

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Pemetrexed Pfizer 100 mg prášok na infúzny koncentrát  
Pemetrexed Pfizer 500 mg prášok na infúzny koncentrát  
Pemetrexed Pfizer 1 000 mg prášok na infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Pemetrexed Pfizer 100 mg prášok na infúzny koncentrát

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg pemetrexedu (vo forme hemipentahydrátu disodnej soli pemetrexedu).

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje približne 11 mg sodíka.

### Pemetrexed Pfizer 500 mg prášok na infúzny koncentrát

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg pemetrexedu (vo forme hemipentahydrátu disodnej soli pemetrexedu).

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje približne 54 mg sodíka.

### Pemetrexed Pfizer 1 000 mg prášok na infúzny koncentrát

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg pemetrexedu (vo forme hemipentahydrátu disodnej soli pemetrexedu).

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje približne 108 mg sodíka.

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát.

Biely až svetložltý alebo zelenožltý lyofilizovaný prášok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Malígný mezotelióm pleury

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

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

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

Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer sa musí podávať len pod dohľadom lekára s kvalifikáciou na používanie protinádorovej chemoterapie.

### Dávkovanie

#### Pemetrexed Pfizer v kombinácii s cisplatinou

Odporúčaná dávka Pemetrexedu Pfizer 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 sa má podať primeraná antiemetická liečba a primeraná hydratácia pred podaním cisplatiny a/alebo aj po jej podaní (pozri tiež súhrn charakteristických vlastností cisplatiny pre informácie o špecifickom odporúčanom dávkovaní).

#### Pemetrexed Pfizer v monoterapii

U pacientov liečených pre nemalobunkový karcinóm pľúc po predchádzajúcej chemoterapii, odporúčaná dávka Pemetrexedu Pfizer 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 pečenevých 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 má byť  $\geq 45$  ml/min.

Celkový bilirubín má byť  $\leq 1,5$ -násobok hornej hranice normálnych hodnôt. Alkalická fosfatáza (AP), aspartát aminotransferáza (AST alebo SGOT) a alanín aminotransferáza (ALT alebo SGPT) majú 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 dávky

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

<b>Tabuľka 1. Tabuľka modifikácie dávky Pemetrexedu Pfizer (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Hematologická toxicita</b>	
Absolútny počet neutrofilov $< 500/\text{mm}^3$ a doštičiek $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ v období najhlbšieho poklesu	75 % predchádzajúcej dávky (Pemetrexedu Pfizer aj cisplatiny)
Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu $< 50\,000/\text{mm}^3$ bez ohľadu na absolútny počet neutrofilov v období najhlbšieho poklesu	75 % predchádzajúcej dávky (Pemetrexedu Pfizer aj cisplatiny)
Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu $< 50\,000/\text{mm}^3$ s krvácaním <sup>a</sup> , bez ohľadu na absolútny počet neutrofilov v období najhlbšieho poklesu	50 % predchádzajúcej dávky (Pemetrexedu Pfizer aj cisplatiny)
<sup>a</sup> Tieto kritériá sú v súlade s definíciou krvácania $\geq$ CTC stupňa 2 kritérií bežnej toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (v2.0; NCI 1998).	

Ak sa u pacienta vyvinie nehematologická toxicita  $\geq 3$ . stupňa (s výnimkou neurotoxicity), Pemetrexed Pfizer sa má vysadiť 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 Pemetrexedu Pfizer (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Nehematologická toxicita<sup>a, b</sup></b>		
	<b>Dávka Pemetrexedu Pfizer (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 Pemetrexedu Pfizer a cisplatiny je uvedená v tabuľke 3. Pacienti musia prerušiť liečbu pri výskyte neurotoxicity 3. alebo 4. stupňa.

<b>Tabuľka 3. Modifikácia dávky Pemetrexedu Pfizer (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Neurotoxicita</b>		
<b>Stupeň CTC<sup>a</sup></b>	<b>Dávka Pemetrexedu Pfizer (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 Pfizer sa má prerušiť, 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 potrebné žiadne zníženie dávky, okrem prípadov, keď je toto zníženie nevyhnutné pre všetkých pacientov.

#### *Pediatrická populácia*

Použitie pemetrexedu v liečbe malígneho mezoteliómu pleury a nemalobunkového karcinómu pľúc sa netýka pediatrickej populácie.

#### *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 poškodením pečene s bilirubínom  $> 1,5$ -krát ako horná hranica normy a/alebo aminotransferázami  $> 3$ -krát ako horná hranica normálnych hodnôt (hepatálne metastázy neprítomné) alebo  $> 5$ -krát ako je horná hranica normálnych hodnôt (hepatálne metastázy prítomné) neboli doteraz konkrétne študovaní.

### Spôsob podávania

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

Opatrenia pred zaobchádzaním s Pemetrexedom Pfizer alebo pri podávaní a pokyny na rekonštitúciu a nariadenie Pemetrexedu Pfizer pred podaním, pozri časť 6.6.

## **4.3 Kontraindikácie**

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

Dojčenie (pozri časť 4.6).

Súbežná vakcinácia proti žltej zimnici (pozri časť 4.5).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pemetrexed môže utlmiť funkciu kostnej drene čoho výsledkom je neutropénia, trombocytopenia a anémia (alebo pancytopenia) (pozri časť 4.8). Potlačenie tvorby kostnej drene predstavuje obvykle toxicitu, ktorá limituje veľkosť použitej dávky. Pacientov treba sledovať z hľadiska útlmu kostnej drene počas liečby a pemetrexed sa nesmie podať 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 redukcii a hematologickej toxicity stupňa 3/4 a nehematologickej toxicity ako je neutropénia, febrilná neutropénia a infekcia s neutropéniou stupňa 3/4, keď boli pred liečbou podávané kyselina listová a vitamín B<sub>12</sub>. Preto musia byť všetci pacienti liečení pemetrexedom poučení, aby profylakticky užívali 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 užívania nešpecifických neselektívnych protizápalových liekov (NSAIDs), ako je ibuprofén a kyseliny acetylsalicylovej (> 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 NSAIDs 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 už existujúcej hypertenzie alebo diabetes. Pri samostatnom používaní pemetrexedu alebo jeho používaní s inými chemoterapeutickými liekmi bol po uvedení na trh hlásený aj nefrogenický diabetes insipidus a tubulárna nekróza obličiek. Väčšina z týchto príhod ustúpila po prerušení liečby pemetrexedom. U pacientov je potrebné pravidelne kontrolovať príznaky akútnej tubulárnej nekrózy, zníženej funkcie obličiek a prejavy a príznaky nefrogenického diabetu insipidus (napr. hypernatriémia).

Vplyv prítomnosti tekutín v treťom priestore, ako je pleurálny výpotok alebo ascites, na pemetrexed nie je presne stanovený. Klinická štúdia fázy 2 s pemetrexedom na 31 pacientoch s ohraničeným tumorom a stabilným výskytom tekutiny v treťom priestore nepreukázalo žiadny rozdiel v plazmatických koncentráciách a klírense pemetrexedu normalizovaných podľa dávky oproti pacientom bez prítomnosti tekutín v treťom priestore. Preto je vhodné pred začatím liečby pemetrexedom zvážiť drenáž tekutiny z tretieho priestoru, táto však 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 osobitná 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 Pfizer 100 mg prášok na infúzny koncentrát*

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

##### *Pemetrexed Pfizer 500 mg prášok na infúzny koncentrát*

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.

##### *Pemetrexed Pfizer 1 000 mg prášok na infúzny koncentrát*

Tento liek obsahuje 108 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 5,4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

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

U pacientov s normálnymi renálnymi funkciami (klírens kreatinínu  $\geq 80$  ml/min) môžu vysoké dávky nešpecifických neselektívnych protizápalových liekov (NSAIDs, ako je ibuprofén  $> 1\ 600$  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 NSAIDs alebo vyššej dávky kyseliny acetylsalicylovej s pemetrexedom u pacientov s normálnymi renálnymi funkciami (klírens kreatinínu  $\geq 80$  ml/min) musí postupovať s opatrnosťou.

Pacienti s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu 45 – 79 ml/min) sa majú vyvarovať súbežnému podávaniu pemetrexedu s NSAIDs (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 NSAIDs s dlhšími polčasmi, ako sú piroxikam alebo rofekoxib, je potrebné prerušiť ich podávanie u pacientov s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou najmenej 5 dní pred, v deň a najmenej 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.4). Ak je potrebné súbežne podávať NSAIDs, 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 klirensu liekov metabolizovaných CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, a CYP1A2.

#### Interakcie bežné pre všetky cytotoxické lieky

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 postvákcináčnej reakcie (pozri časť 4.3).

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

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy v reprodukčnom veku/Antikoncepčia u mužov a žien

Pemetrexed môže mať geneticky škodlivé účinky. Ženy v plodnom veku musia počas 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 antimetabolity, pravdepodobne spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je použitý počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Pemetrexed sa nesmie používať v gravidite, pokiaľ to nie je nevyhnutné a po starostlivom zvážení potrieb liečby u matky a rizika pre plod (pozri časť 4.4).

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa pemetrexed vylučuje do 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 spermií pred začiatkom liečby.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neboli vykonané žiadne štúdie na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak bolo hlásené, že pemetrexed môže spôsobovať únavu. Preto treba pacientov upozorniť, 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 udalosti lieku bez ohľadu na príčinnú súvislosť s pemetrexedom používaným buď v monoterapii alebo v kombinácii s cisplatinou z pilotných registračných štúdií (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN a PARAMOUNT) a z obdobia po uvedení na trh.

NÚ sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Na klasifikáciu frekvencie sa použila nasledovná konvencia: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)

**Tabuľka 4. Frekvencie nežiaducich liekových udalostí všetkých stupňov bez ohľadu na príčinnú súvislosť z pilotných registračných štúdií: JMEI (pemetrexed verzus docetaxel), JMBD (pemetrexed a cisplatina verzus gemcitabín a cisplatina), JMCH (pemetrexed s cisplatinou verzus cisplatina), JMEN a PARAMOUNT (pemetrexed s najlepšou podpornou starostlivosťou verzus placebo s najlepšou podpornou starostlivosťou) a z obdobia po uvedení na trh.**

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	infekcia <sup>a</sup> , faryngitída	sepsa <sup>b</sup>			dermo-hypodermatitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia, leukopénia, znížená hladina hemoglobínu,	febrilná neutropénia znížený počet krvných doštičiek	pancytopénia	autoimunitná hemolytická anémia		
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita		anafylaktický šok		
Poruchy metabolizmu a výživy		dehydratácia				
Poruchy nervového systému		porucha chuti, periférna motorická neuropatia, periférna senzorická neuropatia, závraty	mozgovo-cievna príhoda, ischemická príhoda, intrakraniálna hemorágia			

<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>
Poruchy oka		konjunktivitída, suché oko, zvýšená lakrimácia, keratokonjunktivitída, opuch viečka, choroba očného povrchu				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		srdcové zlyhávanie, arytmia	angína, infarkt myokardu, ochorenie koronárnych ciev, supraventrikulárna arytmia			
Poruchy ciev			periférna ischemia <sup>c</sup>			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			pľúcna embólia, intersticiálna pneumonitída <sup>b, d</sup>			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	stomatitída, anorexia, vracanie, hnačka, nevoľnosť	dyspepsia, zápcha, bolesť brucha	rektálna hemorágia, gastrointestinálna hemorágia, intestinálna perforácia, ezofagitída, kolitída <sup>e</sup>			
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená hladina alanín-aminotransferázy, zvýšená hladina aspartát-aminotransferázy		hepatitída		

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, exfoliácia kože	hyperpigmentácia, pruritus, multiformný erytém, alopecia, urtikária		erytém	Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>b</sup> , toxická epidermálna nekrolýza <sup>b</sup> , pemfigoid bulózna dermatitída, získaná epidermolytická bulóza, erytematózny edém <sup>f</sup> pseudocelulitída, dermatitída, ekzém, prurigo	
Poruchy obličiek a močových ciest	znížený klírens kreatinínu, zvýšená hladina kreatinínu v krvi <sup>i</sup>	zlyhávanie obličiek, znížená glomerulárna filtrácia				nefrogénna obličková úplavica, renálna tubulárna nekróza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava,	horúčka, bolesť, edém, bolesť na hrudi, zápal sliznice				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina gamaglutamyl transferázy				
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			radiačná ezofagitída, radiačná pneumonitída <sup>j</sup>	radiačný 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, trombocytopéniou a anémiou. Taktiež sa môže vyskytnúť infekcia s horúčkou alebo bez nej, hnačka, a/alebo mukozitída. V prípade podozrenia na predávkovanie, musia mať pacienti sledovaný krvný obraz a musia dostávať podpornú liečbu podľa potreby. V liečbe predávkovania pemetrexedom sa musí vziať do úvahy podávanie kalciumfolinátu / kyseliny folinovej.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Štúdie *in vitro* ukázali, že pemetrexed sa správa ako antifolát pôsobiaci na viaceré enzymatické systémy tým, že inhibuje tymidylát syntetázu (TS), dihydrofolát reduktázu (DHFR) a glycinamid ribonukleotid formyltransferázu (GARFT), ktoré sú kľúčovými enzýmami závislými na foláte pre *de novo* biosyntézu tymidínu a purínových 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 lieku v malígnych bunkách.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim pemetrexed vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre schválené indikácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, 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 B12 za účelom zníženia toxicity. Primárna analýza štúdie bola vykonaná na populácii pacientov randomizovaných do liečebnej skupiny, ktorá bola liečená hodnoteným liekom (randomizovaní a liečení). Bola vykonaná analýza podskupín pacientov, ktorí dostávali suplementáciu kyselinou listovou a vitamínom B<sub>12</sub> počas celého priebehu liečby počas štúdie (úplne suplementovaní). Výsledky týchto analýz účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie:

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

Parameter účinnosti	Randomizovaní a liečení pacienti		Plne suplementovaní pacienti	
	pemetrexed/ cisplatina (N = 226)	cisplatina (N = 222)	pemetrexed /cisplatina (N = 168)	cisplatina (N = 163)
Medián celkového prežívania (mesiace)	12,1	9,3	13,3	10,0
(95% CI)	(10,0 – 14,4)	(7,8 – 10,7)	(11,4 – 14,9)	(8,4 – 11,9)
Log Rank hodnota $p^{**}$	0,020		0,051	
Medián času do progresie tumoru (mesiace)	5,7	3,9	6,1	3,9
(95% CI)	(4,9 – 6,5)	(2,8 – 4,4)	(5,3 – 7,0)	(2,8 – 4,5)
Log Rank hodnota $p^{**}$	0,001		0,008	
Čas do zlyhania liečby (mesiace)	4,5	2,7	4,7	2,7
(95% CI)	(3,9 – 4,9)	(2,1 – 2,9)	(4,3 – 5,6)	(2,2 – 3,1)
Log Rank hodnota $p^{**}$	0,001		0,001	
Pomer celkovej odpovede $b^{**}$	41,3 %	16,7 %	45,5 %	19,6 %
(95% CI)	(34,8 – 48,1)	(12,0 – 22,2)	(37,8 – 53,4)	(13,8 – 26,6)
Fisherova presná hodnota $p^{**}$	< 0,001		< 0,001	
Skratky: CI = interval spoľahlivosti				
$^{**}$ hodnota $p$ odkazuje na porovnanie medzi liečebnými ramenami.				
$^{b**}$ v ramene 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> bol študovaný ako liek v monoterapii u 64 chemoterapiou neliečených pacientov s malígnym mezoteliómom pleury. Celková odpoveď na liečbu bola 14,1 %.

#### *NSCLC, liečba v druhej línii*

V multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdií fázy 3 s pemetrexedom a docetaxelom u pacientov s lokálne pokročilým a metastatickým NSCLC po primárnej chemoterapii bol preukázaný medián prežívania 8,3 mesiacov u pacientov liečených pemetrexedom (populácia so zámerom byť liečená N = 283) a 7,9 mesiacov u pacientov liečených docetaxelom (populácia so zámerom byť liečená N = 288). Predchádzajúca chemoterapia nezahŕňala pemetrexed. Analýza vplyvu histológie NSCLC na liečebný účinok z hľadiska celkového prežitia vyšla v prospech pemetrexedu oproti docetaxelu vo všetkých okrem prevažne skvamózných histológií (N = 399, 9,3 oproti 8,0 mesiacov, dosiahnuté Hazard ratio (HR) = 0,78; 95 % CI = 0,61 – 1,00,  $p = 0,047$ ) a v prospech docetaxelu pre skvamóznou bunkovú histológiu karcinómu (N = 172, 6,2 oproti 7,4 mesiacov, dosiahnuté HR = 1,56; 95 % CI = 1,08 – 2,26,  $p = 0,018$ ). V rámci histologických podskupín sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely týkajúce sa bezpečnostného profilu pemetrexedu.

Obmedzené klinické údaje zo samostatnej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie fázy 3 predpokladajú, že údaje o účinnosti (celkové prežitie, prežívanie bez progresie) pre pemetrexed sú rovnaké medzi pacientmi predtým liečenými docetaxelom (N = 41) a pacientmi, ktorí predtým nedostávali liečbu docetaxelom (N = 540).

**Tabuľka 6. Účinnosť pemetrexedu a docetaxelu u NSCLS – ITT populácii**

	<b>pemetrexed</b>	<b>docetaxel</b>
<b>Čas prežívania (mesiace)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Medián (m)	8,3	7,9
• 95 % CI pre medián	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
• HR	0,99	
• 95 % CI pre HR	(0,82 – 1,20)	
• Hodnota <i>p</i> pre neinferioritu (HR)	0,226	
<b>Čas prežívania bez progresie (mesiace)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Medián	2,9	2,9
• HR (95 % CI)	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 % CI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
<b>Odpoveď</b> (n: kvalifikovaný pre odpoveď)	(N = 264)	(N = 274)
• Odpoveď na liečbu (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
• Stabilizácia ochorenia (%)	45,8	46,4
Skratky: CI = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizika; ITT = so zámerom liečiť; n = veľkosť celej populácie.		

#### NSCLC, liečba v prvej línii

Multicentrická, randomizovaná, otvorená štúdia fázy 3 s pemetrexedom a cisplatinou oproti gemcitabínu a cisplatinu u pacientov bez predchádzajúcej liečby chemoterapiou s lokálne pokročilým alebo metastatickým (stupeň IIIB alebo IV) nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) ukázala, že pemetrexed spolu s cisplatinou (ITT [Intent-To-Treat – so zámerom liečiť] populácia n = 862) splnila primárny cieľ a preukázala rovnakú klinickú účinnosť ako gemcitabín s cisplatinou (ITT n = 863) v celkovom prežívaní (adjustovaný pomer rizík 0,94; 95 % CI = 0,84 – 1,05). Všetci pacienti zahrnutí do štúdie mali výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1.

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

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

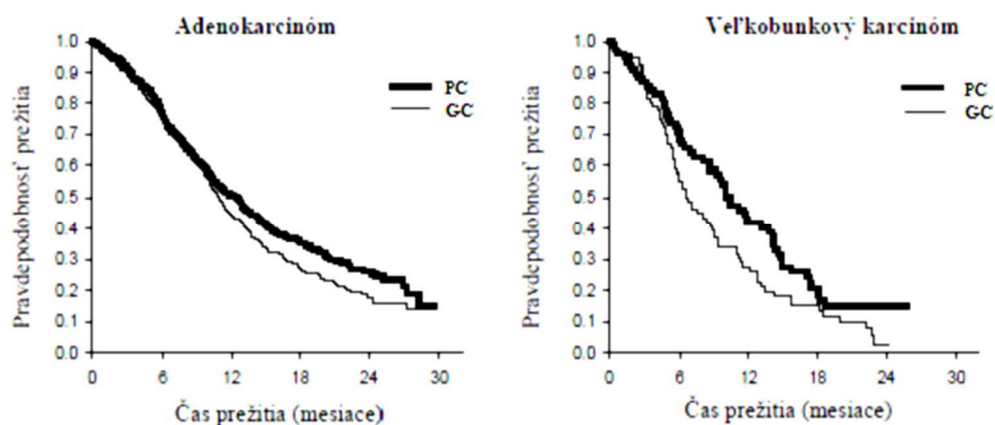
Analýza vplyvu histológie NSCLC na celkové prežitie ukázala klinicky významné rozdiely v prežívaní podľa histológie, pozri tabuľku nižšie.

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

ITT populácia a histologické podskupiny	Medián celkového prežitia v mesiacoch (95 % CI)				Adjustovaný pomer rizík (HR) (95 % CI)	p-hodnota superiority
	pemetrexed + cisplatína		gemcitabín + cisplatína			
ITT populácia (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 <sup>a</sup> (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarcinóm (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	N = 411	0,84 (0,1 – 0,99)	0,033
Veľkobunkový (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 – 9,0)	N = 77	0,67 (0,48 – 0,96)	0,027
Iné (N = 252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N = 106	9,2 (8,1 – 10,6)	N = 146	1,08 (0,81 – 1,45)	0,86
Zo skvamóznych buniek (N = 473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N = 244	10,8 (9,5 – 12,1)	N = 229	1,23 (1,00 – 1,51)	0,050

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; ITT = so zámerom liečiť; n = veľkosť celej populácie.  
<sup>a</sup> Štatisticky signifikantná pre noninferioritu, s celkovým intervalom spoľahlivosti pre HR výrazne pod 1,17645 hranicou noninferiority (p < 0,001).

#### Kaplanove Meierove krivky celkového prežitia podľa histológie



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

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

#### NSCLC, udržiavacia liečba

##### JMEN

Multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia fázy 3 (JMEN), porovnávala účinnosť a bezpečnosť udržiavacej liečby pemetrexedom spolu s najlepšou možnou podpornou liečbou (BSC) (n = 441) a podávaním placebo spolu s BSC (n = 222) u pacientov s lokálne pokročilým (štádium IIIB) alebo metastázujúcim (štádium IV) nemalobunkovým karcinómom obsahujúcou cisplatinu alebo karboplatinu v kombinácii s gemcitabínom, paklitaxelom alebo docetaxelom. Kombinovaná liečba obsahujúca v prvej línii v dvojkombináciu s pemetrexedom nebola zahrnutá. Všetci pacienti, ktorí sa zúčastnili tejto štúdie mali ECOG výkonnostný stav

0 alebo 1. Udržiavacia liečba sa pacientom podávala do progresie choroby. Účinnosť a bezpečnosť sa merali od začiatku randomizácie po dokončení (indukčnej) terapie prvej línie. Stredná hodnota počtu cyklov podaných pacientom bola 5 cyklov udržiavacej liečby pemetrexedom a 3,5 cyklu podávania placebo. Celkovo 213 pacientov (48,3 %) dokončilo  $\geq 6$  cyklov a 103 pacientov (23,4 %) dokončilo  $\geq 10$  cyklov liečby pemetrexedom.

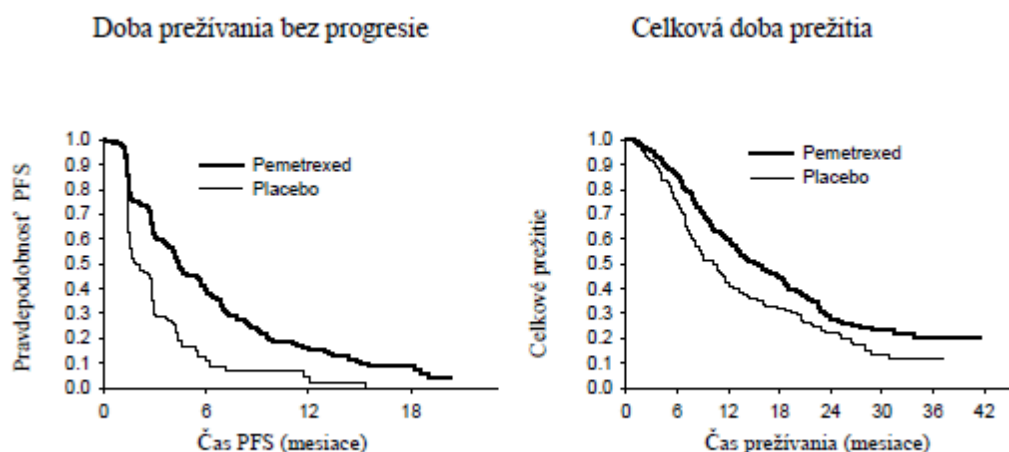
Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ a preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS v skupine s pemetrexedom oproti skupine s placebom ( $n = 581$ , nezávisle hodnotená populácia, medián 4,0 mesiacov, resp. 2,0 mesiacov) (pomer rizík = 0,60, 95 % CI = 0,49 – 0,73,  $p < 0,00001$ ). Nezávislé hodnotenie patientských skenov potvrdilo závery hodnotenia PFS zo strany skúšajúcich. Stredná hodnota celkovej doby prežitia (OS) pre celú populáciu ( $n = 663$ ) bola v skupine s pemetrexedom 13,4 mesiacov a v skupine s placebom 10,6 mesiacov, pomer rizík = 0,79 (95 % CI = 0,65 – 0,95;  $p = 0,01192$ ).

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

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

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

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



### PARAMOUNT

Multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3 (PARAMOUNT) porovnávala účinnosť a bezpečnosť pokračovacej udržiavacej liečby pemetrexedom s BSC ( $n = 359$ ) oproti liečbe placebom s BSC ( $n = 180$ ) u pacientov s lokálne pokročilým (v štádiu IIIB) alebo metastatickým (v štádiu IV) NSCLC iného histologického typu, ako prevažne zo skvamózných buniek, u ktorých nedošlo k progresii ochorenia po 4 cykloch prvej línie liečby dvojkombináciou pemetrexedu s cisplatinou. Z celkového počtu 939 pacientov liečených pemetrexedom v kombinácii s cisplatinou bolo 539 pacientov randomizovaných na udržiavaciu liečbu

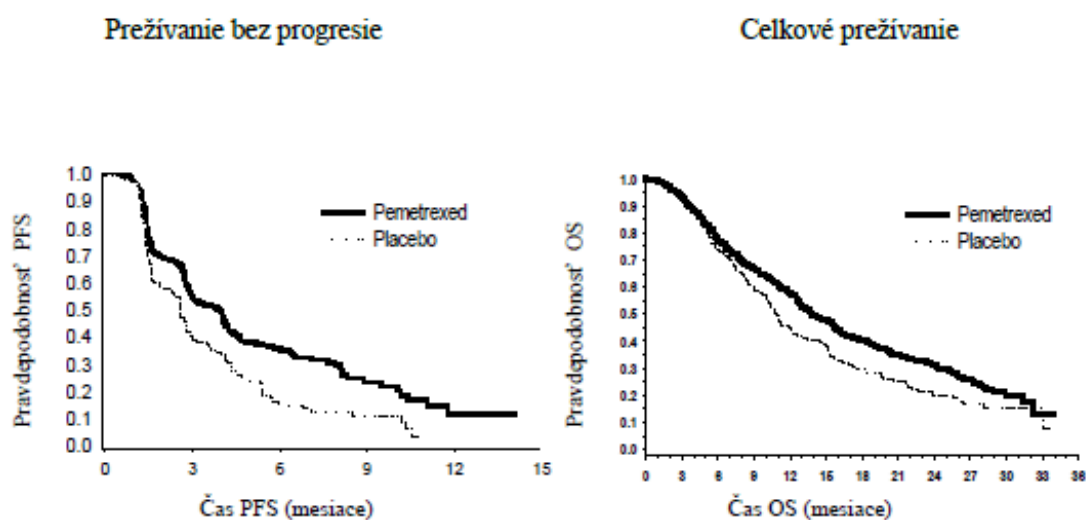


pemetrexedom alebo placebom. Z randomizovaných pacientov odpovedalo na liečbu 44,9 % úplne/čiastočne a u 51,9 % došlo ku stabilizácii ochorenia po liečbe dvojkombináciou pemetrexedu s cisplatinou. Pacienti, ktorí boli randomizovaní na udržiavaciu liečbu museli mať výkonnosť stav ECOG 0 alebo 1. Medián 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 % CI = 0,51 – 0,81, p = 0,0002). Nezávislé hodnotenie patientskych skenov potvrdilo závery hodnotenia PFS zo strany skúšajúcich. U randomizovaných pacientov, podľa meraní od začiatku indukčnej liečby prvej línie pemetrexedom s cisplatinou, bol podľa hodnotení skúšajúcich medián PFS 6,9 mesiaca v skupine s pemetrexedom a 5,6 mesiaca v skupine s placebom (pomer rizík = 0,59, 95 % CI = 0,47 – 0,74).

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

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



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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu po podaní lieku v monoterapii boli hodnotené u 426 pacientov s rozličnými malígnymi solidnými tumormi v dávkach od 0,2 do 838 mg/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).

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 a k rázštepú podnebia.

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

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

Štúdie hodnotiace karcinogénny potenciál pemetrexedu neboli vykonané.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)  
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
hydroxid sodný (na úpravu pH)

### 6.2 Inkompatibility

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

### 6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka  
3 roky

### Rekonštituované a infúzne roztoky

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaných a infúzných roztokov Pemetrexedu Pfizer prášku na infúzny koncentrát bola dokázaná počas 24 hodín po rekonštitúcii novej injekčnej liekovky, ak sa uchováva pri teplote do 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas uchovávanía a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie lieku po rekonštitúcii, pozri časť 6.3.

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

#### Pemetrexed Pfizer 100 mg prášok na infúzny koncentrát

Sklenená injekčná liekovka typu I s gumenou zátkou s obsahom 100 mg pemetrexedu (vo forme hemipentahydrátu disodnej soli pemetrexedu).

Balenie po 1 injekčnej liekovke.

#### Pemetrexed Pfizer 500 mg prášok na infúzny koncentrát

Sklenená injekčná liekovka typu I s gumenou zátkou s obsahom 500 mg pemetrexedu (vo forme hemipentahydrátu disodnej soli pemetrexedu).

Balenie po 1 injekčnej liekovke.

#### Pemetrexed Pfizer 1 000 mg prášok na infúzny koncentrát

Sklenená injekčná liekovka typu I s gumenou zátkou s obsahom 1 000 mg pemetrexedu (vo forme hemipentahydrátu disodnej soli pemetrexedu).

Balenie po 1 injekčnej liekovke.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

1. Použite aseptickú techniku počas rekonštitúcie a následnom riedení pemetrexedu na podanie intravenózneho infúzie.
2. Vypočítajte dávku a počet potrebných injekčných liekoviek s Pemetrexedom Pfizer. Každá injekčná liekovka obsahuje väčšie množstvo pemetrexedu na uľahčenie prenosu označenej dávky.
3. Rekonštituuje 100 mg injekčné liekovky pridaním 4,2 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad. Rekonštituuje 500 mg injekčné liekovky pridaním 20 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad. Rekonštituuje 1 000 mg injekčné liekovky pridaním 40 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad. Výsledný roztok obsahuje 25 mg/ml pemetrexedu.

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

4. Príslušný objem rekonštituovaného roztoku pemetrexedu sa musí ďalej nariediť na 100 ml s 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad a podať ako intravenóznou infúziu počas 10 minút.
5. Infúzne roztoky pemetrexedu 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 skontrolovať 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 pri iných potenciálne toxických protinádorových liekoch, musí sa s infúznymi roztokmi pemetrexedu zaobchádzať opatrne. 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 niekoľko prípadov úniku pemetrexedu mimo žilu, ktoré hodnotiaci lekár nepovažoval za závažné. Únik lieku mimo žilu musí byť liečený miestnymi štandardnými postupmi ako pri iných nevezikanciách.

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

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

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

EU/1/15/1057/001  
EU/1/15/1057/002  
EU/1/15/1057/003

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

Dátum prvej registrácie: 20. novembra 2015  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. augusta 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## 1. NÁZOV LIEKU

Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentrátu obsahuje pemetrexed sodný zodpovedajúci 25 mg pemetrexedu.

Jedna injekčná liekovka so 4 ml koncentrátu obsahuje pemetrexed sodný zodpovedajúci 100 mg pemetrexedu.

Jedna injekčná liekovka s 20 ml koncentrátu obsahuje pemetrexed sodný zodpovedajúci 500 mg pemetrexedu.

Jedna injekčná liekovka so 40 ml koncentrátu obsahuje pemetrexed sodný zodpovedajúci 1 000 mg pemetrexedu.

### Pomocná látka so známym účinkom

Jedna injekčná liekovka s 20 ml koncentrátu obsahuje približne 54 mg sodíka.

Jedna injekčná liekovka so 40 ml koncentrátu obsahuje približne 108 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Koncentrát je priehľadný, bezfarebný až svetložltý alebo zelenožltý roztok prakticky bez obsahu viditeľných častíc.

pH je v rozsahu 7,3 až 8,3.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Malígný mezotelióm pleury

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

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

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

Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer sa musí podávať len pod dohľadom lekára s kvalifikáciou na používanie protinádorovej chemoterapie.

### Dávkovanie

#### Pemetrexed Pfizer v kombinácii s cisplatinou

Odporúčaná dávka Pemetrexedu Pfizer 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 cisplatinu 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 sa má podať primeraná antiemetická liečba a primeraná hydratácia pred podaním cisplatinu a/alebo aj po jej podaní (pozri tiež súhrn charakteristických vlastností cisplatinu pre informácie o špecifickom odporúčanom dávkovaní).

#### Pemetrexed Pfizer v monoterapii

U pacientov liečených pre nemalobunkový karcinóm pľúc po predchádzajúcej chemoterapii, odporúčaná dávka Pemetrexedu Pfizer 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 pečňových 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 má byť  $\geq 45$  ml/min.

Celkový bilirubín má byť  $\leq 1,5$ -násobok hornej hranice normálnych hodnôt. Alkalická fosfatáza (AP), aspartát aminotransferáza (AST alebo SGOT) a alanín aminotransferáza (ALT alebo SGPT) majú 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 dávky

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

<b>Tabuľka 1. Tabuľka modifikácie dávky Pemetrexedu Pfizer (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Hematologická toxicita</b>	
Absolútny počet neutrofilov < 500/mm <sup>3</sup> a doštičiek ≥ 50 000/mm <sup>3</sup> v období najhlbšieho poklesu	75 % predchádzajúcej dávky (Pemetrexedu Pfizer aj cisplatiny)
Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu < 50 000/mm <sup>3</sup> bez ohľadu na absolútny počet neutrofilov v období najhlbšieho poklesu	75 % predchádzajúcej dávky (Pemetrexedu Pfizer aj cisplatiny)
Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu < 50 000/mm <sup>3</sup> s krvácaním <sup>a</sup> , bez ohľadu na absolútny počet neutrofilov v období najhlbšieho poklesu	50 % predchádzajúcej dávky (Pemetrexedu Pfizer aj cisplatiny)
<sup>a</sup> Tieto kritériá sú v súlade s definíciou krvácania ≥ CTC stupňa 2 kritérií bežnej toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (v2.0; NCI 1998).	

Ak sa u pacienta vyvinie nehematologická toxicita ≥ 3. stupňa (s výnimkou neurotoxicity), Pemetrexed Pfizer sa má vysadiť 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 Pemetrexedu Pfizer (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Nehematologická toxicita <sup>a, b</sup></b>		
	<b>Dávka Pemetrexedu Pfizer (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 Pemetrexedu Pfizer a cisplatiny je uvedená v tabuľke 3. Pacienti musia prerušiť liečbu pri výskyte neurotoxicity 3. alebo 4. stupňa.

<b>Tabuľka 3. Modifikácia dávky Pemetrexedu Pfizer (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Neurotoxicita</b>		
<b>Stupeň CTC<sup>a</sup></b>	<b>Dávka Pemetrexedu Pfizer (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 Pfizer sa má prerušiť, ak sa u pacienta vyskytne hematologická alebo nehematologická toxicita 3. alebo 4. stupňa po 2 redukciiach dávky, alebo okamžite ak sa vyskytne neurotoxicita 3. alebo 4. stupňa.

#### Osobitné skupiny

##### *Starší*

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

### *Pediatrická populácia*

Použitie pemetrexedu v liečbe malígneho mezoteliómu pleury a nemalobunkového karcinómu pľúc sa netýka pediatickej populácie.

*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 poškodením pečene s bilirubínom  $> 1,5$ -krát ako horná hranica normy a/alebo aminotransferázami  $> 3$ -krát ako horná hranica normálnych hodnôt (hepatálne metastázy neprítomné) alebo  $> 5$ -krát ako je horná hranica normálnych hodnôt (hepatálne metastázy prítomné) neboli doteraz konkrétne študovaní.

### Spôsob podávania

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

Opatrenia pred zaobchádzaním s Pemetrexedom Pfizer alebo pri podávaní a pokyny na nariadenie Pemetrexedu Pfizer 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, trombocytopenia a anémia (alebo pancytopenia) (pozri časť 4.8). Potlačenie tvorby kostnej drene predstavuje obvyklé toxicitu, ktorá limituje veľkosť použitej dávky. Pacientov treba sledovať z hľadiska útlmu kostnej drene počas liečby a pemetrexed sa nesmie podať 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 profylakticky užívali 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 užívania nešpecifických neselektívnych protizápalových liekov (NSAIDs), ako je ibuprofén a kyseliny acetylsalicylovej (> 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 NSAIDs 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 už existujúcej hypertenzie alebo diabetes. Pri samostatnom používaní pemetrexedu alebo jeho používaní s inými chemoterapeutickými liekmi bol po uvedení na trh hlásený aj nefrogenický diabetes insipidus a tubulárna nekróza obličiek. Väčšina z týchto príhod ustúpila po prerušení liečby pemetrexedom. U pacientov je potrebné pravidelne kontrolovať príznaky akútnej tubulárnej nekrózy, zníženej funkcie obličiek a prejavy a príznaky nefrogenického diabetu insipidus (napr. hypernatriémia).

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

Jedna injekčná liekovka so 4 ml koncentrátu obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Jedna injekčná liekovka s 20 ml koncentrátu obsahuje približne 54 mg sodíka, čo zodpovedá 2,7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Jedna injekčná liekovka so 40 ml koncentrátu obsahuje približne 108 mg sodíka, čo zodpovedá 5,4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

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

U pacientov s normálnymi renálnymi funkciami (klírens kreatinínu  $\geq 80$  ml/min) môžu vysoké dávky nešpecifických neselektívnych protizápalových liekov (NSAIDs, ako je ibuprofén  $> 1\ 600$  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 NSAIDs 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 majú vyvarovať súbežnému podávaniu pemetrexedu s NSAIDs (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 NSAIDs s dlhšími polčasmi, ako sú piroxikam alebo rofekoxib, je potrebné prerušiť ich podávanie u pacientov s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou najmenej 5 dní pred, v deň a najmenej 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.4). Ak je potrebné súbežne podávať NSAIDs, 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 liekov metabolizovaných CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, a CYP1A2.

### Interakcie bežné pre všetky cytotoxické lieky

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 koncom. Riziko je zvýšené u jedincov, ktorí už majú pokles imunity spôsobený základným ochorením. Má sa použiť inaktivovaná vakcína, pokiaľ je k dispozícii (poliomyelitída) (pozri časť 4.4).

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Ženy v reprodukčnom veku/Antikonцепcia u mužov a žien

Pemetrexed môže mať geneticky škodlivé účinky. Ženy v plodnom veku musia počas 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 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

Neboli vykonané žiadne štúdie na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak bolo hlásené, že pemetrexed môže spôsobovať únavu. Preto treba pacientov upozorniť, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa táto udalosť vyskytne.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

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

##### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

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

NÚ sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Na klasifikáciu frekvencie sa použila nasledovná konvencia: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až

< 1/100); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)

**Tabuľka 4. Frekvencie nežiaducich liekových udalostí všetkých stupňov bez ohľadu na príčinné súvislosti z pilotných registračných štúdií: JMEI (pemetrexed verus docetaxel), JMDB (pemetrexed a cisplatina verus gemcitabín 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.**

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

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			pľúcna embólia, intersticiálna pneumonitída <sup>b,d</sup>			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	stomatitída, anorexia, vracanie, hnačka, nevoľnosť	dyspepsia, zápcha, bolesť brucha	rektálna hemorágia, gastrointestinálna hemorágia, intestinálna perforácia, ezofagitída, kolitída <sup>e</sup>			
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená hladina alanín-aminotransferázy, zvýšená hladina aspartát-aminotransferázy		hepatitída		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, exfoliácia kože	hyperpigmentácia, pruritus, multiformný erytém, alopecia, urtikária		erytém	Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>b</sup> , toxická epidermálna nekrolýza <sup>b</sup> , pemfigoid bulózna dermatitída, získaná epidermolytická bulóza, erytematózny edém <sup>f</sup> pseudoceleulitída, dermatitída, ekzém, prurigo	
Poruchy obličiek a močových ciest	znížený klírens kreatinínu, zvýšená hladina kreatinínu v krvi <sup>i</sup>	zlyhávanie obličiek, znížená glomerulárna filtrácia				nefrogénna obličková úplavica, renálna tubulárna nekróza

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava,	horúčka, bolesť, edém, bolesť na hrudi, zápal sliznice				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina gamaglutamyl transferázy				
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			radiačná ezofagitída, radiačná pneumonitída <sup>a</sup>	radiačný 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, trombocytopéniou a anémiou. Taktiež sa môže vyskytnúť infekcia s horúčkou alebo bez nej, hnačka, a/alebo mukozitída. V prípade podozrenia na predávkovanie, musia mať pacienti sledovaný krvný obraz a musia dostávať podpornú liečbu podľa potreby. V liečbe predávkovania pemetrexedom sa musí vziať do úvahy podávanie kalciumfolinátu / kyseliny folinovej.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Štúdie *in vitro* ukázali, že pemetrexed sa správa ako antifolát pôsobiaci na viaceré enzymatické systémy tým, že inhibuje tymidylát syntetázu (TS), dihydrofolát reduktázu (DHFR) a glycinamid ribonukleotid formyltransferázu (GARFT), ktoré sú kľúčovými enzýmami závislými na foláte pre *de novo* biosyntézu tymidínu a purínových 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 lieku v malígnych bunkách.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim pemetrexed vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre schválené indikácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

### Klinická účinnosť

#### Mezotelióm

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

Počas štúdie bola pridaná dlhodobá suplementácia nízkymi dávkami kyseliny listovej a vitamínu B12 za účelom zníženia toxicity. Primárna analýza štúdie bola vykonaná na populácii pacientov randomizovaných do liečebnej skupiny, ktorá bola liečená hodnoteným liekom (randomizovaní a liečení). Bola vykonaná analýza podskupín pacientov, ktorí dostávali suplementáciu kyselinou listovou a vitamínom B<sub>12</sub> počas celého priebehu liečby počas štúdie (úplne suplementovaní). Výsledky týchto analýz účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie:

**Tabuľka 5. Účinnosť pemetrexedu v kombinácii s cisplatinou oproti cisplatinu pri malígnom mezotelióme pleury**

Parameter účinnosti	Randomizovaní a liečení pacienti		Plne suplementovaní pacienti	
	pemetrexed/ cisplatina (N = 226)	cisplatina (N = 222)	pemetrexed /cisplatina (N = 168)	cisplatina (N = 163)
Medián celkového prežívania (mesiace)	12,1	9,3	13,3	10,0
(95% CI)	(10,0 – 14,4)	(7,8 – 10,7)	(11,4 – 14,9)	(8,4 – 11,9)
Log Rank hodnota $p^{a*}$	0,020		0,051	
Medián času do progresie tumoru (mesiace)	5,7	3,9	6,1	3,9
(95% CI)	(4,9 – 6,5)	(2,8 – 4,4)	(5,3 – 7,0)	(2,8 – 4,5)
Log Rank hodnota $p^{a*}$	0,001		0,008	
Čas do zlyhania liečby (mesiace)	4,5	2,7	4,7	2,7
(95% CI)	(3,9 – 4,9)	(2,1 – 2,9)	(4,3 – 5,6)	(2,2 – 3,1)
Log Rank hodnota $p^{a*}$	0,001		0,001	
Pomer celkovej odpovede $b^{**}$	41,3 %	16,7 %	45,5 %	19,6 %
(95% CI)	(34,8 – 48,1)	(12,0 – 22,2)	(37,8 – 53,4)	(13,8 – 26,6)
Fisherova presná hodnota $p^{a*}$	< 0,001		< 0,001	
Skratky: CI = interval spoľahlivosti				
$a^*$ hodnota $p$ odkazuje na porovnanie medzi liečebnými ramenami.				
$b^{**}$ v ramene 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> bol študovaný ako liek v monoterapii u 64 chemoterapiou neliečených pacientov s malígnym mezoteliómom pleury. Celková odpoveď na liečbu bola 14,1 %.

#### NSCLC, liečba v druhej línii

V multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdií fázy 3 s pemetrexedom a docetaxelom u pacientov s lokálne pokročilým a metastatickým NSCLC po primárnej chemoterapii bol preukázaný medián prežívania 8,3 mesiacov u pacientov liečených pemetrexedom (populácia so zámerom byť liečená N = 283) a 7,9 mesiacov u pacientov liečených docetaxelom (populácia so zámerom byť liečená N = 288). Predchádzajúca chemoterapia nezahŕňala pemetrexed. Analýza vplyvu histológie NSCLC na liečebný účinok z hľadiska celkového prežitia vyšla v prospech pemetrexedu oproti docetaxelu vo všetkých, okrem prevažne skvamóznych histológií (N = 399, 9,3 oproti 8,0 mesiacov, dosiahnuté Hazard ratio (HR) = 0,78; 95 % CI = 0,61 – 1,00, p = 0,047) a v prospech docetaxelu pre skvamózu bunkovú histológiu karcinómu (N = 172, 6,2 oproti 7,4 mesiacov, dosiahnuté HR = 1,56; 95 % CI = 1,08 – 2,26, p = 0,018). V rámci histologických podskupín sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely týkajúce sa bezpečnostného profilu pemetrexedu.

Obmedzené klinické údaje zo samostatnej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie fázy 3 predpokladajú, že údaje o účinnosti (celkové prežitie, prežívanie bez progresie) pre pemetrexed sú rovnaké medzi pacientmi predtým liečenými docetaxelom (N = 41) a pacientmi, ktorí predtým nedostávali liečbu docetaxelom (N = 540).

**Tabuľka 6. Účinnosť pemetrexedu a docetaxelu u NSCLC – ITT populácii**

	<b>pemetrexed</b>	<b>docetaxel</b>
<b>Čas prežívania (mesiace)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Medián (m)	8,3	7,9
• 95 % CI pre medián	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
• HR	0,99	
• 95 % CI pre HR	(0,82 – 1,20)	
• Hodnota p pre neinferioritu (HR)	0,226	
<b>Čas prežívania bez progresie (mesiace)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Medián	2,9	2,9
• HR (95 % CI)	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 % CI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
<b>Odpoveď (n: kvalifikovaný pre odpoveď)</b>	(N = 264)	(N = 274)
• Odpoveď na liečbu (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
• Stabilizácia ochorenia (%)	45,8	46,4

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

#### NSCLC, liečba v prvej línii

Multicentrická, randomizovaná, otvorená štúdia fázy 3 s pemetrexedom a cisplatinou oproti gemcitabínu a cisplatinu u pacientov bez predchádzajúcej liečby chemoterapiou s lokálne pokročilým alebo metastatickým (stupeň IIIB alebo IV) nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) ukázala, že pemetrexed spolu s cisplatinou (ITT [Intent-To-Treat – so zámerom liečiť] populácia n = 862) splnila primárny cieľ a preukázala rovnakú klinickú účinnosť ako gemcitabín



s cisplatinou (ITT n = 863) v celkovom prežívaní (adjustovaný pomer rizík 0,94; 95 % CI = 0,84 – 1,05). Všetci pacienti zahrnutí do štúdie mali výkonnosť stav podľa ECOG 0 alebo 1.

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

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

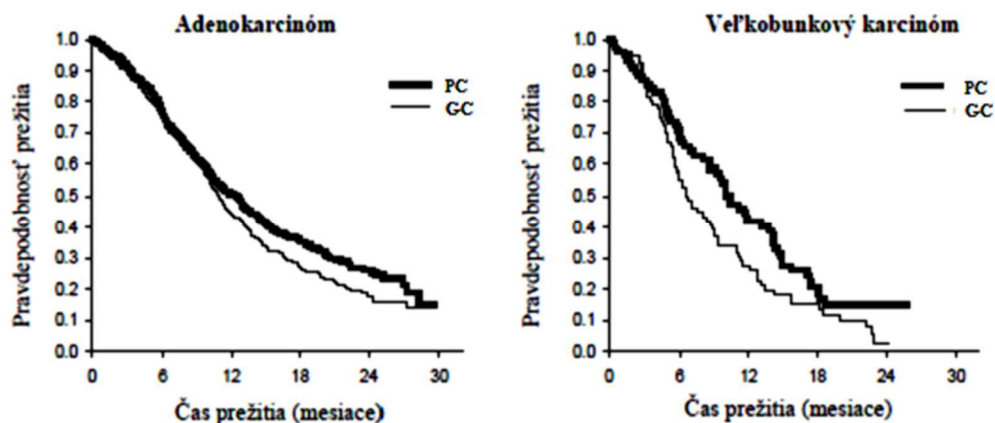
Analýza vplyvu histológie NSCLC na celkové prežitie ukázala klinicky významné rozdiely v prežívaní podľa histológie, pozri tabuľku nižšie.

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

ITT populácia a histologické podskupiny	Medián celkového prežitia v mesiacoch (95 % CI)				Adjustovaný pomer rizík (HR) (95 % CI)	p-hodnota superiority
	pemetrexed + cisplatinu		gemcitabín + cisplatinu			
ITT populácia (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 <sup>a</sup> (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarcinóm (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	N = 411	0,84 (0,1 – 0,99)	0,033
Veľkobunkový (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 – 9,0)	N = 77	0,67 (0,48 – 0,96)	0,027
Iné (N = 252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N = 106	9,2 (8,1 – 10,6)	N = 146	1,08 (0,81 – 1,45)	0,86
Zo skvamóznych buniek (N = 473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N = 244	10,8 (9,5 – 12,1)	N = 229	1,23 (1,00 – 1,51)	0,050

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; ITT = so zámerom liečiť; n = veľkosť celej populácie.  
<sup>a</sup> Štatisticky signifikantná pre noninferioritu, s celkovým intervalom spoľahlivosti pre HR výrazne pod 1,17645 hranicou noninferiority (p < 0,001).

### Kaplanove Meierove krivky celkového prežitia podľa histológie



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

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

### NSCLC, udržiavacia liečba

#### *JMEN*

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

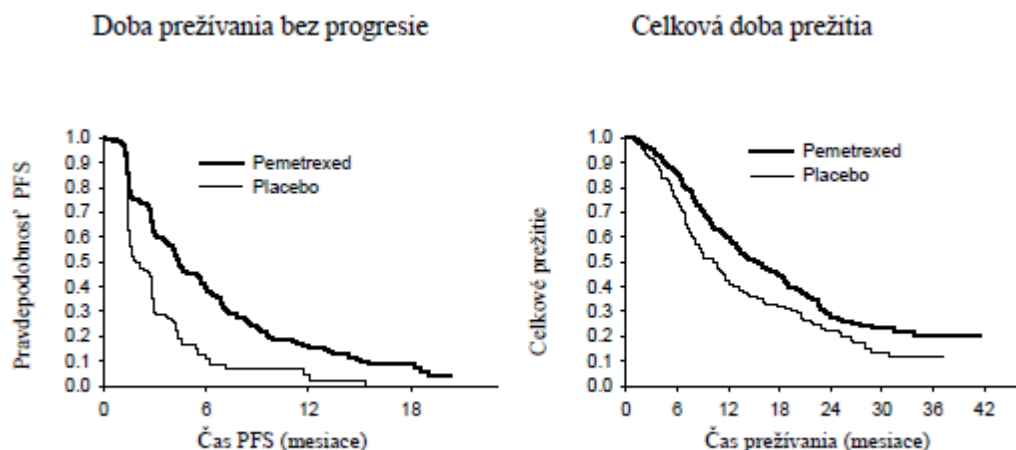
Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ a preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS v skupine s pemetrexedom oproti skupine s placebom ( $n = 581$ , nezávisle hodnotená populácia, medián 4,0 mesiacov, resp. 2,0 mesiacov) (pomer rizík = 0,60, 95 % CI = 0,49 – 0,73,  $p < 0,00001$ ). Nezávislé hodnotenie patientských skenov potvrdilo závery hodnotenia PFS zo strany skúšajúcich. Stredná hodnota celkovej doby prežitia (OS) pre celú populáciu ( $n = 663$ ) bola v skupine s pemetrexedom 13,4 mesiacov a v skupine s placebom 10,6 mesiacov, pomer rizík = 0,79 (95 % CI = 0,65 – 0,95;  $p = 0,01192$ ).

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

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

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

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



**PARAMOUNT**

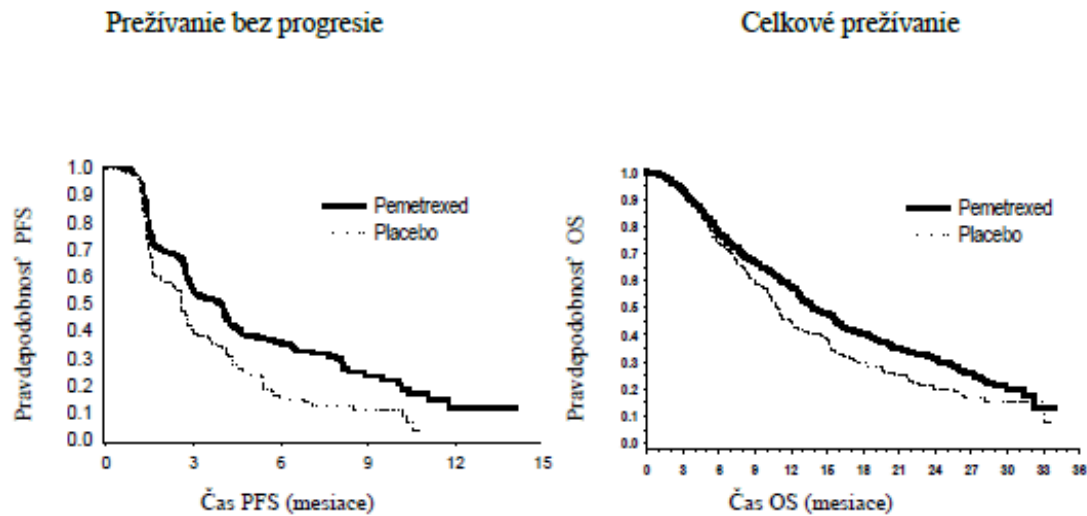
Multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3 (PARAMOUNT) porovnávala účinnosť a bezpečnosť pokračovacej udržiavacej liečby pemetrexedom s BSC (n = 359) oproti liečbe placebom s BSC (n = 180) u pacientov s lokálne pokročilým (v štádiu IIIB) alebo metastatickým (v štádiu IV) NSCLC iného histologického typu, ako prevažne zo skvamózných buniek, u ktorých nedošlo k progresii ochorenia po 4 cykloch prvej línie liečby dvojkombináciou pemetrexedu s cisplatinou. Z celkového počtu 939 pacientov liečených pemetrexedom v kombinácii s cisplatinou bolo 539 pacientov randomizovaných na udržiavaciu liečbu pemetrexedom alebo placebom. Z randomizovaných pacientov odpovedalo na liečbu 44,9 % úplne/čiastočne a u 51,9 % došlo ku stabilizácii ochorenia po liečbe dvojkombináciou pemetrexedu s cisplatinou. Pacienti, ktorí boli randomizovaní na udržiavaciu liečbu museli mať výkonnostný stav ECOG 0 alebo 1. Medián doby trvania od začiatku liečby pemetrexedom spolu s cisplatinou do začiatku udržiavacej liečby bol 2,96 mesiacov rovnako v skupine s pemetrexedom aj v skupine s placebom. Randomizovaní pacienti dostávali udržiavaciu liečbu kým trvala progresia ochorenia. Účinnosť a bezpečnosť sa merali od randomizácie po ukončenie prvej línie (indukčnej) liečby. Stredné hodnoty počtu podaných cyklov boli 4 cykly udržiavacej liečby pemetrexedom a 4 cykly placeba. Celkovo ukončilo  $\geq 6$  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 % CI = 0,51 – 0,81, p = 0,0002). Nezávislé hodnotenie patientskych skenov potvrdilo závery hodnotenia PFS zo strany skúšajúcich.

U randomizovaných pacientov, podľa meraní od začiatku indukčnej liečby prvej línie pemetrexedom s cisplatinou, bol podľa hodnotení skúšajúcich medián PFS 6,9 mesiaca v skupine s pemetrexedom a 5,6 mesiaca v skupine s placebom (pomer rizík = 0,59, 95 % CI = 0,47 – 0,74).

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

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



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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu po podaní lieku v monoterapii boli hodnotené u 426 pacientov s rozličnými malígnymi solídnyimi 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 pečenevemu 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).

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 a k rásžtepu podnebia.

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

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

Štúdie hodnotiace karcinogénny potenciál pemetrexedu neboli vykonané.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

monothioglycerol  
hydroxid sodný (na úpravu pH)  
voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorená injekčná liekovka

2 roky

Zriedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita infúzných roztokov pemetrexedu bola dokázaná počas 24 hodín, ak sa uchováva pri teplote do 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas uchovávania a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie lieku po zriedení, pozri časť 6.3.

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

Priehľadná injekčná liekovka z oxidu kremičitého typu I s brómbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým tesnením s plastovým otváracím vrchom. Injekčné liekovky môžu byť uložené v ochranných návlekoch ONCO-TAIN.

Jedna injekčná liekovka obsahuje 4 ml, 20 ml alebo 40 ml koncentráту.

Veľkosti balenia

1 x 4 ml injekčná liekovka (100 mg/4 ml)  
1 x 20 ml injekčná liekovka (500 mg/20 ml)  
1 x 40 ml injekčná liekovka (1 000 mg/40 ml)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

1. Použite aseptickú techniku počas riedenia pemetrexedu na podanie intravenózneho infúzie.
2. Vypočítajte dávku a počet potrebných injekčných liekoviek s Pemetrexedom Pfizer. Každá injekčná liekovka obsahuje väčšie množstvo pemetrexedu na uľahčenie prenosu označenej dávky.
3. Príslušný objem koncentráту pemetrexedu sa musí nariediť na 100 ml s 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad a podať ako intravenóznú infúziu počas 10 minút.
4. Infúzne roztoky pemetrexedu pripravené podľa vyššie uvedeného návodu sú kompatibilné s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infúznymi setmi a infúznymi vakmi.
5. Lieky na parenterálnu aplikáciu sa musia pred aplikáciou vizuálne skontrolovať na prítomnosť drobných častíc a zmenu farby. V prípade prítomnosti drobných častíc neaplikujte.
6. 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 pri iných potenciálne toxických protinádorových liekoch, musí sa s infúznymi roztokmi pemetrexedu zaobchádzať opatrne. 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 niekoľko prípadov úniku pemetrexedu mimo žilu, ktoré hodnotiaci lekár nepovažoval za závažné. Únik lieku mimo žilu musí byť liečený miestnymi štandardnými postupmi ako pri iných nevezikanciách.

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

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

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

EU/1/15/1057/004  
EU/1/15/1057/005  
EU/1/15/1057/006

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

Dátum prvej registrácie: 20. novembra 2015  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. augusta 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## **PRÍLOHA II**

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

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

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

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgicko

## **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

**ŠKATUEKA 100 mg**

### 1. NÁZOV LIEKU

Pemetrexed Pfizer 100 mg prášok na infúzny koncentrát  
pemetrexed

### 2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg pemetrexedu (vo forme hemipentahydrátu disodnej soli pemetrexedu).

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

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka

ONCO-TAIN

### 5. SPÔSOB A CESTY PODÁVANIA

Na intravenózne použitie

Pred použitím rekonštituovať a zriediť.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Cytotoxická látka

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa

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

Nepoužitý obsah zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgicko**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/15/1057/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

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

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE 100 mg**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Pemetrexed Pfizer 100 mg prášok na infúzny koncentrát  
pemetrexed  
Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím rekonštituovať a zriediť.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

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

100 mg

**6. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA 500 mg

### 1. NÁZOV LIEKU

Pemetrexed Pfizer 500 mg prášok na infúzny koncentrát  
pemetrexed

### 2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg pemetrexedu (vo forme hemipentahydrátu disodnej soli pemetrexedu).

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

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát.

1 injekčná liekovka

ONCO-TAIN

### 5. SPÔSOB A CESTY PODÁVANIA

Na intravenózne použitie

Pred použitím rekonštituovať a zriediť.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Cytotoxická látka

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa

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

Nepoužitý obsah zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgicko**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/15/1057/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

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

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE 500 mg**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Pemetrexed Pfizer 500 mg prášok na infúzny koncentrát  
pemetrexed  
Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím rekonštituovať a zriediť.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

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

500 mg

**6. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA 1 000 mg

### 1. NÁZOV LIEKU

Pemetrexed Pfizer 1 000 mg prášok na infúzny koncentrát  
pemetrexed

### 2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg pemetrexedu (vo forme hemipentahydrátu disodnej soli pemetrexedu).

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

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka

ONCO-TAIN

### 5. SPÔSOB A CESTY PODÁVANIA

Na intravenózne použitie

Pred použitím rekonštituovať a zriediť.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Cytotoxická látka

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa

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

Nepoužitý obsah zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgicko**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/15/1057/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

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

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE 1 000 mg**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Pemetrexed Pfizer 1 000 mg prášok na infúzny koncentrát  
pemetrexed  
Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím rekonštituovať a zriediť.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

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

1 000 mg

**6. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽKA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok  
pemetrexed

#### 2. LIEČIVO

Jeden ml koncentrátu obsahuje pemetrexed sodný zodpovedajúci 25 mg pemetrexedu.

Jedna injekčná liekovka so 4 ml koncentrátu obsahuje pemetrexed sodný zodpovedajúci 100 mg pemetrexedu.

Jedna injekčná liekovka s 20 ml koncentrátu obsahuje pemetrexed sodný zodpovedajúci 500 mg pemetrexedu.

Jedna injekčná liekovka so 40 ml koncentrátu obsahuje pemetrexed sodný zodpovedajúci 1 000 mg pemetrexedu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monothioglycerol, hydroxid sodný, voda na injekcie (ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa).

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

1 000 mg/40 ml

1 injekčná liekovka

ONCO-TAIN

#### 5. SPÔSOB A CESTY PODÁVANIA

Na intravenózne použitie. Pred použitím zriediť.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Cytotoxická látka

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml sterilný koncentrát  
pemetrexed  
i.v.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím zriediť.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

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

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

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**Pemetrexed Pfizer 100 mg prášok na infúzny koncentrát**  
**Pemetrexed Pfizer 500 mg prášok na infúzny koncentrát**  
**Pemetrexed Pfizer 1 000 mg prášok na infúzny koncentrát**  
pemetrexed

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

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

**V tejto písomnej informácii sa dozviete**

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

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

Pemetrexed Pfizer je liek určený na liečbu zhubných nádorov.

Pemetrexed Pfizer sa podáva pacientom bez predchádzajúcej chemoterapie v kombinácii s ďalším protirakovinovým liekom cisplatinou, na liečbu malígneho mezoteliómu pleury, čo je typ rakoviny, ktorý postihuje výstelku pľúc.

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

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

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

**Nepoužívajte Pemetrexed Pfizer**

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

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako dostanete Pemetrexed Pfizer, obráťte sa na svojho lekára alebo nemocničného lekárnika.

Ak máte alebo ste mali problémy s obličkami, oznámte to svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi, pretože nemusí byť vhodné, aby ste dostali Pemetrexed Pfizer.

Pred každou infúziou vám odoberú krv na vyšetrenie, či máte v poriadku funkciu obličiek a pečene a na kontrolu, či máte dostatočný počet krviniek, aby ste mohli dostať Pemetrexed Pfizer. Váš lekár sa môže rozhodnúť zmeniť dávku alebo oddialiť liečbu v závislosti od vášho celkového zdravotného stavu a v prípade, že máte príliš nízky počet krviniek. Pokiaľ používate súčasne cisplatinu, váš lekár sa presvedčí, že ste dostatočne hydratovaný/á a pred liečbou cisplatinou a po nej dostanete vhodné lieky, ktoré zabránia vracaniu.

Ak ste podstúpili alebo idete podstúpiť rádioterapiu, prosím, oznámte to svojmu lekárovi, pretože sa môže u vás objaviť včasná alebo neskorá reakcia na ožarovanie pri používaní Pemetrexede Pfizer.

Ak ste boli v poslednej dobe očkovaný/á, prosím, oznámte to svojmu lekárovi, pretože to môže pri používaní Pemetrexede Pfizer vyvolať nežiaduce účinky.

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

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

### **Deti a dospievajúci**

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

### **Iné lieky a Pemetrexed Pfizer**

Oznámte prosím svojmu lekárovi, ak užívate nejaké lieky proti bolesti alebo zápalu (opuchu), ako sú tzv. "nešpecifické neselektívne protizápalové lieky" (NSAID), vrátane liekov, ktoré sú voľno predajné bez lekárskeho predpisu (ako napríklad ibuprofén). Existuje mnoho druhov NSAIDs s rôznou dobou účinnosti. Na základe plánovaného dátumu infúzie pemetrexedu 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 lekárnik, či niektorý z vašich liekov nie je NSAIDs.

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

### **Tehotenstvo**

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

### **Dojčenie**

Ak dojčíte, oznámte to svojmu lekárovi. Počas liečby pemetrexedom sa musí dojčenie prerušiť.

### **Plodnosť**

Muži nemajú splodiť deti počas liečby a do 3 mesiacov po liečbe pemetrexedom, a preto majú počas liečby pemetrexedom a 3 mesiace po jej skončení používať účinnú antikoncepciu. Ak v priebehu liečby alebo v priebehu 3 mesiacov po ukončení liečby chcete splodiť dieťa, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom. Pemetrexed Pfizer môže ovplyvniť vašu schopnosť splodiť deti. Poradte sa so svojim lekárom o možnosti uchovania spermií pred začatím liečby.

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

Pemetrexed Pfizer môže vyvolať únavu. Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov buďte opatrný(á).

### **Pemetrexed Pfizer obsahuje sodík**

#### *Pemetrexed Pfizer 100 mg prášok na infúzny koncentrát*

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

### Pemetrexed Pfizer 500 mg prášok na infúzny koncentrát

Tento liek obsahuje 54 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v jednej injekčnej liekovke. To zodpovedá 2,7 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka pre dospelú osobu.

### Pemetrexed Pfizer 1 000 mg prášok na infúzny koncentrát

Tento liek obsahuje 108 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v jednej injekčnej liekovke. To zodpovedá 5,4 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka pre dospelú osobu.

## **3. Ako používať Pemetrexed Pfizer**

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

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

Ak dostanete Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer. 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 Pfizer, 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 Pfizer. Počas siedmich dní pred prvou dávkou Pemetrexedu Pfizer si musíte vziať najmenej 5 dávok kyseliny listovej. Musíte pokračovať v užívaní kyseliny listovej ešte 21 dní po poslednej dávke Pemetrexedu Pfizer. Dostanete taktiež injekciu vitamínu B<sub>12</sub> (1 000 mikrogramov) a to v týždni pred podaním Pemetrexedu Pfizer a ďalej približne každých 9 týždňov (čo zodpovedá 3 kúram liečby Pemetrexedom Pfizer). 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 lekárnik.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

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

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

- Horúčka alebo infekcia (v danom poradí, často alebo veľmi často): keď máte teplotu 38 °C alebo vyššiu, potenie alebo iné známky infekcie (pretože môžete mať menej bielych krviniek ako normálne, čo je veľmi časté). Infekcia (sepsa) môže byť závažná a môže spôsobiť smrť.

- Keď začnete pociťovať bolesť na hrudníku (často) alebo máte rýchlu srdcovú frekvenciu (menej často).
- Keď máte bolesti, začervenanie, opuch alebo afty v ústach (veľmi často).
- Alergická reakcia: keď sa vyvinie kožná vyrážka (veľmi často)/ pocit pálenia alebo svrbenia (často), alebo horúčka (často). Kožné reakcie môžu byť zriedkavo závažné až smrteľné. Obráťte sa na svojho lekára, ak sa u vás objavia rozsiahle vyrážky, svrbenie alebo pľuzgieri (Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza).
- Keď pozorujete únavu, pociťujete nevoľnosť, ľahko sa zadýchate alebo ste bledý (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 vykašliavate krv (menej časté) (môže to svedčiť o prítomnosti krvnej zrazeniny v pľúcnych cievach).

Vedľajšie účinky pemetrexedu 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

Bolesť, začervenanie, opuch alebo afty v ústach

Strata chuti do jedla

Vracanie

Hnačka

Nevoľnosť

Kožná vyrážka

Odlupujúcu sa koža

Nálezy pri vyšetrení krvi mimo normu, poukazujúce na zníženu činnosť obličiek

Únava (vyčerpanosť)

*Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)*

Infekcia krvi

Horúčka 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 (membrána, ktorá lemuje očné viečka a pokrýva očné bielka)

Suché oko

Slziace oči

Suchosť spojovky (membrána, ktorá lemuje očné viečka a pokrýva očné bielka) a rohovky (priesvitná blana, ktorá prekrýva dúhovku a zrenicu)

Opuch očných viečok

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

Srdcové zlyhávanie (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  
Svrbenie  
Vyrážka na koži, kde každá pripomína volské oko  
Vypadávanie vlasov  
Žihľavka  
Náhle zlyhanie obličiek  
Znížená činnosť obličiek  
Horúčka  
Bolesť  
Nadbytočná tekutina v tkanive, spôsobujúca opuch  
Bolesť na hrudi  
Zápal a tvorba vredov na slizniciach lemujúcich tráviaci trakt

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

Znížený počet červených, bielych krviniek a krvných doštičiek  
Mozgová porážka  
Typ mŕtvice, keď je upchatá tepna do mozgu  
Vnútrolebečné krvácanie  
Angina (bolesť na hrudi spôsobená zníženým prítokom krvi do srdca)  
Infarkt  
Zúženie alebo upchatie koronárnych tepien  
Zrýchlený tlkot srdca  
Nedostatočné prekrvenie končatín  
Nepriechodnosť jednej z pľúcnych artérií  
Zápal a zjazvenie sliznice pľúc s dýchacími problémami  
Vytekajú jasne červenou krvou z konečníka  
Krvácanie v tráviacom 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)*

Rozpad 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 postihujúcej kožu a sliznicu, ktorá môže ohrozovať život)  
Toxická epidermálna nekrolýza (druh závažnej kožnej reakcie, ktorá môže ohrozovať život)  
Autoimunitné ochorenie, ktoré má za následok kožné vyrážky a pľuzgiere na nohách, ramenách 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)  
Koža 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 znepokojený akýmkoľvek vedľajším účinkom, porozprávajte sa so svojim lekárom.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. 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 Pfizer**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

Rekonštituovaný roztok je číry a jeho farba kolíše od bezfarebnej po žltú alebo žltozelenú bez porušenia jeho kvality. Parenterálne lieky treba zrakom skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby pred podaním. Ak spozorujete častice, liek nepodávajte.

Tento liek je určený iba na jednorazové použitie; všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Pemetrexed Pfizer obsahuje**

Liečivo je pemetrexed.

Pemetrexed Pfizer 100 mg prášok na infúzny koncentrát: Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg pemetrexedu (vo forme hemipentahydrátu disodnej soli pemetrexedu).

Pemetrexed Pfizer 500 mg prášok na infúzny koncentrát: Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg pemetrexedu (vo forme hemipentahydrátu disodnej soli pemetrexedu).

Pemetrexed Pfizer 1 000 mg prášok na infúzny koncentrát: Každá injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg pemetrexedu (vo forme hemipentahydrátu disodnej soli pemetrexedu).

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



Ďalšie zložky sú manitol (E421), kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a hydroxid sodný (na úpravu pH). Pozri časť 2 “Pemetrexed Pfizer obsahuje sodík“.

### **Ako vyzerá Pemetrexed Pfizer a obsah balenia**

Pemetrexed Pfizer je prášok na infúzny koncentrát v sklenenej injekčnej liekovke. Je to biely až svetložltý alebo zelenožltý lyofilizovaný prášok.

Každé balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku s obsahom 100 mg, 500 mg alebo 1 000 mg pemetrexedu (vo forme hemipentahydrátu disodnej soli pemetrexedu).

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgicko

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

#### **BE**

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

#### **LT**

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

#### **BG**

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

#### **LU**

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

#### **CZ**

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

#### **HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

#### **DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

#### **MT**

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

#### **DE**

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

#### **NL**

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

#### **EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

#### **NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

#### **EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

#### **AT**

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

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

**FR**  
Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

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

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

**IS**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

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

**CY**  
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ.: +357 22817690

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

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

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

-----  
Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

**Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu**

1. Použite aseptickú techniku počas rekonštitúcie a následnom riedení pemetrexedu na podanie intravenózneho infúzie.
2. Vypočítajte dávku a počet potrebných injekčných liekoviek Pemetrexedu Pfizer. Každá injekčná liekovka obsahuje väčšie množstvo pemetrexedu na uľahčenie prenosu označenej dávky.
3. Rekonštituujte každú 100 mg injekčnú liekovku so 4,2 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad, vznikne tým roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu.

Rekonštituuje každú 500 mg injekčnú liekovku s 20 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad, vznikne tým roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu.

Rekonštituuje každú 1 000 mg injekčnú liekovku so 40 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad, vznikne tým roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu.

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

4. Príslušný objem rekonštituovaného roztoku pemetrexedu sa musí ďalej nariediť na 100 ml s 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného bez použitia konzervačných prísad a podať ako intravenózna infúzia počas 10 minút.

5. Infúzne roztoky s pemetrexedom pripravené podľa vyššie uvedeného návodu sú kompatibilné s polyvinylchloridovými a polyolefínovými infúznymi setmi a infúznymi vakmi. Pemetrexed je inkompatibilný s rozpúšťadlami obsahujúcimi vápnik, vrátane Ringerovho injekčného roztoku s laktátom a Ringerovho injekčného roztoku.

6. Lieky na parenterálnu aplikáciu sa musia pred aplikáciou vizuálne skontrolovať na prítomnosť drobných častíc a zmenu farby. V prípade prítomnosti drobných častíc neaplikujte.

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

**Opatrenia pri príprave a podávaní lieku:** Tak ako pri iných potenciálne toxických protinádorových liekoch, musí sa s infúznymi roztokmi pemetrexedu zaobchádzať opatrne. 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 niekoľko prípadov úniku pemetrexedu mimo žilu, ktoré hodnotiaci lekár nepovažoval za závažné. Únik lieku mimo žilu musí byť liečený miestnymi štandardnými postupmi ako pri iných nevezikanciách.

## Písomná informácia pre používateľa

### Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok pemetrexed

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

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

#### **V tejto písomnej informácii sa dozviete**

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

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

Pemetrexed Pfizer je liek určený na liečbu zhubných nádorov.

Pemetrexed Pfizer sa podáva pacientom bez predchádzajúcej chemoterapie v kombinácii s ďalším protirakovinovým liekom cisplatinou, na liečbu malígneho mezoteliómu pleury, čo je typ rakoviny, ktorý postihuje výstelku pľúc.

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

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

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

##### **Nepoužívajte Pemetrexed Pfizer**

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

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

Predtým, ako dostanete Pemetrexed Pfizer, obráťte sa na svojho lekára alebo nemocničného lekárnika.

Ak máte alebo ste mali problémy s obličkami, oznámte to svojmu lekárovi alebo nemocničnému lekárnikovi, pretože nemusí byť vhodné, aby ste dostali Pemetrexed Pfizer.

Pred každou infúziou vám odoberú krv na vyšetrenie, či máte v poriadku funkciu obličiek a pečene a na kontrolu, či máte dostatočný počet krviniek, aby ste mohli dostať Pemetrexed Pfizer. Váš lekár sa môže rozhodnúť zmeniť dávku alebo oddialiť liečbu v závislosti od vášho celkového zdravotného

stavu a v prípade, že máte príliš nízky počet krviniek. Pokiaľ používate súčasne cisplatinu, váš lekár sa presvedčí, že ste dostatočne hydratovaný/á a pred liečbou cisplatinou a po nej dostanete vhodné lieky, ktoré zabránia vracaniu.

Ak ste podstúpili alebo idete podstúpiť rádioterapiu, prosím, oznámte to svojmu lekárovi, pretože sa môže u vás objaviť včasná alebo neskorá reakcia na ožarovanie pri používaní Pemetrexede Pfizer.

Ak ste boli v poslednej dobe očkovaný/á, prosím, oznámte to svojmu lekárovi, pretože to môže pri používaní Pemetrexede Pfizer vyvolať nežiaduce účinky.

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

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

### **Deti a dospelí**

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

### **Iné lieky a Pemetrexed Pfizer**

Oznámte prosím svojmu lekárovi, ak užívate nejaké lieky proti bolesti alebo zápalu (opuchu), ako sú tzv. "nespecifické neselektívne protizápalové lieky" (NSAID) vrátane liekov, ktoré sú voľnopredajné bez lekárskeho predpisu (ako napríklad ibuprofén). Existuje mnoho druhov NSAID s rôznou dobou účinnosti. Na základe plánovaného dátumu infúzie pemetrexedu 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 lekárske predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo nemocničnému lekárovi.

### **Tehotenstvo**

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom. Použitie pemetrexedu v tehotenstve sa treba vyvarovať. Váš lekár s vami preberie možné riziká používania pemetrexedu v tehotenstve. V priebehu liečby pemetrexedom a 6 mesiacov po užití poslednej dávky musia ženy používať účinnú antikoncepciu.

### **Dojčenie**

Ak dojčíte, oznámte to svojmu lekárovi. Počas liečby pemetrexedom sa musí dojčenie prerušiť.

### **Plodnosť**

Muži nemajú splodiť deti počas liečby a do 3 mesiacov po liečbe pemetrexedom, a preto majú počas liečby pemetrexedom a 3 mesiace po jej skončení používať účinnú antikoncepciu. Ak v priebehu liečby alebo v priebehu 3 mesiacov po ukončení liečby chcete splodiť dieťa, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. Pemetrexed Pfizer môže ovplyvniť vašu schopnosť splodiť deti. Poradte sa so svojím lekárom o možnosti uchovania spermií pred začatím liečby.

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

Pemetrexed Pfizer môže vyvolať únavu. Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov buďte opatrný(á).

### **Pemetrexed Pfizer obsahuje sodík**

Jedna 4 ml injekčná liekovka obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Jedna 20 ml injekčná liekovka obsahuje približne 54 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli). To sa rovná 2,7 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka pre dospelých.

Jedna 40 ml injekčná liekovka obsahuje približne 108 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli). To sa rovná 5,4 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka pre dospelých.

### 3. Ako používať Pemetrexed Pfizer

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

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

Ak dostanete Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer. Infúzia cisplatiny bude trvať približne 2 hodiny.

Infúziu musíte obvykle dostávať raz za 3 týždne.

Ďalšie lieky:

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

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

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

- Horúčka alebo infekcia (v danom poradí, často alebo veľmi často): keď máte teplotu 38 °C alebo vyššiu, potenie alebo iné známky infekcie (pretože môžete mať menej bielych krviniek ako je normálne, čo je veľmi časté). Infekcia (sepsa) môže byť závažná a môže spôsobiť smrť.
- Keď začnete pociťovať bolesť na hrudníku (často) alebo máte rýchlu srdcovú frekvenciu (menej často).
- Keď máte bolesti, začervenanie, opuch alebo afty v ústach (veľmi často).
- Alergická reakcia: keď sa u vás vyvinie kožná vyrážka (veľmi často)/ pocit pálenia alebo svrbenia (často), alebo horúčka (často). Kožné reakcie môžu byť zriedkavo závažné až

smrteľné. Obráťte sa na svojho lekára, ak sa u vás objavia rozsiahle vyrážky, svrbenie alebo pľuzgiere (Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza).

- Keď pozorujete únavu, pociťujete nevoľnosť, ľahko sa zadýchate alebo ste bledý (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 vykašliavate krv (menej časté) (môže to svedčiť o prítomnosti krvnej zrazeniny v pľúcnych cievach).

Vedľajšie účinky pemetrexedu 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

Bolesť, začervenanie, opuch alebo afly v ústach

Strata chuti do jedla

Vracanie

Hnačka

Nevoľnosť

Kožná vyrážka

Odlupujúcu sa koža

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

Únava (vyčerpanosť)

*Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)*

Infekcia krvi

Horúčka 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 (membrána, ktorá lemuje očné viečka a pokrýva očné bielka)

Suché oko

Slziace oči

Suchosť spojovky (membrána, ktorá lemuje očné viečka a pokrýva očné bielka) a rohovky (priesvitná blana, ktorá pokrýva dúhovku a zrenicu)

Opuch očných viečok

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

Srdcové zlyhávanie (stav, ktorý ovplyvňuje čerpaciu silu vašich srdcových svalov)

Nepravidelný rytmus srdca

Tráviace ťažkosti

Zápcha

Bolesť brucha

Pečeň: zvýšenie hladiny chemických látok v krvi prechádzajúcej pečeňou

Zvýšená pigmentácia kože

Svrbenie

Vyrážka na koži, kde každá pripomína volské oko

Vypadávanie vlasov  
Žihľavka  
Náhle zlyhanie obličiek  
Znížená činnosť obličiek  
Horúčka  
Bolesť  
Nadbytočná tekutina v tkanive, spôsobujúca opuch  
Bolesť na hrudi  
Zápal a tvorba vredov na slizniciach lemujúcich tráviaci trakt

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

Znížený počet červených, bielych krviniek a krvných doštičiek  
Mozgová porážka  
Typ mŕtvice, keď je upchatá tepna do mozgu  
Vnútrolebečné krvácanie  
Angina (bolesť na hrudi spôsobená zníženým prítokom krvi do srdca)  
Infarkt  
Zúženie alebo upchatie koronárnych tepien  
Zrýchlený tlkot srdca  
Nedostatočné prekrvenie končatín  
Nepriechodnosť jednej z pľúcnych artérií  
Zápal a zjazvenie sliznice pľúc s dýchacími problémami  
Vytiekanie jasne červenej krvi z konečníka  
Krvácanie v tráviacom 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)*

Rozpad 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 postihujúcej kožu a sliznicu, ktorá môže ohrozovať život)  
Toxická epidermálna nekrolýza (druh závažnej kožnej reakcie, ktorá môže ohrozovať život)  
Autoimunitné ochorenie, ktoré má za následok kožné vyrážky a pľuzgiere na nohách, ramenách 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)  
Koža zapálená, svrbivá, červená, popraskaná a drsná  
Intenzívne svrbivé miesta

*Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)*

Forma diabetu spôsobená patológiou obličiek  
Porucha obličiek zahŕňajúca smrť tubulárnych epitelových buniek, ktoré tvoria obličkové kanáliky



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

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

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. 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 Pfizer**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Infúzny roztok: Keď je pripravený podľa návodu, chemická a fyzikálna stabilita infúzneho roztoku pemetrexedu bola dokázaná počas 24 hodín pri uchovávaní pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas uchovávania a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C.

Parenterálne lieky treba zrakom skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby pred podaním. Ak spozorujete častice, liek nepodávajte.

Tento liek je určený iba na jednorazové použitie; všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

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 Pfizer obsahuje**

Liečivo je pemetrexed. Jeden ml koncentrátu obsahuje pemetrexed sodný zodpovedajúci 25 mg pemetrexedu. Pred podaním je potrebné ďalšie zriadenie zdravotníckym pracovníkom.

Jedna injekčná liekovka so 4 ml koncentrátu obsahuje pemetrexed sodný zodpovedajúci 100 mg pemetrexedu.

Jedna injekčná liekovka s 20 ml koncentrátu obsahuje pemetrexed sodný zodpovedajúci 500 mg pemetrexedu.

Jedna injekčná liekovka so 40 ml koncentrátu obsahuje pemetrexed sodný zodpovedajúci 1 000 mg pemetrexedu.

Ďalšie zložky sú monothioglycerol, hydroxid sodný (na úpravu pH) a voda na injekcie. Pozri časť 2 „Pemetrexed Pfizer obsahuje sodík“.

## **Ako vyzerá Pemetrexed Pfizer a obsah balenia**

Koncentrát Pemetrexed Pfizer na infúzny roztok (sterilný koncentrát) je priehľadný, bezfarebný až svetložltý alebo zelenožltý roztok v podstate bez viditeľných častíc v sklenenej injekčnej liekovke.

Každé balenie obsahuje jednu liekovku s obsahom pemetrexedu (vo forme pemetrexedu sodného) 100 mg/4 ml, 500 mg/20 ml alebo 1 000 mg/40 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgicko

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

#### **BE**

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

#### **LT**

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

#### **BG**

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

#### **LU**

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

#### **CZ**

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

#### **HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

#### **DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

#### **MT**

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

#### **DE**

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

#### **NL**

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

#### **EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

#### **NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

#### **EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

#### **AT**

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

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

**FR**  
Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

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

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

**IS**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

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

**CY**  
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ.: +357 22817690

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

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

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

-----  
Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

### **Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu**

1. Použite aseptickú techniku počas riedenia pemetrexedu na podanie intravenózneho infúzie.
2. Vypočítajte dávku a počet potrebných injekčných liekoviek Pemetrexedu Pfizer. Každá injekčná liekovka obsahuje väčšie množstvo pemetrexedu na uľahčenie prenosu označenej dávky.
3. Príslušný objem roztoku pemetrexedu sa musí ďalej nariediť na 100 ml s 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného bez použitia konzervačných prísad a podať ako intravenózne infúzie počas 10 minút.

4. Infúzne roztoky s pemetrexedom pripravené podľa vyššie uvedeného návodu sú kompatibilné s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infúznymi setmi a infúznymi vakmi. Pemetrexed je inkompatibilný s rozpúšťadlami obsahujúcimi vápnik, vrátane Ringerovho injekčného roztoku s laktátom a Ringerovho injekčného roztoku.
5. Lieky na parenterálnu aplikáciu sa musia pred aplikáciou vizuálne skontrolovať na prítomnosť drobných častíc a zmenu farby. V prípade prítomnosti drobných častíc neaplikujte.
6. Roztok pemetrexedu je určený na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**Opatrenia pri príprave a podávaní lieku:** Tak ako pri iných potenciálne toxických protinádorových liekoch, musí sa s infúznymi roztokmi pemetrexedu zaobchádzať opatrne. 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 niekoľko prípadov úniku pemetrexedu mimo žilu, ktoré hodnotiaci lekár nepovažoval za závažné. Únik lieku mimo žilu musí byť liečený miestnymi štandardnými postupmi ako pri iných nevezikanciách.