predstavuje obvykle toxicitu, ktorá limituje veľkosť použitej dávky. Pacienti musia byť sledovaní z hľadiska útlu 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 $\geq 100\,000$ buniek/mm³. Zníženie dávky v nasledujúcom cykle závisí od hodnôt absolútneho počtu neutrofilov v čase najhlbšieho poklesu, počtu doštičiek a maximálnej nehematologickej toxicity vyskytujúcej sa v predchádzajúcom cykle (pozri časť 4.2).

Bolo zaznamenaných menej redukcii a hematologickej toxicity stupňa 3/4 a nehematologickej toxicity ako je neutropénia, febrilná neutropénia a infekcia s neutropéniou stupňa 3/4, keď boli pred liečbou podávané kyselina listová a vitamín 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 znížiť výskyt a závažnosť kožných reakcií (pozri časť 4.2).

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

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

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

V súvislosti s pemetrexedom samotným alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami boli hlásené závažné renálne príhody, vrátane akútneho renálneho zlyhania. Mnoho pacientov, u ktorých sa tieto príhody objavili, malo rizikové faktory pre rozvoj renálnych príhod, vrátane dehydratácie alebo pre-existujúcej hypertenzie alebo diabetes. Pri samostatnom používaní pemetrexedu alebo jeho používaní s inými chemoterapeutickými liekmi bol po uvedení na trh hlásený aj nefrogenický diabetes insipidus a tubulárna nekróza obličiek. Väčšina z týchto príhod ustúpila po prerušení liečby pemetrexedom. U pacientov je potrebné pravidelne kontrolovať symptómy akútnej tubulárnej nekrózy, zníženej funkcie obličiek a prejavy a symptómy nefrogenického 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 a klírense pemetrexedu normalizovaných podľa dávky 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 používanie živých oslabených vakcín (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pemetrexed môže mať geneticky škodlivé účinky. Pohlavne zrelým mužom sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a do 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 používaní iných radiosenzibilizujúcich látok.

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

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 304 mg sodíka v jednej dávke, čo zodpovedá 15,2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka.

Maximálna denná dávka tohto lieku zodpovedá 45 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka.

Pemetrexed Accord sa považuje za liek s vysokým obsahom sodíka. Toto by sa malo brať do úvahy najmä u tých, ktorí dodržiavajú diétu s nízkym obsahom soli.

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 pemetrexedu s inhibítormi OAT3 (organického aniónového transportéra 3) (napr. probenecid, penicilín, inhibítory protónovej pumpy (*proton pump inhibitors*, PPI)) vedie k oneskoreniu klírensu pemetrexedu. V prípade kombinovaného podania týchto liekov a pemetrexedu je nutné postupovať s opatrnosťou.

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

Vzhľadom na nedostatok 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 ťažkou renálnou insuficienciou najmenej 5 dní pred, v deň podania a najmenej 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.4). Ak je potrebné súbežne podávať NSA, u týchto pacientov je potrebné dôkladne monitorovať toxicitu, najmä myelosupresiu a gastrointestinálnu toxicitu.

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

Interakcie bežné u všetkých cytotoxických liekov

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v plodnom veku / antikoncepcia u mužov a žien

Pemetrexed môže mať geneticky škodlivé 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

Neexistujú údaje o použití pemetrexedu u gravidných žien, avšak je podozrenie, že pemetrexed, tak ako iné antimetaboly, 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 materského mlieka a nežiaduce reakcie na dojčené dieťa sa nedajú vylúčiť. Dojčenie musí byť počas liečby pemetrexedom prerušené (pozri časť 4.3).

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

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

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

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

Tabuľka 4. Frekvencie nežiaducich reakcií liekov všetkých stupňov bez ohľadu na príčinné súvislosti z pilotných registračných štúdií: JMEI (PEMETREXED ACCORD verus docetaxel), JMBD (PEMETREXED ACCORD a cisplatina verus Gemzar a cisplatina, JMCH (PEMETREXED ACCORD s cisplatinou verus cisplatina), JMEN a PARAMOUNT (Pemetrexed) s najlepšou podpornou starostlivosťou verus 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	pancytopénia	autoimunitná hemolytická anémia		
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita		anafylaktický šok		
Poruchy metabolizmu a výživy		dehydratácia				
Poruchy nervového systému		porucha chuti, periférna motorická neuropatia, periférna senzorická neuropatia, závraty	mozgovo-cievna príhoda, ischemická príhoda, intrakraniálna hemorágia			
Poruchy oka		konjunktivitída, suché oko, zvýšená lakrimácia, keratokonjunktivitída, opuch viečka, chroba				

		očného povrchu				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti ^c		zlyhanie srdca, arytmia	angína, infarkt myokardu, ochorenie koronárnych ciev, supraventri- kulárna arytmia			
Poruchy ciev			periférna ischémia ^c			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			pľúcna embólia, intersticiálna ^{bd} pneumonitída			
Poruchy gastrointes- tinálneho traktu	stomatitída, anorexia, vracanie, hnačka, nevoľnosť	dispepsia, zápcha, bolesť brucha	rektálna hemorágia, gastrointes- tinálna hemorágia, intestinálna perforácia, ezofagitída, kolitída ^e			
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená alanín- aminotransfe- ráza, zvýšená aspartát- aminotrans- feráza		hepatitída		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, exfoliácia kože	hyperpig- mentácia, pruritus, multiformný erytém, alopécia, urtikária		erytém	Stevensov- Johnsonov syndróm ^b , toxická epidermálna nekrolýza ^b , pemfigoid bulózna dermatitída, získaná epidermoly- tická bulóza, erytémový edém ^f pseudocelu- litída, dermatitída, ekzém, prurigo	
Poruchy obličiek a močových	znížený klírens kreatinínu,	zlyhanie obličiek, znížená				nefrogénna obličková úplavica,

ciest	zvýšený kreatinín v krvi ⁱ	glomerulárna filtrácia				renálna tubulárna nekróza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava,	horúčka, bolesť, edém, bolesť na hrudi, zápal sliznice				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená gama glutamyl 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 prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného 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 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 glycinamid ribonukleotid formyltransferázu (GARFT), ktoré sú kľúčovými enzýmami závislými na foláte 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.

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

Klinická účinnosť

Mezotelióm

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

Počas štúdie bola pridaná dlhodobá suplementácia nízkymi dávkami kyseliny listovej a vitamínu 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 dole:

Tabuľka 5: Účinnosť pemetrexedu v kombinácii s cisplatinou oproti cisplatine u malígneho mezoteliómu 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	

Skratky: 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 dýchavičnosť) spojených s malígnym mezoteliómom pleury v ramene pemetrexed/cisplatina (212 pacientov) oproti ramenu s cisplatinou (218 pacientov) bolo preukázané použitím škály symptómov karcinómu pľúc (Lung Cancer Symptom Scale). Taktiež boli pozorované štatisticky významné rozdiely v pľúcnych

funkčných testoch. Rozdiel medzi liečebnými ramenami bol dosiahnutý zlepšením pľúcnej funkcie v ramene pemetrexed/cisplatina a zhoršením pľúcnej funkcie v čase v kontrolnom ramene.

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

NSCLC, liečba v druhej línii

V multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdií fázy 3 s pemetrexedom a docetaxelom u pacientov s lokálne pokročilým a metastatickým NSCLC po primárnej chemoterapii bol preukázaný medián prežívania 8,3 mesiacov u pacientov liečených pemetrexedom (populácia so zámerom byť liečená n = 283) a 7,9 mesiacov u pacientov liečených docetaxelom (populácia so zámerom byť liečená n = 288). Predchádzajúca chemoterapia nezahŕňala pemetrexed. Analýza vplyvu histológie NSCLC na liečebný efekt z hľadiska celkového prežitia vyšla v prospech pemetrexedu oproti docetaxelu vo všetkých okrem prevažne skvamóznych histológií (n = 399, 9,3 verus 8,0 mesiacov, dosiahnuté HR = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047) a v prospech docetaxelu pre 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) 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 prežívania bez progresie (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.

NSCLC, liečba v prvej línii

Multicentrická, randomizovaná, otvorená štúdia fázy 3 s pemetrexedom a cisplatinou verus gemcitabínom a cisplatinou u pacientov bez predchádzajúcej liečby chemoterapiou s lokálne pokročilým alebo metastatickým (stupeň IIIb alebo IV) nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) ukázala, že pemetrexed spolu s cisplatinou (ITT [Intent-To-Treat – so zámerom liečiť] populácia n=862) 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 AC verus GC.

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

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

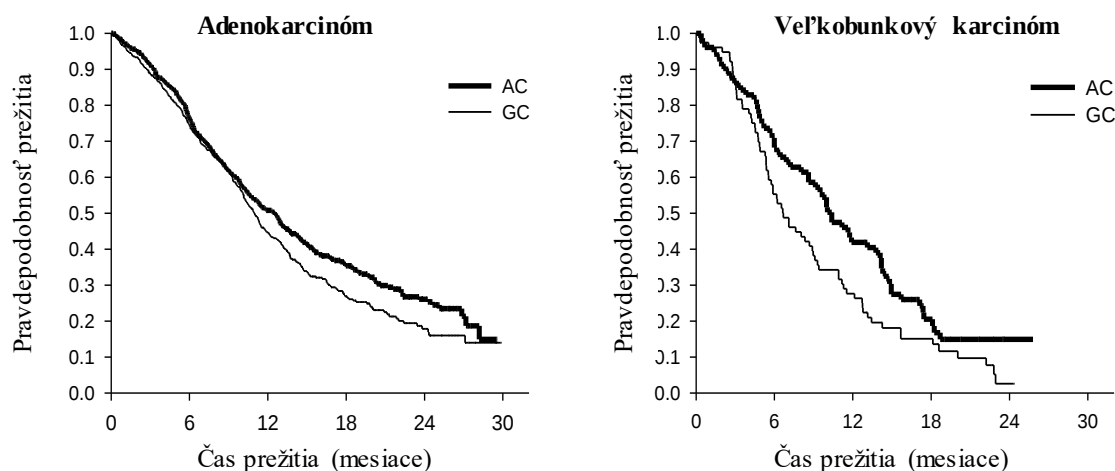
Tabuľka 7: Účinnosť pemetrexedu + cisplatina vs. gemcitabín + cisplatina v prvej línii nemalobunkového karcinómu pľúc – ITT populácia a histologické podskupiny.

ITT populácia a histologické podskupiny	Medián celkového prežitia v mesiacoch (95% CI)				Adjustovaný pomer rizík (HR) (95 % CI)	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	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarcinóm (N=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Veľkobunkový (N=153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Iné (N=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Zo skvamóznych buniek (N=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

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

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

NSCLC, udržiavacia liečba

JMEN

Multicentrická randomizovaná dvojitozaslepená placebo kontrolovaná štúdia fázy 3 (JMEN) porovnávala účinnosť a bezpečnosť udržiavacej liečby pemetrexedom spolu s najlepšou možnou podpornou liečbou (BSC) ($n = 441$) a podávaním placeba spolu s BSC ($n = 222$) u pacientov s lokálne pokročilým (štádium IIIB) alebo metastázujúcim (štádium IV) nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC), u ktorých nedošlo ku progresii po 4 cykloch terapie prvej línie dvojkombináciou obsahujúcou cisplatinu alebo karboplatinu v kombinácii s gemcitabínom, paklitaxelom alebo docetaxelom. Kombinovaná liečba obsahujúca v prvej línii v dvojkombinácii 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 placeba. 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 placebom ($n = 581$, 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, $p = 0,01192$).

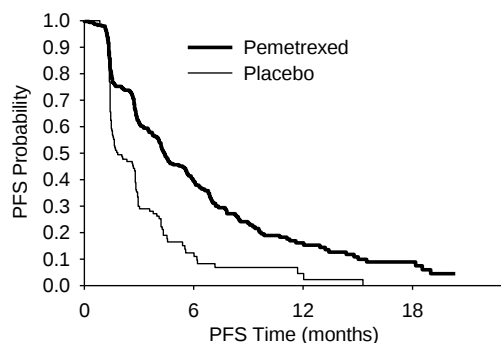
V súhlase s inými štúdiami s pemetrexedom sa v štúdii JMEN pozoroval rozdiel účinnosti s ohľadom na histológiu NSCLC. U pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho ($n = 430$, nezávisle hodnotená populácia) bola stredná hodnota celkovej doby prežívania bez progresie (PFS) pri 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.

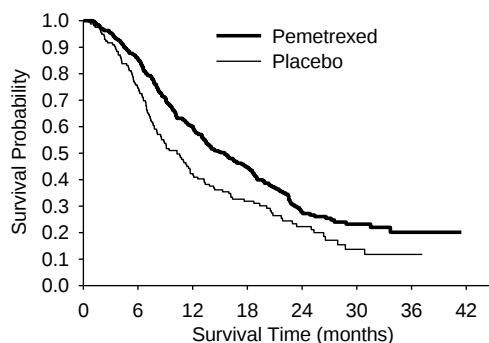
Medzi histologickými podskupinami sa v bezpečnostnom profile pemetrexedu nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely.

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

Doba prežívania bez progresie



Celková doba prežitia



PARAMOUNT

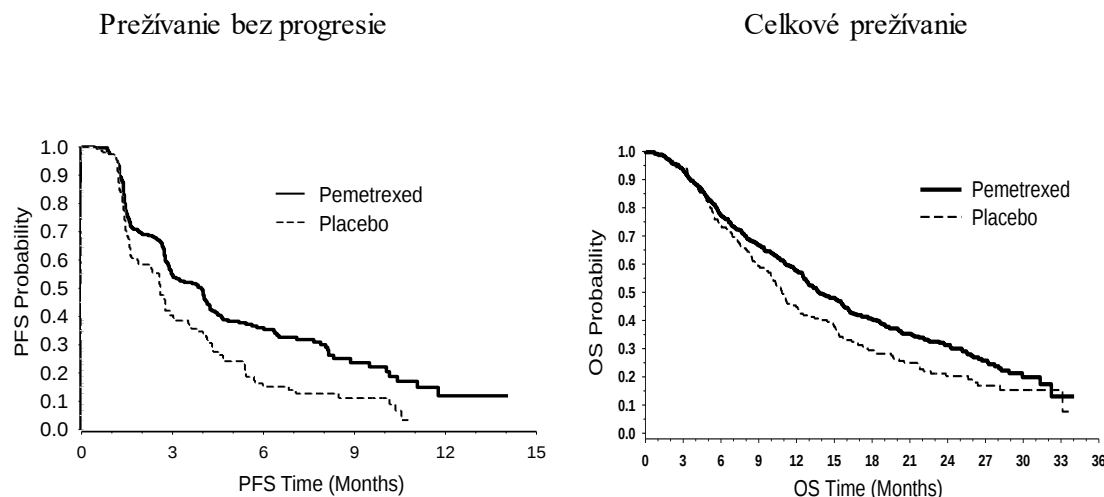
Multicentrická randomizovaná dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3 (PARAMOUNT) porovnávala účinnosť a bezpečnosť pokračovacej udržiavacej liečby pemetrexedom s BSC (n = 359) oproti liečbe placebom s BSC (n = 180) u pacientov s lokálne pokročilým (v štádiu IIIB) alebo metastatickým (v 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 patientskych skenov potvrdilo závery hodnotenia PFS zo strany skúšajúcich. U randomizovaných pacientov, podľa meraní od začiatku indukčnej liečby prvej línie pemetrexedom s cisplatinou, bol podľa hodnotení skúšajúcich medián PFS 6,9 mesiaca v skupine s pemetrexedom a 5,6 mesiaca v skupine s 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 efektivita pemetrexedu bola vnútorne konzistentná medzi podskupinami (vrátane štádia ochorenia, odpovede na indukčnú liečbu, ECOG PS, fajčiarskeho stavu, pohlavia, histológie a veku) a podobná k tej, ktorá bola pozorovaná v neupravených analýzach OS a PFS. 1-ročné a 2-ročné prežívanie u pacientov užívajúcich pemetrexed bolo 58 % a 32 % oproti 45 % a 21 % u pacientov s placebom. Medián OS od začiatku prvolíniovej indukčnej liečby s pemetrexedom a cisplatinou bol 16,9 mesiacov u pacientov v ramene s pemetrexedom oproti 14,0 mesiacov

v ramene s placebom (pomer rizík = 0,78; 95 % CI = 0,64 – 0,96). Percento pacientov, ktorí po ukončení štúdie pokračovali v liečbe bolo 64,3 % pre pemetrexed a 71,7 % pre placebo.

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



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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu po podaní lieku v monoterapii boli hodnotené u 426 pacientov s rozličnými malígnymi solidnými 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 pečenej 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 rázštepú podnebia.

Podanie pemetrexedu samcom myší viedlo k reprodukčnej toxicite charakterizovanej redukciou výskytu fertility a testikulárnou atrofiou. V 9-mesačnej štúdii 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 myši bolo zistené, že pemetrexed je klastogénny.

Štúdie hodnotiace karcinogénny potenciál pemetrexedu neboli vykonané.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina citrónová (E330)L-metionín
monotioglycerol
hydroxid sodný (E524) (pre nastavenie hodnoty pH)
koncentrovaná kyselina chlorovodíková (E507) (pre nastavenie hodnoty pH)
voda na injekcie

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
30 mesiacov.

Nariedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita infúzných roztokov pemetrexedu bola preukázaná počas 72 hodín pri teplote 20 °C až 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas uchovávania a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ, liek by v tomto prípade nemal byť bežne uchovávaný dlhšie ako 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Podmienky na uchovávanie lieku po nariedení, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z číreho lisovaného skla typu I s bromobutylovou gumenou zátkou s modrým vyklápacím tesnením s obsahom 4 ml koncentrátu.

Injekčná liekovka z číreho lisovaného skla typu I s bromobutylovou gumenou zátkou s levandulovým vyklápacím tesnením s obsahom 20 ml koncentrátu.

Injekčná liekovka z číreho lisovaného skla typu I s bromobutylovou gumenou zátkou s oranžovým vyklápacím tesnením s obsahom 34 ml koncentrátu.

Injekčná liekovka z číreho lisovaného skla typu I s bromobutylovou gumenou zátkou s červeným vyklápacím tesnením s obsahom 40 ml koncentrátu.

Balenie 1 injekčnej liekovky.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

1. Použite aseptickú techniku pri riedení pemetrexedu na podanie intravenózneho infúzie.
2. Vypočítajte dávku a počet potrebných injekčných liekoviek s Pemetrexedom Accord. Každá injekčná liekovka obsahuje nadbytok pemetrexedu na uľahčenie prenosu označenej dávky.
3. Príslušný objem roztoku pemetrexedu sa musí nariediť na 100 ml s 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného (9 mg/l) bez použitia konzervačných prísad a podať ako intravenózna infúzia počas 10 minút.
4. Infúzne roztoky s pemetrexedom pripravené podľa vyššie uvedeného návodu sú kompatibilné s polyvinylchloridovými a polyolefínovými infúznymi setmi a infúznymi vakmi.
5. Lieky na parenterálnu aplikáciu sa musia pred aplikáciou vizuálne kontrolovať na prítomnosť drobných častíc a zmenu farby. V prípade prítomnosti drobných častíc neaplikujte.
6. Roztok pemetrexedu je určený len na jednorazové použitie. Všetky nepoužité lieky alebo odpad vzniknutý z liekov musia 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 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Španielsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1071/004
EU/1/15/1071/005
EU/1/15/1071/006
EU/1/15/1071/007

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. novembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Pemetrexed Accord 100 mg prášok na infúzny koncentrát
Pemetrexed Accord 500 mg prášok na infúzny koncentrát
Pemetrexed Accord 1000 mg prášok na infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Pemetrexed Accord 100 mg prášok na infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 100 mg pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu hemipentahydrátu).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje približne 11 mg sodíka.

Pemetrexed Accord 500 mg prášok na infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 500 mg pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu hemipentahydrátu).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje približne 54 mg sodíka.

Pemetrexed Accord 1000 mg prášok na infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 1000 mg pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu hemipentahydrátu).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 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 infúzny koncentrát.

Biely až svetložltý alebo zelenkastožltý lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Malígny mezotelióm pleury

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

Nemalobunkový karcinóm pľúc

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Pemetrexed Accord v kombinácii s cisplatinou

Odporúčaná dávka Pemetrexed Accordu 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 Accord v monoterapii

U pacientov liečených pre nemalobunkový karcinóm pľúc po predchádzajúcej chemoterapii, odporúčaná dávka Pemetrexed Accordu 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 (od 350 do 1 000 mikrogramov). Aspoň päť dávok kyseliny listovej musí byť podaných počas 7 dní pred prvou dávkou pemetrexedu a dávkovanie musí pokračovať v priebehu celej liečby a ďalších 21 dní po poslednej dávke pemetrexedu. Pacienti musia tiež dostať intramuskulárnu injekciu vitamínu B₁₂ (1 000 mikrogramov) v týždni pred prvou dávkou pemetrexedu a potom jedenkrát každé 3 cykly. 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 pečenej funkcie. Pred začatím 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 $\geq 100\,000$ buniek/mm³.

Klírens kreatinínu musí byť ≥ 45 ml/min.

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

akceptovateľné hodnoty alkalickéj fosfatázy, AST a ALT ≤ 5 násobok hornej hranice normálnych hodnôt.

Úprava dávky

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 Pemetrexed Accordu v monoterapii alebo v kombinácii s cisplatinou.

Tabuľka 1 – Tabuľka modifikácie dávky Pemetrexedu Accord (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Hematologická toxicita	
Absolútny počet neutrofilov $< 500 /\text{mm}^3$ a doštičiek $\geq 50\,000 /\text{mm}^3$ v období najhlbšieho poklesu	75 % predchádzajúcej dávky (Pemetrexed Accordu aj cisplatiny)
Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu $< 50\,000 /\text{mm}^3$ bez ohľadu na absolútny počet neutrofilov v období najhlbšieho poklesu	75 % predchádzajúcej dávky (Pemetrexed Accordu aj cisplatiny)
Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu $< 50\,000 /\text{mm}^3$ s krvácaním ^a , bez ohľadu na absolútny počet neutrofilov v období najhlbšieho poklesu	50 % predchádzajúcej dávky (Pemetrexed Accordu aj cisplatiny)

^a Tieto kritériá sú v súlade s definíciou krvácania $\geq$ 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 Accord sa musí vysadiť až do úpravy parametrov na hodnoty nižšie alebo rovnaké ako boli hodnoty pred liečbou. Liečba sa začne podľa smerníc uvedených v tabuľke 2.

Tabuľka 2 – Tabuľka modifikácie dávky Pemetrexedu Accord (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Nehematologická toxicita ^{a, b}		
	Dávka Pemetrexedu Accord (mg/m^2)	Dávka cisplatiny (mg/m^2)
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 Accord a cisplatinu je uvedená v tabuľke 3. Pacienti musia prerušiť liečbu pri výskyte neurotoxicity 3. alebo 4. stupňa.

Tabuľka 3 – Modifikácia dávky Pemetrexedu Accord (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Neurotoxicita		
Stupeň CTC^a	Dávka Pemetrexedu Accord (mg/m^2)	Dávka cisplatiny (mg/m^2)
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 Accord musí byť prerušená, ak sa u pacienta vyskytne hematologická alebo nehematologická toxicita 3. alebo 4. stupňa po 2 redukciiach dávky, alebo okamžite ak sa vyskytne neurotoxicita 3. alebo 4. stupňa.

Osobitné skupiny

Starší

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

Pediatrická populácia

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

Pacienti s poruchou funkcie 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 poruchou funkcie pečene

Nebol zistený žiadny vzťah medzi AST (SGOT), ALT (SGPT) alebo celkovým bilirubínom a farmakokinetikou pemetrexedu. Napriek tomu pacienti s poruchou funkcie pečene 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 Accord sa má podávať ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-denného cyklu.

Opatrenia pred zaobchádzaním s Pemetrexedom Accord alebo pred podaním Pemetrexedu Accord, pozri časť 6.6.

Pokyny na rekonštitúciu a nariadenie Pemetrexedu Accord pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

Dojčenie (pozri časť 4.6).

Súbežná vakcinácia proti žltej zimnici (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pemetrexed môže utlmiť funkciu kostnej drene čoho výsledkom je neutropénia, trombocytopénia a anémia (alebo 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 $\geq 100\,000$ buniek/mm³. Zníženie dávky v nasledujúcom cykle závisí od hodnôt absolútneho počtu neutrofilov v čase najhlbšieho

poklesu, počtu doštičiek a maximálnej nehematologickej toxicity vyskytujúcej sa v predchádzajúcom cykle (pozri časť 4.2).

Bolo zaznamenaných menej redukcii a hematologickej toxicity stupňa 3/4 a nehematologickej toxicity ako je neutropénia, febrilná neutropénia a infekcia s neutropéniou stupňa 3/4, keď boli pred liečbou podávané kyselina listová a vitamín 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 znížiť výskyt a závažnosť kožných reakcií (pozri časť 4.2).

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

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

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

V súvislosti s pemetrexedom samotným alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami boli hlásené závažné renálne príhody, vrátane akútneho renálneho zlyhania. Mnoho pacientov, u ktorých sa tieto príhody objavili, malo rizikové faktory pre rozvoj renálnych príhod, vrátane dehydratácie alebo pre-existujúcej hypertenzie alebo diabetes. Pri samostatnom používaní pemetrexedu alebo jeho používaní s inými chemoterapeutickými liekmi bol po uvedení na trh hlásený aj nefrogenický diabetes insipidus a tubulárna nekróza obličiek. Väčšina z týchto príhod ustúpila po prerušení liečby pemetrexedom. U pacientov je potrebné pravidelne kontrolovať symptómy akútnej tubulárnej nekrózy, zníženej funkcie obličiek a prejavy a symptómy nefrogenického 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 a klírense pemetrexedu normalizovaných podľa dávky 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 používanie živých oslabených vakcín (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pemetrexed môže mať geneticky škodlivé účinky. Pohlavne zrelým mužom sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a do 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 používaní iných rádiosenzibilizujúcich látok.

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

Pomocné látky

Pemetrexed Accord 100 mg prášok na infúzny koncentrát

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

Pemetrexed Accord 500 mg prášok na infúzny koncentrát

Tento liek obsahuje 54 mg sodíka jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2,7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Pemetrexed Accord 1000 mg prášok na infúzny koncentrát

Tento liek obsahuje 108 mg sodíka jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 5,4 % 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 látok (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 pemetrexedu s inhibítormi OAT3 (organického aniónového transportéra 3) (napr. probenecid, penicilín, inhibítory protónovej pumpy (*proton pump inhibitors*, PPI)) vedie k oneskoreniu klírensu pemetrexedu. V prípade kombinovaného podania týchto liekov a pemetrexedu je nutné postupovať s opatrnosťou.

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

Vzhľadom na nedostatok 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 ťažkou renálnou insuficienciou najmenej 5 dní pred, v deň podania a najmenej 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.4). Ak je potrebné súbežne podávať NSA, u týchto pacientov je potrebné dôkladne monitorovať toxicitu, najmä myelosupresiu a gastrointestinálnu toxicitu.

Pemetrexed prechádza obmedzeným pečevým metabolizmom. Výsledky z *in vitro* štúdií s ľudskými pečevými mikrozómami ukázali, že sa nedá predpokladať, že pemetrexed spôsobuje klinicky významnú inhibíciu metabolického klirensu 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 postvaccínačnej reakcie (pozri časť 4.3).

Neodporúčané 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 / antikoncepcia u mužov a žien

Pemetrexed môže mať geneticky škodlivé účinky. Ženy v plodnom veku musia v priebehu liečby a 6 mesiacov po ukončení liečby pemetrexedom používať účinnú antikoncepciu. Pohlavne zreým mužom sa odporúča používanie účinných antikoncepčných metód a neodporúča sa splodiť dieťa počas liečby a do 3 mesiacov od ukončenia liečby.

Gravidita

Neexistujú údaje o použití pemetrexedu u gravidných žien, avšak je podozrenie, že pemetrexed, tak ako iné antimetabolity, pravdepodobne spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je použitý počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Pemetrexed sa nesmie používať 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 materského mlieka a nežiaduce reakcie na dojčené dieťa sa nedajú vylúčiť. Dojčenie musí byť počas liečby pemetrexedom prerušené (pozri časť 4.3).

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pemetrexed Accord nemá zásadný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Bolo však zistené, že pemetrexed môže spôsobovať únavu. Preto musia byť pacienti upozornení, aby neviedli 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 Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

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

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

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

Tabuľka 4. Frekvencie nežiaducich reakcií liekov všetkých stupňov bez ohľadu na príčinné súvislosti z pilotných registračných štúdií: JMEI (PEMETREXED ACCORD verus docetaxel), JMBD (PEMETREXED ACCORD a cisplatina verus Gemzar a cisplatina, JMCH (PEMETREXED ACCORD s cisplatinou verus cisplatina), JMEN a PARAMOUNT (Pemetrexed) s najlepšou podpornou starostlivosťou verus 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	pancytopénia	autoimunitná hemolytická anémia		
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita		anafylaktický šok		
Poruchy metabolizmu a výživy		dehydratácia				
Poruchy nervového systému		porucha chuti, periférna motorická neuropatia, periférna senzorická neuropatia, závraty	mozgovo-cievna príhoda, ischemická príhoda, intrakraniálna hemorágia			
Poruchy oka		konjunktivitída, suché oko, zvýšená				

		lakrimácia, keratokon- junktivitída, opuch viečka, chroba očného povrchu				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti ^c		zlyhanie srdca, arytmia	angína, infarkt myokardu, ochorenie koronárnych ciev, supraventri- kulárna arytmia			
Poruchy ciev			periférna ischémia ^c			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			plúcna embólia, intersticiálna ^{bd} pneumonitída			
Poruchy gastrointes- tinálneho traktu	stomatitída, anorexia, vracanie, hnačka, nevoľnosť	dispepsia, zápcha, bolesť brucha	rektálna hemorágia, gastrointes- tinálna hemorágia, intestinálna perforácia, ezofagitída, kolitída ^e			
Poruchy pečene a žľových ciest		zvýšená alanín- aminotransfe- ráza, zvýšená aspartát- aminotrans- feráza		hepatitída		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, exfoliácia kože	hyperpig- mentácia, pruritus, multiformný erytém, alopécia, urtikária		erytém	Stevensov- Johnsonov syndróm ^b , toxická epidermálna nekrolýza ^b , pemfigoid bulózna dermatitída, získaná epidermoly- tická bulóza, erytémový edém ^f pseudocelu- litída,	

					dermatitída, ekzém, prurigo	
Poruchy obličiek a močových ciest	znížený klírens kreatinínu, zvýšený kreatinín v krvi ^a	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 vyšetrenia		zvýšená gamaglutamyl 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 prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného 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 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 glycinamid ribonukleotid formyltransferázu (GARFT), ktoré sú kľúčovými enzýmami závislými na foláte 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.

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

Klinická účinnosť

Mezotelióm

EMPHACIS, multicentrická, randomizovaná, jednoducho zaslepená štúdia fázy 3 s liekom pemetrexed plus 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 dole:

Tabuľka 5: Účinnosť pemetrexedu v kombinácii s cisplatinou oproti cisplatine u malígneho mezoteliómu pleury

	Randomizovaní a liečení Pacienti		Plne suplementovaní pacienti	
Parameter účinnosti	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	

Skratky: CI = interval spoľahlivosti

^a hodnota p odkazuje na porovnanie medzi liečebnými ramenami.

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

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

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

NSCLC, liečba v druhej línii

V multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdií fázy 3 s pemetrexedom a docetaxelom u pacientov s lokálne pokročilým a metastatickým NSCLC po primárnej chemoterapii bol preukázaný medián prežívania 8,3 mesiacov u pacientov liečených pemetrexedom (populácia so zámerom byť liečená n = 283) a 7,9 mesiacov u pacientov liečených docetaxelom (populácia so zámerom byť liečená n = 288). Predchádzajúca chemoterapia nezahŕňala pemetrexed. Analýza vplyvu histológie NSCLC na liečebný efekt z hľadiska celkového prežitia vyšla v prospech pemetrexedu oproti docetaxelu vo všetkých okrem prevažne skvamóznych histológií (n = 399, 9,3 verus 8,0 mesiacov, dosiahnuté HR = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047) a v prospech docetaxelu pre 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) 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 prežívania bez progresie (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.

NSCLC, liečba v prvej línii

Multicentrická, randomizovaná, otvorená štúdia fázy 3 s pemetrexedom a cisplatinou verus gemcitabínom a cisplatinou u pacientov bez predchádzajúcej liečby chemoterapiou s lokálne pokročilým alebo metastatickým (stupeň IIIb alebo IV) nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) ukázala, že pemetrexed spolu s cisplatinou (ITT [Intent-To-Treat – so zámerom liečiť] populácia n=862) 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 AC verus GC.

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

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

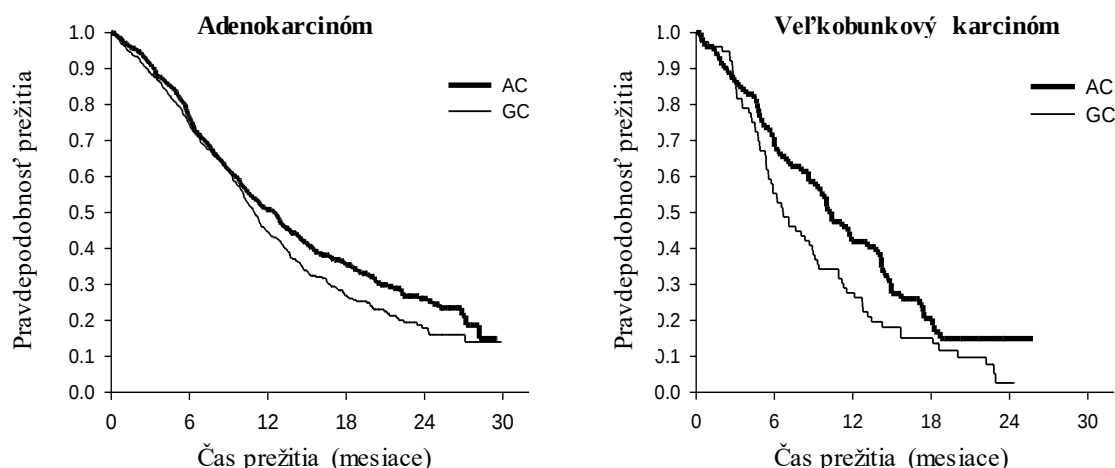
Tabuľka 7: Účinnosť pemetrexedu + cisplatina vs. gemcitabín + cisplatina v prvej línii ne malobunkového karcinómu pľúc – ITT populácia a histologické podskupiny.

ITT populácia a histologické podskupiny	Medián celkového prežitia v mesiacoch (95 % CI)				Adjustovaný pomer rizík (HR) (95 % CI)	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 skvamóznych buniek (N=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

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

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

NSCLC, udržiavacia liečba

JMEN

Multicentrická randomizovaná dvojitozaslepená placebo kontrolovaná štúdia fázy 3 (JMEN) porovnávala účinnosť a bezpečnosť udržiavacej liečby pemetrexedom spolu s najlepšou možnou podpornou liečbou (BSC) ($n = 441$) a podávaním placebo spolu s BSC ($n = 222$) u pacientov s lokálne pokročilým (štádium IIIB) alebo metastázujúcim (štádium IV) nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC), u ktorých nedošlo ku progresii po 4 cykloch terapie prvej línie dvojkombináciou

obsahujúcou cisplatinu alebo karboplatinu v kombinácii s gemcitabínom, paklitaxelom alebo docetaxelom. Kombinovaná liečba obsahujúca v prvej línii v dvojkombinácii 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 línii. Stredná hodnota počtu cyklov podaných pacientom bola 5 cyklov udržiavacej liečby pemetrexedom a 3,5 cyklu podávania placeba. Celkovo 213 pacientov (48,3 %) dokončilo ≥ 6 cyklov a 103 pacientov (23,4 %) dokončilo ≥ 10 cyklov liečby pemetrexedom.

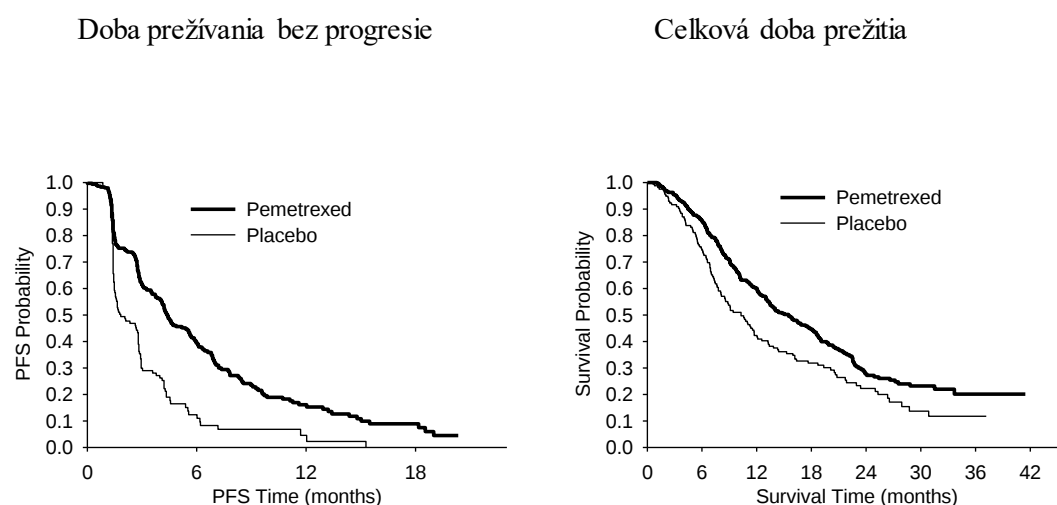
Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ a preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS v skupine s pemetrexedom oproti skupine s placebom ($n = 581$, nezávisle hodnotená populácia, medián 4,0 mesiacov, resp. 2,0 mesiacov) (pomer rizík = 0,60, 95 % CI = 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Nezávislé hodnotenie patientských 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 štúdii 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 prežívania bez progresie (PFS) a celkovej doby prežitia u pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho používajúcich pemetrexed alebo placebo:



PARAMOUNT

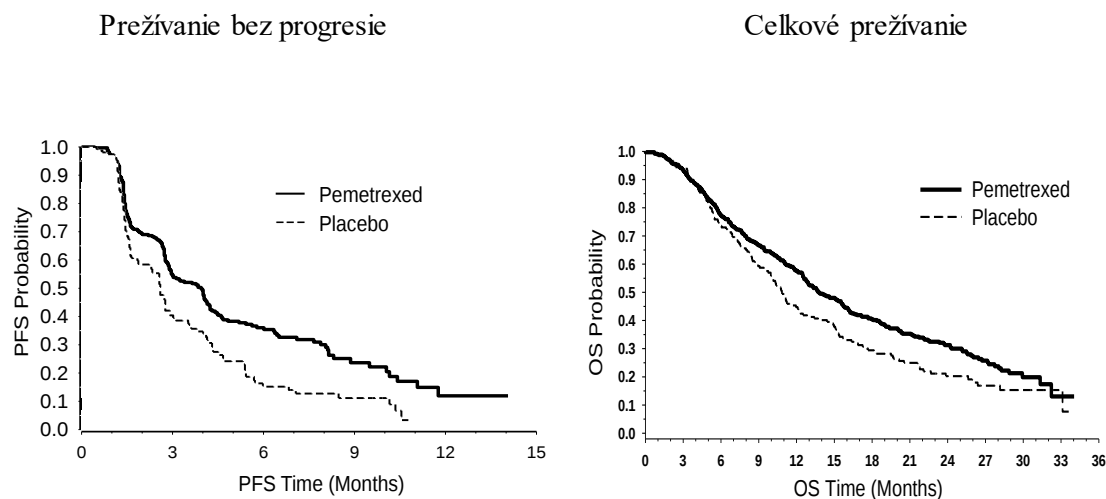
Multicentrická randomizovaná dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3 (PARAMOUNT) porovnávala účinnosť a bezpečnosť pokračovacej udržiavacej liečby pemetrexedom

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 udržiaciu 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 udržiaciu liečbu museli mať výkonnostný stav ECOG 0 alebo 1. Medián doby trvania od začiatku liečby pemetrexedom spolu s cisplatinou do začiatku udrživacej liečby bol 2,96 mesiacov rovnako v skupine s pemetrexedom aj v skupine s placebom. Randomizovaní pacienti dostávali udržiaciu 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 udrživacej liečby pemetrexedom a 4 cykly placeba. Celkovo ukončilo ≥ 6 cyklov udrživacej 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 patientskych skenov potvrdilo závery hodnotenia PFS zo strany skúšajúcich. U randomizovaných pacientov, podľa meraní od začiatku indukčnej liečby prvej línie pemetrexedom s cisplatinou, bol podľa hodnotení skúšajúcich medián PFS 6,9 mesiaca v skupine s pemetrexedom a 5,6 mesiaca v skupine s 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 prežívania bez progresie (PFS) a celkového prežívania (Overall Survival) OS u pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózných buniek, pokračujúcich v udrživacej liečbe pemetrexedom alebo placebom (merané od randomizácie)



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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu po podaní lieku v monoterapii boli hodnotené u 426 pacientov s rozličnými malígnymi 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 rázštepú podnebia.

Podanie pemetrexedu samcom myší viedlo k reprodukčnej toxicite charakterizovanej redukciou výskytu fertility a testikulárnou atrofiou. V 9-mesačnej štúdii s použitím intravenózneho 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 (E507) (pre nastavenie hodnoty pH)

hydroxid sodný (E524) (pre nastavenie hodnoty 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.

Rekonštituované a infúzne roztoky

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaných a infúzných roztokov pemetrexedu bola preukázaná počas 24 hodín pri 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas uchovávania a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ, liek by v tomto prípade nemal byť bežne uchovávaný dlhšie ako 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia/riedenie nevykonali za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie lieku po rekonštitúcii, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Pemetrexed Accord 100 mg prášok na infúzny koncentrát

Sklenná injekčná liekovka typu I so šedou bromobutylovou gumenou zátkou s levandul'ovým vyklápacím tesnením s obsahom 100 mg pemetrexedu.
Balenie 1 injekčnej liekovky.

Pemetrexed Accord 500 mg prášok na infúzny koncentrát

Sklenná injekčná liekovka typu I so šedou bromobutylovou gumenou zátkou s tmavomodrým vyklápacím tesnením s obsahom 500 mg pemetrexedu.
Balenie 1 injekčnej liekovky.

Pemetrexed Accord 1000 mg prášok na infúzny koncentrát

Sklenná injekčná liekovka typu I so šedou bromobutylovou gumenou zátkou s tmavomodrým vyklápacím tesnením s obsahom 1000 mg pemetrexedu.
Balenie 1 injekčnej liekovky.

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 Accord. Každá injekčná liekovka obsahuje nadbytok pemetrexedu na uľahčenie prenosu označenej dávky.
3. Rekonštituujte 100 mg injekčnú liekovku pridaním 4,2 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad, čím vznikne roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu.

Rekonštituujte 500 mg injekčnú liekovku pridaním 20 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad, čím vznikne roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu.

Rekonštituujte 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 alebo zelenožltú 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/l) 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 jednorazové použitie. Všetky nepoužité lieky alebo odpad vzniknutý z liekov musia 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 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španielsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1071/001
EU/1/15/1071/002
EU/1/15/1071/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. január 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. októbra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poľsko

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona, 08040, Španielsko*

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, 32009,
Grécko

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

*Toto miesto uvoľňovania šarží je použiteľné len pre Pemetrexed Accord 100 mg/500 mg/1000 mg prášok na infúzny koncentrát.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku 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 PSURtohto 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 Accord 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
pemetrexed

2. LIEČIVO

Jeden ml koncentráta obsahuje disodnú soľ pemetrexedu hemipentahydrátu, čo zodpovedá 25 mg pemetrexedu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina citrónová, L-metionín, monotioglycerol, hydroxid sodný, koncentrovaná kyselina chlorovodíková, voda na injekcie. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

1 injekčná liekovka

100 mg/4 ml
500 mg/20 ml
850 mg/34 ml
1000 mg/40 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODAVANIA

Len na jednorazové použitie.

Na intravenózne použitie po 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 UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxická látka

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRÁCNE ČÍSLO

EU/1/15/1071/004
EU/1/15/1071/005
EU/1/15/1071/006
EU/1/15/1071/007

13. ČÍSLO 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
ŠTÍTOK NA INJEKČNÚ LIEKOVKU**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODAVANIA

Pemetrexed Accord 25 mg/ml sterilný koncentrát
pemetrexed
i.v. použitie po nariedení

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

100 mg/4 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA INJEKČNÚ LIEKOVKU

1. NÁZOV LIEKU

Pemetrexed Accord 25 mg/ml sterilný koncentrát
pemetrexed

2. LIEČIVO

Jeden ml koncentráту obsahuje disodnú soľ pemetrexedu hemipentahydrátu, čo zodpovedá 25 mg pemetrexedu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina citrónová, L-metionín, monotioglycerol, hydroxid sodný, koncentrovaná kyselina chlorovodíková, voda na injekcie. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

500 mg/20 ml
850 mg/34 ml
1000 mg/40 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODAVANIA

Na intravenózne použitie po 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 UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxická látka

8. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

13. ČÍSLO 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

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Pemetrexed Accord 100 mg prášok na infúzny koncentrát
pemetrexed

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu hemipentahydrátu).

Po rekonštitúcii (pozri písomnú informáciu pre používateľa) obsahuje každá injekčná liekovka 25 mg/ml pemetrexedu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát.
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODAVANIA

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 DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

CYTOTOXICKÁ LÁTKA

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1071/001

13. ČÍSLO 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 PODAVANIA

Pemetrexed Accord 100 mg prášok na infúzny koncentrát
pemetrexed
i.v. použitie

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

100 mg

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Pemetrexed Accord 500 mg prášok na infúzny koncentrát
pemetrexed

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 500 mg pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu hemipentahydrátu).

Po rekonštitúcii (pozri písomnú informáciu pre používateľa) obsahuje každá injekčná liekovka 25 mg/ml pemetrexedu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát.
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODAVANIA

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 DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

CYTOTOXICKÁ LÁTKA

8. DÁTUM EXPIRÁCIE

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**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1071/002

13. ČÍSLO 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 ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODAVANIA

Pemetrexed Accord 500 mg prášok na infúzny koncentrát
pemetrexed

2. LIEČIVO

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

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

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

CYTOTOXICKÁ LÁTKA

8. DÁTUM EXPIRÁCIE

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 REGISTRÁCI

Accord

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1071/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

13. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

14. POKYNY NA POUŽITIE

15. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Pemetrexed Accord 1000 mg prášok na infúzny koncentrát
pemetrexed

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1000 mg pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu hemipentahydrátu).

Po rekonštitúcii (pozri písomnú informáciu pre používateľa) obsahuje každá injekčná liekovka 25 mg/ml pemetrexedu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát.

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODAVANIA

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 DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

CYTOTOXICKÁ LÁTKA

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**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1071/003

13. ČÍSLO 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 VNÚTORNOM OBALE

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODAVANIA

Pemetrexed Accord 1000 mg prášok na infúzny koncentrát
pemetrexed

2. LIEČIVO

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

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

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

CYTOTOXICKÁ LÁTKA

8. DÁTUM EXPIRÁCIE

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

Accord

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1071/003

12. ČÍSLO 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
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Písomná informácia pre používateľa

Pemetrexed Accord 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok pemetrexed

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. 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 Accord a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Pemetrexed Accord
3. Ako používať Pemetrexed Accord
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Pemetrexed Accord
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Pemetrexed Accord a na čo sa používa

Pemetrexed Accord je liek určený na liečbu zhubných nádorov.

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

Pemetrexed Accord 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 Accord je tiež určený 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 Accord

Nepoužívajte Pemetrexed Accord

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

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať Pemetrexed Accord.

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

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

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

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

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

Ak u vás došlo k nahromadeniu tekutiny v okolí pľúc, môže sa lekár rozhodnúť pred podaním Pemetrexed Accordu 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 Accord

Oznámte prosím vášmu lekárovi, ak užívate nejaké lieky proti bolesti alebo zápalu (opuchu), ako sú tzv. nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis (ako napríklad ibuprofén). Existuje mnoho druhov NSAID s rôznou dobou účinnosti. Na základe plánovaného dátumu infúzie Pemetrexedu Accordu 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 NSAID.

Informujte svojho lekára, ak užívate lieky, tzv. inhibítory protónovej pumpy (omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol a rabeprazol), ktoré sa používajú na liečbu pálenia záhy a regurgitácie (vracanie) kyseliny.

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 nemocničnému lekárnikovi.

Tehotenstvo

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

Dojčenie

Ak dojčíte, oznámte to svojmu lekárovi.

Počas liečby Pemetrexed Accordom sa musí dojčenie prerušiť.

Plodnosť

Muži by nemali splodiť deti počas liečby a do 3 mesiacov po liečbe Pemetrexedom Accord, a preto majú počas liečby Pemetrexedom Accord a 3 mesiace 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 Accord môže ovplyvniť vašu schopnosť splodiť deti. Poradte sa so svojím ošetrovateľom o možnosti uchovania spermií pred začatím liečby.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Pemetrexed Accord môže vyvolať únavu. Pri vedení vozidla a obsluhu strojov buďte opatrní.

Pemetrexed Accord obsahuje sodík

Maximálna odporúčaná denná dávka tohto lieku obsahuje 304 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli).

To sa rovná 15,2 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Porad'te sa so svojím lekárnikom alebo lekárom, ak musíte užívať Pemetrexed Accord dlhodobo každý deň, najmä ak máte dodržiavať diétu s nízkym obsahom soli.

3. Ako používať Pemetrexed Accord

Vždy používajte tento liek tak, ako vám povedal váš lekár. Ak nie ste si ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka Pemetrexedu Accord je 500 miligramov na každý štvorcový meter vášho telesného povrchu. Vaša výška a hmotnosť sa merajú za účelom výpočtu vášho telesného povrchu. Lekár použije údaj o vašom telesnom povrchu na výpočet vašej správnej dávky. Táto dávka môže byť upravená, prípadne liečba môže byť oddialená v závislosti od počtu vašich krviniek a vášho celkového zdravotného stavu.

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

Ak dostanete Pemetrexed Accord v kombinácii s cisplatinou:

Lekár alebo nemocničný lekárník 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 Accord. 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 Accord, 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 multivitamin s obsahom kyseliny listovej (350 až 1 000 mikrogramov), ktoré budete musieť užívať raz denne počas liečby Pemetrexedom Accordom. Počas siedmich dní pred prvou dávkou Pemetrexedu Accordu si musíte vziať najmenej 5 dávok kyseliny listovej. Musíte pokračovať v užívaní kyseliny listovej ešte 21 dní po poslednej dávke Pemetrexedu Accord. Dostanete taktiež injekciu vitamínu B₁₂ (1 000 mikrogramov) a to v týždni pred podaním Pemetrexedu Accord a ďalej približne každých 9 týždňov (čo zodpovedá 3 kúram liečby Pemetrexedom Accord). 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 lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

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

Ak zistíte 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 rýchlú srdcovú frekvenciu (menej často).
- ak máte bolesti, začervenanie, opuch alebo afty v ústach (veľmi často).
- alergická reakcia: keď 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 (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 vykašľavate krv (menej časté) (môže to svedčiť o prítomnosti krvnej zrazeniny v pľúcnych cievach).

Ďalšie vedľajšie účinky Pemetrexedu Accord môžu zahŕňať:

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

Infekcia

Faryngitída (bolesť hrdla)

Nízky počet neutrofilových granulocytov (druh bielych krviniek)

Nízky počet bielych krviniek

Nízka hladina hemoglobínu (anémia)

Bolesť, začervenanie, opuch alebo afty v ústach

Strata chuti do jedla

Vracanie

Hnačka

Nutkanie na vracanie/nevoľnosť

Kožná vyrážka

Odlupujúcu sa koža

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

Únava (vyčerpanosť)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Infekcia krvi

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

Nízky počet krvných doštičiek

Alergická reakcia

Strata telesných tekutín

Zmena vnímania chuti

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

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

Závraty

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

Suché oko

Slziace oči

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

Opuch očných viečok

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

Zlyhanie srdca (stav, ktorý ovplyvňuje čerpaciu silu vašich srdcových svalov)
Nepravidelný rytmus srdca
Trávacie 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
Vytokanie jasne červenej krvi z konečníka
Krvácanie v gastrointestinálnom trakte
Roztrhnuté črevo
Zápal výstelky pažeráka
Zápal výstelky hrubého čreva, ktorý môže byť sprevádzaný črevným alebo rektálnym krvácaním (pozorované iba v kombinácii s cisplatinou)
Zápal, opuch, erytém a erózia sliznicového povrchu pažeráka spôsobená ožarovaním
Zápal pľúc spôsobený ožarovaním

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)
Zničenie červených krviniek
Anafylaktický šok (závažná alergická reakcia)
Zápalové ochorenie pečene
Sčervenanie kože
Kožná vyrážka, ktorá sa vyvíja v celej predtým ožiarenej oblasti

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)
Infekcie kože a mäkkých tkanív
Stevensov-Johnsonov syndróm (druh závažnej reakcie na kožu a sliznicu, ktorá môže ohrozovať život)
Toxická epidermálna nekrolýza (druh závažnej kožnej reakcie, ktorá môže ohrozovať život)
Autoimunitné ochorenie, ktoré má za následok vyrážky a pľuzgiere na nohách, pažiach a bruchu
Zápal kože charakterizovaný prítomnosťou búl, ktoré sú naplnené tekutinou
Krehkosť kože, pľuzgiere a erózie a zjazvenie kože
Sčervenanie, bolesť a opuch hlavne dolných končatín
Zápal kože a tuku pod kožou (pseudocelulitída)

Zápal kože (dermatitída)
Pokožka zapálená, svrbivá, červená, popraskaná a drsná
Intenzívne svrbivé miesta

Neznáme: častot sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

Forma diabetu spôsobená patológiou obličiek

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

Môžu sa u vás vyskytnúť niektoré z uvedených prejavov a/alebo stavov. Ak spozorujete niektorý z týchto vedľajších účinkov, musíte to oznámiť svojmu lekárovi ihneď ako to bude možné.

Ak ste znepokojený akýmkoľvek vedľajším účinkom porozprávajte sa so svojim lekárom.

Hlásenie nežiaducich účinkov

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

5. Ako uchovávať Pemetrexed Accord

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a obale za EXP.

Uchováajte pri teplote do 25 °C.

Infúzny roztok: Liek sa má použiť ihneď. Keď je pripravený podľa návodu, chemická a fyzikálna stabilita infúzneho roztoku pemetrexedu bola preukázaná počas 72 hodín pri uchovávaní pri pokojovej teplote.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete viditeľné známky poškodenia.

Tento liek je určený iba na jednorazové použitie. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Pemetrexed Accord obsahuje

Liečivo je pemetrexed. Jeden ml koncentrátu obsahuje disodnú soľ pemetrexedu hemipentahydrátu, čo zodpovedá 25 mg pemetrexedu.

Jedna injekčná liekovka 4 ml koncentrátu obsahuje disodnú soľ pemetrexedu hemipentahydrátu, čo zodpovedá 100 mg pemetrexedu.

Jedna injekčná liekovka 20 ml koncentrátu obsahuje disodnú soľ pemetrexedu hemipentahydrátu, čo zodpovedá 500 mg pemetrexedu.

Jedna injekčná liekovka 34 ml koncentrátu obsahuje disodnú soľ pemetrexedu hemipentahydrátu, čo zodpovedá 850 mg pemetrexedu.

Jedna injekčná liekovka 40 ml koncentrátu obsahuje disodnú soľ pemetrexedu hemipentahydrátu, čo zodpovedá 1000 mg pemetrexedu.

Ďalšie zložky sú kyselina citrónová, L-metionín, monotioglycerol, hydroxid sodný, koncentrovaná kyselina chlorovodíková a voda na injekcie. Pozri časť 2 „Pemetrexed Accord obsahuje sodík“.

Ako vyzerá Pemetrexed Accord a obsah balenia

Pemetrexed Accord je koncentrát na infúzny roztok v sklenenej injekčnej liekovke. Je číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

Každé balenie Pemetrexedu Accord obsahuje jednu injekčnú liekovku so 4 ml, 20 ml, 34 ml alebo 40 ml koncentrátu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španielsko

Výrobca

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poľsko

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona, 08040, Španielsko

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, 32009,

Grécko

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Tel: +30 210 7488 821

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <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 riedení pemetrexedu na podanie intravenózneho infúzie.

2. Vypočítajte dávku a počet potrebných injekčných liekoviek s Pemetrexed Accordom. Každá injekčná liekovka obsahuje nadbytok pemetrexedu na uľahčenie prenosu označenej dávky.
3. Príslušný objem roztoku pemetrexedu sa musí nariediť na 100 ml s 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného (9 mg/l) bez použitia konzervačných prísad a podať ako intravenózna infúzia počas 10 minút.
4. Infúzne roztoky s pemetrexedom pripravené podľa vyššie uvedeného návodu sú kompatibilné s polyvinylchloridovými a polyolefínovými infúznymi setmi a infúznymi vakmi. Pemetrexed je inkompatibilný s rozpúšťadlami obsahujúcimi vápnik, vrátane Ringerovho injekčného roztoku s laktátom a Ringerovho injekčného roztoku.
5. Lieky na parenterálnu aplikáciu sa musia pred aplikáciou vizuálne kontrolovať na prítomnosť drobných častíc a zmenu farby. V prípade prítomnosti drobných častíc neaplikujte.
6. Roztok pemetrexedu je určený len na jedno použitie. Všetky nepoužité lieky alebo odpad vzniknutý z liekov majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami.

Uchovávanie

Chemická a fyzikálna stabilita infúzných roztokov pemetrexedu bola preukázaná počas 72 hodín pri teplote pri 20 °C až 25 °C.

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

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.

Písomná informácia pre používateľa

Pemetrexed Accord 100 mg prášok na infúzny koncentrát
Pemetrexed Accord 500 mg prášok na infúzny koncentrát
Pemetrexed Accord 1000 mg prášok na infúzny koncentrát
pemetrexed

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. 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 Accord a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Pemetrexed Accord
3. Ako používať Pemetrexed Accord
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Pemetrexed Accord
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Pemetrexed Accord a na čo sa používa

Pemetrexed Accord je liek určený na liečbu zhubných nádorov.

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

Pemetrexed Accord 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 Accord je tiež určený 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 Accord

Nepoužívajte Pemetrexed Accord

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

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať Pemetrexed Accord.

Ak máte alebo ste mali problémy s obličkami, oznámte to svojmu lekárovi alebo nemocničnému lekárnikovi, pretože by nemuselo byť vhodné, aby ste dostávali Pemetrexed Accord. 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 Accord. Váš lekár sa môže rozhodnúť zmeniť dávku alebo oddialiť liečbu v závislosti na vašom celkovom zdravotnom stave a v prípade, že máte príliš nízky počet krviniek. Pokiaľ užívate súčasne cisplatinu, váš lekár sa presvedčí, že ste dostatočne hydratovaný a pred liečbou cisplatinou a po nej dostanete vhodné lieky, ktoré zabránia vracaniu.

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

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

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

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

Deti a dospelí:

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

Iné lieky a Pemetrexed Accord

Oznámte prosím vášmu lekárovi, ak užívate nejaké lieky proti bolesti alebo zápalu (opuchu), ako sú tzv. nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis (ako napríklad ibuprofén). Existuje mnoho druhov NSAID s rôznou dobou účinnosti. Na základe plánovaného dátumu infúzie Pemetrexedu Accordu 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 NSAID.

Informujte svojho lekára, ak užívate lieky, tzv. inhibítory protónovej pumpy (omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol a rabeprazol), ktoré sa používajú na liečbu pálenia záhy a regurgitácie (vracanie) kyseliny.

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 nemocničnému lekárnikovi.

Tehotenstvo

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

Dojčenie

Ak dojčíte, oznámte to svojmu lekárovi.

Počas liečby Pemetrexed Accordom sa musí dojčenie prerušiť.

Plodnosť

Muži by nemali splodiť deti počas liečby a do 3 mesiacov po liečbe Pemetrexedom Accord, a preto majú počas liečby Pemetrexedom Accord a 3 mesiace 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 Accord môže ovplyvniť vašu schopnosť splodiť deti. Poradte sa so svojím ošetrovateľom o možnosti uchovania spermií pred začatím liečby.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

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

Pemetrexed Accord obsahuje sodík

Pemetrexed Accord 100 mg obsahuje približne 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Má sa vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

Pemetrexed Accord 500 mg obsahuje 54 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v injekčnej liekovke. To sa rovná 2,7 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Pemetrexed Accord 1000 mg obsahuje 108 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v injekčnej liekovke. To sa rovná 5,4 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako používať Pemetrexed Accord

Vždy používajte tento liek tak, ako vám povedal váš lekár. Ak nie ste si ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

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

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

Ak dostanete Pemetrexed Accord 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 Accord. 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 Accord, 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 multivitamin s obsahom kyseliny listovej (350 až 1 000 mikrogramov), ktoré budete musieť užívať raz denne počas liečby Pemetrexedom Accord. Počas siedmich dní pred prvou dávkou Pemetrexedu Accordu si musíte vziať najmenej 5 dávok kyseliny listovej. Musíte pokračovať v užívaní kyseliny listovej ešte 21 dní po poslednej dávke Pemetrexedu Accord. Dostanete taktiež injekciu vitamínu B₁₂ (1 000 mikrogramov) a to v týždni pred podaním Pemetrexedu Accord a ďalej približne každých 9 týždňov (čo zodpovedá 3 kúram liečby Pemetrexedom Accord). 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 lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

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

Ak zistíte 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: keď 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 (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 vykašľavate krv (menej časté) (môže to svedčiť o prítomnosti krvnej zrazeniny v pľúcnych cievach).

Ďalšie vedľajšie účinky Pemetrexedu Accord môžu zahŕňať:

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

Infekcia

Faryngitída (bolesť hrdla)

Nízky počet neutrofilových granulocytov (druh bielych krviniek)

Nízky počet bielych krviniek

Nízka hladina hemoglobínu (anémia)

Bolesť, začervenanie, opuch alebo afty v ústach

Strata chuti do jedla

Vracanie

Hnačka

Nutkanie na vracanie/nevoľnosť

Kožná vyrážka

Odlupujúcu sa koža

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

Únava (vyčerpanosť)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Infekcia krvi

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

Nízky počet krvných doštičiek

Alergická reakcia

Strata telesných tekutín

Zmena vnímania chuti

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

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

Závraty

Zápal alebo opuch spojivky (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

Vytekajúce jasne červenej krvi z konečníka

Krvácanie v gastrointestinálnom trakte

Roztrhnuté črevo

Zápal výstelky pažeráka

Zápal výstelky hrubého čreva, ktorý môže byť sprevádzaný črevným alebo rektálnym krvácaním (pozorované iba v kombinácii s cisplatinou)

Zápal, opuch, erytém a erózia sliznicového povrchu pažeráka spôsobená ožarovaním

Zápal pľúc spôsobený ožarovaním

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

Zničenie červených krviniek

Anafylaktický šok (závažná alergická reakcia)

Zápalové ochorenie pečene

Sčervenanie kože

Kožná vyrážka, ktorá sa vyvíja v celej predtým ožiarenej oblasti

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

Infekcie kože a mäkkých tkanív

Stevensov-Johnsonov syndróm (druh závažnej reakcie na kožu a sliznicu, ktorá môže ohrozovať život)

Toxická epidermálna nekrolýza (druh závažnej kožnej reakcie, ktorá môže ohrozovať život)

Autoimunitné ochorenie, ktoré má za následok vyrážky a pľuzgiere na nohách, pažiach a bruchu

Zápal kože charakterizovaný prítomnosťou bŕľ, ktoré sú naplnené tekutinou
Krehkosť kože, pľuzgiere a erózie a zjazvenie kože
Sčervenenie, 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: časť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

Forma diabetu spôsobená patológiou obličiek

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

Môže sa u vás vyskytnúť akýkoľvek z uvedených prejavov a/alebo stavov. Ak spozorujete niektorý z týchto vedľajších účinkov, musíte to oznámiť svojmu lekárovi ihneď ako to bude možné.

Ak ste znepokojený akýmkoľvek vedľajším účinkom porozprávajte sa so svojím lekárom.

Hlásenie nežiaducich účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Pemetrexed Accord

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a obale za EXP.

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne 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.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete viditeľné známky poškodenia.

Tento liek je určený iba na jednorazové použitie. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Pemetrexed Accord obsahuje

Liečivo je pemetrexed.

Pemetrexed Accord 100 mg: jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 100 miligramov pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu hemipentahydrátu)

Pemetrexed Accord 500 mg: jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 500 miligramov pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu hemipentahydrátu)

Pemetrexed Accord 1000 mg: jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 1000 miligramov pemetrexedu (ako disodnú soľ pemetrexedu hemipentahydrátu)

Po rekonštitúcii roztok obsahuje 25 mg/ml pemetrexedu. Pred podaním je potrebné ďalšie nariadenie zdravotníckym pracovníkom.

Ďalšie zložky sú manitol, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný (pozri časť 2 „Pemetrexed Accord obsahuje sodík“).

Ako vyzerá Pemetrexed Accord a obsah balenia

Pemetrexed Accord je prášok na infúzny koncentrát v injekčnej liekovke. Je to biely až svetložltý alebo zelenkastožltý lyofilizovaný prášok.

Každé balenie Pemetrexedu Accord obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španielsko

Výrobca

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poľsko

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, 32009,

Grécko

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Tel: +30 210 7488 821

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <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 Pemetrexed Accordom. Každá injekčná liekovka obsahuje nadbytok pemetrexedu na uľahčenie prenosu označenej dávky.

3. Pemetrexed Accord 100 mg:
Zmiešajte 100 mg injekčnej liekovky so 4,2 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad, čím vznikne roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu.

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

Pemetrexed Accord 1000 mg:
Zmiešajte 1000 mg injekčnej liekovky so 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 alebo žltozelenú bez narušenia jeho kvality. pH rekonštituovaného 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/l) 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 polyolefínovými 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.

Uchovávanie

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaných a infúzných roztokov pemetrexedu bola preukázaná počas 24 hodín pri 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas uchovávania a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ, liek by v tomto prípade nemal byť bežne uchovávaný dlhšie ako 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia/riedenie nevykonali za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

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.

Príloha IV

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovanej správe o bezpečnosti (PSUR) pre pemetrexed dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o farmakokinetike pemetrexedu a berúc do úvahy *in vitro* štúdie, ktoré naznačujú, že pemetrexed je aktívne vylučovaný organickým aniónovým transportérom 3 (OAT3) a hodnôt IC₅₀ pre inhibítory protónovej pumpy, PRAC považuje liekovú interakciu medzi inhibítormi protónovej pumpy a pemetrexedom za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich pemetrexed sa majú zodpovedajúcim spôsobom zmeniť.

Po preskúmaní odporúčania výboru PRAC výbor CHMP súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre pemetrexed je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku obsahujúceho pemetrexed je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh odporúča zmenu podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii.