**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

1. **NÁZOV LIEKU**

Pemetrexed Pharmevid 500 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

1. **KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

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

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

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá injekčná liekovka obsahuje približne 2,4 mmol (alebo 54 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

1. **LIEKOVÁ FORMA**

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu.

Biely až svetložltý alebo zelenožltý lyofilizovaný koláč alebo prášok.

1. **KLINICKÉ ÚDAJE**
2. **Terapeutické indikácie**

Malígny mezotelióm pleury

Pemetrexed Pharmevid v kombinácii s cisplatinou je indikovaný pacientom bez predchádzajúcej chemoterapie na liečbu neresekovateľného malígneho mezoteliómu pleury.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pemetrexed Pharmevid v kombinácii s cisplatinou je indikovaný pacientom v prvej línii na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie (pozri časť 5.1).

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

Pemetrexed Pharmevid je indikovaný v monoterapii pacientom v druhej línii na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie (pozri časť 5.1).

1. **Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

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

*Pemetrexed Pharmevid v kombinácii s cisplatinou*

Odporúčaná dávka Pemetrexedu Pharmevid 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 pemetrexedu v prvý deň každého 21-dňového cyklu. Pacientom musí byť podaná primeraná antiemetická liečba a primeraná hydratácia pred a/alebo po podaní cisplatiny (špecifické odporúčané dávkovanie pozri tiež v súhrne charakteristických vlastností lieku cisplatiny).

*Pemetrexed Pharmevid v monoterapii*

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

*Režim premedikácie*

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

Na zníženie toxicity musia pacienti liečení pemetrexedom dostávať tiež vitamínovú suplementáciu (pozri časť 4.4). Pacienti musia denne užívať perorálne kyselinu listovú alebo multivitamíny obsahujúce kyselinu listovú (od 350 do 1 000 mikrogramov). Aspoň päť dávok kyseliny listovej musí byť podaných počas 7 dní pred prvou dávkou pemetrexedu a dávkovanie musí pokračovať v priebehu celej liečby a ďalších 21 dní po poslednej dávke pemetrexedu. Pacienti musia tiež dostať intramuskulárnu injekciu s obsahom vitamínu B12 (1 000 mikrogramov) v týždni pred prvou dávkou pemetrexedu a jedenkrát každé 3 cykly potom. Nasledujúce injekcie s obsahom vitamínu B12 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 chemické testy na zhodnotenie obličkových a pečeňových funkcií. Pred začatím každého cyklu chemoterapie je potrebné, aby pacienti mali nasledovné výsledky vyšetrení: absolútny počet neutrofilov (ANC) musí byť ≥ 1 500 buniek/mm3 a počet krvných doštičiek musí byť ≥ 100 000 buniek/mm3. Klírens kreatinínu musí byť ≥ 45 ml/min.

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

*Úpravy dávky*

Úpravy dávky na začiatku nasledujúceho cyklu sa vykonajú 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 pokynov v tabuľkách 1, 2 a 3, ktoré sa použijú v prípade podávania Pemetrexedu Pharmevid v monoterapii alebo v kombinácii s cisplatinou.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabuľka 1 – Tabuľka modifikácie dávky Pemetrexedu Pharmevid (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Hematologické toxicity** | |
| Absolútny počet neutrofilov < 500/mm3 a doštičiek ≥ 50 000/mm3 v období najhlbšieho poklesu | 75 % predchádzajúcej dávky (Pemetrexedu Pharmevid aj cisplatiny) |
| Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu < 50 000/mm3 bez ohľadu na absolútny počet neutrofilov v období najhlbšieho poklesu | 75 % predchádzajúcej dávky (Pemetrexedu Pharmevid aj cisplatiny) |
| Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu < 50 000/mm3 s krvácaníma, bez ohľadu na absolútny počet neutrofilov v období najhlbšieho poklesu | 50 % predchádzajúcej dávky (Pemetrexedu Pharmevid aj cisplatiny) |

a Tieto kritériá sú v súlade s definíciou krvácania ≥ CTC 2. stupňa Všeobecných kritérií toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute” (v2.0; NCI 1998).

Ak sa u pacientov vyvinú nehematologické toxicity ≥ 3. stupňa (s výnimkou neurotoxicity), Pemetrexed Pharmevid musí byť vysadený až do úpravy parametrov na hodnoty nižšie alebo rovnaké ako boli hodnoty pred liečbou. Liečba sa začína podľa pokynov v tabuľke 2.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabuľka 2 – Tabuľka modifikácie dávky Pemetrexedu Pharmevid (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Nehematologické toxicity a, b** | | |
|  | **Dávka Pemetrexedu Pharmevid**  **(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. alebo 4. stupňa | 75 % predchádzajúcej dávky | 75 % predchádzajúcej dávky |
| Mukozitída 3. alebo 4. stupňa | 50 % predchádzajúcej dávky | 100 % predchádzajúcej dávky |

a Všeobecné kritériá toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (v2.0; NCI 1998)

b S výnimkou neurotoxicity

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabuľka 3 – Modifikácia dávky Pemetrexedu Pharmevid (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Neurotoxicita** | | |
| **Stupeň CTCa** | **Dávka Pemetrexedu Pharmevid (mg/m2)** | **Dávka cisplatiny (mg/m2)** |
| 0 – 1 | 100 % predchádzajúcej dávky | 100 % predchádzajúcej dávky |
| 2 | 100 % predchádzajúcej dávky | 50 % predchádzajúcej dávky |

a Všeobecné kritériá toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (v2.0; NCI 1998)

Liečba Pemetrexedom Pharmevid 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.

*Starší*

V klinických štúdiách neboli zistené žiadne údaje, aby pacienti vo veku 65 rokov alebo starší malivyššie riziko nežiaducich účinkov v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov. Nie je potrebné žiadne zníženie dávky, okrem prípadov, ak je toto zníženie nevyhnutné pre všetkých pacientov.

*Pediatrická populácia*

Použitie Pemetrexedu Pharmevid pri liečbe malígneho mezoteliómu pleury anemalobunkového karcinómu pľúc sa netýka pediatrickej populácie.

*Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

(Štandardný Cockcroftov a Gaultov vzorec alebo glomerulárna filtrácia meraná metódou klírensu Tc99m-DPTA v sére): pemetrexed sa primárne vylučuje v nezmenenej formeobličkami. V klinických štúdiách neboli u pacientov s klírensom kreatinínu ≥ 45 ml/min potrebné žiadne úpravy dávky mimo úprav odporúčaných pre všetkých pacientov. Nie sú dostatočné údaje o použití pemetrexedu u pacientov s klírensom kreatinínu pod 45 ml/min a preto sa použitie pemetrexedu u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.4).

*Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Nebol zistený žiadny vzťah medzi AST (SGOT), ALT (SGPT) alebo celkovýmbilirubínom a farmakokinetikou pemetrexedu. Pacienti s poruchou funkcie pečene ako sú bilirubín > 1,5-násobok hornej hranice normy a/alebo aminotransferázy > 3,0-násobok hornej hranice normálnych hodnôt (hepatálne metastázy neprítomné) alebo > 5,0-násobok hornej hranice normálnych hodnôt (hepatálne metastázy prítomné) však neboli doteraz špeciálne skúmaní.

Spôsob podávania

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním Pemetrexedu Pharmevid, pozri časť 6.6.

Pemetrexed Pharmevid sa má podávať ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-denného cyklu. Pokyny na rekonštitúciu a riedenie Pemetrexedu Pharmevid pred podaním, pozri časť 6.6. Po rekonštitúcii sa má získať číry, bezfarebný alebo žltý alebo žltozelený alebo hnedožltý zafarbený roztok.

1. **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).

1. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pemetrexed môže utlmiť funkciu kostnej drene čoho výsledkom je neutropénia, trombocytopénia a anémia (alebo pancytopénia) (pozri časť 4.8). Potlačenie tvorby kostnej drene predstavuje obvykle toxicitu, ktorá limituje veľkosť použitej dávky. Pacienti musia byť sledovaní z hľadiska útlmu kostnej drene počas liečby a pemetrexed nesmie byť podaný pacientom, pokiaľ sa absolútny počet neutrofilov (ANC) nevráti na hodnotu ≥ 1 500 buniek/mm3 a počet doštičiek na ≥ 100 000 buniek/mm3. Zníženia dávky v nasledujúcom cykle závisia 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 redukcií a hematologickej toxicity stupňa 3/4 a nehematologickej toxicity ako je neutropénia, febrilná neutropénia a infekcia s neutropéniou stupňa 3/4, ak boli pred liečbou podávané kyselina listová a vitamín B12. Preto musia byť všetci pacienti liečení pemetrexedom poučení, aby užívali profylakticky kyselinu listovú a vitamín B12 za účelom zníženia toxicity súvisiacej s liečbou (pozri časť 4.2).

Kožné reakcie boli zaznamenané u pacientov, ktorí nedostávali pred liečbou kortikosteroid. 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 poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 45 až 79 ml/min) sa musia vyvarovať užívania nesteroidových antiflogistík (NSAID), 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 poruchou funkcie obličiek, vhodní na liečbu pemetrexedom, majú prerušiť užívanie NSAID s dlhšími polčasmi vylučovania najmenej 5 dní pred, v deň a najmenej 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.5).

V súvislosti s pemetrexedom samotným alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami boli hlásené závažné renálne príhody, vrátane akútneho renálneho zlyhania. Mnoho pacientov, u ktorých sa tieto príhody objavili, malo rizikové faktory pre rozvoj renálnych príhod, vrátane dehydratácie alebo pre-existujúcej hypertenzie alebo diabetes.

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 so stabilným výskytom tekutiny v treťom priestore nepreukázalo žiadny rozdiel

v plazmatických koncentráciách alebo 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 nie je to potrebné.

Ako dôsledok gastrointestinálnej toxicity pemetrexedu podávaného v kombinácii s cisplatinou sa pozorovala závažná dehydratácia. Preto majú pacienti 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 už existujúce kardiovaskulárne rizikové faktory (pozri časť 4.8).

U pacientov s rakovinou je častý pokles imunity. Preto sa neodporúča súbežné užívanie živých oslabených vakcín (pozri časť 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 uchovania spermií pred začatím 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.

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

Tento liek obsahuje približne 54 mg sodíka v každej injekčnej liekovke. Má sa vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

1. **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, kľučkové 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 potrebné 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 nesteroidových antiflogistík (NSAID, 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 NSAID 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 poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 45 až 79 ml/min) sa musia vyvarovať súbežnému podávaniu pemetrexedu s NSAID (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 údajov ohľadom potenciálnej interakcie s NSAID s dlhšími polčasmi, ako sú piroxikam alebo rofekoxib, je potrebné prerušiť ich podávanie u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek najmenej 5 dní pred, v deň a najmenej 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.4). Ak je potrebné súbežne podávať NSAID, u týchto pacientov je potrebné dôkladne monitorovať toxicitu, najmä myelosupresiu a gastrointestinálnu toxicitu.

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

Interakcie bežné pri všetkých cytotoxických liekoch:

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

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

Neodporučené súbežné podávanie: Živé oslabené vakcíny (okrem žltej zimnice, v tomto prípade je súbežné podávanie kontraindikované): riziko systémového ochorenia 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).

1. **Fertilita, gravidita a laktácia**

Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v plodnom veku musia v priebehu liečby pemetrexedom používať účinnú antikoncepciu. 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.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití pemetrexedu u gravidných žien, avšak je podozrenie, že pemetrexed, tak ako iné antimetabolity, pravdepodobne spôsobuje závažné vrodené chyby, ak je použitý počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Pemetrexed sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutné a po starostlivom zvážení potrieb liečby u matky a rizika pre plod (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa pemetrexed vylučuje do materského mlieka a nežiaduce reakcie na dojčené dieťa sa nedajú vylúčiť. Dojčenie má byť počas liečby pemetrexedom ukončené (pozri časť 4.3).

Fertilita

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

1. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Bolo však hlásené, že pemetrexed môže spôsobovať únavu. Preto musia byť pacienti upozornení, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa táto udalosť vyskytne.

1. **Nežiaduce účinky**

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami v súvislosti s pemetrexedom, použitým či už

v monoterapii alebo v kombinácii, sú útlm kostnej drene prejavujúci sa ako anémia, neutropénia, leukopénia, trombocytopénia; a gastrointestinálne toxicity prejavujúce sa ako anorexia, nevoľnosť, vracanie, hnačka, zápcha, faryngitíta, mukozitída a stomatitída. Ďalšie nežiaduce účinky zahŕňajú renálne toxicity, zvýšenie koncentrácie aminotransferáz, alopéciu, únavu, dehydratáciu, vyrážku, infekciu/sepsu a neuropatiu. Medzi zriedkavé patria Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

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

*Nežiaduce reakcie*

Stanovenie frekvencie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáma frekvencia (frekvencia nemôže byť stanovená na základe dostupných spontánnych hlásení).

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

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA** | **Frekvencia** | **Udalosť\*** | **Pemetrexed/cisplatina** | | **Cisplatina** | |
| **(n = 168)** | | **(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 |
| 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  gastro-intestinálneho  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 | Únava | 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 alopécia 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 pemetrexedom a cisplatinou.

Klinicky relevantné všeobecné kritériá toxicity, zaznamenané u ≥ 1 % a < 5 % pacientov, ktorí boli náhodne vybratí (randomizovaní) na liečbu cisplatinou a pemetrexedom, sú: renálne zlyhanie, infekcia, pyrexia, febrilná neutropénia, zvýšené AST, ALT a GGT, urtikária a bolesť na hrudi.

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

Tabuľka nižšie 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 podľa databázy MedDRA** | **Frekvencia** | **Udalosť\*** | **Pemetrexed** | | **Docetaxel** | |
| **n = 265** | | **n = 276** | |
| **Všetky stupne toxicity**  **(%)** | **Toxicita**  **3. až 4.**  **stupňa**  **(%)** | **Všetky**  **stupne**  **toxicity**  **(%)** | **Toxicita**  **3. a 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  gastro-intestinálneho  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 pemetrexedom.

Klinicky relevantné všeobecné kritériá toxicity, zaznamenané u ≥ 1 % a < 5 % pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu pemetrexedom, sú: infekcia bez neutropénie, febrilná neutropénia, alergická reakcia/precitlivenosť, zvýšený kreatinín, motorická neuropatia, senzorická neuropatia, multiformný erytém a abdominálna bolesť.

Klinicky relevantné všeobecné kritériá 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 alanínaminotransferázy (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 pečeňovými metastázami a/alebo abnormálnymi pečeňovými testami pred liečbou.

Tabuľka nižšie 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 podľa databázy MedDRA** | **Frekvencia** | **Udalosť**\*\* | **Pemetrexed/**  **cisplatina** | | **Gemcitabín/**  **cisplatina** | |
| **(n = 839)** | | **(n = 830)** | |
| **Všetky**  **stupne**  **toxicity** **(%)** | **Toxicita**  **3. a 4.**  **stupňa**  **(%)** | **Všetky**  **stupne**  **toxicity**  **(%)** | **Toxicita**  **3. a 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-  senzorická | 8,5\* | 0,0\* | 12,4\* | 0,6\* |
| Porucha chuti | 8,1 | 0,0\*\*\* | 8,9 | 0,0\*\*\* |
| Poruchy  gastro-intestinálneho  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 |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Veľmi časté | Únava | 42,7 | 6,7 | 44,9 | 4,9 |

\* p-hodnoty < 0,05 v porovnaní pemetrexedu/cisplatiny s gemcitabínom/cisplatinou, použitím Fisherovho presného 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 alopécia 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 pemetrexedom a cisplatinou.

Klinicky relevantná toxicita zaznamenaná u ≥ 1 % a < 5 % pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu 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 GGT, 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.

Tabuľka nižšie uvádza frekvenciu a závažnosť nežiaducich účinkov pravdepodobne súvisiacich so skúmaným liekom, ktoré boli zaznamenané v klinických štúdiách udržiavacej liečby pemetrexedom v monoterapii (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 diagnostikovali štádium IIIB alebo IV NSCLC, predtým dostávali chemoterapiu na báze platiny. Pacienti v obidvoch študovaných ramenách dostávali plnú náhradu kyseliny listovej a vitamínu B12.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA** | **Frekvencia\*** | **Udalosť\*\*** | **Pemetrexed\*\*\*** | | **Placebo\*\*\*** | |
| **(n = 800)** | | **(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 –  senzorická | 7,4 | 0,6 | 5,0 | 0,2 |
| Poruchy  gastro-intestinálneho  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 |
| Mukozitída /  stomatitída | 6,8 | 0,8 | 1,7 | 0,0 |
| Poruchy pečene a  žlčových ciest | Časté | ALT (SGPT)  zvýšenie | 6,5 | 0,1 | 2,2 | 0,0 |
| AST (SGOT)  zvýšenie | 5,9 | 0,0 | 1,7 | 0,0 |
| Poruchy kože a  podkožného  tkaniva | Časté | 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  obličiek\*\*\*\* | 7,6 | 0,9 | 1,7 | 0,0 |

Skratky: ALT = alanínaminotransferáza, AST = aspartátaminotransferáza; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event (Všeobecná terminológia nežiaducich reakcií); NCI = National Cancer Institute; SGOT = sérová glutámovooxalooctová aminotransferáza; SGPT = sérová glutámovopyrohroznová aminotransferáza

\* Definícia frekvencií: Veľmi časté ≥ 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 štúdií 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 ≥ 1 % a ≤ 5 % pacientov randomizovaných na pemetrexed zahŕňa: febrilnú neutropéniu, infekciu, pokles krvných doštičiek, hnačku, zápchu, alopéciu, pruritus/svrbenie, horúčka (bez neutropénie), povrchové očné poruchy (vrátane konjunktivitídy), zvýšené slzenie, závrat a motorickú neuropatiu.

Klinicky relevantná toxicita (podľa CTC) hlásená u < 1 % pacientov randomizovaných na pemetrexed zahŕňa: alergickú reakciu/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). Nárasty nežiaducich reakcií (všetkých stupňov) sa pozorovali pri dlhodobej expozícii. Signifikantný nárast incidencie neutropénie stupňa 3/4, s možnou súvislosťou s liečbou podávanou v štúdii, 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 pektoris, mozgovej príhody a prechodného ischemického ataku, obyčajne pri podaní v kombinácii s iným cytostatikom. Väčšina pacientov, u ktorých sa pozorovali tieto príhody, mala už existujúce 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 pancytopénia.

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 slepého čreva).

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 pozorovania po uvedení lieku na trh boli u pacientov liečených pemetrexedom hlásené nasledovné nežiaduce reakcie:

V súvislosti s pemetrexedom samotným alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami boli hlásené menej časté prípady akútneho renálneho zlyhania (pozri časť 4.4).

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 nekrózam 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 hemolytická anémia.

Boli hlásené zriedkavé prípady anafylaktického šoku.

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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) V.

1. **Predávkovanie**

K popísaným príznakom 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, sa má u pacientov sledovať krvný obraz a majú dostávať podpornú liečbu podľa potreby. V liečbe predávkovania pemetrexedom sa musí vziať do úvahy podávanie kyseliny folínovej, vápenatej soli/kyseliny folínovej.

1. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**
2. **Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Analógy kyseliny listovej, ATC kód: L01BA04

Pemetrexed Pharmevid (pemetrexed) je antifolátové cytostatikum, cielené na viaceré enzymatické systémy. Pôsobí narušením rozhodujúcich metabolických procesov závislých od folátov, 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 glycínamid ribonukleotid formyltransferázu (GARFT), ktoré sú kľúčovými enzýmami závislými od folátu pre *de* *novo* biosyntézu tymidínu a purínových nukleotidov. Pemetrexed je transportovaný do buniekredukovaným folátovým nosičom a membránovými folátovými väzbovými proteínovými transportnými systémami. V bunke je pemetrexed rýchlo a efektívne zmenený na polyglutamátové formy enzýmom folylpolyglutamát syntetázou. Polyglutamátové formy sa zdržujú v bunkách a sú ešte účinnejšie inhibítory TS a GARFT. Polyglutamácia je proces závislý na čase a koncentrácii, ku ktorému dochádza v nádorových bunkách a v menšej miere v normálnych tkanivách. Polyglutamátové metabolity majú zvýšený intracelulárny polčas, čoho výsledkom je prolongovaný účinok lieku v malígnych bunkách.

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

Klinická účinnosť:

Mezotelióm:

EMPHACIS, multicentrická, randomizovaná, jednoducho zaslepená štúdia fázy 3 s pemetrexedom plus cisplatina verzus cisplatina u pacientov dovtedy neliečených chemoterapiou s malígnym mezoteliómom pleury ukázala, že pacienti liečený 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 cisplatine pri malígnom mezotelióme pleury**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | **Randomizovaní a liečení pacienti** | | **Plne suplementovaní**  **pacienti** | | |
| **Parameter účinnosti** |  | **Pemetrexed/**  **cisplatina**  **(n = 226)** | **Cisplatina**  **(n = 222)** | **Pemetrexed/**  **cisplatina**  **(n = 168)** | | **Cisplatina**  **(n = 163)** |
|  |
|  |
| Medián celkového  Prežívania (mesiace)  (95 % CI) |  | 12,1  (10,0 – 14,4) | 9,3 | 13,3 |  | 10,0 |
|  | (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)  (95 % CI) |  | 5,7 | 3,9 | 6,1 |  | 3,9 |
|  | (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.

\*\* Rameno pemetrexed/cisplatina, randomizovaní a liečení (n = 225) a plne suplementovaní (n = 167).

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

Existujú obmedzené údaje u pacientov s malígnym mezoteliómom pleury liečených pemetrexedom v monoterapii. Pemetrexed v dávke 500 mg/m2 bol študovaný ako monoterapia 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 štúdii fázy 3 s pemetrexedom verzus docetaxel u pacientov s lokálne pokročilým alebo 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 verzus 8,0 mesiacov, dosiahnuté HR = 0,78; 95 % CI = 0,61 - 1,00; p = 0,047) a v prospech docetaxelu pre skvamóznu bunkovú histológiu karcinómu (n = 172; 6,2 verzus 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).

**Účinnosť pemetrexedu oproti docetaxelu u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc – ITT populácia**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Pemetrexed** | **Docetaxel** |
| **Čas prežívania (mesiace**)   * Medián (m) * 95 % CI pre medián * HR * 95 % CI pre HR * Hodnota p pre noninferioritu (HR) | (n = 283) (n = 288)  8,3 7,9  (7,0 – 9,4) (6,3 – 9,2)  0,99  (0,82 – 1,20)  0,226 | |
| **Čas prežívania bez progresie (mesiace)**   * Medián * HR (95 % CI) | (n = 283) (n = 288)  2,9 2,9  0,97 (0,82 – 1,16) | |
| **Čas do zlyhania liečby (TTTF – mesiace)**   * Medián * HR (95 % CI) | (n = 283) (n = 288)  2,3 2,1  0,84 (0,71 – 0,997) | |
| **Odpoveď** (n: kvalifikovaný na odpoveď)   * Odpoveď na liečbu (%) (95 % CI) * Stabilizácia ochorenia (%) | (n = 264)  9,1 (5,9 – 13,2)  45,8 | (n = 274)  8,8 (5,7 – 12,8)  46,4 |

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

NSCLC, liečba v prvej línii:

Multicentrická, randomizovaná, otvorená štúdia fázy 3 s pemetrexedom a cisplatinou 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.

**Účinnosť pemetrexed + cisplatina oproti 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 = 1 725) | 10,3  (9,8 – 11,2) | n = 862 | 10,3  (9,6 – 10,9) | n = 863 | 0,94a  (0,84 – 1,05) | 0,259 |
| Adenokarcinóm  (n = 847) | 12,6  (10,7 – 13,6) | n = 436 | 10,9  (10,2 – 11,9) | n = 411 | 0,84  (0,71 – 0,99) | 0,033 |
| Veľkobunkový karcinóm pľúc  (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 |
| Skvamocelulárny karcinóm pľúc  (n = 473) | 9,4  (8,4 – 10,2) | n = 244 | 10,8  (9,5 – 12,1) | n = 229 | 1,23  (1,00 – 1,51) | 0,050 |

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

a Štatisticky signifikantná pre noninferioritu, s celkovým intervalom spoľahlivosti pre HR výrazne pod 1,17645 hranicou noninferiority (p < 0,001).

**Kaplanove Meierove krivky celkového prežitia podľa histológie**



PC

GC

PC

GC

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, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3 (JMEN) porovnávala účinnosť a bezpečnosť udržiavacej liečby pemetrexedom spolu s najlepšou možnou podpornou liečbou (BSC) (n = 441) a podávaním placeba spolu s BSC (n = 222) u pacientov s lokálne pokročilým (štádium IIIB) alebo metastatickým (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 ukončení (indukčnej) terapie prvej línie. Stredná hodnota počtu cyklov podaných pacientom bola 5 cyklov udržiavacej liečby pemetrexedom a 3,5 cyklu podávania placeba. Celkovo 213 pacientov (48,3 %) dokončilo ≥ 6 cyklov a 103 pacientov (23,4 %) dokončilo ≥ 10 cyklov liečby pemetrexedom.

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

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

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

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

Mutlicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3 (PARAMOUNT) porovnávala účinnosť a bezpečnosť pokračovacej udržiavacej liečby pemetrexedom s BSC (n = 359) oproti liečbe placebom s BSC (n = 180) u pacientov s lokálne pokročilým (v štádiu IIIB) alebo metastatickým (v štádiu IV) NSCLC iného histologického typu, ako prevažne zo skvamóznych buniek, u ktorých nedošlo k progresii ochorenia po 4 cykloch prvej línie liečby dvojkombináciou pemetrexedu s cisplatinou. Z celkového počtu 939 pacientov liečených pemetrexedom v kombinácii s cisplatinou bolo 539 pacientov randomizovaných na udržiavaciu liečbu pemetrexedom alebo placebom. Z randomizovaných pacientov odpovedalo na liečbu 44,9 % úplne/čiastočne a u 51,9 % došlo ku stabilizácii ochorenia po liečbe dvojkombináciou pemetrexedu s cisplatinou. Pacienti, ktorí boli randomizovaní na udržiavaciu liečbu museli mať výkonnostný stav ECOG 0 alebo 1. Medián doby trvania od začiatku liečby pemetrexedom spolu s cisplatinou do začiatku udržiavacej liečby bol 2,96 mesiacov rovnako v skupine s pemetrexedom aj v skupine s placebom. Randomizovaní pacienti dostávali udržiavaciu liečbu, pokiaľ trvala progresia ochorenia. Účinnosť a bezpečnosť sa merali od randomizácie po ukončení 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 pacientskych 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 ako 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 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 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 (OS) u pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne zo skvamóznych 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.

1. **Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu po podaní lieku v monoterapii boli hodnotené u 426 pacientov s rozličnými malígnymi solídnymi tumormi v dávkach od 0,2 do 838 mg/m2 podaných v infúzii počas 10 minút. Distribučný objem pemetrexedu v ustálenom stave je 9 l/m2. Štúdie *in vitro* ukazujú, že približne 81 % pemetrexedu sa viaže na plazmatické proteíny. Táto väzba nebola výrazne ovplyvnená rôznymi stupňami renálneho poškodenia. Pemetrexed sa podrobuje v obmedzenej miere pečeňovému 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 B12 neovplyvňujú farmakokinetiku pemetrexedu.

1. **Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

Podanie pemetrexedu samcom myší viedlo k reprodukčnej toxicite charakterizovanej redukciou fertility a testikulárnou atrofiou. V 9-mesačnej štúdii s použitím intravenóznej 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 ovariálnych buniek čínskych škrečkov, ani v Amesovom teste. V mikronukleárnom teste *in vivo* u myší bolo zistené, že pemetrexed je klastogénny.

Štúdie hodnotiace karcinogénny potenciál pemetrexedu neboli vykonané.

1. **FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**
2. **Zoznam pomocných látok**

Manitol

Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

1. **Inkompatibility**

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

1. **Čas použiteľnosti**

Neotvorená injekčná liekovka 3 roky.

Rekonštituované a infúzne roztoky

Rekonštituované a infúzne roztoky Pemetrexedu Pharmevid neobsahujú žiadne antimikrobiálne konzervačné látky, ak sú pripravené podľa pokynov. Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaných a infúznych roztokov pemetrexedu bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas uchovávania a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C.

1. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Neotvorená injekčná liekovka

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

1. **Druh obalu a obsah balenia**

Sklenená injekčná liekovka typu I s brómbutylovou gumenou zátkou a bielym hliníkovým vyklápacím viečkom obsahujúca 500 mg pemetrexedu.

Balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

1. **Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

1. Použite aseptickú techniku počas rekonštitúcie a pri následnom riedení pemetrexedu na podanie vo forme intravenóznej infúzie.

1. Vypočítajte dávku a počet potrebných injekčných liekoviek Pemetrexedu Pharmevid. Každá injekčná liekovka obsahuje väčšie množstvo pemetrexedu na uľahčenie prenosu označenej dávky.
2. Rekonštituujte 500 mg injekčnú liekovku pridaním 20 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad, čím vznikne roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu. Pohybujte jemným krúživým pohybom každou injekčnou liekovkou až pokiaľ sa prášok úplne rozpustí. Výsledný roztok je číry, bezfarebný alebo žlto alebo zelenožlto alebo hnedožlto zafarbený roztok. pH rekonštituovaného roztoku je medzi 6,6 a 7,8. **Potrebné je ďalšie riedenie.**
3. Príslušný objem rekonštituovaného roztoku pemetrexedu sa musí ďalej riediť na 100 ml s 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad a podať ako intravenózna infúzia počas 10 minút.
4. Infúzne roztoky s pemetrexedom pripravené podľa vyššie uvedeného návodu sú kompatibilné s polyvinylchloridovými a polyolefínovými infúznymi setmi a infúznymi vakmi.
5. Lieky na parenterálnu aplikáciu sa musia pred aplikáciou vizuálne kontrolovať na prítomnosť drobných častíc a zmenu farby. V prípade prítomnosti drobných častíc neaplikujte.
6. Roztoky pemetrexedu sú určené len na jednorazové 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 toxickýchprotinádorových 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 roztoky pemetrexedu dostanú do kontaktu so sliznicami, prepláchnite sliznice dôkladne vodou. Pemetrexed nie je vezikancium. V prípade extravazácie pemetrexedu neexistuje špecifické antidotum. Bolo hlásených pár prípadov extravazácie pemetrexedu, ktoré hodnotiaci lekár nepovažoval za závažné. Extravazácia má byť liečená miestnymi štandardnými postupmi ako u iných nevezikancií.

1. **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pharmevid s.r.o.

Kremnická 26

851 01 Bratislava

Slovenská republika

1. **REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0147/16-S

1. **DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17.03.2016

1. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2017