

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## 1. NÁZOV LIEKU

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

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Pemetrexed Sandoz 100 mg prášok na infúzny koncentrát

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

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje približne 11 mg sodíka.

Pemetrexed Sandoz 500 mg prášok na infúzny koncentrát

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

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje približne 54 mg sodíka.

Pemetrexed Sandoz 1 000 mg prášok na infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 1 000 mg pemetrexedu (ako disodnú soľ).

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna injekčná liekovka s práškom 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 sivobiely alebo svetložltý lyofilizovaný prášok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Malígný mezotelióm pleury

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

Nemalobunkový karcinóm pľúc

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

### Dávkovanie

#### Pemetrexed Sandoz v kombinácii s cisplatinou

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

#### Pemetrexed Sandoz v monoterapii

U pacientov liečených na nemalobunkový karcinóm pľúc po predchádzajúcej chemoterapii, odporúčaná dávka pemetrexedu je  $500 \text{ mg/m}^2$  BSA podávaná ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu.

### Režim premedikácie

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

Na zníženie toxicity musia pacienti liečení pemetrexedom dostávať tiež vitamínovú suplementáciu (pozri časť 4.4). Pacienti musia denne užívať perorálne kyselinu listovú alebo multivitamíny obsahujúce kyselinu listovú (od 350 do 1 000 mikrogramov). Aspoň päť dávok kyseliny listovej musí byť podaných počas 7 dní pred prvou dávkou pemetrexedu a dávkovanie musí pokračovať v priebehu celej liečby a ďalších 21 dní po poslednej dávke pemetrexedu. Pacienti musia tiež dostať intramuskulárnu injekciu vitamínu 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 celkový krvný obraz, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek (WCC) a krvných doštičiek. Pred každým podaním chemoterapie musia byť vykonané krvné biochemické testy na zhodnotenie obličkových a pečenných funkcií. Pred zahájením každého cyklu chemoterapie je nutné, aby pacienti mali nasledovné výsledky vyšetrení: absolútny počet neutrofilov (ANC) musí byť  $\geq 1\,500$  buniek/mm<sup>3</sup> a počet krvných doštičiek musí byť  $\geq 100\,000$  buniek/mm<sup>3</sup>.

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

Celkový bilirubín musí byť  $\leq 1,5$  násobok hornej hranice normálnych hodnôt. Alkalická fosfatáza (AP), aspartát aminotransferáza (AST alebo SGOT) a alanín aminotransferáza (ALT alebo SGPT) musia byť  $\leq 3$  násobok hornej hranice normálnych hodnôt. V prípade postihnutia pečene nádorom sú akceptovateľné hodnoty alkalické 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 môže byť odložená, aby bol dostatok času na úpravu. Po úprave sa pacienti liečia podľa smerníc uvedených v tabuľkách 1, 2 a 3, ktoré sa použijú v prípade podávania Pemetrexedu Sandoz v monoterapii alebo v kombinácii s cisplatinou.

| <b>Tabuľka 1 – Tabuľka modifikácie dávky Pemetrexedu Sandoz (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatinu – 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 aj cisplatinu) |
| 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 aj cisplatinu) |
| 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 aj cisplatinu) |
| <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 Sandoz musí byť vysadený až do úpravy parametrov na hodnoty nižšie alebo rovnaké ako boli hodnoty pred liečbou. Liečba sa zaháji podľa smerníc uvedených v tabuľke 2.

| <b>Tabuľka 2 – Tabuľka modifikácie dávky Pemetrexedu Sandoz (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatinu – Nehematologická toxicita <sup>a, b</sup></b> |                                             |                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                                                                                                                            | <b>Dávka pemetrexedu (mg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Dávka cisplatinu (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. a 4. Stupňa                                                                                                                                  | 50 % predchádzajúcej dávky                  | 100 % predchádzajúcej dávky                |
| <sup>a</sup> Kritériá bežnej toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (v2.0; NCI 1998)                                                             |                                             |                                            |
| <sup>b</sup> s výnimkou neurotoxicity                                                                                                                      |                                             |                                            |

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

| <b>Tabuľka 3 – Modifikácia dávky Pemetrexedu Sandoz (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatinu – Neurotoxicita</b> |                                             |                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Stupeň CTC<sup>a</sup></b>                                                                                           | <b>Dávka pemetrexedu (mg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Dávka cisplatinu (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 Sandoz musí byť prerušená, ak sa u pacienta vyskytne hematologická alebo nehematologická toxicita 3. alebo 4. stupňa po 2 redukciách dávky, alebo okamžite ak sa vyskytne neurotoxicita 3. alebo 4. stupňa.

#### *Špeciálne populácie pacientov*

##### *Starší*

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

##### *Pediatrická populácia*

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

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

Pemetrexed sa primárne vylučuje v nezmenenej forme obličkami. V klinických štúdiách nebola u pacientov s klirensom 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 klirensom kreatinínu pod 45 ml/min a preto sa použitie pemetrexedu u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.4).

##### *Pacienti s poškodením pečene*

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

#### Spôsob podávania

Pemetrexed Sandoz je určený na intravenózne použitie. Pemetrexed Sandoz sa má podávať ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu.

Opatrenia, ktoré sa majú zaviesť pred zaobchádzaním alebo podávaním Pemetrexedu Sandoz a pokyny na rekonštitúciu a nariedenie lieku 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 obvykle toxicitu, ktorá limituje veľkosť použitej dávky. Pacienti musia byť sledovaní z hľadiska útlmu kostnej drene počas liečby a pemetrexed nesmie byť podaný pacientom pokiaľ sa absolútny počet neutrofilov (ANC) nevráti na hodnotu  $\geq 1\,500$  buniek/mm<sup>3</sup> a počet doštičiek na  $\geq 100\,000$  buniek/mm<sup>3</sup>. Zníženie dávky v nasledujúcom cykle závisí od hodnôt absolútneho počtu neutrofilov v čase najhlbšieho poklesu, počtu doštičiek a maximálnej nehematologickej toxicity vyskytujúcej sa v predchádzajúcom cykle (pozri časť 4.2).

Bolo zaznamenaných menej 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 užívali profylakticky kyselinu listovú a vitamín B<sub>12</sub> za účelom zníženia toxicity súvisiacej s liečbou (pozri časť 4.2).

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

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

Pacienti s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu 45 až 79 ml/min) sa musia vyvarovať užívania nesteroidových antiflogistík (NSA), ako je ibuprofen a kyselina acetylsalicylová (> 1,3 g denne), 2 dni pred, v deň a 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.5). Pacienti s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou, vhodní na liečbu pemetrexedom, majú prerušiť užívanie NSA s dlhšími polčasmi vylučovania najmenej 5 dní pred, v deň a najmenej 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Pomocné látky

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

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

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

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

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

Tento liek obsahuje 108 mg sodíka v každej 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 musí byť prísne monitorovaný.

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

U pacientov s normálnymi renálnymi funkciami (klírens kreatinínu  $\geq 80$  ml/min) môžu vysoké dávky nesteroidových antiflogistík (NSA, ako je ibuprofen  $> 1\,600$  mg/deň) a vyššia dávka kyseliny acetylsalicylovej ( $\geq 1,3$  g denne) znížiť elimináciu a následne zvýšiť výskyt nežiaducich reakcií na pemetrexed. Preto sa pri súbežnom podávaní vyšších dávok NSA 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 až 79 ml/min) sa musia vyvarovať súbežného podávania pemetrexedu s NSA (napr. ibuprofen) alebo vyššej dávky kyseliny acetylsalicylovej 2 dni pred, v deň a 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.4).

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

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

#### Interakcie bežné u všetkých cytotoxických liekov

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

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

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

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

### Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

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

Pohlavne zrelým mužom sa odporúča používanie účinných antikoncepčných metód a neodporúča 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 ľudského materského mlieka a nežiaduce reakcie na dojčené dieťa sa nedajú vylúčiť. Dojčenie musí byť počas liečby pemetrexedom prerušené (pozri časť 4.3).

### Fertilita

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

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

Nevykonalí sa žiadne štúdie týkajúce sa účinkov na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Hlásilo sa však, že pemetrexed môže spôsobovať únavu. Preto musia byť pacienti upozornení, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa táto udalosť vyskytne.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

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

V tabuľke 4 sú uvedené nežiaduce liekové reakcie nezávisle od príčinnosti spojené s pemetrexedom používaným buď ako liečba v monoterapii alebo v kombinácii s cisplatinou z pívotných registračných štúdií (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN a PARAMOUNT) a z obdobia po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce liekové reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA. Na klasifikáciu frekvencie sa použila nasledujúca konvencia:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10000$ ) a neznáma frekvencia (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

**Tabuľka 4.** Frekvencie všetkých stupňov nežiaducich liekových udalostí nezávisle od príčinnosti z pívotných registračných štúdií JMEI (ALIMTA oproti docetaxelu), JMBD (ALIMTA a cisplatina oproti GEMZARU a cisplatine), JMCH (ALIMTA s cisplatinou oproti cisplatine), JMEN a ARAMOUNT (pemetrexed s najlepšou možnou podpornou liečbou oproti placebo s najlepšou možnou podpornou liečbou) a z obdobia po uvedení lieku 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, znížený hemoglobín, | febrilná neutropénia, znížený počet krvných doštičiek                           | pancytopenia                                                         | autoimunitná hemolytická anémia |                       |         |
| Poruchy imunitného systému          |                                              | hypersenzitivita                                                                |                                                                      | anafylaktický šok               |                       |         |
| Poruchy metabolizmu a výživy        |                                              | dehydratácia                                                                    |                                                                      |                                 |                       |         |
| Poruchy nervového systému           |                                              | porucha chuti, periférna motorická neuropatia, periférna senzorická neuropatia, | mozgovo-cievna príhoda, ischemická príhoda, intrakraniálna hemorágia |                                 |                       |         |

|                                                             |                                                                |                                                                                                                                             |                                                                                                                                         |            |                                                                                                                                 |  |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                             |                                                                | závraty                                                                                                                                     |                                                                                                                                         |            |                                                                                                                                 |  |
| Poruchy oka                                                 |                                                                | konjunktivítída,<br>suché oko,<br>zvýšená<br>lakrimácia,<br>keratokon-<br>junktivitída,<br>opuch<br>viečka,<br>choroba<br>očného<br>povrchu |                                                                                                                                         |            |                                                                                                                                 |  |
| Poruchy srdca<br>a srdcovej<br>činnosti <sup>c</sup>        |                                                                | zlyhanie<br>srdca,<br>arytmia                                                                                                               | angína,<br>infarkt<br>myokardu,<br>ochorenie<br>koronárnych<br>ciev,<br>supraventri-<br>kulárna<br>arytmia                              |            |                                                                                                                                 |  |
| Poruchy ciev                                                |                                                                |                                                                                                                                             | periférna<br>ischémia <sup>c</sup>                                                                                                      |            |                                                                                                                                 |  |
| Poruchy<br>dýchacej<br>sústavy,<br>hrudníka<br>a mediastína |                                                                |                                                                                                                                             | plúcna<br>embólia,<br>intersticiálna <sup>bd</sup><br>pneumonitída                                                                      |            |                                                                                                                                 |  |
| Poruchy<br>gastrointes-<br>tinálneho<br>traktu              | stomatitída,<br>anorexia,<br>vracanie,<br>hnačka,<br>nevoľnosť | dispepsia,<br>zápcha,<br>bolesť<br>brucha                                                                                                   | rektálna<br>hemorágia,<br>gastrointes-<br>tinálna<br>hemorágia,<br>intestinálna<br>perforácia,<br>ezofagitída,<br>kolitída <sup>c</sup> |            |                                                                                                                                 |  |
| Poruchy<br>pečene<br>a žlčových<br>ciest                    |                                                                | zvýšená<br>alanín-<br>aminotransfe-<br>ráza,<br>zvýšená<br>aspartát-<br>aminotrans-<br>feráza                                               |                                                                                                                                         | hepatitída |                                                                                                                                 |  |
| Poruchy kože<br>a podkožného<br>tkaniva                     | vyrážka,<br>exfoliácia<br>kože                                 | hyperpig-<br>mentácia,<br>pruritus,<br>multiformný<br>erytém,<br>alopécia,<br>urtikária                                                     |                                                                                                                                         | erytém     | Stevensov-<br>Johnsonov<br>syndróm <sup>b</sup> ,<br>toxická<br>epidermálna<br>nekrolýza <sup>b</sup> ,<br>pemfigoid<br>bulózna |  |

|                                                |                                                                   |                                                        |                                                          |                  |                                                                                                                        |                                                          |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                                                |                                                                   |                                                        |                                                          |                  | dermatitída, získaná epidermolytická bulóza, erytémový edém <sup>f</sup> pseudocelulitída, dermatitída, ekzém, prurigo |                                                          |
| Poruchy obličiek a močových ciest              | znížený klírens kreatinínu, zvýšený kreatinín v krvi <sup>i</sup> | zlyhanie obličiek, znížená glomerulárna filtrácia      |                                                          |                  |                                                                                                                        | nefrogénna obličková úplavica, renálna tubulárna nekróza |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania     | únava,                                                            | horúčka, bolesť, edém, bolesť na hrudi, zápal sliznice |                                                          |                  |                                                                                                                        |                                                          |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia               |                                                                   | zvýšená gamaglutamyl transferáza                       |                                                          |                  |                                                                                                                        |                                                          |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu |                                                                   |                                                        | radiačná ezofagitída, radiačná pneumonitída <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, trombocytopénia, mukozitída, senzorická polyneuropatia a vyrážka. K predpokladaným komplikáciám z predávkovania patrí útlm kostnej drene manifestujúci sa neutropéniou, trombocytopéniou a anémiou. Taktiež sa môže vyskytnúť infekcia s horúčkou alebo bez nej, hnačka, a/alebo mukozitída. V prípade podozrenia na predávkovanie, musia mať pacienti sledovaný krvný obraz a musia dostávať podpornú liečbu podľa potreby. V liečbe predávkovania pemetrexedom sa musí vziať do úvahy podávanie kalciumfolinátu/kyseliny folinovej.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analógy kyseliny listovej, ATC kód: L01BA04

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

Štúdie *in vitro* ukázali, že pemetrexed sa správa ako antifolát pôsobiaci na viaceré enzymatické systémy tým, že inhibuje tymidylát syntetázu (TS), dihydrofolát reduktázu (DHFR) a glycinamid ribonukleotid formyltransferázu (GARFT), ktoré sú kľúčovými enzýmami závislými na foláte pre *de novo* biosyntézu tymidínu a purínových nukleotidov. Pemetrexed je transportovaný do buniek redukovaným folátovým nosičom aj membránovým folátovým väzbovým proteínovým transportným systémom. V bunke je pemetrexed rýchlo a efektívne zmenený na polyglutamátové formy enzýmom folylpolyglutamát syntetázou. Polyglutamátové formy sa zdržujú v bunkách a sú ešte účinnejšie 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 prolôngovaný účinok lieku v malígnych bunkách.

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

#### Klinická účinnosť

##### *Mezotelióm*

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

Počas štúdie bola pridaná dlhodobá suplementácia nízkymi dávkami kyseliny listovej a vitamínu B<sub>12</sub> za účelom zníženia toxicity. Primárna analýza štúdie bola vykonaná na populácii pacientov randomizovaných do liečebnej skupiny, ktorá bola liečená skúmanou látkou (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 dolu.

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

| Parameter účinnosti                       | Randomizovaní a liečení pacienti       |                         | Plne suplementovaní pacienti           |                         |
|-------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------|-------------------------|
|                                           | Pemetrexed/<br>Cisplatina<br>(n = 226) | Cisplatina<br>(n = 222) | Pemetrexed/<br>Cisplatina<br>(n = 168) | Cisplatina<br>(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**        | 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.  
 \*\*Ramená pemetrexed/cisplatina, randomizovaní a liečení (n = 225) a plne suplementovaní (n = 167)

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

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

#### NSCLC, liečba v druhej línii

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

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

**Tabuľka 6: Účinnosť pemetrexedu vs. docetaxelu u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc – ITT populácia**

|                                 | <b>Pemetrexed</b> | <b>Docetaxel</b> |
|---------------------------------|-------------------|------------------|
| <b>Čas prežívania (mesiace)</b> | (n = 283)         | (n = 288)        |
| • Medián (m)                    | 8,3               | 7,9              |
| • 95 % CI pre medián            | (7,0 - 9,4)       | (6,3 - 9,2)      |

|                                                                                                                                                                            |                                         |                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• HR</li> <li>• 95 % CI pre HR</li> <li>• hodnota p pre neinferioritu (HR)</li> </ul>                                               | 0,99<br>(0,82 - 1,20)<br>0,226          |                                       |
| <b>Čas prežívania bez progresie (mesiace)</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Medián</li> <li>• HR (95 % CI)</li> </ul>                                        | (n = 283)<br>2,9<br>0,97 (0,82 - 1,16)  | (n = 288)<br>2,9<br>                  |
| <b>Čas do zlyhania liečby (TTTF - mesiace)</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Medián</li> <li>• HR (95 % CI)</li> </ul>                                       | (n = 283)<br>2,3<br>0,84 (0,71 - 0,997) | (n = 288)<br>2,1<br>                  |
| <b>Odpoveď</b> (n: kvalifikovaný pre odpoveď)<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpoveď na liečbu (%) (95 % CI)</li> <li>• Stabilizácia ochorenia (%)</li> </ul> | (n = 264)<br>9,1 (5,9 - 13,2)<br>45,8   | (n = 274)<br>8,8 (5,7 - 12,8)<br>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 verzus gemcitabínom a cisplatinou u pacientov bez predchádzajúcej liečby chemoterapiou s lokálne pokročilým alebo metastatickým (stupeň IIIb alebo IV) nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) ukázala, že pemetrexed spolu s cisplatinou (ITT [Intent-To-Treat – so zámerom liečiť] populácia n = 862) splnila primárny cieľ a preukázala rovnakú klinickú účinnosť ako gemcitabín s cisplatinou (ITT n = 863) v celkovom prežívaní (adjustovaný pomer rizík 0,94; 95 % CI = 0,84 - 1,05). Všetci pacienti zahrnutí do štúdie mali výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1.

Analýza primárnej účinnosti bola založená na ITT populácii. Analýzy citlivosti hlavných cieľových parametrov účinnosti boli hodnotené na populácii kvalifikovanej protokolom (PQ). Analýzy účinnosti pre PQ populáciu boli zhodné s analýzami pre ITT populáciu a podporujú noninferioritu AC verzus 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 verzus 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 verzus 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 pemetrexed + cisplatina vs. gemcitabín + cisplatina v prvej línii nemalobunkového karcinómu pľúc – ITT populácia a histologické podskupiny.**

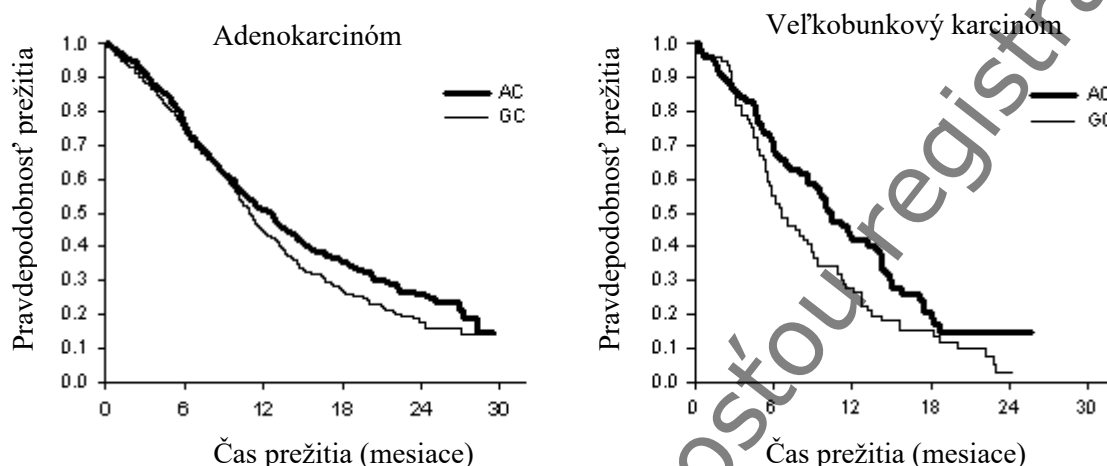
| ITT populácia a histologické podskupiny | Medián celkového prežitia v mesiacoch (95 % CI) |         |                         |         | Adjustovaný pomer rizík (HR) (95 % CI) | p-hodnota superiority |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|---------|-------------------------|---------|----------------------------------------|-----------------------|
|                                         | Pemetrexed + Cisplatina                         |         | Gemcitabín + Cisplatina |         |                                        |                       |
| ITT populácia (n = 1725)                | 10,3 (9,8 – 11,2)                               | n = 862 | 10,3 (9,6 – 10,9)       | n = 863 | 0,94 <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 (0,71 – 0,99)                     | 0,033                 |
| Veľkobunkový (n = 153)                  | 10,4 (8,6 – 14,1)                               | n = 76  | 6,7 (5,5 – 9,0)         | n = 77  | 0,67 (0,48 – 0,96)                     | 0,027                 |
| Iné (n = 252)                           | 8,6 (6,8 – 10,2)                                | n = 106 | 9,2 (8,1 – 10,6)        | n = 146 | 1,08 (0,81 – 1,45)                     | 0,586                 |

|                                 |                     |         |                      |         |                       |       |
|---------------------------------|---------------------|---------|----------------------|---------|-----------------------|-------|
| Zo skvamóznych buniek (n = 473) | 9,4<br>(8,4 – 10,2) | n = 244 | 10,8<br>(9,5 – 12,1) | n = 229 | 1,23<br>(1,00 – 1,51) | 0,050 |
|---------------------------------|---------------------|---------|----------------------|---------|-----------------------|-------|

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

### NSCLC, udržiavacia liečba

#### JMEN

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

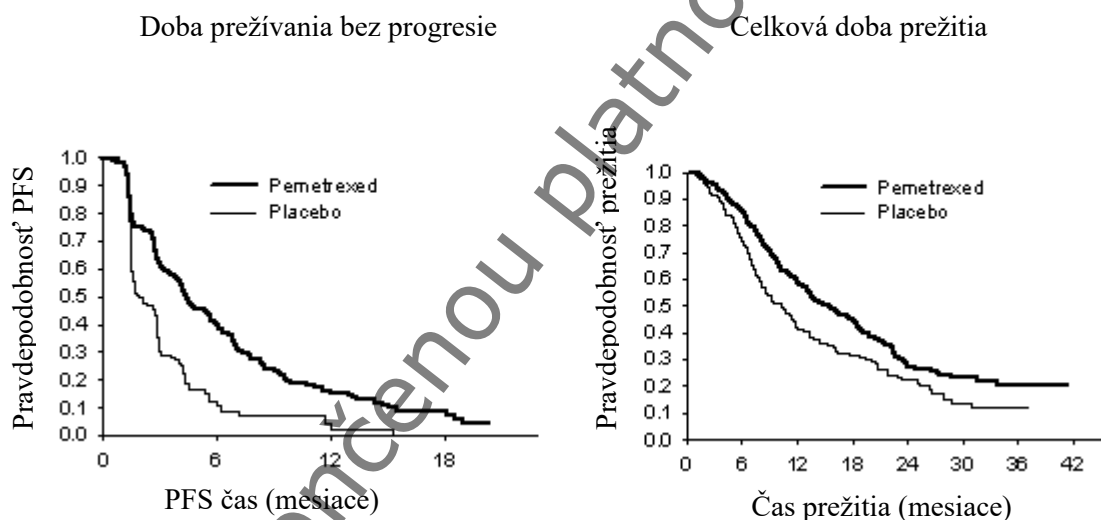
mesiacov a v skupine s placebom 10,6 mesiacov, pomer rizík = 0,79 (95 %, CI = 0,65 - 0,95, p = 0,01192).

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

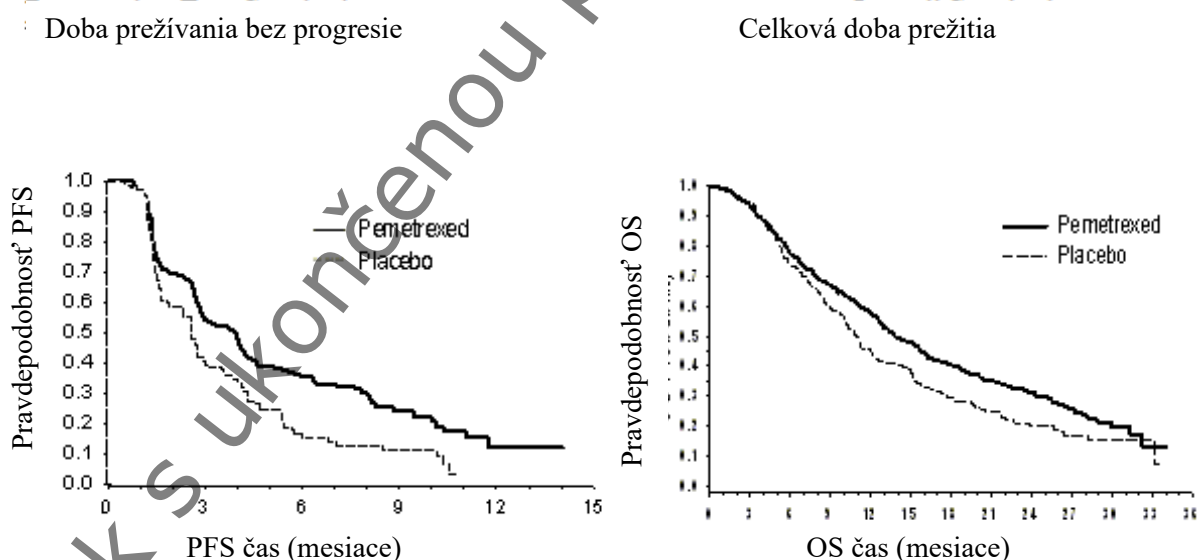
hodnoty počtu podaných cyklov boli 4 cykly udržiavacej liečby pemetrexedom a 4 cykly placeba. Celkovo ukončilo  $\geq 6$  cyklov udržiavacej liečby pemetrexedom 169 pacientov (47,1 %), čo predstavovalo minimálne 10 úplných cyklov s pemetrexedom.

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

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



Bezpečnostné profile 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 3). Celkový systémový klírens pemetrexedu je 91,8 ml/min a eliminačný polčas z plazmy je 3,5 hodín, u pacientov s normálnou obličkovou funkciou (klírens kreatinínu 90 ml/min). Variabilita v klírense medzi pacientmi je mierna, a to 19,3 %. Celková systémová expozícia pemetrexedu (AUC) a maximálna plazmatická koncentrácia sa proporcionálne zvyšujú s dávkou. Farmakokinetika pemetrexedu je rovnaká aj po viacerých liečebných cykloch.

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu nie sú ovplyvnené súčasným podávaním cisplatiny. Suplementácia perorálnou kyselinou listovou a intramuskulárnym vitamínom B<sub>12</sub> neovplyvňujú farmakokinetiku pemetrexedu.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

Pemetrexed nebol mutagénny v *in vitro* chromozomálnom aberačnom teste u ovariálnych buniek čínskych škrečkov, ani v Amesovom teste. V mikronukleárnom teste *in vivo* u myši 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.  
Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### 6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka  
2 roky.

Rekonštituované a infúzne roztoky

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaných roztokov Pemetrexedu Sandoz bola preukázaná počas 4 dní pri teplote od 2 °C do 8 °C a počas 4 dní pri teplote do 25 °C.

Chemická a fyzikálna stabilita infúzných roztokov Pemetrexedu Sandoz bola preukázaná počas 4 dní pri teplote od 2 °C do 8 °C a počas 2 dní pri teplote do 25 °C.

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

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie lieku po rekonštitúcii, pozri časť 6.3.

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

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

Číra, bezfarebná 10 ml sklenená injekčná liekovka typu I s chlórbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým uzáverom s vyklápacím viečkom, obsahujúca 100 mg pemetrexedu.

Balenie 1 injekčnej liekovky s vonkajším ochranným plastovým obalom.

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

Číra, bezfarebná 50 ml sklenená injekčná liekovka typu I s chlórbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým uzáverom s vyklápacím viečkom, obsahujúca 500 mg pemetrexedu.

Balenie 1 injekčnej liekovky s vonkajším ochranným plastovým obalom.

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

Číra, bezfarebná 100 ml sklenená injekčná liekovka typu I s chlórbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým uzáverom s vyklápacím viečkom, obsahujúca 1 000 mg pemetrexedu.

Balenie 1 injekčnej liekovky s vonkajším ochranným plastovým obalom.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

1. Použite aseptickú techniku počas rekonštitúcie a pri následnom riedení pemetrexedu na podanie intravenózne infúzie.

2. Vypočítajte dávku a počet potrebných injekčných liekoviek s Pemetrexedom Sandoz. Každá injekčná liekovka obsahuje väčšie množstvo pemetrexedu na uľahčenie prenosu označenej dávky.

3. Pemetrexed Sandoz 100 mg

Rekonštituuje 100 mg injekčnú liekovku pridaním 4,2 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez konzervačných látok, čím vznikne roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu.

Pemetrexed Sandoz 500 mg

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

Pemetrexed Sandoz 1 000 mg

Rekonštituuje 1 000 mg injekčnú liekovku pridaním 40 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez konzervačných látok, čím vznikne roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu.

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

4. Príslušný objem rekonštituovaného roztoku pemetrexedu sa musí ďalej nariediť na 100 ml s 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad alebo s 5 % injekčným roztokom glukózy (50 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad a podať ako intravenózna infúzia počas 10 minút.
5. Infúzne roztoky s pemetrexedom pripravené podľa vyššie uvedeného návodu sú kompatibilné s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infúznymi setmi a infúznymi vakmi.
6. Lieky na parenterálnu aplikáciu sa musia pred aplikáciou vizuálne kontrolovať na prítomnosť drobných častíc a zmenu farby. V prípade prítomnosti drobných častíc neaplikujte.
7. Roztok pemetrexedu je určený len na jedno použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

#### Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní lieku

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

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Rakúsko

## **8. REGISTRACNÉ ČÍSLO**

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

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

Dátum prvej registrácie: 18. september 2015  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. august 2020

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## **PRÍLOHA II**

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

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG  
Mondseestrasse 11  
A-4866 Unterach  
Rakúsko

Fareva Unterach GmbH  
Mondseestraße 11  
A-4866 Unterach  
Rakúsko

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1526 Ljubljana  
Slovinsko

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

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

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

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

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

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Unie (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**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**ŠKATULEKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Pemetrexed Sandoz 100 mg prášok na infúzny koncentrát  
pemetrexed

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

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

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

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje manitol (E421), kyselinu chlorovodíkovú a hydroxid sodný (na úpravu pH).

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na infúzny koncentrát.  
1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Len na jednorazové použitie.  
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Cytotoxický

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Ohľadne času použiteľnosti rekonštituovaného lieku si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Rakúsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/15/1037/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN  
NN

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

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

Pemetrexed Sandoz 100 mg prášok na infúzny koncentrát  
pemetrexed  
Intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

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

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

EXP  
Ohľadne času použiteľnosti rekonštituovaného lieku si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Lot

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

100 mg

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

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**ŠKATULEKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Pemetrexed Sandoz 500 mg prášok na infúzny koncentrát  
pemetrexed

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

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

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

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje manitol (E421), kyselinu chlorovodíkovú a hydroxid sodný (na úpravu pH).

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na infúzny koncentrát.  
1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Len na jednorazové použitie.  
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Cytotoxický

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Ohľadne času použiteľnosti rekonštituovaného lieku si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Rakúsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/15/1037/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN  
NN

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

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg prášok na infúzny koncentrát  
pemetrexed  
Intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

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

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

EXP

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

Lot

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

500 mg

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

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**ŠKATULEKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Pemetrexed Sandoz 1 000 mg prášok na infúzny koncentrát  
pemetrexed

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg pemetrexedu (ako disodná soľ).

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

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje manitol (E421), kyselinu chlorovodíkovú a hydroxid sodný (na úpravu pH).

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na infúzny koncentrát.  
1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Len na jednorazové použitie.  
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Cytotoxický

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Ohľadne času použiteľnosti rekonštituovaného lieku si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Rakúsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/15/1037/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN  
NN

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

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

Pemetrexed Sandoz 1 000 mg prášok na infúzny koncentrát  
pemetrexed  
Intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

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

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

EXP

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

Lot

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

1 000 mg

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

**B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**Pemetrexed Sandoz 100 mg prášok na infúzny koncentrát**  
**Pemetrexed Sandoz 500 mg prášok na infúzny koncentrát**  
**Pemetrexed Sandoz 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 prosím na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

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

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

Pemetrexed Sandoz je liek určený na liečbu zhubných nádorov.

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

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

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

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

**Nepoužívajte Pemetrexed Sandoz**

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

**Upozornenia a opatrenia**

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

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

Pred každou infúziou vám bude odobratá krv na vyšetrenie, či máte v poriadku funkciu obličiek a pečene a na kontrolu, či máte dostatočný počet krviniek, aby ste mohli dostať Pemetrexed Sandoz. Váš lekár sa môže rozhodnúť zmeniť dávku alebo oddialiť liečbu v závislosti na vašom celkovom zdravotnom stave a v prípade, že máte príliš nízky počet krviniek. Pokiaľ užívate súčasne cisplatinu, váš lekár sa presvedčí, že ste dostatočne hydratovaný/á a pred liečbou cisplatinou a po nej dostanete vhodné lieky, ktoré zabránia vracaniu.

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

Ak ste boli v poslednej dobe očkovaný/á, oznámte to vášmu lekárovi, pretože to môže pravdepodobne spôsobiť nepriaznivé účinky pri Pemetrexede Sandoz.

Oznámte 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 Sandoz túto tekutinu odstrániť.

### **Deti a dospievajúci**

Tento liek sa nemá používať u detí ani dospievajúcich, pretože neexistujú žiadne skúsenosti s používaním tohto lieku u detí a dospievajúcich do 18 rokov.

### **Iné lieky a Pemetrexed Sandoz**

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

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

### **Tehotenstvo**

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

### **Dojčenie**

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

### **Plodnosť**

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

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

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

### **Pemetrexed Sandoz obsahuje sodík**

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

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

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

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

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

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

### **3. Ako používať Pemetrexed Sandoz**

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

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

#### Ak dostanete Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz. 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 miligramy dexametazónu dvakrát denne), ktoré budete užívať v deň pred liečbou Pemetrexedom Sandoz, v deň jeho podania a nasledujúci deň po jeho 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 Sandoz. Počas siedmich dní pred prvou dávkou Pemetrexedu Sandoz si musíte vziať najmenej 5 dávok kyseliny listovej. Musíte pokračovať v užívaní kyseliny listovej ešte 21 dní po poslednej dávke Pemetrexedu Sandoz. Dostanete taktiež injekciu vitamínu B<sub>12</sub> (1 000 mikrogramov) a to v týždni pred podaním Pemetrexedu Sandoz a ďalej približne každých 9 týždňov (čo zodpovedá 3 kúram liečby Pemetrexedom Sandoz). Vitamín B<sub>12</sub> a kyselinu listovú dostanete na zníženie možných toxických účinkov protinádorovej liečby.

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

### **4. Možné vedľajšie účinky**

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

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

- horúčka alebo infekcia (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.
- ak začnete pociťovať bolesť na hrudníku (často) alebo máte rýchlu srdcovú frekvenciu (menej často).
- ak máte bolesti, začervenanie, opuch alebo afty v ústach (veľmi často).
- alergická reakcia: ak sa vyvinie kožná vyrážka (veľmi často), pocity pálenia alebo svrbenia (často), 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 pluzgiere (Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza).
- ak pozorujete únavu, pociťujete nevoľnosť, ľahko sa zadýchate alebo ste bledý(á) (pretože môžete mať menej krvného farbiva hemoglobínu ako je normálne, čo je veľmi časté).
- ak pozorujete krvácanie z ďasien, nosa alebo úst, prípadne akékoľvek krvácanie, ktoré sa ťažko zastavuje, červenkastý alebo ružovkastý moč, neočakávanú tvorbu modrín (pretože môžete mať nižší počet krvných doštičiek ako je normálne, čo je veľmi časté).
- ak spozorujete náhlu dýchavičnosť, intenzívnu bolesť v hrudi, alebo pri kašli vykašľavate krv (menej časté) (môže to svedčiť o prítomnosti krvnej zraženiny v pľúcnych cievach)

Vedľajšie účinky Pemetrexedu Sandoz môžu zahŕňať:

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

- Infekcia
- Faryngitída (bolesť hrdla)
- Nízky počet neutrofilových granulocytov (druh bielych krviniek)
- Nízky počet bielych krviniek
- Nízka hladina hemoglobínu (anémia)
- Bolesť, začervenanie, opuch alebo afty v ústach
- Strata chuti do jedla
- Vracanie
- Hnačka
- Nutkanie na vracanie/nevoľnosť
- Kožná vyrážka
- Odlupujúca sa koža
- Nálezy pri vyšetrení krvi mimo normu, poukazujúce na zníženú funkčnosť obličiek
- Únava (vyčerpanosť)

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

- Infekcia krvi
- Zvýšená telesná teplota s nízkym počtom neutrofilných granulocytov (druh bielych krviniek)
- Nízky počet krvných doštičiek
- **Alergická reakcia**
- Strata telesných tekutín
- Zmena vnímania chuti
- Poškodenie motorických nervov, ktoré môže spôsobiť svalovú slabosť a atrofiu (zakrpatenie) najmä v ramenách a nohách
- Poškodenie senzorických nervov, ktoré môže spôsobiť stratu citlivosti, pálivú bolesť a nestabilnú chôdzu
- Závraty
- Zápal alebo opuch spojovky (membrány, ktorá lemuje očné viečka a pokrýva očné bielka)

- Suché oko
- Slziace oči
- Suchosť spojovky (membrány, ktorá lemuje očné viečka a pokrýva očné bielka) a rohovky (priesvitnej blany, ktorá pokrýva dúhovku a zrenicu)
- Opuch očných viečok
- Poruchy oka vrátane suchých očí, slzenia, podráždenia a/alebo bolesti očí
- Zlyhanie srdca (stav, ktorý ovplyvňuje čerpaciu silu vašich srdcových svalov)
- Nepravidelný rytmus srdca
- Trávacie ťažkosti
- Zápcha
- Bolesť brucha
- Pečeň: zvýšenie hladiny chemických látok v krvi prechádzajúcej pečeňou
- Zvýšená pigmentácia kože (zmena farby kože)
- Svrbenie
- Vyrážka na koži, kde každá pripomína volské oko
- Vypadávanie vlasov
- Žihľavka
- Náhle zlyhanie obličiek
- Znížená činnosť obličiek
- Zvýšená telesná teplota
- Bolesť
- Nadbytočná tekutina v tkanive, spôsobujúca opuch
- Bolesť na hrudi
- Zápal a tvorba vredov na slizniciach lemujúcich tráviaci trakt

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

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

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

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

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

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

*Neznáme: častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov*

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

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

Ak ste 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 alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať Pemetrexed Sandoz**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### Rekonštituované a infúzne roztoky:

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaných roztokov Pemetrexedu Sandoz bola preukázaná počas 4 dní pri teplote od 2 °C do 8 °C a počas 4 dní pri teplote do 25 °C.

Chemická a fyzikálna stabilita infúzných roztokov Pemetrexedu Sandoz bola preukázaná počas 4 dní pri teplote od 2 °C do 8 °C a počas 2 dní pri teplote do 25 °C.

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

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete častice alebo zmenu zafarbenie.

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 Sandoz obsahuje**

Liečivo je pemetrexed.

Pemetrexed Sandoz 100 mg: Každá injekčná liekovka obsahuje 100 miligramov pemetrexedu (ako disodnú soľ).

Pemetrexed Sandoz 500 mg: Každá injekčná liekovka obsahuje 500 miligramov pemetrexedu (ako disodnú soľ).

Pemetrexed Sandoz 1 000 mg: Každá injekčná liekovka obsahuje 1 000 miligramov pemetrexedu (ako disodnú soľ).

Po rekonštitúcii roztok obsahuje 25 mg/ml pemetrexedu.

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

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

Pemetrexed Sandoz je prášok na infúzny koncentrát v sklenej injekčnej liekovke. Je to biely až svetložltý lyofilizovaný prášok.

Každé balenie Pemetrexedu Sandoz obsahuje jednu injekčnú liekovku s vonkajším ochranným plastovým obalom s obsahom 100 mg, 500 mg alebo 1 000 mg pemetrexedu.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Rakúsko

### **Výrobca**

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

Fareva Unterach GmbH  
Mondseestraße 11  
4866 Unterach  
Rakúsko

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1526 Ljubljana  
Slovinsko

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

**België/Belgique/Belgien**

**Lietuva**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

SANDOZ HELLAS  
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 216 600 5000

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29,  
NL-1315 RC Almere  
Tel: +31 36 5241600  
info.sandoz-nl@sandoz.com

**Norge**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,  
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0  
2770-071 Paço de Arcos  
Portugal  
Tel: +351 21 196 40 00

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Köpenhamn S  
Danmark  
Tlf: + 45 6395 1000

## Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiale

K.Valdemāra iela 33-29

Rīga, LV1010

Tel: + 371 67892006

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

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

### **Pokyny na použitie, zaobchádzanie s liekom a likvidáciu.**

1. Použite aseptickú techniku počas rekonštitúcie a následnom riedení pemetrexedu na podanie intravenózneho infúzie.
2. Vypočítajte dávku a počet potrebných injekčných liekoviek s Pemetrexedom Sandoz. Každá injekčná liekovka obsahuje väčšie množstvo pemetrexedu na uľahčenie prenosu označenej dávky.

3. Pemetrexed Sandoz 100 mg:

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg:

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

Pemetrexed Sandoz 1 000 mg:

Zmiešajte 1 000 mg injekčnej liekovky so 40 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad, čím vznikne roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu.

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

4. Príslušný objem rekonštituovaného roztoku pemetrexedu sa musí ďalej nariediť na 100 ml s 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad alebo s 5 % injekčným roztokom glukózy (50 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad a podať ako intravenózna infúzia počas 10 minút.
5. Infúzne roztoky s pemetrexedom pripravené podľa vyššie uvedeného návodu sú kompatibilné s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infúznymi setmi a infúznymi vakmi. Pemetrexed je inkompatibilný s rozpúšťadlami obsahujúcimi vápnik, vrátane Ringerovho injekčného roztoku s laktátom a Ringerovho injekčného roztoku.
6. Lieky na parenterálnu aplikáciu sa musia pred aplikáciou vizuálne kontrolovať na prítomnosť drobných častíc a zmenu farby. V prípade prítomnosti drobných častíc neaplikujte.
7. Roztok pemetrexedu je určený len na jedno použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad

vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

#### Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní lieku

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie