

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Pemetrexed Pfizer 100 mg prášok na infúzny koncentrát

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg pemetrexedu (vo forme ditrometamínu pemetrexedu).

Pemetrexed Pfizer 500 mg prášok na infúzny koncentrát

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg pemetrexedu (vo forme ditrometamínu pemetrexedu).

Pemetrexed Pfizer 1 000 mg prášok na infúzny koncentrát

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg pemetrexedu (vo forme ditrometamínu pemetrexedu).

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát.

Biely až svetložltý alebo zelenožltý lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Malígnny mezotelióm pleury

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

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pemetrexed Pfizer v kombinácii s cisplatinou je indikovaný ako liečba prvej línie pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie (pozri časť 5.1).

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Pemetrexed v kombinácii s cisplatinou

Odporúčaná dávka pemetrexedu je 500 mg/m² telesného povrchu (BSA) podávaná ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu. Odporúčaná dávka cisplatiny je 75 mg/m² BSA, podávaná infúziou počas 2 hodín približne 30 minút po ukončení infúzie s pemetrexedom v prvý deň každého 21-dňového cyklu. Pacientom sa má podať primeraná antiemetická liečba a primeraná hydratácia pred podaním cisplatiny a/alebo aj po jej podaní (pozri tiež súhrn charakteristických vlastností cisplatiny pre informácie o špecifickom odporúčanom dávkovaní).

Pemetrexed v monoterapii

U pacientov liečených pre nemalobunkový karcinóm pľúc po predchádzajúcej chemoterapii, odporúčaná dávka pemetrexedu je 500 mg/m² BSA podávaná ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu.

Režim premedikácie

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

Na zníženie toxicity musia pacienti liečení pemetrexedom dostávať tiež vitamínovú suplementáciu (pozri časť 4.4). Pacienti musia denne užívať perorálne kyselinu listovú alebo multivitamíny obsahujúce kyselinu listovú (od 350 do 1 000 mikrogramov). Aspoň päť dávok kyseliny listovej musí byť podaných počas 7 dní pred prvou dávkou pemetrexedu a dávkovanie musí pokračovať v priebehu celej liečby a ďalších 21 dní po poslednej dávke pemetrexedu. Pacienti musia tiež dostať intramuskulárnu injekciu vitamínu B12 (1 000 mikrogramov) v týždni pred prvou dávkou pemetrexedu a jedenkrát každé 3 cykly potom. Nasledujúce injekcie s vitamínom B12 sa môžu podávať v rovnaký deň ako pemetrexed.

Monitorovanie

Pacientom liečeným pemetrexedom sa musí pred každou dávkou sledovať celý krvný obraz, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek (WCC) a krvných doštičiek. Pred každým podaním chemoterapie musia byť vykonané krvné biochemické testy na zhodnotenie obličkových a pečenných funkcií. Pred zahájením každého cyklu chemoterapie je nutné, aby pacienti mali nasledovné výsledky vyšetrení: absolútny počet neutrofilov (ANC) musí byť 1500 buniek/mm³ a počet krvných doštičiek musí byť 100 000 buniek/mm³.

Klírens kreatinínu má byť 45 ml/min.

Celkový bilirubín má byť 1,5-násobok hornej hranice normálnych hodnôt. Alkalická fosfatáza (ALP), asparát aminotransferáza (AST alebo SGOT) a alanín aminotransferáza (ALT alebo SGPT) majú byť 3-násobok hornej hranice normálnych hodnôt. V prípade postihnutia pečene nádorom sú akceptovateľné hodnoty alkalickej fosfatázy, AST a ALT 5-násobok hornej hranice normálnych hodnôt.

Úprava dávky

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

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

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

Tabuľka 2. Tabuľka modifikácie dávky pemetrexedu (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Nehematologická toxicita^{a, b}		
	Dávka pemetrexedu (mg/m²)	Dávka cisplatiny(mg/m²)
Akákoľvek toxicita 3. alebo 4. stupňa s výnimkou mukozitídy	75 % predchádzajúcej dávky	75 % predchádzajúcej dávky
Hnačka s nutnosťou hospitalizácie (bez ohľadu na stupeň) alebo hnačka 3. a 4. stupňa	75 % predchádzajúcej dávky	75 % predchádzajúcej dávky
Mukozitída 3. alebo 4. stupňa	50 % predchádzajúcej dávky	100 % predchádzajúcej dávky
^a Kritériá bežnej toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (v2.0; NCI 1998)		
^b s výnimkou neurotoxicity		

V prípade neurotoxicity, odporúčaná úprava dávky pemetrexedu a cisplatiny je uvedená v tabuľke 3. Pacienti musia prerušiť liečbu pri výskyte neurotoxicity 3. alebo 4. stupňa.

Tabuľka 3. Modifikácia dávky pemetrexedu (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Neurotoxicita		
Stupeň CTC^a	Dávka pemetrexedu (mg/m²)	Dávka cisplatiny(mg/m²)
0 – 1	100 % predchádzajúcej dávky	100 % predchádzajúcej dávky
2	100 % predchádzajúcej dávky	50 % predchádzajúcej dávky
^a Kritériá bežnej toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (v2.0; NCI 1998)		

Liečba pemetrexedom sa má prerušiť, ak sa u pacienta vyskytne hematologická alebo nehematologická toxicita 3. alebo 4. stupňa po 2 redukciiach dávky, alebo okamžite ak sa vyskytne neurotoxicita 3. alebo 4. stupňa.

Starší

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

Pediatická populácia

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

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

Pemetrexed sa primárne vylučuje v nezmenenej forme obličkami. V klinických štúdiách nebola u pacientov s klirensom kreatinínu 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 poruchou funkcie pečene

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

Spôsob podávania

Opatrenia, ktoré sú potrebné pred zaobchádzaním s Pemetrexedom Pfizer alebo pri podaní, pozri časť 6.6.

Pemetrexed Pfizer je určený na intravenózne použitie. Musí sa podávať ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-denného cyklu. Pokyny na rekonštitúciu a nariedenie Pemetrexedu Pfizer pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

Dojčenie (pozri časť 4.6).

Súbežná vakcinácia proti žltej zimnici (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pemetrexed môže utlmiť funkciu kostnej drene čoho výsledkom je neutropénia, trombocytopénia a anémia (alebo pancytopénia) (pozri časť 4.8). Potlačenie tvorby kostnej drene predstavuje obvykle toxicitu, ktorá limituje veľkosť použitej dávky. Pacientov treba sledovať z hľadiska útlmu kostnej drene počas liečby a pemetrexed sa nesmie podať pacientom pokiaľ sa absolútny počet neutrofilov (ANC) nevráti na hodnotu 1 500 buniek/mm³ a počet doštičiek na 100 000 buniek/mm³. Zníženie dávky v nasledujúcom cykle závisí od hodnôt absolútneho počtu neutrofilov v čase najhlbšieho poklesu, počtu doštičiek a maximálnej nehematologickej toxicity vyskytujúcej sa v predchádzajúcom cykle (pozri časť 4.2).

Bolo zaznamenaných menej redukcii a hematologickej toxicity stupňa 3/4 a nehematologickej toxicity ako je neutropénia, febrilná neutropénia a infekcia s neutropéniou stupňa 3/4, keď boli pred liečbou podávané kyselina listová a vitamín B12. Preto musia byť všetci pacienti liečení pemetrexedom poučení, aby profylakticky užívali kyselinu listovú a vitamín B12 za účelom zníženia toxicity súvisiacej s liečbou (pozri časť 4.2).

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

Pacienti s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou (klirens kreatinínu 45 – 79 ml/min) sa musia vyvarovať užívania neselektívnych protizápalových liekov (NSAIDs), ako je ibuprofen a kyseliny acetylsalicylovej (> 1,3 g denne), 2 dni pred, v deň a 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.5).

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

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

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 obmedzeným 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 zvažiť drenáž tekutiny z tretieho priestoru, avšak táto nemusí byť nutná.

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

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

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

Pemetrexed môže mať geneticky škodlivé účinky. Pohlavne zrelým mužom sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a do 6 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 pemetrexedom používať účinnú antikoncepčnú metódu (pozri časť 4.6).

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Súbežné podávanie látok, ktoré sa vylučujú taktiež tubulárnou sekréciou (napr. probenecid, penicilín) môže viesť k oneskoreniu klírensu pemetrexedu. V prípade kombinovaného podania týchto liekov a

pemetrexedu je nutné postupovať s opatrnosťou. V prípade potreby musí byť klírens kreatinínu starostlivo monitorovaný.

U pacientov s normálnymi renálnymi funkciami (klírens kreatinínu 80 ml/min) môžu vysoké dávky nešpecifických neselektívnych protizápalových liekov (NSAIDs, ako je ibuprofen > 1 600 mg/deň) a vyššia dávka kyseliny acetylsalicylovej (1,3 g denne) znížiť elimináciu a následne zvýšiť výskyt nežiaducich účinkov pemetrexedu. Preto sa pri súbežnom podávaní vyšších dávok NSAIDs alebo vyššej dávky kyseliny acetylsalicylovej s pemetrexedom u pacientov s normálnymi renálnymi funkciami (klírens kreatinínu 80 ml/min) musí postupovať s opatrnosťou.

Pacienti s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu 45 – 79 ml/min) sa majú vyvarovať súbežnému podávaniu pemetrexedu s NSAIDs (napr. ibuprofen) alebo vyššej dávky kyseliny acetylsalicylovej (> 1,3 g denne) 2 dni pred, v deň a 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.4).

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

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

Interakcie bežné pre všetky cytotoxické lieky

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

Kontraindikované súbežné podávanie: *Vakcína proti žltej zimnici*: riziko fatálnej generalizovanej 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. Má sa použiť inaktivovaná vakcína, pokiaľ je k dispozícii (poliomyelitída) (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v plodnom veku musia počas liečby pemetrexedom používať účinnú antikoncepciu. Pemetrexed môže mať geneticky škodlivý účinok. Pohlavne zrelým mužom sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a do 6 mesiacov od ukončenia liečby. Odporúča sa používanie antikoncepčných metód alebo abstinencia.

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 (pozri časť 5.3) sa mužom odporúča, aby vyhľadali konzultáciu o možnosti trvalého uchovania spermií spermií pred začiatkom liečby.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonalí sa žiadne štúdie ohľadom vplyvu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Bolo však hlásené, že pemetrexed môže spôsobovať únavu. Preto treba pacientov upozorniť, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa táto udalosť vyskytne.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

Tabuľka dole uvádza frekvenciu a závažnosť nežiaducich účinkov, ktoré boli zaznamenané u >5 % zo 168 pacientov s mezoteliómom randomizovaných na liečbu s cisplatinou a pemetrexedom a zo 163 pacientov s mezoteliómom randomizovaných na liečbu s cisplatinou v monoterapii. V oboch liečebných ramenách bola pacientom bez predošlej chemoterapie pridaná kyselina listová a vitamín B12.

Stanovenie frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme frekvencia (nedá sa odhadnúť z dostupných spontánných hlásení).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Udalosť*	pemetrexed/cisplatina (N = 168)		cisplatina (N = 163)	
			Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. až 4. stupňa (%)	Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. až 4. stupňa (%)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Pokles neutrofilov/granulocytov	56,0	23,2	13,5	3,1
		Pokles leukocytov	53,0	14,9	16,6	0,6
		Pokles hemoglobínu	26,2	4,2	10,4	0,0
		Pokles trombocytov	23,2	5,4	8,6	0,0
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Dehydratácia	6,5	4,2	0,6	0,6

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Udalosť**	pemetrexed/cisplatina (N = 168)		cisplatina (N = 163)	
			Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. až 4. stupňa (%)	Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. až 4. stupňa (%)
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Neuropatia-senzorická	10,1	0,0	9,8	0,6
	Časté	Porucha chuti	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Poruchy oka	Časté	Konjunktivitída	5,4	0,0	0,6	0,0
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vracanie	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatitída/faryngitída	23,2	3,0	6,1	0,0
		Nauzea	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Zápcha	11,9	0,6	7,4	0,6
	Časté	Dyspepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Vyrážka	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopécia	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi časté	Vzostup kreatinínu	10,7	0,6	9,8	1,2
		Znížený klírens kreatinínu**	16,1	0,6	17,8	1,8
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Znížený klírens kreatinínu**	47,6	10,1	42,3	9,2

*pozri „National Cancer Institute” CTC verzia 2 pre každý stupeň toxicity s výnimkou termínu „znížený klírens kreatinínu”
** ktorý je odvodený z termínu „obličkové/urogenitálne iné”.
*** podľa “National Cancer Institute” CTC (v2.0; NCI 1998) porucha chuti a alopecie sa majú hlásiť len ako 1. alebo 2. stupeň.

Pre účely tejto tabuľky bola použitá hraničná hodnota 5 % na zaradenie všetkých udalostí, ktoré mali podľa ohlasovateľa možný vzťah s liečbou pemetrexedom a cisplatinou.

Klinicky relevantné kritériá bežnej toxicity, zaznamenané u $\geq 1\%$ a $< 5\%$ pacientov, ktorí boli náhodne vybraní (randomizovaní) na liečbu s cisplatinou a pemetrexedom, sú: renálne zlyhanie, infekcia, pyrexia, febrilná neutropénia, zvýšené AST, ALT a GMT, urtikária a bolesť na hrudi.

Klinicky relevantné kritériá bežnej toxicity, zaznamenané u $< 1\%$ pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu s cisplatinou a pemetrexedom, sú: arytmia a motorická neuropatia.

Tabuľka dole uvádza frekvenciu a závažnosť nežiaducich účinkov, ktoré boli zaznamenané u $> 5\%$ z 265 pacientov randomizovaných na liečbu pemetrexedom v monoterapii so suplementáciou kyselinou listovou a vitamínom B12 a u 276 pacientov randomizovaných na liečbu docetaxelom v monoterapii. Všetci pacienti mali stanovenú diagnózu lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc a predtým boli liečení chemoterapiou.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Udalosť ^{***}	pemetrexed (N = 265)		docetacel (N = 276)	
			Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. až 4. stupňa (%)	Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita a 3. až 4. stupňa (%)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Pokles neutrofilov/granulocytov	10,9	5,3	45,3	40,2
		Pokles leukocytov	12,1	4,2	34,1	27,2
		Pokles hemoglobínu	19,2	4,2	22,1	4,3
	Časté	Pokles trombocytov	8,3	1,9	1,1	0,4
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vracanie	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatitída/Faryngitída	14,7	1,1	17,4	1,1
		Nauzea	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexia	21,9	1,9	23,9	2,5
	Časté	Zápcha	5,7	0,0	4,0	0,0
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Vzostup SGPT (ALT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Vzostup SGOT (AST)	6,8	1,1	0,7	0,0
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Vyrážka/Deskvamácia	14,0	0,0	6,2	0,0
	Časté	Pruritus	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopécia	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava	34,0	5,3	35,9	5,4
	Časté	Horúčka	8,3	0,0	7,6	0,0

*pozri "National Cancer Institute" CTC verzia 2 pre každý stupeň toxicity.
**podľa "National Cancer Institute" CTC (v2.0; NCI 1998) alopécia sa má hlásiť len ako 1. alebo 2. stupeň.

Pre účely tejto tabuľky bola použitá hraničná hodnota 5 % na zaradenie všetkých udalostí, ktoré mali podľa ohlasovateľa možný vzťah s liečbou pemetrexedom.

Klinicky relevantné kritériá bežnej toxicity, zaznamenané u $\geq 1\%$ a $< 5\%$ pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu s pemetrexedom, sú: infekcia bez neutropénie, febrilná neutropénia, alergická reakcia/precitlivosť, zvýšený kreatinín, motorická neuropatia, senzorická neuropatia, erythema multifforme a abdominálna bolesť.

Klinicky relevantné kritériá bežnej toxicity, zaznamenané u $< 1\%$ pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu pemetrexedom, sú: supraventrikulárne arytmie.

Klinicky relevantné laboratórne toxicity 3. a 4. stupňa boli podobné pri hodnotení integrovaných výsledkov troch štúdií fázy 2 sledujúcich pemetrexed v monoterapii (n = 164) a štúdie fázy 3 s pemetrexedom v monoterapii (popisovanej vyššie), s výnimkou neutropénie (12,8 % oproti 5,3 %) a zvýšenia alanín aminotransferázy (15,2 % oproti 1,9 %). Tieto rozdiely boli pravdepodobne spôsobené rozdielmi v populácii pacientov, pretože štúdie fázy 2 zahŕňali aj pacientov dovtedy neliečených aj ťažko predliečených pacientov s rakovinou prsníka s už existujúcimi pečňovými metastázami a/alebo abnormálnymi pečňovými testami pred liečbou.

Tabuľka dole uvádza frekvenciu a závažnosť nežiaducich účinkov, ktoré môžu súvisieť so skúmaným liekom a ktoré boli zaznamenané u > 5 % z 839 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) randomizovaných na liečbu cisplatinou a pemetrexedom a z 830 pacientov s NSCLC randomizovaných na liečbu cisplatinou a gemcitabínom. Všetci pacienti dostávali skúmanú liečbu ako iniciálnu liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC a pacienti v oboch liečebných skupinách boli plne suplementovaní kyselinou listovou a vitamínom B12.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Udalosť**	pemetrexed/cisplatin (N = 839)		gemcitabín/cisplatin (N = 830)	
			Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. až 4. stupňa (%)	Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. až 4. stupňa (%)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Pokles hemoglobínu	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Pokles neutrofilov/granulocytov	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Pokles leukocytov	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Pokles trombocytov	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Poruchy nervového systému	Časté	Neuropatia	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Porucha chuti	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vracanie	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexia	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Zápcha	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatitída/Faryngitída	13,5	0,8	12,4	0,1
		Hnačka bez kolostómie	12,4	1,3	12,8	1,6
	Časté	Dyspepsia/pálenie záhy	5,2	0,1	5,9	0,0
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Alopécia	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Časté	Vyrážka/Deskvamácia	6,6	0,1	8,0	0,5
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi časté	Zvýšenie kreatinínu	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Čelkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava	42,7	6,7	44,9	4,9

* p-hodnoty <0,05 v porovnaní pemetrexedu/cisplatinu s gemcitabínom/cisplatinou, použitím Fisher Exact testu
** pozri "National Cancer Institute" CTC (v2.0; NCI 1998) pre každý stupeň toxicity.
*** podľa "National Cancer Institute" CTC (v2.0; NCI 1998) porucha chuti a alopecie sa majú hlásiť len ako 1. alebo 2. stupeň.

Pre účely tejto tabuľky bola použitá hraničná hodnota 5 % na zaradenie všetkých udalostí, ktoré mali podľa ohlasovateľa možný vzťah s liečbou pemetrexedom a cisplatinou.

Klinicky relevantná toxicita zaznamenaná u $\geq 1\%$ a $< 5\%$ pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu s cisplatinou a pemetrexedom, zahŕňa: zvýšenie AST, zvýšenie ALT, infekciu, febrilnú neutropéniu, renálne zlyhanie, pyrexiu, dehydratáciu, konjunktivitídu a pokles klírensu kreatinínu.

Klinicky relevantná toxicita zaznamenaná u $< 1\%$ pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu cisplatinou a pemetrexedom, zahŕňa: zvýšenie GMT, bolesť na hrudi, arytmiu a motorickú neuropatiu.

Klinicky významné prejavy toxicity s ohľadom na pohlavie boli rovnaké ako v celkovej populácii u pacientov užívajúcich pemetrexed s cisplatinou.

Nasledujúca tabuľka uvádza frekvenciu a závažnosť nežiaducich účinkov pravdepodobne súvisiacich so skúmaným liekom, ktoré boli zaznamenané v klinických štúdiách udržiavacej liečby pemetrexedom v monoterapii (Štúdia JMEN: N = 663) a v pokračovacej udržiavacej liečbe pemetrexedom (PARAMOUNT: N = 539) u viac ako 5 % z 800 pacientov randomizovaných na liečbu samotným pemetrexedom a 402 pacientov randomizovaných na liečbu placebom. Všetkým pacientom pred podaním chemoterapie na báze platiny diagnostikovali štádium IIIB alebo IV NSCLC. Pacienti v oboch študijných ramenách dostávali plnú náhradu kyseliny listovej a vitamínu B12.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia*	Udalosť***	Pemetrexed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. až 4. stupňa (%)	Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. až 4. stupňa (%)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Pokles hemoglobínu	18,0	4,5	5,2	0,5
	Časté	Pokles leukocytov	5,8	1,9	0,7	0,2
		Pokles neutrofilov	8,4	4,4	0,2	0,0
Poruchy nervového systému	Časté	Neuropatia - Zmyslová	7,4	0,6	5,0	0,2
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anorexia	12,8	1,1	3,2	0,0
	Časté	Vracanie	8,4	0,3	1,5	0,0
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Mukozitída/Stomatitída	6,8	0,8	1,7	0,0
		ALT (SGPT) Zvýšenie	6,5	0,1	2,2	0,0
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	AST (SGOT) Zvýšenie	5,9	0,0	1,7	0,0
		Vyrážka/Deskvamácia	8,1	0,1	3,7	0,0
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava	24,1	5,3	10,9	0,7
	Časté	Bolesť	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edém	5,6	0,0	1,5	0,0
Poruchy obličiek	Časté	Poruchy funkcie obličiek****	7,6	0,9	1,7	0,0

Skratky: ALT = alanín aminotransferáza, AST = aspartát aminotransferáza; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event (Všeobecná terminológia nežiaducich reakcií); NCI = National Cancer Institute; SGOT = sérová glutámooxaloacétová aminotransferáza; SGPT = sérová glutámopyrohroznová aminotransferáza

*Definícia frekvencií: Veľmi časté - $\geq 10\%$; Časté - $> 5\%$ a $< 10\%$. Pre účely tejto tabuľky bola

použitá 5 % hranica pre zaradenie všetkých účinkov, ktoré zaznamenávajúci považoval za súvisiace s pemetrexedom.

**Pre každý stupeň toxicity pozri NCI CTCAE Criteria (verzia 3.0; NCI 2003). Uvedené hlásené výskyty sú v súlade s CTCAE, verzia 3,0.

*** v integrovanej tabuľke nežiaducich reakcií sú spojené výsledky klinických skúšaní udržiavacej liečby pemetrexedom JMEN (N = 663) a pokračovania udržiavacej liečby pemetrexedom PARAMOUNT (N = 539).

**** Slovné spojenie zahŕňa zvýšenú hladinu kreatinínu v sére/krvi, zníženie rýchlosti glomerulárnej filtrácie, zlyhanie obličiek a renálne/ urogenitálne – ostatné

Klinicky relevantná toxicita (podľa CTC) akéhokoľvek stupňa hlásená u $\geq 1\%$ a $\leq 5\%$ pacientov randomizovaných na pemetrexed zahŕňa: febrilnú neutropéniu, infekciu, pokles krvných doštičiek, hnačku, zápchu, alopeciu, pruritus/svrbenie, horúčky (bez neutropénie), očné opuchy (vrátane konjunktivitídy), zvýšené slzenie závrat a motorickú neuropatiu.

Klinicky relevantná toxicita (podľa CTC) akéhokoľvek stupňa hlásená u $< 1\%$ pacientov randomizovaných na pemetrexed zahŕňa: alergické reakcie/ hypersenzitivitu, multiformný erytém, supraventikulárnu arytmiu a pľúcnu embóliu.

Bezpečnosť sa hodnotila u pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu pemetrexedom (N = 800). Výskyt nežiaducich reakcií bol vyhodnotený u pacientov, ktorí dostali udržiavaciu liečbu pemetrexedom ≤ 6 cyklov (N = 519) v porovnaní s výskytom u pacientov, ktorí dostali liečbu pemetrexedom > 6 cyklov (N = 281). Nárast nežiaducich reakcií (všetkých stupňov) sa pozoroval pri dlhodobej expozícii. Signifikantný nárast incidencie neutropénie stupňa 3/4, s možnou súvislosťou s liečbou podávanou v štúdiu, sa pozoroval pri dlhšej expozícii pemetrexedu (≤ 6 cyklov: 3,3 %, > 6 cyklov: 6,4 %; $p = 0,046$). Neboli zaznamenané žiadne ďalšie štatisticky významné rozdiely medzi nežiaducimi reakciami stupňa 3/4/5 pri dlhšej expozícii.

Menej často boli v priebehu klinických štúdií s pemetrexedom hlásené závažné kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne príhody, vrátane infarktu myokardu, angíny pectoris, mozgovej príhody a prechodného ischemického ataku, obvyčajne pri podaní v kombinácii s iným cytostatikom. Väčšina pacientov, u ktorých sa pozorovali tieto príhody, mala preexistujúce kardiovaskulárne rizikové faktory.

V priebehu klinických štúdií s pemetrexedom boli hlásené potenciálne závažné, zriedkavé prípady hepatitídy.

V priebehu klinických štúdií s pemetrexedom bola menej často hlásená pancytopenia.

V klinických štúdiách u pacientov liečených pemetrexedom boli menej často hlásené prípady kolitídy (vrátane intestinálneho a rektálneho krvácania, niekedy fatálneho, intestinálnej perforácie, intestinálnej nekrózy a zápalu čeka.

V klinických štúdiách u pacientov liečených pemetrexedom boli menej často hlásené prípady intersticiálnej pneumonitídy s respiračnou insuficienciou, niekedy fatálne.

U pacientov liečených pemetrexedom boli menej často hlásené prípady edému.

Počas klinických štúdií s pemetrexedom bola menej často hlásená ezofagitída/radiačná ezofagitída.

Počas klinického skúšania s pemetrexedom bola často hlásená sepsa, niekedy so smrteľnými následkami.

V priebehu postmarketingového pozorovania boli u pacientov liečených pemetrexedom hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie:

Hyperpigmentácia bola hlásená často.

V súvislosti s pemetrexedom samotným alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami boli hlásené menej časté prípady akútneho renálneho zlyhania (pozri časť 4.4). Po uvedení na trh boli s neznámou frekvenciou hlásené nefrogenický diabetes insipidus a tubulárna nekróza obličiek.

U pacientov liečených ožarovaním buď pred, počas alebo po ich liečbe pemetrexedom boli hlásené menej časté prípady radiačnej pneumonitídy (pozri časť 4.4).

U pacientov, ktorí podstúpili rádioterapiu v minulosti, boli zaznamenané zriedkavé prípady radiačného poškodenia typu „recall fenomén“ (pozri časť 4.4).

Menej často boli hlásené prípady periférnej ischémie vedúce niekedy až k nekrozám končatín.

Zaznamenané boli aj zriedkavé prípady tvorby pľuzgierov vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy, v niektorých prípadoch aj smrteľné.

Zriedkavo bola u pacientov liečených pemetrexedom hlásená imunitne podmienená hemolytická anémia.

Boli hlásené zriedkavé prípady anafylaktického šoku.

S neznámou frekvenciou boli hlásené najmä erytematózne opuchy dolných končatín. Infekčné a neinfekčné poruchy kože, hypodermu a/alebo podkožného tkaniva boli hlásené s frekvenciou neznáme (napr. akútna bakteriálna dermo-hypodermatitída, pseudocelulitída, dermatitída).

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: antineoplastické látky, ATC kód: L01BA04

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

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

folylpolyglutamát syntetázou. Polyglutamátové formy sa zdržujú v bunkách a sú ešte účinnejšie inhibitory TS a GARFT. Polyglutamácia je proces závislý na čase a koncentrácii, ku ktorému dochádza v nádorových bunkách a v menšej miere v normálnych tkanivách. Polyglutamátové metabolity majú zvýšený intracelulárny polčas, čoho výsledkom je prolongovaný účinok lieku v malígnych bunkách.

Klinická účinnosť

Mezotelióm

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

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

Účinnosť pemetrexedu v kombinácii s cisplatinou oproti cisplatinu u malígneho mezoteliómu pleury

Parameter účinnosti	Randomizovaní a liečení Pacienti		Plne suplementovaní pacienti	
	pemetrexed/ cisplatina (N = 226)	cisplatina (N = 222)	pemetrexed /cisplatina (N = 168)	cisplatina (N = 163)
Medián celkového prežívania(mesiace)	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)	(2,23,1)
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.
 **v ramene pemetrexed/cisplatina, randomizovaní a liečení (N = 225) a plne suplementovaní (N = 167)

Štatisticky signifikantné zlepšenie klinicky závažných symptómov (bolesť a dušnosť) spojených s malígnym mezoteliómom pleury v ramene pemetrexed/cisplatina (212 pacientov) oproti ramenu s cisplatinou (218 pacientov) bolo preukázané použitím škály symptómov karcinómu pľúc (Lung Cancer Symptom Scale). Taktiež boli pozorované štatisticky významné rozdiely v pľúcnych

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

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

NSCLC, liečba v druhej línii

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

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

Účinnosť pemtrexedu a docetaxelu u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc – ITT populácia

	pemtrexed (N = 283)	docetaxel (N = 288)
Čas prežívania (mesiace)		
• Medián (m)	8,3	7,9
• 95 % CI pre medián	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
• HR	0,99	
• 95 % CI pre HR	(0,82 – 1,20)	
• hodnota p pre neinferioritu (HR)	0,226	
Čas prežívania bez progresie (mesiace)		
• Medián	2,9	2,9
• HR (95 % CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Čas do zlyhania liečby (TTTF – mesiace)		
• Medián	2,3	2,1
• HR (95 % CI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Odpoveď (n: kvalifikovaný pre odpoveď)		
• Odpoveď na liečbu (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
• Stabilizácia ochorenia (%)	45,8	46,4
Skratky: CI = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizika; ITT = so zámerom liečiť; n = veľkosť celej populácie.		

NSCLC, liečba v prvej línii

Multicentrická, randomizovaná, otvorená štúdia fázy 3 s pemtrexedom a cisplatinou oproti gemcitabínu a cisplatinu u pacientov bez predchádzajúcej liečby chemoterapiou s lokálne pokročilým alebo metastatickým (stupeň IIIB alebo IV) nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) ukázala, že pemtrexed 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 (0,94; 95 % CI = 0,84 – 1,05). Všetci pacienti zahrnutí do štúdie mali výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1.

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

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

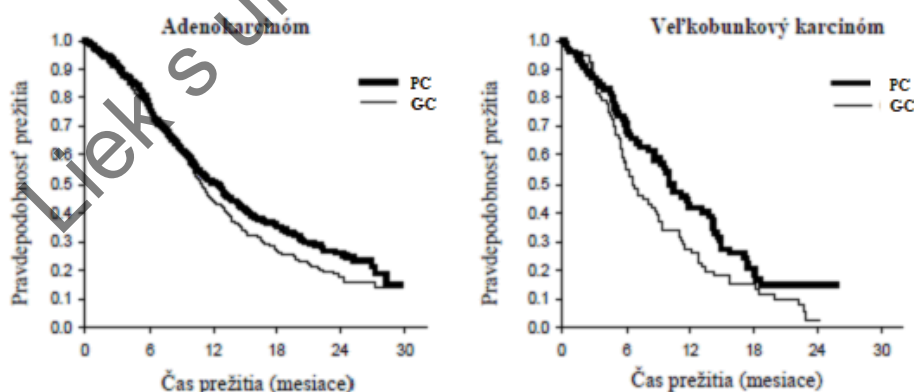
Analýza vplyvu histológie NSCLC na celkové prežitie ukázala klinicky významné rozdiely v prežívaní podľa histológie, pozri tabuľku nižšie.

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

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

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

Kaplanove Meierove krivky celkového prežitia podľa histológie



Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely týkajúce sa bezpečnostného profilu pemetrexedu s cisplatinou v rámci histologických podskupín. Pacienti liečení pemetrexedom a cisplatinou potrebovali menej transfúzií (16,4 % verus 28,9 %, p < 0,001), transfúzií červených krviniek (16,1 % oproti 27,3 %, p < 0,001) a transfúzií krvných doštičiek (1,8 % oproti 4,5 %, p = 0,002). Pacienti potrebovali tiež podávanie nižších dávok erythropoetínu/darbopoetínu (10,4 % verus 18,1 %, p < 0,001), G-

CSF/GM-CSF (3,1 % oproti 6,1 %, $p = 0,004$) a liekov s obsahom železa (4,3 % oproti 7,0 %, $p = 0,021$).

NSCLC, udržiavacia liečba

JMEN

Multicentrická randomizovaná dvojitozaslepená placebo kontrolovaná štúdia fázy 3 (JMEN) porovnávala účinnosť a bezpečnosť udržiavacej liečby pemetrexedom spolu s najlepšou možnou podpornou liečbou (BSC) ($n = 441$) a podávaním placebo spolu s BSC ($n = 222$) u pacientov s lokálne pokročilým (štádium IIIB) alebo metastázujúcim (štádium IV) nemalobunkovým karcinómom 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 placebo. Celkovo 213 pacientov (48,3 %) dokončilo ≥ 6 cyklov a 103 pacientov (23,4 %) dokončilo ≥ 10 cyklov liečby pemetrexedom.

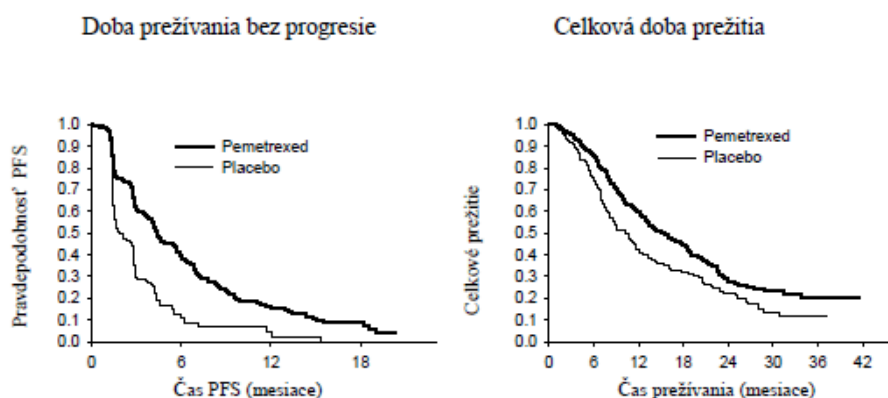
Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ a preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS v skupine s pemetrexedom oproti skupine s placebo ($n = 581$, nezávisle hodnotená populácia, medián 4,0 mesiacov, resp. 2,0 mesiacov) (pomer rizík = 0,60, 95 % CI = 0,49 – 0,73, $p < 0,00001$). Nezávislé hodnotenie patientských 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 placebo 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 placebo 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 placebo 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 placebo 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:



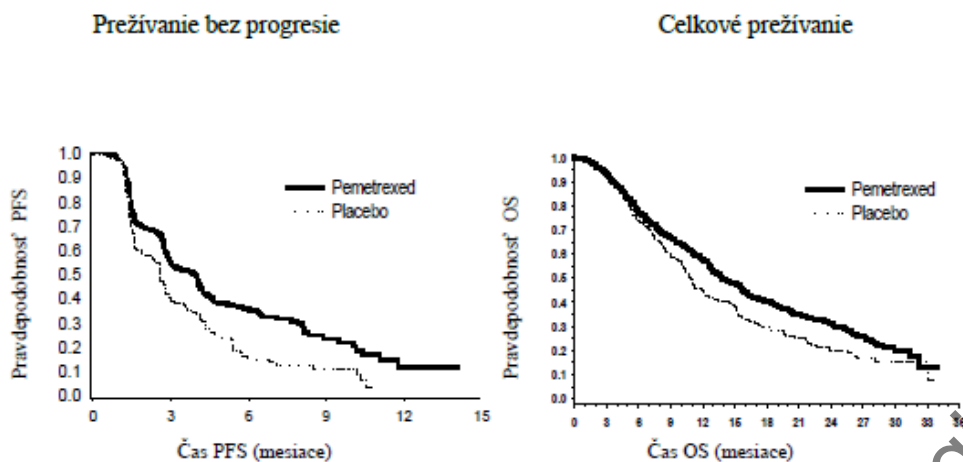
Multicentrická randomizovaná dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3 (PARAMOUNT) porovnávala účinnosť a bezpečnosť pokračovacej udržiavacej liečby pemetrexedom s

BSC (n = 359) oproti liečbe placebom s BSC (n = 180) u pacientov s lokálne pokročilým (v štádiu IIIB) alebo metastatickým (v štádiu IV) NSCLC iného histologického typu, ako prevažne zo skvamózných buniek, u ktorých nedošlo k progresii ochorenia po 4 cykloch prvej línie liečby dvojkombináciou pemetrexedu s cisplatinou. Z celkového počtu 939 pacientov liečených pemetrexedom v kombinácii s cisplatinou bolo 539 pacientov randomizovaných na udržiavaciu liečbu pemetrexedom alebo placebom. Z randomizovaných pacientov odpovedalo na liečbu 44,9 % úplne/čiastočne a u 51,9 % došlo ku stabilizácii ochorenia po liečbe dvojkombináciou pemetrexedu s cisplatinou. Pacienti, ktorí boli randomizovaní na udržiavaciu liečbu museli mať výkonnostný stav ECOG 0 alebo 1. Medián doby trvania od začiatku liečby pemetrexedom spolu s cisplatinou do začiatku udržiavacej liečby bol 2,96 mesiacov rovnako v skupine s pemetrexedom aj v skupine s placebom. Randomizovaní pacienti dostávali udržiavaciu liečbu kým trvala progresia ochorenia. Účinnosť a bezpečnosť sa merali od randomizácie po ukončenie prvej línie (indukčnej) liečby. Stredné hodnoty počtu podaných cyklov boli 4 cykly udržiavacej liečby pemetrexedom a 4 cykly placeba. Celkovo ukončilo ≥ 6 cyklov udržiavacej liečby pemetrexedom 169 pacientov (47,1 %), čo predstavovalo minimálne 10 úplných cyklov s pemetrexedom.

Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ a preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS v skupine s pemetrexedom oproti skupine s placebom (N = 472, nezávisle hodnotená populácia, medián 3,9 mesiacov resp. 2,6 mesiaca) (pomer rizík = 0,64, 95 % CI = 0,51 – 0,81, $p < 0,0002$). Nezávislé hodnotenie patientskych skenov potvrdilo závery hodnotenia PFS zo strany skúšajúcich. U randomizovaných pacientov, podľa meraní od začiatku indukčnej liečby prvej línie pemetrexedom s cisplatinou, bol podľa hodnotení skúšajúcich medián PFS 6,9 mesiaca v skupine s pemetrexedom a 5,6 mesiaca v skupine s placebom (pomer rizík = 0,59, 95 % CI = 0,47 – 0,74).

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

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



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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu po podaní lieku v monoterapii boli hodnotené u 426 pacientov s rozličnými malígnymi solidnými tumormi v dávkach od 0,2 do 838 mg/m² podaných v infúzii počas 10 minút. Distribučný objem pemetrexedu v ustálenom stave je 9 l/m². Štúdie *in vitro* ukazujú, že približne 81 % pemetrexedu sa viaže na plazmatické proteíny. Táto väzba nebola výrazne ovplyvnená rôznymi stupňami renálneho poškodenia. Pemetrexed sa podrobuje v obmedzenej miere pečenevému metabolizmu. Pemetrexed je primárne eliminovaný močom, pričom 70 % až 90 % dávky sa vylúči močom v nezmenenej forme v priebehu prvých 24 hodín od podania. Štúdie *in vitro* naznačujú, že pemetrexed sa aktívne vylučuje pomocou OAT3 (organického aniónového transportéra).

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

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu nie sú ovplyvnené súčasným podávaním cisplatiny. Suplementácia perorálnou kyselinou listovou a intramuskulárnym vitamínom B12 neovplyvňujú farmakokinetiku pemetrexedu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Podanie pemetrexedu samcom myší viedlo k reprodukčnej toxicite charakterizovanej redukciami výskytu fertility a testikulárnou atrofiou. V 9-mesačnej štúdií s použitím intravenózneho bolusového injekcie vykonanej na bigloch bol pozorovaný testikulárny nález (degenerácia/nekróza

semenotvorného epitelu). To naznačuje, že pemetrexed môže poškodiť mužskú fertilitu. Ženská fertilita nebola skúmaná.

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

Štúdie hodnotiace karcinogénny potenciál pemetrexedu neboli vykonané.

6. FARMACEUTICKÉ VLASTNOSTI

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol E 421

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

Pemetrexed Pfizer 100 mg prášok na infúzny koncentrát
18 mesiacov

Pemetrexed Pfizer 500 mg prášok na infúzny koncentrát
2 roky

Pemetrexed Pfizer 1 000 mg prášok na infúzny koncentrát
2 roky

Rekonštituované a infúzne roztoky

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaných a infúzných roztokov Pemetrexedu Pfizer bola dokázaná počas 24 hodín pri uchovávaní v chladničke a pri teplote 25 °C.

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Pemetrexed Pfizer 100 mg prášok na infúzny koncentrát
Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.

Pemetrexed Pfizer 500 mg prášok na infúzny koncentrát
Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

Pemetrexed Pfizer 1 000 mg prášok na infúzny koncentrát
Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka typu I s brómbutylovou gumenou zátkou s obsahom 100 mg, 500 mg alebo 1 000 mg pemetrexedu.

Balenie po 1 injekčnej liekovke.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

3. Pemetrexed Pfizer sa musí rekonštituovať len pomocou sterilnej vody na injekcie.

Rekonštituujte 100 mg injekčné liekovky pridaním 4,2 ml sterilnej vody na injekcie. Výsledný roztok obsahuje 25 mg/ml pemetrexedu. Pohybujte jemným krúživým pohybom každou injekčnou liekovkou až kým sa prášok úplne rozpustí. Výsledný roztok je číry a jeho farba kolíše od bezfarebnej po žltú alebo žltozelenú bez narušenia jeho kvality. pH rekonštituovaného roztoku je medzi 5,7 a 7,7.

Potrebné je ďalšie riedenie, ako je uvedené nižšie.

Rekonštituujte 500 mg injekčné liekovky pridaním 20 ml sterilnej vody na injekcie. Výsledný roztok obsahuje 25 mg/ml pemetrexedu. Pohybujte jemným krúživým pohybom každou injekčnou liekovkou až kým sa prášok úplne rozpustí. Výsledný roztok je číry a jeho farba kolíše od bezfarebnej po žltú alebo žltozelenú bez narušenia jeho kvality. pH rekonštituovaného roztoku je medzi 5,7 a 7,7.

Potrebné je ďalšie riedenie, ako je uvedené nižšie.

Rekonštituujte 1 000 mg injekčné liekovky pridaním 40 ml sterilnej vody na injekcie. Výsledný roztok obsahuje 25 mg/ml pemetrexedu. Pohybujte jemným krúživým pohybom každou injekčnou liekovkou až kým sa prášok úplne rozpustí. Výsledný roztok je číry a jeho farba kolíše od bezfarebnej po žltú alebo žltozelenú bez narušenia jeho kvality. pH rekonštituovaného roztoku je medzi 5,7 a 7,7.

Potrebné je ďalšie riedenie, ako je uvedené nižšie.

4. Príslušný objem rekonštituovaného roztoku pemetrexedu sa musí ďalej nariediť na 100 ml s 5 % injekčným roztokom glukózy bez použitia konzervačných prísad a podať ako intravenóznou infúziou počas 10 minút.

5. Infúzne roztoky pemetrexedu pripravené podľa vyššie uvedeného návodu sú kompatibilné s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infúznymi setmi a infúznymi vakmi.

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

7. Roztok pemetrexedu je určený len na jedno použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní lieku

Tak ako 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

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1183/001
EU/1/17/1183/002
EU/1/17/1183/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. apríl 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[{MM/RRRR}]

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. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (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**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Hospira UK Limited
Horizon, Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Spojené kráľovstvo

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgicko

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

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

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

• Plán riadenia rizík (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

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

ŠKATUEKA 100 mg

1. NÁZOV LIEKU

Pemetrexed Pfizer 100 mg prášok na infúzny koncentrát
pemetrexed

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg pemetrexedu (vo forme ditrometamínu pemetrexedu).

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje manitol.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát
100 mg
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTY PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na jednorazové použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxická látka

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C

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

Nepoužitý obsah príslušne zlikvidujte.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1183/001

13. ČÍSLO 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 EUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Pemetrexed Pfizer 100 mg prášok na infúzny koncentrát
pemetrexed
IV

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím rekonštituovať a zriediť.
Pozrite si písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

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

100 mg

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA 500 mg

1. NÁZOV LIEKU

Pemetrexed Pfizer 500 mg prášok na infúzny koncentrát
pemetrexed

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg pemetrexedu (vo forme ditrometamínu pemetrexedu).

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje manitol.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát.

500 mg

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTY PODÁVANIA

Na jednorazové použitie.

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxická látka

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

Nepoužitý obsah príslušne zlikvidujte.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1183/002

13. ČÍSLO 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 LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Pemetrexed Pfizer 500 mg prášok na infúzny koncentrát
pemetrexed
IV

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím rekonštituovať a zriediť.
Pozrite si písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

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

500 mg

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA 1 000 mg

1. NÁZOV LIEKU

Pemetrexed Pfizer 1 000 mg prášok na infúzny koncentrát
pemetrexed

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg pemetrexedu (vo forme ditrometamínu pemetrexedu).
Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka 25 mg/ml pemetrexedu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje manitol.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát
1 000 mg
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTY PODÁVANIA

Na jednorazové použitie.

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAĤU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxická látka

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

Nepoužitý obsah príslušne zlikvidujte.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1183/003

13. ČÍSLO 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 EUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Pemetrexed Pfizer 1 000 mg prášok na infúzny koncentrát
pemetrexed
IV

2. SPÔSOB PODANIA

Pred použitím rekonštituovať a zriediť.
Pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

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

1 000 mg

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

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

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Pemetrexed Pfizer a na čo sa používa

Pemetrexed Pfizer je liek určený na liečbu zhubných nádorov.

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

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

Pemetrexed Pfizer vám môžu predpísať aj ak máte rakovinu pľúc v pokročilom štádiu a vaše ochorenie reagovalo na liečbu alebo ostalo po počiatočnej chemoterapii prevažne nezmenené.

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Pemetrexed Pfizer

Nepoužívajte Pemetrexed Pfizer

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

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako dostanete Pemetrexed Pfizer, obráťte sa na svojho lekára alebo nemocničného lekárnika. Ak máte alebo ste mali problémy s obličkami, oznámte to svojmu lekárovi alebo nemocničnému lekárnikovi, pretože nemusí byť vhodné, aby ste dostali Pemetrexed Pfizer.

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

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

Ak ste boli v poslednej dobe očkovaný/á, prosím, oznámte to vášmu lekárovi, pretože to môže pravdepodobne spôsobiť nepriaznivé účinky pri Pemetrexede Pfizer. Oznámte, prosím, svojmu lekárovi ak máte alebo ste mali choré srdce.

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

Deti a dospievajúci

Neexistujú dostatočné údaje o použití pemetrexedu u detskej populácie.

Iné lieky a Pemetrexed Pfizer

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

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo

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

Dojčenie

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

Plodnosť

Muži nemajú splodiť deti počas liečby a 6 mesiacov po liečbe pemetrexedom, a preto majú počas liečby pemetrexedom a 6 mesiacov po jej skončení používať účinnú antikoncepciu. Ak v priebehu liečby alebo v priebehu 6 mesiacov po ukončení liečby chcete splodiť dieťa, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom. Môžete vyhľadať konzultáciu ohľadom uchovania spermií pred začatím liečby.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

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

3. Ako používať Pemetrexed Pfizer

Dávka Pemetrexed Pfizer je 500 miligramov na každý štvorcový meter vášho telesného povrchu. vaša výška a telesná hmotnosť sa merajú za účelom výpočtu vášho telesného povrchu. Lekár použije údaj o vašom telesnom povrchu na výpočet vašej správnej dávky. Táto dávka môže byť upravená, prípadne liečba môže byť oddialená v závislosti na počte vašich krviniek a vašom celkovom zdravotnom stave.

Nemocničný lekárnik, zdravotná sestra alebo lekár zmieša Pemetrexed Pfizer v prášku predtým, ako vám bude podaná s vodou na injekcie a 5 % injekčným roztokom glukózy.

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

Použitie 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 Pemetrexed Pfizer. Infúzia cisplatinu bude trvať približne 2 hodiny.

Infúziu musíte obvykle dostávať raz za 3 týždne.

Ďalšie lieky:

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

Dopĺňanie vitamínov: váš lekár vám predpíše perorálnu kyselinu listovú (vitamín) alebo multivitamín s obsahom kyseliny listovej (350 až 1 000 mikrogramov), ktoré budete musieť užívať raz denne počas liečby Pemetrexed Pfizer. Počas siedmich dní pred prvou dávkou Pemetrexedu Pfizer si musíte vziať najmenej 5 dávok kyseliny listovej. Musíte pokračovať v užívaní kyseliny listovej ešte 21 dní po poslednej dávke Pemetrexedu Pfizer. Dostanete taktiež injekciu vitamínu B12 (1 000 mikrogramov) a to v týždni pred podaním Pemetrexedu Pfizer a ďalej približne každých 9 týždňov (čo zodpovedá 3 kúram liečby Pemetrexedom Pfizer). Vitamín B12 a kyselinu listovú dostanete na zníženie možných toxických účinkov protinádorovej liečby.

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

- horúčka alebo infekcia (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: keď sa vyvinie kožná vyrážka (veľmi často)/ pocit pálenia alebo svrbenia (často), alebo horúčka (často). Kožné reakcie môžu byť zriedkavo závažné až smrteľné. Obráťte sa na svojho lekára, ak sa u vás objavia rozsiahle vyrážky, svrbenie alebo pľuzgiere (Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza).
- ak pozorujete únavu, pociťujete nevoľnosť, ľahko sa zadýchate alebo ste bledý (pretože môžete mať menej krvného farbiva hemoglobínu ako je normálne, čo je veľmi časté)
- ak pozorujete krvácanie z ďasien, nosa alebo úst, prípadne akékoľvek krvácanie, ktoré sa ťažko zastavuje, červenkastý alebo ružovkastý moč, neočakávanú tvorbu modrín (pretože môžete mať nižší počet krvných doštičiek ako je normálne, čo je veľmi časté)
- ak spozorujete náhlu dýchavičnosť, intenzívnu bolesť v hrudi, alebo pri kašli vykašľavate krv (menej časté) (môže to svedčiť o prítomnosti krvnej zrazeniny v pľúcnych cievach)

Vedľajšie účinky pemetrexedu môžu zahŕňať:

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

Nízky počet bielych krviniek
Nízka hladina hemoglobínu (anémia)
Nízky počet krvných doštičiek
Hnačka
Vracanie
Bolesť, začervenanie, opuch alebo afty v ústach
Nutkanie na vracanie
Strata chuti do jedla
Únava (vyčerpanosť)
Kožná vyrážka
Vypadávanie vlasov
Zápcha
Strata hmatového citu
Obličky: abnormálne nálezy pri vyšetrení krvi

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Alergická reakcia: kožná vyrážka/pálenie alebo svrbenie
Infekcia vrátane sepsy
Horúčka
Dehydratácia
Zlyhanie obličiek
Podráždenie kože a svrbenie
Bolesť na hrudi
Svalová slabosť
Konjunktivitída (očný zápal)
Pokazený žalúdok
Bolesť brucha
Zmena vnímania chuti
Pečeň: abnormálne nálezy pri vyšetrení krvi
Zvýšené slzenie
Zvýšená pigmentácia pokožky

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

Náhle zlyhanie obličiek
Rýchla srdcová frekvencia
Zápal výstelky ezofágu (pažeráka) sa objavil pri liečbe Pemetrexedom Pfizer/ožarovacej liečbe.
Kolitída (zápal výstelky hrubého čreva, ktorý môže byť sprevádzaný intestinálnym alebo rektálnym krvácaním)
Intersticiálna pneumonitída (jazvenie vzduchových mechúrikov pľúc)
Opuch (nádobyčná tekutina v tkanive, spôsobuje svrbenie)
U niektorých pacientov sa vyskytli náhla srdcová príhoda, mozgová porážka alebo „malá mozgová príhoda“ počas podávania pemetrexedu zvyčajne v kombinácii s inou protirakovinovou liečbou.
Pancytopenia - celkový nízky počet bielych, červených krviniek a krvných doštičiek U niektorých pacientov, ktorí pred liečbou pemetrexedom, v priebehu liečby alebo po nej, podstúpili ožarovanie, sa môže vyskytnúť radiačná pneumonitída (zjazvenie pľúcnych mechúrikov súvisiace s radiáciou).
Boli hlásené bolesti končatín, zníženie telesnej teploty a zmeny sfarbenia kože.
Krvné zrazeniny v pľúcnych cievach (pľúcna embólie)

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

Radiačný „recall fenomén“ (kožná vyrážka podobná ťažkému spáleniu od slnka), ktorá sa môže objaviť na koži, ktorá bola predtým vystavená rádioterapii, po uplynutí dní až rokov po ožiarení.
Výskyt pľuzgierov (pľuzgierovité ochorenie pokožky) – vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxické epidermálne nekrolýzy
Hemolytická anémia (anémia spôsobená rozpadom červených krviniek)

Žltáčka (zápal pečene)
Anafylaktický šok (závažná alergická reakcia)

Neznáme: častot' výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

Opuch dolných končatín, bolesť a začervenanie

Zvýšená produkcia moču

Smäd a zvýšená konzumácia vody

Hypernatriémia – zvýšený obsah sodíka v krvi

Zapálenie kože najmä dolných končatín s opuchom, bolesťou a začervenaním.

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Pemetrexed Pfizer

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Pemetrexed Pfizer 100 mg prášok na infúzny koncentrát

Injekčná liekovka s obsahom 100 mg sa má uchovávať pri teplote do 30 °C.

Pemetrexed Pfizer 500 mg prášok na infúzny koncentrát

Injekčná liekovka s obsahom 500 mg nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Pemetrexed Pfizer 1 000 mg prášok na infúzny koncentrát

Injekčná liekovka s obsahom 1 000 mg nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Rekonštituované a infúzne roztoky. Keď je pripravený podľa návodu, chemická a fyzikálna stabilita bola dokázaná počas 24 hodín pri uchovávaní v chladničke (2°C až 8°C) a pri 25 °C.

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

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

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Pemetrexed Pfizer obsahuje

- Liečivo je pemetrexed.

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

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

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

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

- Ďalšia zložka je manitol.

Ako vyzerá Pemetrexed Pfizer a obsah balenia

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

Každé balenie obsahuje jednu sklenenú injekčnú liekovku s obsahom 100 mg, 500 mg alebo 1 000 mg pemetrexedu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Spojené kráľovstvo

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgicko

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

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

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

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

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

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

HU
Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0) 800 8535555

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL

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

ES

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

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0) 1 58 07 34 40

HR

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

IE

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

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

Pfizer Italia Srl
Tel: +39 06 33 18 21

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV

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

MT

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

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI

Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE

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

UK

Hospira UK Ltd
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu

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

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

3. Pemetrexed Pfizer sa musí rekonštituovať len pomocou sterilnej vody na injekcie.

Pemetrexed Pfizer 100 mg injekčná liekovka:

Rekonštituujte každú 100 mg injekčnú liekovku so 4,2 ml sterilnej vody na injekcie. Vznikne tým roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu.

Pemetrexed Pfizer 500 mg injekčná liekovka:

Rekonštituujte každú 500 mg injekčnú liekovku s 20 ml sterilnej vody na injekcie. Vznikne tým roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu.

Pemetrexed Pfizer 1 000 mg injekčná liekovka:

Rekonštituujte každú 1 000 mg injekčnú liekovku so 40 ml sterilnej vody na injekcie. Vznikne tým roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu.

Pohybujte jemným krúživým pohybom každou injekčnou liekovkou až kým sa prášok úplne rozpustí. Výsledný roztok je číry a jeho farba kolíše od bezfarebnej po žltú alebo žltozelenú bez narušenia jeho kvality. pH rekonštituovaného roztoku je medzi 5,7 a 7,7. **Potrebné je ďalšie riedenie.**

4. Pemetrexed Pfizer sa musí ďalej riediť len 5 % roztokom glukózy bez použitia konzervačných prísad. Príslušný objem rekonštituovaného roztoku pemetrexedu sa musí ďalej nariediť na 100 ml s 5 % injekčným roztokom glukózy 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 laktátového Ringerovho injekčného roztoku a Ringerovho injekčného roztoku.

6. Lieky na parenterálnu aplikáciu sa musia pred aplikáciou.

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

8. Roztok pemetrexedu je určený na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Opatrenia pri príprave a podávaní lieku: Tak ako 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