

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## 1. NÁZOV LIEKU

Pemetrexed Krka 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Pemetrexed Krka 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Pemetrexed Krka 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg pemetrexedu (ako hemipentahydrát disodnej soli pemetrexedu).

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

#### *Pomocná látka so známym účinkom*

Každá injekčná liekovka obsahuje približne 11 mg (0,48 mmol) sodíka.

### Pemetrexed Krka 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg pemetrexedu (ako hemipentahydrát disodnej soli pemetrexedu).

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

#### *Pomocná látka so známym účinkom*

Každá injekčná liekovka obsahuje približne 54 mg (2,35 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát).

Biely až svetložltý alebo zelenožltý lyofilizovaný koláč alebo prášok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Malígný mezotelióm pleury

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

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

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

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

### Dávkovanie

#### *Pemetrexed v kombinácii s cisplatinou*

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

#### *Pemetrexed v monoterapii*

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

#### *Režim premedikácie*

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

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

#### *Monitorovanie*

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

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

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

#### *Úprava dávok*

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

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>Tabuľka 1 – Tabuľka modifikácie dávky Pemetrexedu Krka</b> |
|---------------------------------------------------------------|

| <b>(v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Hematologická toxicita</b>                                                                                                   |                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Absolútny počet neutrofilov<br>v < 500 /mm <sup>3</sup> a doštičiek ≥ 50 000 /mm <sup>3</sup><br>v období najhlbšieho poklesu                                                     | 75 % predchádzajúcej dávky (Pemetrexed Krka aj cisplatiny) |
| Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu<br>< 50 000 /mm <sup>3</sup> bez ohľadu na absolútny počet<br>neutrofilov v období najhlbšieho poklesu                               | 75 % predchádzajúcej dávky (Pemetrexed Krka aj cisplatiny) |
| Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu<br>< 50 000 /mm <sup>3</sup> s krvácaním <sup>a</sup> , bez ohľadu na<br>absolútny počet neutrofilov v období<br>najhlbšieho poklesu | 50 % predchádzajúcej dávky (Pemetrexed Krka aj cisplatiny) |
| <sup>a</sup> Tieto kritériá sú v súlade s definíciou krvácania ≥CTC stupňa 2 kritérii bežnej toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (v2.0; NCI 1998).                   |                                                            |

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

| <b>Tabuľka 2 – Tabuľka modifikácie dávky Pemetrexed Krka<br/>(v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Nehematologická toxicita <sup>a, b</sup></b> |                                                  |                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                                                                                                                             | <b>Dávka Pemetrexedu Krka (mg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Dávka cisplatiny (mg/m<sup>2</sup>)</b> |
| Akákoľvek toxicita 3. alebo 4. stupňa s výnimkou mukozitídy                                                                                                 | 75 % predchádzajúcej dávky                       | 75 % predchádzajúcej dávky                 |
| Hnačka s nutnosťou hospitalizácie (bez ohľadu na stupeň) alebo hnačka 3. a 4. stupňa                                                                        | 75 % predchádzajúcej dávky                       | 75 % predchádzajúcej dávky                 |
| Mukozitída 3. alebo 4. stupňa                                                                                                                               | 50 % predchádzajúcej dávky                       | 100 % predchádzajúcej dávky                |
| <sup>a</sup> Kritériá bežnej toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (v2.0; NCI 1998)                                                              |                                                  |                                            |
| <sup>b</sup> s výnimkou neurotoxicity                                                                                                                       |                                                  |                                            |

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

| <b>Tabuľka 3 – Modifikácia dávky Pemetrexed Krka<br/>(v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Neurotoxicita</b> |                                                 |                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Stupeň CTC<sup>a</sup></b>                                                                                            | <b>Dávka Pemetrexed Krka (mg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Dávka cisplatiny (mg/m<sup>2</sup>)</b> |
| 0 – 1                                                                                                                    | 100 % predchádzajúcej dávky                     | 100 % predchádzajúcej dávky                |
| 2                                                                                                                        | 100 % predchádzajúcej dávky                     | 50 % predchádzajúcej dávky                 |
| <sup>a</sup> Kritériá bežnej toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (v2.0; NCI 1998)                           |                                                 |                                            |

Liečba Pemetrexedom Krka 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 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 Krka 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 klírensu Tc99m-DPTA v sére)*

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

### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

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

### Spôsob podávania

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

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo pri podaní Pemetrexedu Krka a pokyny na rekonštitúciu a riedenie Pemetrexedu Krka 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  $\geq 1\,500$  buniek/mm<sup>3</sup> a počet doštičiek na  $\geq 100\,000$  buniek/mm<sup>3</sup>. Zníženie dávky v nasledujúcom cykle závisí od hodnôt absolútneho počtu neutrofilov v čase najhlbšieho poklesu, počtu doštičiek a maximálnej nehematologickej toxicity vyskytujúcej sa v predchádzajúcom cykle (pozri časť 4.2).

Bolo zaznamenaných menej redukcí a hematologickej toxicity stupňa 3/4 a nehematologickej toxicity ako je neutropénia, febrilná neutropénia a infekcia s neutropéniou stupňa 3/4, keď boli pred liečbou podávané kyselina listová a vitamín B<sub>12</sub>. Preto musia byť všetci pacienti liečení pemetrexedom poučení, aby užívali profylakticky kyselinu listovú a vitamín B<sub>12</sub> za účelom zníženia toxicity súvisiacej s liečbou (pozri časť 4.2).

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

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

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

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

V súvislosti s pemetrexedom samotným alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami boli hlásené závažné renálne príhody, vrátane akútneho renálneho zlyhania. Mnoho pacientov, u ktorých sa tieto príhody objavili, malo rizikové faktory pre rozvoj renálnych príhod, vrátane dehydratácie alebo pre-existujúcej hypertenzie alebo diabetes. Nefrogénny diabetes insipidus a renálna tubulárna nekróza boli tiež hlásené po uvedení na trh s pemetrexedom samotným alebo s inými chemoterapeutickými látkami. Väčšina z týchto príhod sa vyriešila po vysadení pemetrexedu. Pacienti majú byť pravidelne monitorovaní na akútnu tubulárnu nekrózu, zníženú funkciu obličiek a príznaky nefrogenického diabetes insipidus (napr. hypernatriémia).

Vplyv prítomnosti tekutín v treťom priestore, ako je pleurálny výpotok alebo ascites, na pemetrexed nie je presne stanovený. Klinické skúšanie 2. fázy s pemetrexedom na 31 pacientoch s ohrozeným 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 užívanie 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 užívaní iných rádiosenzibilizujúcich látok.

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

#### Pomocné látky

*Pemetrexed Krka 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok*

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

zanedbateľné množstvo sodíka.

#### *Pemetrexed Krka 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok*

Tento liek obsahuje 54 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2,7 % 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 liečiv (napr. aminoglykozidy, kľučkové diuretiká, zlúčeniny platiny, cyklosporín) môže viesť k oneskorenému klírensu pemetrexedu. Táto kombinácia sa musí používať s opatnosťou. Ak je to nevyhnutné, klírens kreatinínu musí byť prísne monitorovaný.

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

U pacientov s normálnymi renálnymi funkciami (klírens kreatinínu  $\geq 80$  ml/min) môžu vysoké dávky nesteroidových antiflogistík (NSAID, 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 NSAID alebo vyššej dávky kyseliny acetylsalicylovej s pemetrexedom u pacientov s normálnymi renálnymi funkciami (klírens kreatinínu  $\geq 80$  ml/min) musí postupovať s opatnosťou.

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

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

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

#### Interakcie bežné u všetkých cytotoxických liekov

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

#### Kontraindikované súbežné podávanie

Vakcína proti žltej zimnici: riziko fatálnej generalizovanej postvakcinačnej 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 ochorením. 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 vo fertilnom veku/Antikoncepčia 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 tehotných 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

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Bolo však zistené, že pemetrexed môže spôsobovať únavu. Preto musia byť pacienti upozornení, aby 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. V rámci každej skupiny určenej podľa frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. 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 ( $<1/10\,000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).



**Tabuľka 4. Frekvencie nežiaducich reakcií liekov všetkých stupňov bez ohľadu na príčinné súvislosti z pilotných registračných štúdií: JMEI (PEMETREXED verus docetaxel), JMDB (PEMETREXED a cisplatina verus GEMZAR a cisplatina, JMCH (PEMETREXED 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.**

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

|                                                             |                                                                                 |                                                                                              |                                                                                                                                     |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                        |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy ciev                                                |                                                                                 |                                                                                              | periférna<br>ischémia <sup>c</sup>                                                                                                  |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                        |
| Poruchy<br>dýchacej<br>sústavy,<br>hrudníka<br>a mediastína |                                                                                 |                                                                                              | pľúcna<br>embólia<br>intersticiálna <sup>bd</sup><br>pneumonitída                                                                   |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                        |
| Poruchy<br>gastrointes-<br>tinálneho<br>traktu              | stomatitída<br>anorexia<br>vracanie<br>hnačka<br>nevoľnosť                      | dispepsia<br>zápcha<br>bolesť<br>brucha                                                      | rektálna<br>hemorágia<br>gastrointes-<br>tinálna<br>hemorágia<br>intestinálna<br>perforácia<br>ezofagitída<br>kolitída <sup>c</sup> |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                        |
| Poruchy<br>pečene<br>a žľových<br>ciest                     |                                                                                 | zvýšená<br>alanín-<br>aminotransfe-<br>ráza<br>zvýšená<br>aspartát-<br>aminotrans-<br>feráza |                                                                                                                                     | hepatitída |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                        |
| Poruchy kože<br>a podkožného<br>tkaniva                     | vyrážka<br>exfoliácia<br>kože                                                   | hyperpig-<br>mentácia<br>pruritus<br>multiformný<br>erytém<br>alopécia<br>urtikária          |                                                                                                                                     | erytém     | Stevensov-<br>Johnsonov<br>syndróm <sup>b</sup><br>toxická<br>epidermálna<br>nekrolýza <sup>b</sup><br>pemfigoid<br>bulózna<br>dermatitída<br>získaná<br>epidermoly-<br>tická bulóza<br>erytémový<br>edém <sup>f</sup><br>pseudocelu-<br>litída<br>dermatitída<br>ekzém<br>prurigo |                                                                        |
| Poruchy<br>obličiek<br>a močových<br>ciest                  | znížený<br>klírens<br>kreatinínu<br>zvýšený<br>kreatinín<br>v krvi <sup>c</sup> | zlyhanie<br>obličiek<br>znížená<br>glomerulárna<br>filtrácia                                 |                                                                                                                                     |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                    | nefrogénny<br>diabetes<br>insipidus<br>renálna<br>tubulárna<br>nekróza |
| Celkové<br>poruchy<br>a reakcie<br>v mieste<br>podania      | únava                                                                           | horúčka<br>bolesť<br>edém<br>bolesť na<br>hrudi<br>zápal sliznice                            |                                                                                                                                     |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                        |
| Laboratórne a                                               |                                                                                 | zvýšená                                                                                      |                                                                                                                                     |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                        |

|                                                         |  |                                  |                                                     |                     |  |  |
|---------------------------------------------------------|--|----------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|--|--|
| funkčné<br>vyšetrenia                                   |  | gama-<br>glutamyl<br>transferáza |                                                     |                     |  |  |
| Úrazy, otravy<br>a komplikácie<br>liečebného<br>postupu |  |                                  | radiačná<br>ezofagitída<br>radiačná<br>pneumonitída | radiačný<br>fenomén |  |  |

<sup>a</sup> s a bez neutropénie

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

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

<sup>d</sup> s respiračnou nedostatočnosťou

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

<sup>f</sup> najmä dolných končatín

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## 4.9 Predávkovanie

K popísaným symptómom z predávkovania patrí neutropénia, anémia, trombocytopenia, mukozitída, senzorická polyneuropatia a vyrážka. K predpokladaným komplikáciám z predávkovania patrí útlm kostnej drene manifestujúci sa neutropéniou, trombocytopeniou 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 folinátu vápenatého/kyseliny folinovej.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Pemetrexed Krka (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 nukletidov. Pemetrexed je transportovaný do buniek redukovaným folátovým nosičom aj membránovým folátovým väzbovým proteínovým transportným systémom. V bunke je pemetrexed rýchlo a efektívne zmenený na polyglutamátové formy enzýmom folylpolyglutamát syntetázou. Polyglutamátové formy sa zdržujú v bunkách a sú ešte účinnejšie inhibitory TS a GARFT. Polyglutamácia je proces závislý na čase a koncentrácii, ku ktorému dochádza v nádorových bunkách a v menšej miere v normálnych tkanivách. Polyglutamátové metabolity majú zvýšený intracelulárny polčas, čoho výsledkom je prolongovaný účinok liečiva v malígnych bunkách.

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

#### Klinická účinnosť

##### *Mezotelióm*

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

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

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

|                                                                                                              | Randomizovaní a liečení pacienti       |                         | Plne suplementovaní pacienti           |                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------|-------------------------|
| Parameter účinnosti                                                                                          | pemetrexed/<br>cisplatina<br>(N = 226) | Cisplatina<br>(N = 222) | pemetrexed/<br>cisplatina<br>(N = 168) | Cisplatina<br>(N = 163) |
| Medián celkového prežívania(mesiace)<br>(95 % IS)                                                            | 12,1<br>(10,0 – 14,4)                  | 9,3<br>(7,8 – 10,7)     | 13,3<br>(11,4 – 14,9)                  | 10,0<br>(8,4 – 11,9)    |
| Log Rank hodnota p <sup>a</sup>                                                                              | 0,020                                  |                         | 0,051                                  |                         |
| Medián času do progresie tumoru (mesiace)<br>(95 % IS)                                                       | 5,7<br>(4,9 – 6,5)                     | 3,9<br>(2,8 – 4,4)      | 6,1<br>(5,3 – 7,0)                     | 3,9<br>(2,8 – 4,5)      |
| Log Rank hodnota p <sup>a</sup>                                                                              | 0,001                                  |                         | 0,008                                  |                         |
| Čas do zlyhania liečby (mesiace)<br>(95 % IS)                                                                | 4,5<br>(3,9 – 4,9)                     | 2,7<br>(2,1 – 2,9)      | 4,7<br>(4,3 – 5,6)                     | 2,7<br>(2,2 – 3,1)      |
| Log Rank hodnota p <sup>a</sup>                                                                              | 0,001                                  |                         | 0,001                                  |                         |
| Pomer celkovej odpovede <sup>b</sup><br>(95 % IS)                                                            | 41,3 %<br>(34,8 – 48,1)                | 16,7 %<br>(12,0 – 22,2) | 45,5 %<br>(37,8 – 53,4)                | 19,6 %<br>(13,8 – 26,6) |
| Fisherova presná hodnota p <sup>a</sup>                                                                      | < 0,001                                |                         | < 0,001                                |                         |
| Skratky: IS = interval spoľahlivosti                                                                         |                                        |                         |                                        |                         |
| <sup>a</sup> hodnota p odkazuje na porovnanie medzi liečebnými ramenami.                                     |                                        |                         |                                        |                         |
| <sup>b</sup> rameno pemetrexed/cisplatina, randomizovaní a liečení (N = 225) a plne suplementovaní (N = 167) |                                        |                         |                                        |                         |

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

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

#### *Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC), liečba v druhej línii*

V multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdii 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% IS = 0,61-1,00, p = 0,047) a v prospech docetaxelu pre skvamózu bunkovú histológiu karcinómu (n = 172, 6,2 verus 7,4 mesiacov, dosiahnuté HR = 1,56; 95% IS = 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 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc – ITT populácia**

|                                                                                                                | <b>Pemetrexed</b>   | <b>Docetaxel</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------|
| <b>Čas prežívania (mesiace)</b>                                                                                | (n = 283)           | (n = 288)        |
| ▪ Medián (m)                                                                                                   | 8,3                 | 7,9              |
| ▪ 95 % IS pre medián                                                                                           | (7,0 – 9,4)         | (6,3 – 9,2)      |
| ▪ HR                                                                                                           | 0,99                |                  |
| ▪ 95 % IS pre HR                                                                                               | (0,82 – 1,20)       |                  |
| ▪ hodnota p pre neinferioritu (HR)                                                                             | 0,226               |                  |
| <b>Čas prežívania bez progresie (mesiace)</b>                                                                  | (n = 283)           | (n = 288)        |
| ▪ Medián                                                                                                       | 2,9                 | 2,9              |
| ▪ HR (95 % IS)                                                                                                 | 0,97 (0,82 – 1,16)  |                  |
| <b>Čas do zlyhania liečby (TTTF – mesiace)</b>                                                                 | (n = 283)           | (n = 288)        |
| ▪ Medián                                                                                                       | 2,3                 | 2,1              |
| ▪ HR (95 % IS)                                                                                                 | 0,84 (0,71 – 0,997) |                  |
| <b>Odpoveď (n: kvalifikovaný pre odpoveď)</b>                                                                  | (n = 264)           | (n = 274)        |
| ▪ Odpoveď na liečbu (%) (95 % IS)                                                                              | 9,1 (5,9 – 13,2)    | 8,8 (5,7 – 12,8) |
| ▪ Stabilizácia ochorenia (%)                                                                                   | 45,8                | 46,4             |
| Skratky: IS = 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) 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 % IS = 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 % IS = 0,94 - 1,15) a celková odpoveď na liečbu bola 30,6 % (95 % IS = 27,3 - 33,9) pre pemetrexed s cisplatinou verus 28,2 % (95 % IS = 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 pemetrexed + cisplatina vs. gemcitabín + cisplatina v prvej línii**

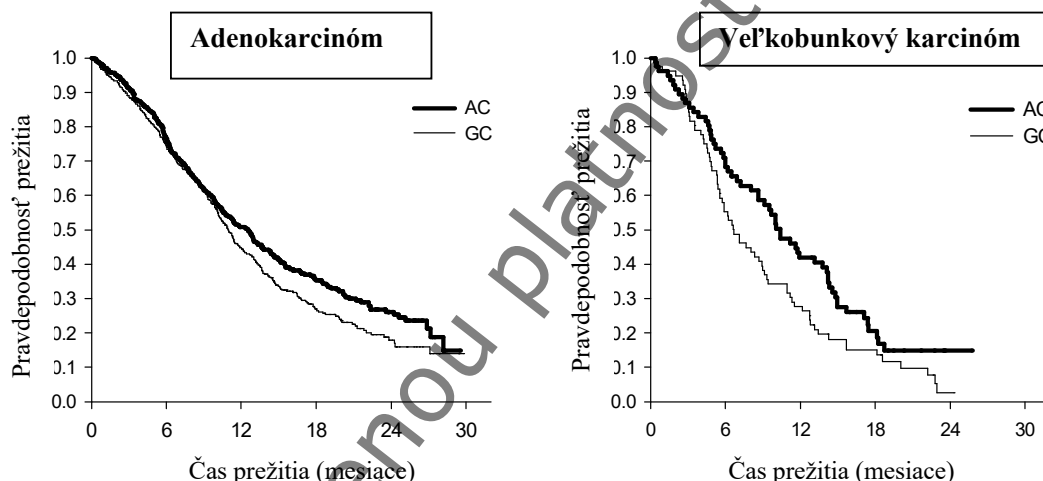
# **nemalobunkového karcinómu pľúc – ITT populácia a histologické podskupiny**

| ITT populácia<br>a histologické<br>podskupiny | Medián celkového prežitia v mesiacoch<br>(95 % IS) |       |                            |       | Adjustovaný<br>pomer rizík<br>(HR)<br>(95 % IS) | p-hodnota<br>superiority |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------|----------------------------|-------|-------------------------------------------------|--------------------------|
|                                               | Pemetrexed +<br>cisplatina                         |       | Gemcitabín +<br>cisplatina |       |                                                 |                          |
| ITT populácia<br>(N = 1725)                   | 10,3<br>(9,8 – 11,2)                               | N=862 | 10,3<br>(9,6 – 10,9)       | N=863 | 0,94a<br>(0,84 – 1,05)                          | 0,259                    |
| Adenokarcinóm<br>(N=847)                      | 12,6<br>(10,7 – 13,6)                              | N=436 | 10,9<br>(10,2 – 11,9)      | N=411 | 0,84<br>(0,71 – 0,99)                           | 0,033                    |
| Veľkobunkový<br>(N=153)                       | 10,4<br>(8,6 – 14,1)                               | N=76  | 6,7<br>(5,5 – 9,0)         | N=77  | 0,67<br>(0,48 – 0,96)                           | 0,027                    |
| Iné<br>(N=252)                                | 8,6<br>(6,8 – 10,2)                                | N=106 | 9,2<br>(8,1 – 10,6)        | N=146 | 1,08<br>(0,81 – 1,45)                           | 0,586                    |
| Zo skvamóznych<br>buniek (N=473)              | 9,4<br>(8,4 – 10,2)                                | N=244 | 10,8<br>(9,5 – 12,1)       | N=229 | 1,23<br>(1,00 – 1,51)                           | 0,050                    |

Skratky: IS = 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 non-inferiority ( $p < 0,001$ ).

## **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 metastatickým (štádium IV) NSCLC, u ktorých nedošlo ku progresii po 4 cykloch terapie prvej línie dvojkombináciou obsahujúcou cisplatinu alebo karboplatinu v kombinácii s gemcitabínom, paklitaxelom alebo docetaxelom. Kombinovaná liečba obsahujúca v prvej línii v 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  $\geq 6$  cyklov a 103 pacientov (23,4 %) dokončilo  $\geq 10$  cyklov liečby pemetrexedom.

Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ a preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS v skupine s pemetrexedom oproti skupine s placebom ( $n = 581$ , nezávisle hodnotená populácia, medián 4,0 mesiacov, resp. 2,0 mesiacov) (pomer rizík = 0,60, 95 % IS = 0,49 - 0,73,  $p < 0,00001$ ). Nezávislé hodnotenie patientských skenov potvrdilo závery hodnotenia PFS zo strany skúšajúcich. Stredná hodnota celkovej doby prežitia (overall survival, 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 %, IS = 0,65 - 0,95,  $p = 0,01192$ ).

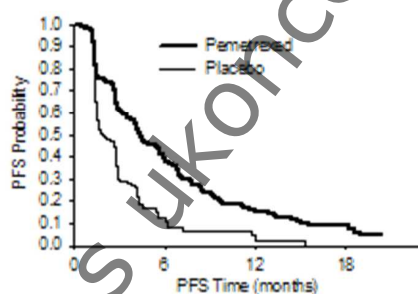
V súhlase s inými štúdiami s pemetrexedom sa v štúdiu JMEN pozoroval rozdiel účinnosti s ohľadom na histológiu NSCLC. U pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho ( $n = 430$ , nezávisle hodnotená populácia) bola stredná hodnota celkovej doby prežívania bez progresie (PFS) pri pemetrexede 4,4 mesiace a v skupine s placebom 1,8 mesiaca, pomer rizík = 0,47 (95 % IS = 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 % IS 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 % IS = 0,56 - 0,88;  $p = 0,002$ ).

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

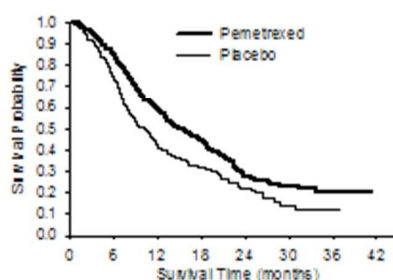
Medzi histologickými podskupinami sa v bezpečnostnom profile pemetrexedu nepozorovali žiadne klinicky signifikantné rozdiely.

**JMEN: Kaplanova Meierova krivka PFS a OS u pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho, užívajúcich 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 skvamóznych 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  $\geq 6$  cyklov udržiavacej liečby pemetrexedom 169 pacientov (47,1 %), čo predstavovalo minimálne 10 úplných cyklov s pemetrexedom.

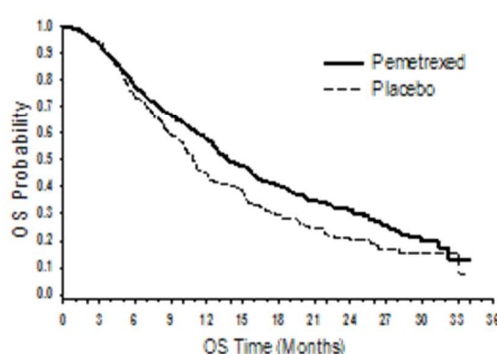
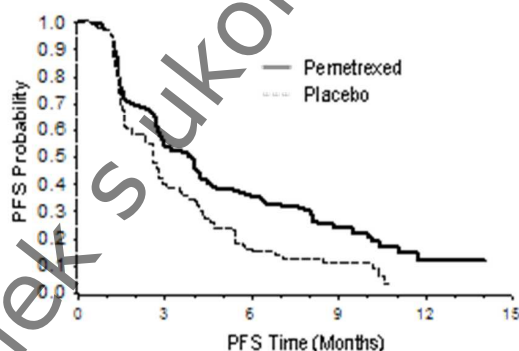
Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ a preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS v skupine s pemetrexedom oproti skupine s placebom ( $n = 472$ , nezávisle hodnotená populácia, medián 3,9 mesiacov resp. 2,6 mesiaca) (pomer rizík = 0,64, 95 % IS = 0,51 - 0,81,  $p < 0,0002$ ). Nezávislé hodnotenie patientskych 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 % IS = 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; 95 % IS = 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 prvotnovej 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 % IS = 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 PFS a OS u pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózných buniek, pokračujúcich v udržiavacej liečbe pemetrexedom alebo placebom (merané od randomizácie)**

Prežívanie bez progresie

Celkové prežívanie



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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti



Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu po podaní lieku v monoterapii boli hodnotené u 426 pacientov s rozličnými malígnymi solídnymi tumormi v dávkach od 0,2 do 838 mg/m<sup>2</sup> podaných v infúzii počas 10 minút. Distribučný objem pemetrexedu v ustálenom stave je 9 l/m<sup>2</sup>. Štúdie *in vitro* ukazujú, že približne 81 % pemetrexedu sa viaže na plazmatické proteíny. Táto väzba nebola výrazne ovplyvnená rôznymi stupňami renálneho poškodenia. Pemetrexed sa podrobuje v obmedzenej miere pečenevému 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 B<sub>12</sub> neovplyvňujú farmakokinetiku pemetrexedu.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Podanie pemetrexedu gravidným myšiam viedlo k zníženiu schopnosti vývoja plodu, zníženiu hmotnosti plodu, nekompletnej osifikácii niektorých kostných štruktúr, k 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 bígloch bol pozorovaný testikulárny nález (degenerácia/nekróza semenotvorného epitelu). To naznačuje, že pemetrexed môže poškodiť mužskú fertilitu. Ženská fertilita nebola skúmaná.

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

Štúdie hodnotiace karcinogénny potenciál pemetrexedu neboli vykonané.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol  
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
Hydroxid sodný (na úpravu pH) (E524)

### 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 teplote od 2 °C do 8 °C (a 25 °C). Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas uchovávaní a podmienky pred použitím je zodpovedný užívateľ, liek by v tomto prípade nemal byť uchovávaný dlhšie ako 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

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

#### Pemetrexed Krka 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

10 ml injekčná liekovka (transparentné sklo typu I) s bromobutylovou gumenou zátkou a hliníkovým uzáverom s časťou na odtrhnutie vyrobenou z polypropylénu (s vyrazeným nápisom „FLIP OFF”): obsahuje 100 mg pemetrexedu. Balenie 1 injekčnej liekovky je dostupné v škatuľke.

#### Pemetrexed Krka 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

50 ml injekčná liekovka (transparentné sklo typu I) s bromobutylovou gumenou zátkou a hliníkovým uzáverom s časťou na odtrhnutie vyrobenou z polypropylénu (s vyrazeným nápisom „FLIP OFF”): obsahuje 500 mg pemetrexedu. Balenie 1 injekčnej liekovky je dostupné v škatuľke.

### **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 Krka. Každá 100mg injekčná liekovka obsahuje väčšie množstvo pemetrexedu na uľahčenie prenosu označenej dávky.
3. Pemetrexed Krka 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok  
Rekonštituuje 100 mg injekčnú liekovku pridaním 4,2 ml 9 mg/ml injekčného roztoku chloridu sodného (0,9 %) bez konzervačných látok, čím vznikne roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu.

#### Pemetrexed Krka 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

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

Pohybujte jemným krúživým pohybom každou injekčnou liekovkou až kým sa prášok úplne rozpustí. Výsledný roztok je číry a jeho farba kolíše od bezfarebnej po žltú alebo žltozelenú 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 intravenózne infúzie počas 10 minút.
5. Infúzne roztoky s pemetrexedom pripravené podľa vyššie uvedeného návodu sú kompatibilné s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infúznymi setmi a infúznymi vakmi.
6. Lieky na parenterálnu aplikáciu sa musia pred aplikáciou vizuálne kontrolovať na prítomnosť

drobných častíc a zmenu farby. V prípade prítomnosti drobných častíc neaplikujte.

7. Roztok pemetrexedu je určený len na jedno použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

#### Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní lieku

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/18/1283/001

EU/1/18/1283/002

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

Dátum prvej registrácie: 22. máj 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie:

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## **PRÍLOHA II**

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

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovinsko

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

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

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

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

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

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

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

**A. OZNAČENIE OBALU**

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

Pemetrexed Krka 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok  
pemetrexed

**2. LIEČIVO**

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg pemetrexedu (ako hemipentahydrát disodnej soli pemetrexedu).  
Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka 25 mg/ml pemetrexedu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: manitol, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (E524).  
Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

Cytotoxické

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**



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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/18/1283/001

**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

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

Pemetrexed Krka 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok  
pemetrexed

**2. LIEČIVO**

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg pemetrexedu (ako hemipentahydrát disodnej soli pemetrexedu).  
Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka 25 mg/ml pemetrexedu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: manitol, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (E524).  
Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na koncentrát na infúzny roztok  
1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

Cytotoxické

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/18/1283/002

**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 ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

|                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE<br/>ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA</b> |
|-----------------------------------------|

Pemetrexed Krka 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok  
pemetrexed

i.v.

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. SPÔSOB PODÁVANIA</b> |
|----------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DÁTUM EXSPIRÁCIE</b> |
|----------------------------|

EXP

|                                |
|--------------------------------|
| <b>4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE</b> |
|--------------------------------|

Lot

|                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH<br/>JEDNOTKÁCH</b> |
|----------------------------------------------------------------------------|

100 mg

|               |
|---------------|
| <b>6. INÉ</b> |
|---------------|

KRKA

|                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE<br/>ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA</b> |
|-----------------------------------------|

Pemetrexed Krka 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok  
pemetrexed

i.v.

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. SPÔSOB PODÁVANIA</b> |
|----------------------------|

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DÁTUM EXSPIRÁCIE</b> |
|----------------------------|

EXP

|                                |
|--------------------------------|
| <b>4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE</b> |
|--------------------------------|

Lot

|                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH<br/>JEDNOTKÁCH</b> |
|----------------------------------------------------------------------------|

500 mg

|               |
|---------------|
| <b>6. INÉ</b> |
|---------------|

KRKA

**B. PÍŠOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **Písomná informácia pre používateľa**

### **Pemetrexed Krka 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok Pemetrexed Krka 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok pemetrexed**

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať 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 alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

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

#### **1. Čo je Pemetrexed Krka a na čo sa používa**

Pemetrexed Krka je liek určený na liečbu zhubných nádorov.

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

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

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Pemetrexed Krka**

##### **Neužívajte Pemetrexed Krka**

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

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

Predtým, ako začnete používať Pemetrexed Krka, obráťte sa na svojho lekára alebo nemocničného lekárnika.

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

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 Krka. Váš

lekár sa môže rozhodnúť zmeniť dávku alebo oddialiť liečbu v závislosti na vašom celkovom zdravotnom stave a v prípade, že máte príliš nízky počet krviniek. Pokiaľ užívate súčasne cisplatinu, váš lekár sa presvedčí, že ste dostatočne hydratovaný/á a pred liečbou cisplatinou a po nej dostanete vhodné lieky, ktoré zabránia vracaniu. Keď ste podstúpili alebo idete podstúpiť rádioterapiu, oznámte to vášmu lekárovi, pretože sa môže u vás objaviť včasná alebo neskorá reakcia na ožarovanie pri Pemetrexede Krka. Keď ste boli v poslednej dobe očkovaný/á, oznámte to vášmu lekárovi, pretože to môže pravdepodobne spôsobiť nepriaznivé účinky pri Pemetrexede Krka.

Oznámte svojmu lekárovi ak máte alebo ste mali ochorenie srdca.

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

### **Deti a dospievajúci**

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

### **Iné lieky a Pemetrexed Krka**

Oznámte vášmu lekárovi, keď užívate nejaké lieky proti bolesti alebo zápalu (opuchu), ako sú tzv. nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), vrátane liekov, ktoré sú voľne predajné bez lekárskeho predpisu (ako napríklad ibuprofén). Existuje mnoho druhov NSAID s rôznou dobou účinnosti. Na základe plánovaného dátumu infúzie Pemetrexedu Krka 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. Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **Tehotenstvo**

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, **porad'te sa so svojim lekárom**. Použitiu Pemetrexedu Krka sa treba v tehotenstve vyvarovať. Váš lekár s vami preberie možné riziká používania Pemetrexedu Krka v tehotenstve. V priebehu liečby Pemetrexedom Krka a 6 mesiacov po užití poslednej dávky musia ženy používať účinnú antikoncepciu.

### **Dojčenie**

Ak dojčíte, oznámte to svojmu lekárovi.

Dojčenie sa musí prerušiť počas liečby Pemetrexedom Krka.

### **Plodnosť**

Muži by nemali splodiť deti počas liečby a 3 mesiacov po liečbe Pemetrexedom Krka, a preto by mali počas liečby Pemetrexedom Krka a 3 mesiacov po jej skončení používať účinnú antikoncepciu. Ak v priebehu liečby alebo v priebehu 3 mesiacov po ukončení liečby chcete splodiť dieťa, porad'te sa so svojim lekárom alebo lekárnikom. Pemetrexed Krka môže ovplyvniť vašu schopnosť splodiť deti. Porad'te sa so svojim ošetrovujúcim lekárom o možnosti uchovania spermií pred začatím liečby.

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

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

### **Pemetrexed Krka obsahuje sodík**

Pemetrexed Krka 100 mg obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Pemetrexed Krka 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.

## **3. Ako používať Pemetrexed Krka**



Dávka Pemetrexedu Krka 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 na počte vašich krviniek a vašom celkovom zdravotnom stave. Nemocničný lekárnik, zdravotná sestra alebo lekár zmieša Pemetrexed Krka v prášku predtým, ako vám bude podaná s 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného (9 mg/ml).

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

Ak dostanete Pemetrexed Krka 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 Krka. Infúzia cisplatinu bude trvať približne 2 hodiny.

Infúziu musíte obvykle dostávať raz za 3 týždne.

Ďalšie lieky:

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

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

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

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

- keď 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 Krka 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

Nevoľnosť

Kožná vyrážka

Odlupujúcu sa koža

Nález pri vyšetrení krvi mimo normu, poukazujúce na zníženie funkčnosti 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

Zihľavka

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

Angína (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 búl, ktoré sú naplnené tekutinou

Krehkosť kože, pľuzgiere a erózie a zjazvenie kože

Sčervenanie, bolesť a opuch hlavne dolných končatín

Zápal kože a tuku pod kožou (pseudocelulitída)

Zápal kože (dermatitída)

Pokožka zapálená, svrbivá, červená, popraskaná a drsná

Intenzívne svrbivé miesta.

*Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)*

Forma diabetu spôsobená patológiou obličiek

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

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

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

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

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

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

## 5. Ako uchovávať Pemetrexed Krka

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Chemická a fyzikálna stabilita rekonstituovaných a infúzných roztokov pemetrexedu bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C (a 25 °C). Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas uchovávania a podmienky pred použitím je zodpovedný užívateľ, liek by v tomto prípade nemal byť uchovávaný dlhšie ako 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C.

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 Krka obsahuje

- Liečivo je pemetrexed.  
Pemetrexed Krka 100 mg: každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg pemetrexedu (ako hemipentahydrát disodnej soli pemetrexedu).  
Po rekonstitúcii roztok obsahuje 25 mg/ml pemetrexedu.  
Pemetrexed Krka 500 mg: každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg pemetrexedu (ako hemipentahydrát disodnej soli pemetrexedu).  
Po rekonstitúcii roztok obsahuje 25 mg/ml pemetrexedu.
- Ďalšie zložky sú manitol, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH) (E524). Pozri časť 2 „Pemetrexed Krka obsahuje sodík“.

### Ako vyzerá Pemetrexed Krka a obsah balenia

Pemetrexed Krka je prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát). Je to biely až svetložltý alebo zelenožltý lyofilizovaný koláč alebo prášok.

Pemetrexed Krka je dostupný v transparentnej sklenej injekčnej liekovke obsahujúcej 100 mg alebo 500 mg pemetrexedu. Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

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

#### België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

#### България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

K.I.P.A. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na použitie, zaobchádzanie s liekom a likvidáciu.

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 Krka. Každá 100mg injekčná liekovka obsahuje väčšie množstvo pemetrexedu na uľahčenie prenosu označenej dávky.
3. Pemetrexed Krka 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok  
Rekonštituuje 100 mg injekčnú liekovku pridaním 4,2 ml 9 mg/ml injekčného roztoku chloridu sodného (0,9 %) bez konzervačných látok, čím vznikne roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu.

Pemetrexed Krka 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

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

Pohybujte jemným krúživým pohybom každou injekčnou liekovkou až kým sa prášok úplne rozpustí. Výsledný roztok je číry a jeho farba kolíše od bezfarebnej po žltú alebo žltozelenú 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 jedno použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní lieku

Tak ako u iných potenciálne toxických protinádorových liekov, sa musí s infúznymi roztokmi pemetrexedu zaobchádzať starostlivo. Pri ich príprave sa odporúča použitie rukavíc. Ak sa roztok dostane do kontaktu s kožou, umyte kožu ihneď a dôkladne mydlom a vodou. Ak sa roztok pemetrexedu dostane do kontaktu so sliznicami, prepláchnite sliznice dôkladne vodou. Pemetrexed nie je vezikantum. 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.