

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Armisarte 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 25 mg (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Jedna injekční lahvička s 4 ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 100 mg (jako jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 500 mg (jako jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Jedna injekční lahvička s 34 ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 850 mg (jako jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Jedna injekční lahvička s 40 ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 1000 mg (jako jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Koncentrát je čirý, bezbarvý až lehce nažloutlý nebo zelenožlutý roztok.

pH je mezi 7,0 a 8,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Maligní mezoteliom pleury

Přípravek Pemetrexed je v kombinaci s cisplatinou indikován k léčbě pacientů bez předchozí chemoterapie s neresekovatelným maligním mezoteliomem pleury.

Nemalobuněčný karcinom plic

Přípravek Pemetrexed je v kombinaci s cisplatinou indikován v první linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk (viz bod 5.1).

Přípravek Pemetrexed je indikován jako monoterapie k udržovací léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk u pacientů, u kterých po chemoterapii založené na platině nedošlo k bezprostřední progresi onemocnění. (viz bod 5.1).

Přípravek Pemetrexed je indikován ve druhé linii jako monoterapie k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pemetrexed se smí podávat pouze pod dohledem lékaře s kvalifikací pro používání protinádorové chemoterapie.

Pemetrexed v kombinaci s cisplatinou

Doporučená dávka přípravku pemetrexed je 500 mg/m² tělesného povrchu (body surface area - BSA) podávaná jako intravenózní infuze po dobu 10 minut první den každého -21denního cyklu. Doporučená dávka cisplatin je 75 mg/m² BSA, podaná infuzí během dvou hodin přibližně 30 minut po ukončení infuze pemetrexedu první den každého -21denního cyklu. Pacienti musejí dostávat přiměřenou antiemetickou terapii a hydrataci před podáním cisplatin, případně i po jejím podání (informace o dávkování cisplatin - viz rovněž souhrn údajů o přípravku pro přípravky s obsahem cisplatin).

Pemetrexed v monoterapii

U pacientů léčených pro nemalobuněčný karcinom plic po předcházející chemoterapii je doporučená dávka přípravku pemetrexed 500 mg/m² BSA podávaná jako intravenózní infuze po dobu 10 minut v první den každého -21denního cyklu.

Režim premedikace

Ke snížení výskytu a závažnosti kožních reakcí se podá kortikosteroid den před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a v den po jeho podání. Kortikoid by měl být ekvivalentní 4 mg dexamethasonu podávanému perorálně 2x denně (viz bod 4.4).

Ke snížení toxicity musí pacienti léčení pemetrexedem dostávat rovněž vitaminovou suplementaci (viz bod 4.4). Pacienti musí denně užívat kyselinu listovou perorálně nebo multivitaminy s obsahem kyseliny listové (350 – 1 000 mikrogramů). Během sedmi dnů před první dávkou pemetrexedu se musí podat nejméně pět dávek kyseliny listové a její podávání musí pokračovat v průběhu celé léčby a po dobu 21 dní po poslední dávce pemetrexedu. Pacienti musejí rovněž dostat intramuskulární injekci vitamínu B₁₂ (1000 mikrogramů) v týdnu před první dávkou pemetrexedu a poté jednou za každé tři cykly. Další injekce vitamínu B₁₂ se mohou podávat ve stejný den jako pemetrexed.

Monitorování

Pacienti používající pemetrexed musejí mít před každou dávkou monitorovaný celý krevní obraz, včetně diferenciálního bílého krevního obrazu (white cell count WCC) a počtu trombocytů. Před každým podáním chemoterapie musí být provedeno biochemické vyšetření za účelem vyhodnocení funkce ledvin a jater. Před zahájením každého cyklu chemoterapie je nutné, aby pacienti měli následující výsledky vyšetření: absolutní počet neutrofilů musí být ≥ 1500 buněk/mm³ a počet trombocytů musí být $\geq 100\,000$ buněk/mm³. Clearance kreatininu musí být ≥ 45 ml/min.

Celkový bilirubin musí být $\leq 1,5$ násobek horní hranice normálních hodnot. Alkalická fosfatáza (AP), aspartátaminotransferáza (AST neboli SGOT) a alaninaminotransferáza (ALT neboli SGPT) musejí být ≤ 3 násobek horní hranice normálních hodnot. V případě postižení jater tumorem jsou akceptovatelné hodnoty alkalické fosfatázy, AST a ALT ≤ 5 násobek horní hranice normálních hodnot.

Úprava dávek

Úprava dávky při zahájení následného cyklu se provede na základě krevního obrazu v době nejhlubšího poklesu nebo na základě maximální nehematologické toxicity zjištěné v předchozím cyklu terapie. Léčbu lze odložit, aby byl dostatek času k úpravě. Po úpravě se pacienti léčí podle pokynů uvedených v tabulce 1, 2 a 3, které se použijí v případě podávání přípravku pemetrexed v monoterapii nebo v kombinaci s cisplatinou.

Tabulka 1 - Úprava dávek pro pemetrexed (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – hematologické toxicity	
Absolutní počet neutrofilů v době nejhlubšího poklesu < 500 /mm ³ a počet trombocytů v době nejhlubšího poklesu ≥ 50 000 /mm ³	75% předchozí dávky (pemetrexedu i cisplatinu)
Počet trombocytů v době nejhlubšího poklesu < 50 000 /mm ³ bez ohledu na absolutní počet neutrofilů v době nejhlubšího poklesu	75% předchozí dávky (pemetrexedu i cisplatinu)
Počet trombocytů v době nejhlubšího poklesu < 50 000 /mm ³ s krvácením ^a bez ohledu na absolutní počet neutrofilů v době nejhlubšího poklesu	50% předchozí dávky (pemetrexedu i cisplatinu)

^a dle obecných kritérií toxicity (CTC) podle National Cancer Institute (CTC v2.0, NCI 1998) definice CTC krvácení ≥ stupeň 2.

Pokud u pacientů dojde k rozvoji nehematologické toxicity ≥ 3. stupně (s výjimkou neurotoxicity), musí se pemetrexed vysadit až do úpravy na hodnoty nižší nebo stejné, jako byly hodnoty před léčbou. Léčba se zahájí podle pokynů uvedených v tabulce 2.

Tabulka 2 - Úprava dávek pro pemetrexed (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – nehematologické toxicity^{a, b}		
	Dávka pemetrexedu (mg/m²)	Dávka cisplatinu (mg/m²)
Jakákoli toxicita stupně 3 nebo 4 s výjimkou mukozitidy	75% předchozí dávky	75% předchozí dávky
Jakýkoli průjem s nutností hospitalizace (bez ohledu na stupeň) nebo průjem stupně 3 nebo 4	75% předchozí dávky	75% předchozí dávky
Mukozitida stupně 3 nebo 4	50% předchozí dávky	100% předchozí dávky

^aObecná kritéria toxicity podle National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998)

^bS výjimkou neurotoxicity

V případě neurotoxicity je doporučená úprava dávky pro pemetrexed a cisplatinu uvedena v tabulce 3. Pokud se vyskytnou projevy neurotoxicity stupně 3 nebo 4, musejí pacienti léčbu přerušit.

Tabulka 3 - Úprava dávek pro pemetrexed (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – neurotoxicita		
Stupeň toxicity dle CTC^a	Dávka pemetrexedu (mg/m²)	Dávka cisplatinu (mg/m²)
0 - 1	100% předchozí dávky	100% předchozí dávky
2	100% předchozí dávky	50% předchozí dávky

^aObecná kritéria toxicity podle National Cancer Institute (CTC v2.0, NCI 1998)

Léčba pemetrexedem musí být přerušena, pokud se u pacienta vyskytnou jakékoli projevy hematologické nebo nehematologické toxicity stupně 3 nebo 4 po 2 sníženích dávky nebo ihned, pokud se vyskytnou projevy neurotoxicity stupně 3 nebo 4.

Zvláštní populace

Starší pacienti

V klinických studiích nebyly žádné známky, že by se u pacientů ve věku 65 let nebo starších zvýšilo riziko nežádoucích účinků v porovnání s pacienty mladšími 65 let. Není nutné žádné snížení dávky, kromě případů, kdy je toto snížení nezbytné pro všechny pacienty.

Pediatrická populace

Použití pemetrexedu u maligního mezoteliomu pleury a nemalobuněčného karcinomu plic u pediatrické populace není relevantní.

Pacienti s poruchou funkce ledvin (standardní Cockcroftův a Gaultův vzorec nebo rychlost glomerulární filtrace měřená metodou clearance Tc99m-DPTA v séru)

Pemetrexed se primárně vylučuje v nezměněné formě ledvinami. V klinických studiích nebyla u pacientů s clearance kreatininu ≥ 45 ml/min. zapotřebí žádná úprava dávky, kromě úprav doporučených pro všechny pacienty. Údaje o použití pemetrexedu u pacientů s clearance kreatininu pod 45 ml/min jsou nedostatečné, a proto se u těchto pacientů používání pemetrexedu nedoporučuje (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

Nebyl zjištěn žádný vztah mezi AST (SGOT), ALT (SGPT) nebo celkovým bilirubinem a farmakokinetikou pemetrexedu. Nicméně, pacienti s poruchou funkce jater a bilirubinem $> 1,5$ x vyšším, než je horní hranice normální hodnoty nebo aminotransferázami $> 3,0$ x vyššími, než je horní hranice normálních hodnot (při absenci metastáz v játrech) nebo $> 5,0$ x vyššími, než je horní hranice normálních hodnot (při přítomnosti metastáz v játrech), nebyli specificky studováni.

Způsob podání

Přípravek Armisarte je určen pro intravenózní podání. Má být podáván intravenózní infuzí po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s pemetrexedem nebo před jeho podáním, a návod k naředění přípravku Armisarte před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kojení (viz bod 4.6).

Současné podávání vakcíny proti žluté zimnici (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pemetrexed může potlačit funkci kostní dřeně, která se manifestuje jako neutropenie, trombocytopenie a anémie (nebo pancytopenie) (viz bod 4.8). Myelosuprese představuje obvykle toxicitu, která limituje velikost použité dávky. Pacienti musejí být během léčby sledováni z hlediska myelosuprese a pemetrexed se nesmí podat do doby, než se absolutní počet neutrofilů (ANC) nevrátí na hodnoty ≥ 1500 buněk/mm³ a počet trombocytů se nevrátí na hodnoty $\geq 100\,000$ buněk/mm³. Úprava dávek v následujících cyklech je dána hodnotami absolutního počtu neutrofilů (ANC) v době nejhlubšího poklesu, počtu trombocytů a maximální nehematologickou toxicitou pozorovanými v předchozím cyklu (viz bod 4.2).

Pokud byla před léčbou podávána kyselina listová a vitamin B₁₂, byla hlášena menší toxicita a snížení hematologické a nehematologické toxicity stupně 3 nebo 4, jako je neutropenie, febrilní neutropenie a infekce s neutropenií stupně 3 nebo 4. Proto musejí být všichni pacienti léčení pemetrexedem poučeni, aby užívali kyselinu listovou a vitamin B₁₂ jako profylaktické opatření ke snížení toxicity související s léčbou (viz bod 4.2).

U pacientů, kteří nedostávali před léčbou kortikosteroid, byly popsány kožní reakce. Podávání dexamethasonu (nebo ekvivalentního kortikosteroidu) před léčbou pemetrexedem může snížit výskyt a závažnost kožních reakcí (viz bod 4.2).

Nebyl studován dostatečný počet pacientů s clearance kreatininu pod 45 ml/min.. Proto se nedoporučuje používání pemetrexedu u pacientů s clearance kreatininu < 45 ml/min. (viz bod 4.2).

Pacienti s lehkou až středně těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu od 45 do 79 ml/min) se mají vyvarovat užívání nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAID), jako je ibuprofen a kyselina acetylsalicylová (> 1,3 g denně) dva dny před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a dva dny po podání pemetrexedu (viz bod 4.5).

U pacientů s lehkou až středně těžkou renální insuficiencí, u kterých je terapie pemetrexedem vhodná, má být přerušeno užívání NSAID s dlouhým eliminačním poločasem nejméně pět dnů před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a nejméně dva dny po podání pemetrexedu. (viz bod 4.5).

V souvislosti s podáváním pemetrexedu samotného nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutiky byly hlášeny závažné renální příhody, včetně akutního selhání ledvin. U mnoha pacientů, u kterých k renálním příhodám došlo, existovaly rizikové faktory pro rozvoj těchto příhod, včetně dehydratace, preexistující hypertenze nebo diabetu mellitu. Po uvedení přípravku na trh byly při podávání pemetrexedu samostatně nebo společně s jinými chemoterapeutickými přípravky hlášeny také nefrogenní diabetes insipidus a renální tubulární nekróza. Většina těchto příhod odezněla po vysazení pemetrexedu. Pacienty je třeba pravidelně kontrolovat s ohledem na možnou tubulární nekrózu, pokles renálních funkcí a známky a příznaky nefrogenního diabetu insipidu (např. hypernatremii).

Efekt tekutiny ve třetím prostoru, jako je pleurální výpotek nebo ascites, na pemetrexed není zcela stanoven. Klinická studie fáze 2 s pemetrexedem u 31 pacientů se solidním tumorem a se stabilním výpotkem ve třetím prostoru neprokázala žádný rozdíl v plazmatických koncentracích normalizovaných podle dávky a v clearance pemetrexedu oproti pacientům bez přítomnosti tekutiny v třetím prostoru. Proto je vhodné před začátkem léčby pemetrexedem zvážit drenáž tekutiny z třetího prostoru, ale nemusí to být nutné.

V důsledku gastrointestinální toxicity pemetrexedu podávaného v kombinaci s cisplatinou byly popsány případy vážné dehydratace. Proto mají pacienti dostávat přiměřenou antiemetickou terapii a odpovídající hydrataci před podáním a případně i po podání medikace.

V průběhu klinických studií s pemetrexedem byly méně často hlášeny závažné kardiovaskulární příhody, zahrnující infarkt myokardu a cerebrovaskulární příhody obvykle, když byl pemetrexed podáván v kombinaci s dalšími cytostatiky. Většina pacientů, u kterých byly tyto příhody pozorovány, měla preexistující kardiovaskulární rizikové faktory (viz bod 4.8).

Pokles imunity je častým jevem u pacientů s onkologickým onemocněním. Proto současné používání živých oslabených vakcín není doporučeno (viz bod 4.3 a 4.5).

Pemetrexed může mít geneticky škodlivé účinky. Pohlavně zralým mužům se doporučuje, aby během léčby a až 3 měsíce po jejím ukončení nepočali dítě. Doporučuje se používání antikoncepčních metod nebo abstinence. Vzhledem k možnosti, že by pemetrexed způsobil ireverzibilní infertilitu, se mužům doporučuje, aby před zahájením léčby vyhledali konzultaci o možnosti uchování spermií.

Ženy ve fertilním věku musejí během léčby pemetrexedem a 6 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepční metodu (viz bod 4.6).

U pacientů léčených ozařováním před léčbou, v průběhu nebo následovně po léčbě pemetrexedem byly hlášeny případy postradiační pneumonitidy. Těmto pacientům má být věnována zvýšená pozornost a opatrnost je také zapotřebí při použití dalších radiosenzibilizujících látek.

Byly hlášeny případy kožní reakce v místě předchozího ozařování (radiation recall) u pacientů ozařovaných před delší dobou – před týdny až roky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pemetrexed se vylučuje hlavně ledvinami v nezměněné formě, a to tubulární sekrecí a v menším rozsahu glomerulární filtrací. Souběžné podávání nefrotoxických léčivých látek (např. aminoglykosidy, kličková diuretika, sloučeniny platiny, cyklosporin) může vést k opožděné clearance pemetrexedu. Tato kombinace se musí používat s opatrností. Pokud je to nutné, má být pečlivě monitorována clearance kreatininu.

Souběžné podávání látek, které se rovněž vylučují tubulární sekrecí (např. probenecid, penicilin), může vést k opožděné clearance pemetrexedu. Při kombinaci těchto látek je zapotřebí zvýšené opatrnosti. Pokud je to nutné, má být pečlivě monitorována clearance kreatininu.

U pacientů s normální renální funkcí (clearance kreatininu ≥ 80 ml/min) mohou vysoké dávky nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAID, jako je ibuprofen > 1600 mg denně) a vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové ($> 1,3$ g denně) snížit eliminaci pemetrexedu a tím zvýšit výskyt nežádoucích účinků. Proto je zapotřebí při současném podávání vyšších dávek NSAID nebo kyseliny acetylsalicylové společně s pemetrexedem u pacientů s normální renální funkcí (clearance kreatininu ≥ 80 ml/min) zvýšené opatrnosti.

Pacienti s lehkou až středně těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu od 45 do 79 ml/min) se mají vyvarovat současného používání pemetrexedu s NSAID (např. ibuprofen) nebo s vyššími dávkami kyseliny acetylsalicylové 2 dny před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a 2 dny po podání pemetrexedu (viz bod 4.4).

Jelikož nejsou k dispozici údaje o potenciální interakci mezi pemetrexedem a NSAID s delším poločasem, jako je piroxikam a rofekoxib je potřebné jejich podávání u pacientů s lehkou až středně těžkou renální insuficiencí přerušit nejméně 5 dní před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a nejméně 2 dny po podání pemetrexedu (viz bod 4.4). Pokud je současné podávání NSAID nezbytné, mají být pacienti důkladně monitorováni z hlediska toxicity, zejména myelosuprese a gastrointestinální toxicity.

Pemetrexed prochází omezeným jaterním metabolismem. Výsledky studií *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy ukázaly, že nelze předpovědět, zda pemetrexed způsobí klinicky významnou inhibici metabolické clearance léčivých látek metabolizovaných CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 a CYP1A2.

Interakce běžné u všech cytotoxických látek

Vzhledem ke zvýšenému riziku trombózy u pacientů s maligním onemocněním je časté používání antikoagulační léčby. Vysoká intraindividuální variabilita koagulačního stavu při těchto chorobách a možnost interakce mezi perorálními antikoagulancii a protinádorovou chemoterapií vyžaduje zvýšenou frekvenci monitorování INR (International Normalised Ratio), pokud se rozhodneme léčit pacienta perorálními antikoagulancii.

Kontraindikované souběžné používání: vakcína proti žluté zimnici: riziko fatálního generalizovaného vakcinačního onemocnění (viz bod 4.3).

Nedoporučené současné používání: živé oslabené vakcíny (vyjma žluté zimnice, kdy je současné používání kontraindikováno): riziko systémové reakce s možným fatálním průběhem. Toto riziko je zvýšeno u osob s již existujícím poklesem imunity způsobeným základním onemocněním. Kde je to možné použijte inaktivované vakcíny (poliomyelitida) (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a u žen

Pemetrexed může mít geneticky škodlivé účinky. Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby pemetrexedem a 6 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Pohlavně zralým mužům se doporučuje používání účinných antikoncepčních metod a nedoporučuje se, aby během léčby a až 3 měsíce po jejím ukončení počali dítě.

Těhotenství

Neexistují údaje o použití pemetrexedu u těhotných žen, avšak je podezření, že pemetrexed tak jako ostatní antimetabolity způsobuje vážné kongenitální vady, pokud je podáván v těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pemetrexed se nemá používat v těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné a po pečlivém zvážení potřeby léčby u matky a rizika pro plod (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda se pemetrexed vylučuje do lidského mateřského mléka a nežádoucí účinky u kojeného dítěte nelze vyloučit. Při léčbě pemetrexedem musí být kojení přerušeno (viz bod 4.3).

Fertilita

Vzhledem k možnosti způsobit léčbou pemetrexedem ireverzibilní infertilitu, se mužům doporučuje, aby před zahájením léčby vyhledali konzultaci o možnosti uchování spermií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pemetrexed nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Bylo však popsáno, že pemetrexed může způsobovat únavu. Pacienti proto mají být upozorněni, aby neřídili nebo neobsluhovali stroje v případě, že se tyto nežádoucí účinky objeví.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v souvislosti s pemetrexedem používaným ať už v monoterapii nebo v kombinaci, jsou myelosuprese, manifestující se jako anemie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie; a gastrointestinální toxicita, manifestující se jako anorexie, nauzea, zvracení, průjem, zácpa, faryngitida, mukozitida a stomatitida. Další nežádoucí účinky zahrnují renální toxicitu, zvýšení hladin aminotransferáz, alopecii, únavu, dehydrataci, vyrážku, infekci/sepsi a neuropatii. Mezi vzácné nežádoucí účinky patří Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 4 je uveden seznam nežádoucích příhod bez ohledu na možnou souvislost s pemetrexedem, podávaným buď jako monoterapie nebo v kombinaci s cisplatinou, z pivotních registračních studií (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN a PARAMOUNT) a z postmarketingového období.

ADR jsou uvedeny v systému tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA. Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté: $\geq 1/10$; časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$; méně časté: $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$; vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$; velmi vzácné: $< 1/10\,000$ a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4. Frekvence nežádoucích příhod všech stupňů bez ohledu na možnou souvislost z pivotních registračních studií: JMEI (pemetrexed vs. docetaxel), JMDB (pemetrexed a cisplatina versus gemcitabin a cisplatina), JMCH (pemetrexed plus cisplatina versus cisplatina), JMEN a PARAMOUNT (pemetrexed plus nejlepší podpůrná péče versus placebo plus nejlepší podpůrná péče) a z postmarketingového období.

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	infekce ^a faryngitida	seps ^b			dermohypodermatida	
Poruchy krve a lymfatického systému	neutropenie leukopenie snížený hemoglobin	febrilní neutropenie snížený počet krevních destiček	pancytopenie	autoimunitní hemolytická anémie		
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivita		anafylaktický šok		
Poruchy metabolismu a výživy		dehydratace				
Poruchy nervového systému		porucha chuti periferní motorická neuropatie periferní sensorická neuropatie závrať	cerebrovaskulární příhoda ischemická cévní mozková příhoda intrakraniální krvácení			
Poruchy oka		konjunktivitida suchost oka zvýšené slzení suchá keratokonjunktivitida edém očního víčka onemocnění očního povrchu				
Srdeční poruchy		srdeční selhání arytmie	angina pectoris infarkt myokardu onemocnění koronárních cév			

			supraventrikulární arytmie			
Cévní poruchy			periferní ischemie ^c			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			plicní embolie intersticiální pneumonitida ^{bd}			
Gastrointestinální poruchy	stomatitida anorexie zvracení průjem nauzea	dyspepsie zácpa bolest břicha	rektální krvácení gastrointestinální krvácení intestinální perforace ezofagitida kolitida ^e			
Poruchy jater a žlučových cest		zvýšená alaninaminotransferáza zvýšená aspartátaminotransferáza		hepatitida		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka odlupování kůže	hyperpigmentace pruritus erythema multiforme alopecie kopřivka		erytém	Stevensův-Johnsonův syndrom ^b toxická epidermální nekrolýza ^b pemfigoid bulózní dermatitida získaná bulózní epidermolýza erytematózní edém ^f pseudocelulitida dermatitida ekzém prurigo	
Poruchy ledvin a močových cest	snížená clearance kreatininu zvýšený sérový kreatinin ^e	renální selhání snížená glomerulární filtrace				nefrogenní diabetes insipidus renální tubulární nekróza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	pyrexie bolest edém bolest na hrudi zánět sliznice				

Vyšetření		zvýšená gamaglutamyltran-sferáza				
Poranění, otravy a procedurální komplikace			radiační ezofagitida radiační pneumonitida	radiační recall		

^a s neutropenií a bez neutropenie

^b v některých případech fatální

^c někdy vedoucí k nekróze končetin

^d s respirační nedostatečností

^e pozorováno pouze v kombinaci s cisplatinou

^f převážně dolních končetin

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

K popsáným symptomům předávkování patří neutropenie, anemie, trombocytopenie, mukozitida, senzorická polyneuropatie a vyrážka. K předpokládaným komplikacím předávkování patří myelosuprese, která se manifestuje neutropenií, trombocytopenií a anemií. Kromě toho lze pozorovat infekce s horečkou nebo bez ní, průjem/nebo mukozitidu. V případě podezření na předávkování, musí být u pacientů sledován krevní obraz a pacienti mají dostávat podle potřeby podpůrnou léčbu.

V léčbě předávkování pemetrexedem se má zvážit podávání kalcium- folinátu nebo kyseliny folinové.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, analoga kyseliny listové, ATC kód: L01BA04

Pemetrexed je tzv. „multi-targeted“ antifolikum, protinádorová látka působící narušení klíčových metabolických procesů závislých na kyselině listové, které jsou nezbytné pro replikaci buněk.

Studie *in vitro* prokázaly, že pemetrexed se chová jako „multi-targeted“ antifolikum tím, že inhibuje thymidylátsyntázu (TS), dihydrofolátoreduktázu (DHFR) a glycinamid ribonukleotid formyltransferázu (GARFT), které jsou klíčové enzymy závislé na folátu pro biosyntézu thymidinu a purinových nukleotidů *de novo*. Pemetrexed je transportován do buněk redukováným nosičem folátu a membránovým folátovým vazebným proteinovým transportním systémem. Jakmile je pemetrexed v buňce, přeměňuje se rychle a efektivně na polyglutamátové formy pomocí enzymu folylpolyglutamátsyntetáza. Polyglutamátové formy se zadržují v buňkách a jsou ještě silnějšími inhibitory TS a GARFT. Polyglutamace je proces závislý na čase a koncentraci, ke kterému dochází v nádorových buňkách a v menší míře i v normálních tkáních. Polyglutamátové metabolity mají zvýšený intracelulární poločas, což vede k protrahovanému účinku léčivé látky v maligních buňkách.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s pemetrexedem u všech podskupin pediatrické populace ve schválených indikacích (viz bod 4.2).

Klinická účinnost

Mezoteliom

Studie EMPHACIS byla multicentrická, randomizovaná, jednoduše zaslepená studie fáze 3 s pemetrexedem a cisplatinou oproti cisplatině u pacientů s maligním mezoteliomem pleury, kteří dosud nepodstoupili chemoterapii. V této studii bylo prokázáno, že pacienti léčení pemetrexedem a cisplatinou měli klinicky významnou výhodu mediánu přežití, trvajících 2,8 měsíce v porovnání s pacienty léčenými cisplatinou v monoterapii.

Během studie byla k léčbě zavedena dlouhodobá suplementace nízkými dávkami kyseliny listové a vitamínu B₁₂ s cílem snížit toxicitu. Primární analýza této studie byla provedena na populaci všech pacientů randomizovaně přidělených do léčebné skupiny, kteří dostávali hodnocený léčivý přípravek (randomizování a léčení). Byla provedena analýza podskupin u pacientů, kteří dostávali suplementaci kyselinou listovou a vitamínem B₁₂ v průběhu celé léčebné kúry hodnoceným lékem (úplná suplementace). Výsledky těchto analýz účinnosti jsou shrnuty v tabulce:

Tabulka 5. Účinnost pemetrexedu v kombinaci s cisplatinou oproti cisplatině u pacientů s maligním mezoteliomem pleury

Parametr účinnosti	Randomizovaní a léčení pacienti		Plně suplementovaní pacienti	
	Pemetrexed/ cisplatina (n=226)	Cisplatina (n=222)	Pemetrexed/ cisplatina (n=168)	Cisplatina (n=163)
Medián celkového přežití (měsíce) (95% CI)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
Log Rank hodnota p*	0,020		0,051	
Medián doby do progresu tumoru (měsíce) (95% CI)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
Log Rank hodnota p*	0,001		0,008	
Doba do selhání léčby (měsíce) (95% CI)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Log Rank hodnota p*	0,001		0,001	
Výskyt celkové odpovědi** (95% CI)	41,3 % (34,8 - 48,1)	16,7 % (12,0 - 22,2)	45,5 % (37,8 - 53,4)	19,6 % (13,8 - 26,6)
Fisherova přesná hodnota p*	< 0,001		< 0,001	

Zkratky: CI = interval spolehlivosti

* hodnota p se týká srovnání mezi rameny

** V rameni pemetrexed/cisplatina, randomizovaní a léčení (n = 225) a plně suplementovaní (n = 167) pacienti

Statisticky významné zlepšení klinicky významných symptomů (bolest a dušnost) vyskytujících se při maligním mezoteliomu pleury v rameni s pemetrexedem/cisplatinou (212 pacientů) oproti rameni s léčbou pouze cisplatinou (218 pacientů) bylo prokázáno pomocí škály symptomů karcinomu plic. Byly rovněž pozorovány statisticky významné rozdíly v plicních funkčních testech. Oddělení mezi léčebnými rameny bylo dosaženo zlepšením plicní funkce v rameni pemetrexed/cisplatina a zhoršením plicní funkce v čase u kontrolního ramene.

Existují omezené údaje u pacientů s maligním mezoteliomem pleury, léčených pemtrexedem v monoterapii. Pemtrexed v dávce 500 mg/m² byl studován jako lék podávaný v monoterapii u 64 pacientů s maligním mezoteliomem pleury dosud neléčených chemoterapií. Celkový výskyt odpovědi na léčbu byl 14,1 %.

NSCLC, léčba v druhé linii

V multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze 3 s pemtrexedem a docetaxelem u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic po předchozí chemoterapii byl prokázán medián doby přežití 8,3 měsíce u pacientů léčených pemtrexedem (ITT populace se záměrem léčit, n=283) a 7,9 měsíců u pacientů léčených docetaxelem (ITT populace se záměrem léčit, n=288). Předchozí chemoterapie nezahrnovala pemtrexed. Výsledky analýzy vlivu histologie NSCLC na celkové přežití svědčí ve prospěch pemtrexedu oproti docetaxelu u pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk (n=399; 9,3 oproti 8,0 měsíců, adjustovaný HR=0,78; 95% CI=0,61-1,00, p=0,047) a ve prospěch docetaxelu u karcinomu s histologickou strukturou z dlaždicových buněk (n=172; 6,2 oproti 7,4 měsíců, adjustovaný HR=1,56; 95% CI =1,08-2,26; p = 0,018). V histologických podskupinách nebyly pozorovány žádné klinicky důležité rozdíly v bezpečnostním profilu pemtrexedu.

Omezené klinické údaje z jiného randomizovaného kontrolovaného klinického hodnocení fáze 3 naznačují, že údaje o účinnosti pemtrexedu (Overall survival OS - celková doba přežití, Progression free survival PFS – doba přežití bez progresu) jsou podobné pro skupinu pacientů s předchozí léčbou docetaxelem (n=41) a pacientů bez předchozí léčby docetaxelem (n=540).

Tabulka 6. Účinnost pemtrexedu oproti docetaxelu u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic - ITT populace

	Pemtrexed	Docetaxel
Doba přežití (měsíce)	(n = 283)	(n = 288)
• Medián (m)	8,3	7,9
• 95% CI pro medián	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
• HR		0,99
• 95% CI pro HR		(0,82 - 1,20)
• Hodnota p pro neinferioritu (HR)		0,226
Doba přežití bez progresu (měsíce)	(n = 283)	(n = 288)
• Medián	2,9	2,9
• HR (95% CI)		0,97 (,82 - 1,16)
Doba do selhání léčby (TTTF – měsíce)	(n = 283)	(n = 288)
• Medián	2,3	2,1
• HR (95% CI)		0,84 (,71 - ,997)
Odpověď* (n: kvalifikovaní pro odpověď)	(n = 264)	(n = 274)
• Výskyt odpovědi (%) (95% CI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
• Stabilní onemocnění (%)	45,8	46,4

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizik; ITT = záměr léčit; n = celková velikost populace

NSCLC, léčba v první linii

Multicentrická, randomizovaná, otevřená studie fáze 3 s pemtrexedem a cisplatinou oproti gemcitabinu s cisplatinou u pacientů bez předchozí chemoterapie s lokálně pokročilým nebo metastazujícím (stadium IIIB nebo IV) nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) prokázala, že pemtrexed v kombinaci s cisplatinou (populace ITT Intent-to-treat, n=862) dosáhl primárního cílového parametru a prokázal podobný klinický účinek jako gemcitabin v kombinaci s cisplatinou (ITT n=863) na celkové přežití

(adjustovaný poměr rizik 0,94; 95 % CI 0,84-1,05). Všichni pacienti účastníci se této studie měli ECOG výkonnostní stav 0 nebo 1.

Primární analýza účinnosti byla založena na ITT populaci. Analýzy citlivosti pro hlavní cílové parametry studie byly také vyhodnoceny u populace pacientů splňujících vstupní kritéria protokolu (Protocol Qualified -PQ). Výsledky analýz účinnosti u populace PQ jsou v souladu s analýzami populace ITT a podporují non-inferioritu kombinace AC oproti GC.

Doba přežití bez progresu (Progression free survival - PFS) a výskyt celkové odpovědi byly podobné v obou ramenech léčby: medián PFS byl 4,8 měsíců pro pemetrexed v kombinaci s cisplatinou oproti 5,1 měsíců pro gemcitabin v kombinaci s cisplatinou (adjustovaný poměr rizik 1,04; 95 % CI 0,94-1,15) a četnost celkové odpovědi byla 30,6% (95 % CI 27,3- 33,9) pro pemetrexed s cisplatinou oproti 28,2% (95 % CI 25,0-31,4) pro gemcitabin s cisplatinou. Údaje o PFS byly částečně potvrzeny nezávislým přezkoumáním (pro přezkoumání bylo náhodně vybráno 400/1725 pacientů).

Analýza vlivu histologického původu NSCLC na celkovou dobu přežití prokázala klinicky významné rozdíly mezi jednotlivými histologickými typy, viz níže uvedená tabulka.

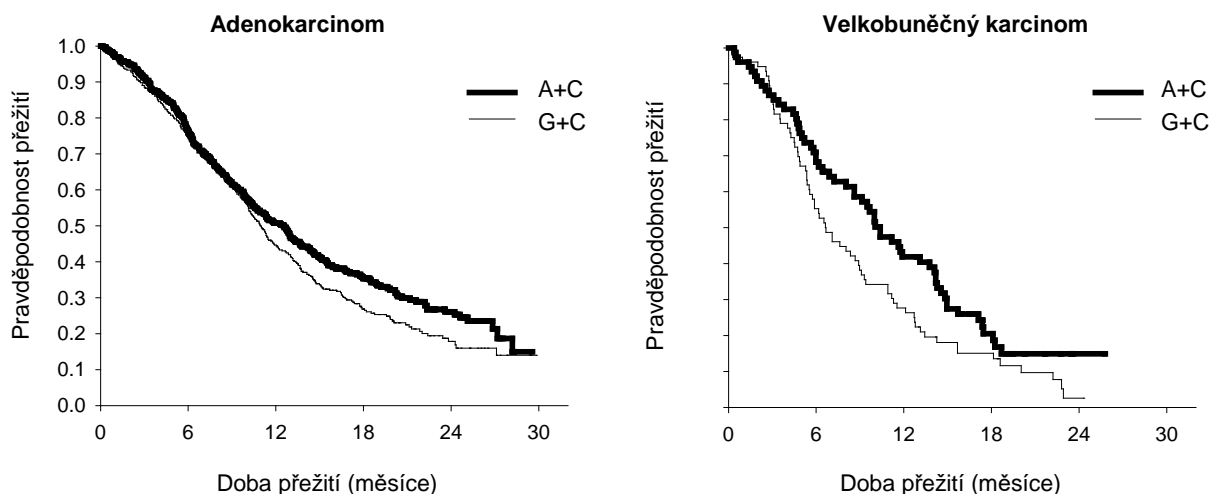
Tabulka 7. Účinnost kombinace pemetrexed + cisplatinu oproti kombinaci gemcitabin + cisplatinu v první linii nemalobuněčného karcinomu plic – ITT populace a histologické podskupiny.

ITT populace a histologické podskupiny	Medián celkové doby přežití v měsících (95% CI)				Adjustovaný poměr rizik (HR) (95% CI)	Superiorita hodnota p
	pemetrexed + cisplatinu		gemcitabin + cisplatinu			
ITT populace (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
Adenokarcinom (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
Velkobuněčný (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
Jiný (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
Dlaždicobuněčný (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

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; ITT = záměr léčit; n = celková velikost souboru.

^a Statisticky významné pro noninferioritu, s celkovým intervalem spolehlivosti pro HR dostatečně pod hranicí noninferiority 1,17645 (p <0,001).

Kaplan-Meierova křivka celkové doby přežití podle histologického typu



V histologických podskupinách nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnostním profilu pemetrexedu v kombinaci s cisplatinou.

U pacientů léčených pemetrexedem v kombinaci s cisplatinou byl zapotřebí menší počet transfúzí (16,4 % oproti 28,9 %, $p < 0,001$), transfúzí erytrocytů (16,1% oproti 27,3 %, $p < 0,001$) a transfúzí trombocytů (1,8 % oproti 4,5 %, $p = 0,002$). Rovněž byl zapotřebí menší počet podání erythropoetinu/darbopoetinu (10,4 % oproti 18,1 %, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1 % oproti 6,1 %, $p = 0,004$) a přípravků obsahujících železo (4,3 % oproti 7,0 %, $p = 0,021$).

NSCLC, udržovací léčba

JMEN

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze 3 kontrovaná placebem (JMEN), srovnávala účinnost a bezpečnost udržovací léčby pemetrexedem spolu s nejlepší možnou podpůrnou léčbou (BSC) ($n = 441$) a podávání placebo spolu s BSC ($n = 222$) u pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), u kterých nedošlo k progresi po 4 cyklech terapie první linie dvojkombinací obsahující cisplatinu nebo karboplatinu v kombinaci s gemcitabinem, paklitaxelem nebo docetaxelem. Kombinovaná léčba obsahující v první linii v dvojkombinaci pemetrexed nebyla zahrnuta. Všichni pacienti účastníci se této studie měli ECOG výkonnostní stav 0 nebo 1. Udržovací léčba byla pacientům podávána do doby progresu nemoci. Účinnost a bezpečnost byly měřeny od doby randomizace po dokončení (indukční) terapie první linie. Střední hodnota počtu cyklů podaných pacientům byla 5 cyklů udržovací léčby pemetrexedem a 3,5 cyklů podávání placebo. Celkem 213 pacientů (48,3%) dokončilo ≥ 6 cyklů 103 pacientů (23,4%) ≥ 10 cyklů léčby pemetrexedem.

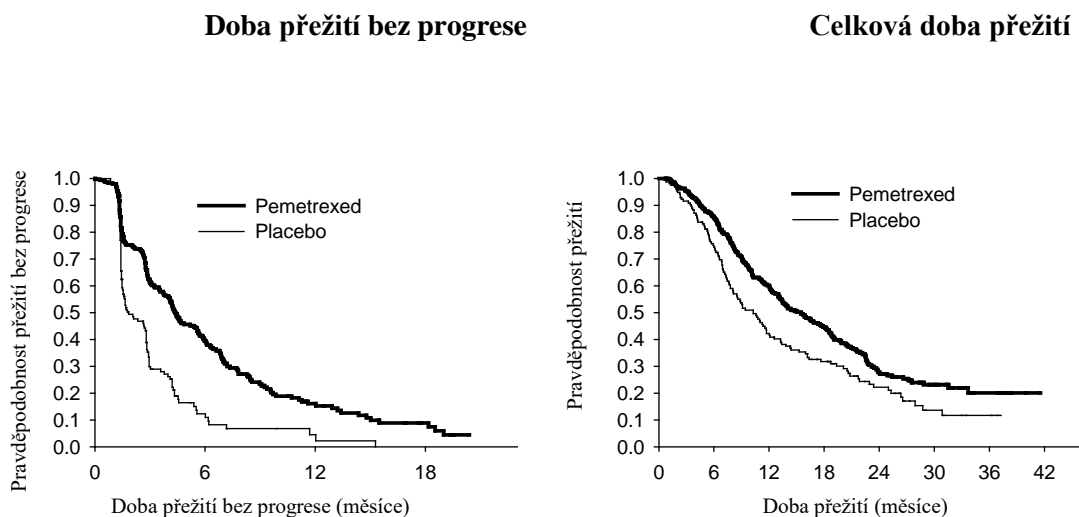
Studie dosáhla primárního cílového parametru a prokázala statisticky významné zlepšení PFS ve skupině pemetrexedu oproti skupině placebo ($n = 581$, nezávisle hodnocená populace, medián 4,0 měsíce, resp. 2,0 měsíce) (poměr rizika=0,60, 95 % CI=0,49-0,73, $p < 0,00001$). Nezávislé hodnocení patientských skenů potvrdilo závěry hodnocení PFS ze strany zkoušejících. Střední hodnota celkové doby přežití (OS) pro celkovou populaci ($n = 663$) byla 13,4 měsíců ve skupině pemetrexedu a 10,6 měsíců ve skupině placebo, poměr rizik=0,79 (95 % CI=0,65-0,95; $p = 0,01192$).

V souladu s dalšími studiemi pemetrexedu byl ve studii JMEN pozorován rozdíl v účinnosti s ohledem na histologii NSCLC. U pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk (n=430, nezávisle hodnocená populace) byla střední doba přežití bez progresse (PFS) 4,4 měsíce u pemetrexedu a 1,8 měsíců u skupiny placebo, poměr rizik=0,47 (95 % CI=0,37-0,60, p= 0,00001). Střední hodnota celkové doby přežití (OS) u pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk (n=481) byla 15,5 měsíců ve skupině pemetrexed a 10,3 měsíce ve skupině placebo poměr rizik=0,70 (95 % CI=0,56-0,88, p=0,002). Střední doba OS včetně indukční fáze byla u pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk 18,6 měsíců ve skupině pemetrexedu a 13,6 měsíců ve skupině placebo poměr rizik=0,71 (95 % CI=0,56-0,88, p=0,002).

U pacientů s karcinomem histologického typu z dlaždicových buněk nenaznačují výsledky PFS a OS výhodu léčby pemetrexedem oproti placebo.

V histologických podskupinách nebyly pozorovány žádné klinicky důležité rozdíly v bezpečnostním profilu pemetrexedu.

JMEN: Kaplan-Meierova křivka doby přežití bez progresse (PFS) a celkové doby přežití u pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk, užívajících pemetrexed nebo placebo:



PARAMOUNT

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 (PARAMOUNT) porovnávala účinnost a bezpečnost pokračující udržovací léčby pemetrexedem plus BSC (n=359) s léčbou placebem plus BSC (n=180) u pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po 4 cyklech první linie léčby dvojkombinací pemetrexedu a cisplatinou. Z celkového počtu 939 pacientů léčených indukcí pemetrexedem s cisplatinou, bylo 539 pacientů randomizováno na udržovací léčbu pemetrexedem nebo placebem. Z randomizovaných pacientů mělo 44,9% úplnou/částečnou odpověď a u 51,9% došlo ke stabilizaci onemocnění po indukci pemetrexedem s cisplatinou. Pacienti, kteří byli randomizováni k udržovací léčbě, museli mít výkonnostní stav ECOG 0 nebo 1. Medián doby od začátku indukční léčby pemetrexedem s cisplatinou do začátku udržovací léčby byl 2,96 měsíce jak v rameni s pemetrexedem, tak v rameni s placebem. Randomizovaní pacienti dostávali udržovací léčbu do doby progresse onemocnění. Účinnost a bezpečnost byly měřeny od doby randomizace po ukončení prvoliniové (indukční) léčby. Střední hodnoty počtu cyklů podaných pacientům byly 4 cykly

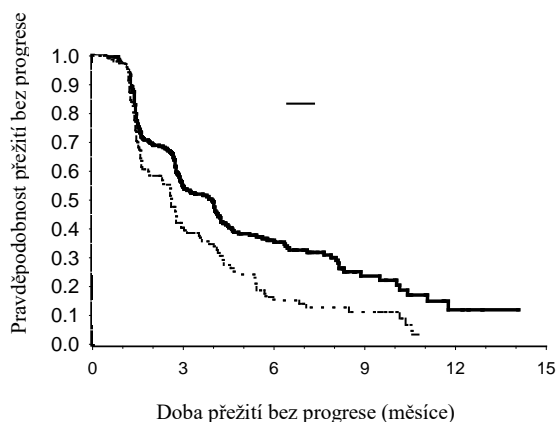
léčby pemetrexedem a 4 cykly placeba. Celkem dokončilo ≥ 6 cyklů udržovací léčby pemetrexedem 169 pacientů (47,1 %), což představovalo nejméně 10 cyklů pemetrexedu celkem.

Studie splnila svůj primární cílový parametr a ukázala statisticky významné zlepšení PFS v rameni s pemetrexedem ve srovnání s placebovým ramenem (n=472, nezávisle hodnocená populace, medián 3,9 měsíců a 2,6 měsíců v tomto pořadí) (poměr rizik=0,64, 95 % CI=0,51-0,81, p=0,0002). Nezávislé posouzení skenů pacientů potvrdilo nálezy z hodnocení PFS zkoušejícími. Pro randomizované pacienty byl, měřeno od zahájení první linie indukční léčby pemetrexedem s cisplatinou, medián PFS stanovený zkoušejícím 6,9 měsíců v rameni s pemetrexedem a 5,6 měsíce v rameni s placebem (poměr rizik=0,59, 95 % CI=0,47-0,74).

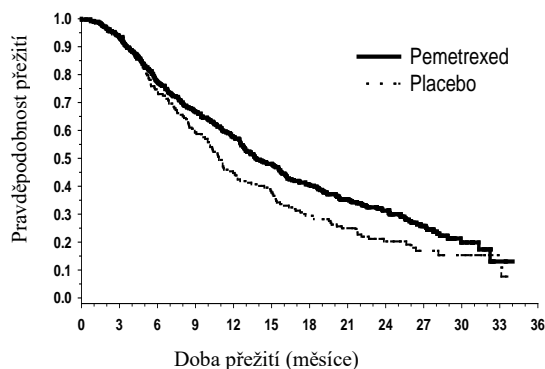
Po indukci pemetrexedem s cisplatinou (4 cykly), byla léčba pemetrexedem statisticky lepší než placebo z hlediska celkového přežití (medián 13,9 měsíce versus 11,0 měsíců, poměr rizik=0,78, 95 % CI=0,64-0,96, p=0,0195). V době, kdy byla tato finální analýza doby přežití provedena, bylo v rameni s pemetrexedem 28,7 % pacientů naživu nebo byl kontakt s nimi ztracen oproti 21,7% pacientů v rameni s placebem. Relativní léčebný účinek pemetrexedu byl napříč podskupinami (včetně stadia nemoci, odpovědi na indukci, ECOG PS, kuřáckého statusu, pohlaví, histologie a věku) vnitřně konzistentní a podobný tomu, který byl pozorován v neadjustovaných analýzách OS a PFS. Jednoletá a 2letá četnost přežití pacientů s pemetrexedem byla 58% a 32% dle uvedeného pořadí, ve srovnání s 45 % a 21 % u pacientů s placebem. Od začátku indukční léčby pemetrexedem s cisplatinou v první linii byl medián OS pacientů 16,9 měsíce u ramene s pemetrexedem a 14,0 měsíců u ramene s placebem (poměr rizik=0,78, 95 % CI=0,64-0,96). Procento pacientů, kteří dostali poststudijní léčbu bylo 64,3 % u pemetrexedu a 71,7 % u placeba.

PARAMOUNT: Kaplan Meierova křivka doby přežití bez progresse (PFS) a celkové doby přežití (OS) u pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk, pokračujících v udržovací léčbě pemetrexedem nebo placebem (měřeno od randomizace)

Doba přežití bez progresse (PFS)



Celková doba přežití (OS)



Bezpečnostní profily udržovací léčby pemetrexedem ze dvou klinických hodnocení JMEN a PARAMOUNT byly podobné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu po jeho podání v monoterapii byly hodnoceny u 426 pacientů s různými maligními solidními tumory, kterým byl lék podáván v dávkách od 0,2 do 838 mg/m² infuzí po

dobu 10 minut. Distribuční objem pemetrexedu v ustáleném stavu činil 9 l/m². Studie *in vitro* ukazují, že pemetrexed se přibližně z 81 % váže na plazmatické proteiny. Různý stupeň poruchy funkce ledvin nevede k významnému ovlivnění této vazby. Pemetrexed se podstupuje v omezené míře metabolismu v játrech. Pemetrexed se primárně vylučuje močí, přičemž 70 - 90 % podané dávky se odstraní močí v nezměněné formě během prvních 24 hodin po jeho podání. Studie *in vitro* naznačují, že pemetrexed je aktivně vylučován pomocí OAT3 (přenašeč organických aniontů). Celková systémová clearance pemetrexedu je 91,8 ml/min. a eliminační poločas plazmy je 3,5 hodin u pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu 90 ml/min.). Variabilita clearance mezi pacienty je střední, a to 19,3 %. Celková systémová expozice pemetrexedu (AUC) a maximální plazmatická koncentrace rostou proporcionalně s dávkou. Farmakokinetika pemetrexedu je stejná i při více léčebných cyklech.

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu nejsou ovlivněny souběžně podanou cisplatinou. Suplementace kyselinou listovou perorálně a vitamínem B₁₂ intramuskulárně neovlivňuje farmakokinetiku pemetrexedu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Podání pemetrexedu březím myším vedlo ke snížení viability plodů, ke snížení hmotnosti plodů, neúplné osifikaci některých kosterních struktur a rozštěpu patra.

Podání pemetrexedu samcům myši vedlo k reprodukční toxicitě charakterizované snížením fertility a testikulární atrofii. V devítiměsíční studii provedené na biglech s použitím intravenózní bolusové injekce byl pozorován nález na varlatech (degenerace/nekróza seminiferní výstelky). To naznačuje, že pemetrexed může poškodit mužskou fertilitu. Fertilita žen nebyla studována.

Pemetrexed nebyl mutagenní *in vitro* ani u testu chromozomální aberace na buňkách ovarií čínských křečků ani u Amesova testu. V mikronukleárním testu *in vivo* u myši bylo prokázáno, že pemetrexed je klastogenní.

Studie hodnotící kancerogenní potenciál pemetrexedu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trometamol (k úpravě pH)
Kyselina citronová
Methionin
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Pemetrexed je fyzikálně inkompatibilní s diluenty obsahujícími kalcium, jako je laktátový Ringerův roztok a Ringerův roztok. Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

Přípravek Armisarte obsahuje pomocnou látku trometamol. Trometamol je inkompatibilní s cisplatinou, způsobuje rozklad cisplatinu.

Po podání přípravku Armisarte mají být intravenózní linky propláchnuty.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička

18 měsíců.

Doba použitelnosti po prvním otevření injekční lahvičky

Injekční lahvičky o obsahu 4 ml (100 mg/4 ml)

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 7 dní při teplotě 2 °C - 8 °C.

Injekční lahvičky o obsahu 20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) a 40 ml (1000 mg/40 ml)

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 14 dní při teplotě 2 °C - 8 °C.

Pryžovou zátku injekční lahvičky lze propíchnout a obsah vyjmout maximálně dvakrát.

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita infuzního roztoku pemetrexedu v 5% glukóze a 0,9% chloridu sodném po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při pokojové teplotě a 7 dní při uchování v chladničce.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C, pokud způsob otevření / ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte a přepravujte v chladu (2 °C - 8 °C)

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvá skleněná injekční lahvička (třída I) s pryžovou (brombutylovou) zátkou a hliníkovým uzávěrem s polypropylenovým víčkem. Lahvičky mohou být potaženy ochranným pouzdrem.

Balení

1 x 4ml lahvička (100 mg/4 ml)

1 x 20ml lahvička (500 mg/20 ml)

1 x 34ml lahvička (850 mg/34 ml)

1 x 40ml lahvička (1000 mg/40 ml)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

1. Při ředění pemetrexedu k podání intravenózní infuze používejte aseptickou techniku.
2. Vypočtete dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Armisarte.
3. Přípravek Armisarte musí být ředěn pouze 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného, bez konzervačních látek. Náležitý objem koncentráту pemetrexedu musí být naředěn na

100 ml 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného a podá se intravenózní infuzí po dobu 10 minut.

4. Infuzní roztoky pemetrexedu připravené podle návodu jsou kompatibilní s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infuzními sety a infuzními vaky.
5. Léčivé přípravky pro parenterální použití se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují pevné částice a nedošlo ke změně barvy. Jestliže zpozorujete pevné částice, přípravek nepodávejte.
6. Pryžovou zátku injekční lahvičky lze propíchnout a obsah vyjmout maximálně dvakrát. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek, který zůstal v injekční lahvičce a překročil dobu použitelnosti nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Bezpečnostní opatření při přípravě a podání

Tak jako i u jiných potenciálně toxických cytostatických látek je nutné udržovat pozornost při zacházení s infuzním roztokem pemetrexedu a při jeho přípravě. Doporučuje se používat ochranné rukavice. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu s kůží, umyjte ihned a důkladně kůži mýdlem a vodou. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu se sliznicemi, opláchněte je důkladně vodou. Pemetrexed není puchýřotvorná látka. V případě podání paravazálně neexistuje specifické antidotum. Bylo popsáno několik případů podání pemetrexedu paravazálně, které hodnotící lékař nepovažoval za závažné. Únik pemetrexedu mimo žílu se léčí místními standardními postupy jako u jiných nepuchýřotvorných látek.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/15/1063/001
EU/1/15/1063/002
EU/1/15/1063/003
EU/1/15/1063/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. ledna 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 13. srpna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Chorvatsko

Actavis Italy S.p.A
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milan)
Itálie

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucharest
Rumunsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Neuplatňuje se.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Armisarte 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
pemetrexedum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 25 mg (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Jedna 4ml injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 100 mg (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Jedna 20ml injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 500 mg (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Jedna 34ml injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 850 mg (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Jedna 40ml injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 1000 mg (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: trometamol, kyselina citronová, methionin a voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok.

4ml injekční lahvička

20ml injekční lahvička

34ml injekční lahvička

40ml injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění.

Musí být ředěn pouze 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a přepravujte v chladu.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Island

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1063/001 4ml lahvička

EU/1/15/1063/002 20ml lahvička

EU/1/15/1063/004 34 ml lahvička

EU/1/15/1063/003 40ml lahvička

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Armisarte 25 mg/ml sterilní koncentrát
pemetrexedum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mg/4 ml

6. JINÉ

Cytotoxická látka

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Armisarte 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
pemetrexedum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

500 mg/20 ml
850 mg/34 ml
1000 mg/40 ml

6. JINÉ

Cytotoxická látka

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Armisarte 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok pemetrexedum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete dostávat tento přípravek, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Armisarte a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Armisarte používat
3. Jak se přípravek Armisarte používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Armisarte uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Armisarte a k čemu se používá

Přípravek Armisarte je léčivý přípravek používaný k léčbě zhoubných nádorů. Obsahuje léčivou látku pemetrexed. Pemetrexed patří do skupiny léčiv známých jako analoga kyseliny listové, které narušují procesy nezbytné pro buněčné dělení.

Přípravek Armisarte se podává pacientům bez předchozí chemoterapie v kombinaci s dalším protinádorovým lékem cisplatinou k léčbě maligního mezoteliomu pleury, což je forma zhoubného nádoru postihující výstelku dutiny hrudní a pokrývající plíce.

Přípravek Armisarte se v kombinaci s cisplatinou podává také jako počáteční léčba u pacientů s pokročilým stadiem rakoviny plic.

Přípravek Armisarte Vám může být předepsán i pokud máte rakovinu plic v pokročilém stadiu a pokud Vaše onemocnění příznivě reagovalo na léčbu nebo zůstalo po počáteční chemoterapii převážně nezměněno.

Přípravek Armisarte je rovněž určen k léčbě pacientů s pokročilým stadiem rakoviny plic, u kterých došlo k dalšímu rozvoji onemocnění poté, co byla použita jiná úvodní chemoterapie.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Armisarte používat

Nepoužívejte přípravek Armisarte

- jestliže jste alergický(á) na pemetrexed nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud kojíte, musíte během léčby přípravkem Armisarte přestat kojit.
- pokud jste nedávno byl(a) nebo máte být očkován(a) vakcínou proti žluté zimnici.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Armisarte se poraďte se svým lékařem nebo nemocničním lékárníkem.

Pokud máte nebo jste měl(a) problémy s ledvinami, oznamte to svému lékaři nebo nemocničnímu lékárníkovi, protože by nemuselo být vhodné, abyste dostával(a) přípravek Armisarte.

Před každou infuzí Vám bude odebrána krev k vyšetření, zda máte v pořádku funkci ledvin a jater a ke kontrole, zda máte dostatečný počet krvinek, abyste mohl(a) dostat přípravek Armisarte. Váš lékař se může rozhodnout změnit dávku nebo odložit léčbu v závislosti na Vašem celkovém zdravotním stavu a v případě, že máte příliš nízký počet krvinek. Pokud je Vám podána rovněž cisplatina, Váš lékař zkontroluje, zda jste dostatečně hydratován(a) a před léčbou cisplatinou a po ní dostanete vhodné léky, které zabrání zvracení.

Oznamte svému lékaři, pokud jste podstoupil(a) nebo máte podstoupit léčbu ozařováním, protože může dojít k časně nebo opožděné reakci na ozařování při používání přípravku Armisarte.

Oznamte svému lékaři, jestliže jste byl(a) nedávno očkovan(a), protože pak může při používání přípravku Armisarte dojít nežádoucím účinkům.

Oznamte svému lékaři, že máte nebo jste měl(a) srdeční onemocnění.

Pokud u Vás došlo k nahromadění tekutiny okolo plic, může se lékař rozhodnout před podáním přípravku Armisarte tuto tekutinu odstranit.

Děti a dospívající

Tento přípravek nemá být podáván dětem a dospívajícím, protože s použitím přípravku Armisarte u dětí a dospívajících do 18 let nejsou žádné zkušenosti.

Další léčivé přípravky a přípravek Armisarte

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léků proti bolesti nebo zánětu (otokům), jako jsou tzv. nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA), včetně léků, které jsou volně prodejné bez lékařského předpisu (jako je např. ibuprofen). Existuje mnoho druhů NSA s různou dobou účinnosti. Na základě plánovaného data infuze přípravku Armisarte a stavu funkce ledvin Vám lékař doporučí, které léky smíte používat a kdy je smíte používat. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, zda některý z Vašich léků není NSA.

U přípravku Armisarte, stejně jako u jiných chemoterapeutik, není doporučeno kombinování s živými oslabenými vakcínami. Pokud možno mají být použity inaktivní vakcíny.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, **poraďte se se svým lékařem**. Přípravku Armisarte je třeba se v těhotenství vyvarovat. Lékař s Vámi probere možná rizika používání přípravku Armisarte během těhotenství. Během léčby přípravkem Armisarte a po dobu 6 měsíců po poslední dávce musejí ženy používat vhodnou antikoncepci.

Kojení

Pokud kojíte, oznamte to svému lékaři.

Během léčby přípravkem Armisarte se musí kojení přerušit.

Plodnost

Muži nemají počít dítě během léčby a po dobu 3 měsíců po skončení léčby přípravkem Armisarte a z těchto důvodů mají během léčby přípravkem Armisarte a po dobu 3 měsíců po jejím skončení používat účinnou antikoncepci. Pokud během léčby tímto přípravkem nebo během 3 měsíců po ukončení této léčby

chcete počít dítě, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Přípravek Armisarte může ovlivnit Vaši schopnost mít děti. Před zahájením léčby si promluvte se svým lékařem ohledně možnosti uchování spermatu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Armisarte může vyvolat únavu. Při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů buďte opatrný(á).

3. Jak se přípravek Armisarte používá

Přípravek Armisarte 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok Vám bude vždy podán zdravotnickým pracovníkem. Dávka přípravku Armisarte je 500 mg na jeden čtvereční metr plochy povrchu těla. Tato plocha se vypočítá z Vaší výšky a tělesné hmotnosti. Lékař poté z tohoto údaje vypočte potřebnou dávku. Tato dávka může být upravena, případně léčba může být oddálena v závislosti na počtu krvinek a celkovém zdravotním stavu. Než Vám bude přípravek podán, nemocniční lékárník, zdravotní sestra nebo lékař smísí přípravek Armisarte koncentrát s injekčním roztokem 5% glukózy nebo injekčním roztokem 0,9% chloridu sodného.

Přípravek Armisarte dostanete vždy v infuzi do žíly. Tato infuze bude trvat přibližně 10 minut.

Pokud dostanete přípravek Armisarte s cisplatinou:

Lékař nebo nemocniční lékárník vypočítá potřebnou dávku na základě Vaší výšky a tělesné hmotnosti. Cisplatinu se podává rovněž do žíly a podává se přibližně 30 minut po ukončení infuze přípravku Armisarte. Infuze cisplatinu bude trvat přibližně 2 hodiny.

Infuze budete obvykle dostávat 1x za 3 týdny.

Další léky:

Kortikosteroidy: Váš lékař Vám předepíše tablety se steroidem (v dávce odpovídající 4 mg dexamethasonu dvakrát denně), které budete užívat den před léčbou přípravkem Armisarte, v den jeho podání a následující den po jeho podání. Tento lék budete dostávat ke snížení frekvence a závažnosti kožních reakcí, které lze předpokládat během protinádorové léčby.

Doplňování léčby o vitaminy: během léčby přípravkem Armisarte Vám Váš lékař předepíše užívat kyselinu listovou (vitamin) nebo multivitamin s obsahem kyseliny listové (350 až 1000 mikrogramů), který musíte užívat 1x denně. Během sedmi dní před první dávkou přípravku Armisarte si musíte vzít nejméně 5 dávek kyseliny listové. Po poslední dávce přípravku Armisarte musíte pokračovat 21 dní v užívání kyseliny listové. Dostanete rovněž injekci vitamínu B₁₂ (1000 mikrogramů), a to v týdně před podáním přípravku Armisarte a dále přibližně každých 9 týdnů (což odpovídá 3 cyklům léčby přípravkem Armisarte). Vitamin B₁₂ a kyselinu listovou dostanete ke snížení možných toxických účinků protinádorové léčby.

V průběhu léčby budete pečlivě sledováni. To běžně zahrnuje krevní testy, včetně kontrol správné funkce jater a ledvin. Na základě výsledků těchto testů může být Vaše dávka změněna nebo léčba oddálena.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže zaznamenáte jakýkoliv z níže uvedených nežádoucích účinků, musíte ihned kontaktovat svého lékaře:

- Horečka nebo infekce (časté nebo velmi časté, v tomto pořadí): pokud máte teplotu 38 °C nebo vyšší, pocení nebo jiné známky infekce (protože můžete mít méně bílých krvinek, než je obvyklé, což je velmi časté). Infekce (sepsy) může mít závažný průběh a může vést k úmrtí
- Pokud začnete pociťovat bolest na hrudi (časté) nebo máte rychlou srdeční frekvenci (méně časté)
- Pokud máte bolesti, zarudnutí, otok nebo vřídky v ústech (velmi časté)
- Alergické reakce: pokud se vyvine kožní vyrážka (velmi časté) / pocity pálení nebo brnění (časté), případně horečka (časté). Ve vzácných případech může být kožní reakce závažná a může vést k úmrtí. obraťte se na svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne závažná vyrážka nebo svědění anebo puchýře (Stevens-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza)
- Pokud pozorujete únavu, slabost, snadnější zadýchávání nebo jste bledý(á) (protože můžete mít méně krevního barviva hemoglobinu, než je obvyklé, což je velmi časté)
- Pokud pozorujete krvácení z dásní, nosu nebo úst, případně jiné krvácení, které se obtížně zastavuje, načervenalou nebo narůžovělou moč, neočekávanou tvorbu modřin (protože můžete mít nižší počet krevních destiček, než je obvyklé, což je časté)
- Pokud pozorujete náhlou dušnost, intenzivní bolest na hrudi nebo kašel s vykašláváním krve (méně časté) (může to znamenat přítomnost krevní sraženiny v plicních cévách)

Další nežádoucí účinky přípravku Armisarte mohou zahrnovat:

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů)

- Infekce
- Faryngitida (bolest v krku)
- Nízký počet neutrofilních granulocytů (typ bílých krvinek)
- Nízký počet bílých krvinek
- Nízká hladina hemoglobinu (anémie)
- Bolest, zarudnutí, otok nebo vřídky v ústech
- Ztráta chuti k jídlu
- Zvracení
- Průjem
- Pocit na zvracení
- Kožní vyrážka
- Odlupování kůže
- Abnormální nálezy při vyšetření krve ukazující na snížení funkce ledvin
- Únava

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob)

- Infekce krve
- Horečka s nízkým počtem neutrofilních granulocytů (typ bílých krvinek)
- Nízký počet krevních destiček
- Alergická reakce
- Ztráta tělních tekutin
- Změny vnímání chuti
- Poškození motorických nervů, které může vést k slabosti a úbytku svalů hlavně paží a nohou
- Poškození smyslových nervů, které může vést ke ztrátě smyslového vnímání, pálivé bolesti a nestabilní chůzi
- Závrať
- Zánět nebo otok spojivek (membrána lemující víčka a pokrývající oční bělmo)
- Suchost oka

- Slzení
- Suchost spojivek (membrána lemující víčka a pokrývající oční bělmo) a rohovky (průhledná vrstva před duhovkou a zornicí)
- Opuchlá víčka
- Porucha oka včetně suchosti, slzení, podráždění a/nebo bolesti
- Srdeční selhání (stav, který ovlivňuje sílu stahu srdečních svalů)
- Nepravidelný srdeční tep
- Špatné trávení
- Zácpa
- Bolest břicha
- Játra: zvýšení množství látek vytvářených játry v krvi
- Zvýšená pigmentace kůže
- Svědění kůže
- Vyrážka na těle, tvořící obrazce podobné volskému oku
- Vypadávání vlasů
- Kopřivka
- Selhání ledvin
- Zhoršení funkce ledvin
- Horečka
- Bolest
- Hromadění vody v těle vedoucí k otokům
- Bolest na hrudi
- Zánět a tvorba vředů na sliznicích zažívacího traktu

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob)

- Snížení počtu červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček
- Mrtvice
- Druh mrtvice, kdy je ucpaná mozková tepna
- Krvácení uvnitř lebky
- Angina (bolest na hrudi způsobená sníženým přítokem krve do srdce)
- Srdeční infarkt
- Zúžení nebo ucpaní některé z věnčitých tepen
- Zrychlený srdeční tep
- Nedostatečné zásobení končetin krví
- Ucpání některé z plicních tepen
- Zánět a zjizvení výstelky plic s problémy s dýcháním
- Jasně červená krev vytékající z konečníku
- Krvácení do zažívacího ústrojí
- Protržení střeva
- Zánět sliznice jícnu
- Zánět výstelky tlustého střeva, který může být doprovázen krvácením ze střeva nebo konečníku (pozorován jen v kombinaci s cisplatinou)
- Zánět, otok, zarudnutí a tvorba vřidků na sliznici jícnu a její rozpad, způsobené radioterapií
- Zánět plic způsobený radioterapií

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 1000 osob)

- Rozpad červených krvinek
- Anafylaktický šok (závažná alergická reakce)
- Zánětlivý stav v játrech
- Zarudnutí kůže
- Kožní vyrážka, která se objeví na místech s předchozím ozářením

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob)

- Infekce kůže a měkkých tkání
- Stevensův-Johnsonův syndrom (typ závažných reakcí kůže a sliznic, které mohou ohrozit život)
- Toxická epidermální nekrolýza (typ závažné kožní reakce, která může ohrozit život)
- Autoimunitní porucha s kožní vyrážkou a puchýři na nohou, pažích a břiše
- Zánět kůže s typickými puchýři naplněnými tekutinou
- Křehkost kůže, puchýře, poškození a jizvení kůže
- Zarudnutí, bolest a otok hlavně na dolních končetinách
- Zánět kůže a tukové tkáně pod kůží (pseudocelulitida)
- Zánět kůže (dermatitida)
- Zánětlivý proces v kůži, doprovázený svěděním, zčervenáním, popraskáním a hrubostí
- Intenzivně svědivá místa

Není známo: frekvenci nelze z dostupných údajů určit

- Forma diabetu, jehož hlavní příčinou je onemocnění ledvin
- Onemocnění ledvin s odumíráním buněk výstelky ledvinových kanálků

Může se u Vás vyskytnout jakýkoliv z těchto příznaků a/nebo onemocnění. Pokud zpozorujete některý z těchto nežádoucích účinků, musíte to oznámit svému lékaři, jakmile to bude možné.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Armisarte uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřená lahvička

Uchovávejte a přepravujte v chladu (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po prvním otevření injekční lahvičky

Injekční lahvičky o obsahu 4 ml (100 mg/4 ml)

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 7 dní při teplotě 2 °C - 8 °C.

Injekční lahvičky o obsahu 20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) a 40 ml (1000 mg/40 ml)

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 14 dní při teplotě 2 °C - 8 °C.

Infuzní roztok

Chemická a fyzikální stabilita infuzního roztoku pemetrexedu po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při pokojové teplotě a 7 dní při uchovávání v chladničce.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C, pokud způsob otevření / ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Nepoužívejte přípravek Armisarte, pokud si všimnete, že jsou v roztoku přítomny částice.

Jakýkoliv nespotřebovaný koncentrát, který zůstal v injekční lahvičce a překročil dobu použitelnosti, je nutné zlikvidovat v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Armisarte obsahuje

Léčivou látkou je pemetrexedum. Jeden ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 25 mg (jako jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Jedna 4ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje pemetrexedum 100 mg (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Jedna 20ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje pemetrexedum 500 mg (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Jedna 34ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje pemetrexedum 850 mg (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Jedna 40ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje pemetrexedum 1000 mg (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Pomocnými látkami jsou trometamol (k úpravě pH), kyselina citronová, methionin a voda na injekci.

Jak přípravek Armisarte vypadá a co obsahuje toto balení

Armisarte koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát) je čirý, bezbarvý až lehce nažloutlý nebo zeleně-žlutý roztok.

Přípravek Armisarte je k dispozici v bezbarvé skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s polypropylenovým diskem. Lahvičky mohou být potaženy ochranným pouzdrem.

Jedno balení přípravku Armisarte obsahuje 1 injekční lahvičku.

Balení

1 x 4ml lahvička (100 mg/4 ml)

1 x 20ml lahvička (500 mg/20 ml)

1 x 34ml lahvička (850 mg/34 ml)

1 x 40ml lahvička (1000 mg/40 ml)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Island

Výrobce

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Chorvatsko

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
200 14 Nerviano (Milan)
Itálie

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucharest
Rumunsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.emea.europa.eu/>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci

1. Při ředění pemetrexedu k podání intravenózní infuze používejte aseptickou techniku.
2. Vypočtete dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Armisarte.
3. Přípravek Armisarte musí být ředěn 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného, bez konzervačních látek. Náležitý objem koncentrátu pemetrexedu musí být naředěn na 100 ml 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného a podá se intravenózní infuzí po dobu 10 minut.
4. Infuzní roztoky pemetrexedu, připravené podle návodu, jsou kompatibilní s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infuzními sety a infuzními vaky. Pemetrexed je inkompatibilní s rozpouštědly obsahujícími kalcium, jako je laktátový Ringerův roztok a Ringerův roztok.

Přípravek Armisarte obsahuje pomocnou látku trometamol. Trometamol je inkompatibilní s cisplatinou, způsobuje rozklad cisplatin. Tento léčivý přípravek nesmí být smíchán s dalšími léčivými přípravky. Po podání přípravku Armisarte mají být intravenózní linky propláchnuty.
5. Léčivé přípravky pro parenterální použití se musí před podáním vizuálně prohlédnout, zda neobsahují částičky a nedošlo ke změně barvy. Jestliže zpozorujete pevné částice, přípravek nepodávejte.
6. Pryžovou zátku injekční lahvičky lze propíchnout a obsah vyjmout maximálně dvakrát. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek, který zůstal v injekční lahvičce a překročil dobu použitelnosti nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Bezpečnostní opatření při přípravě a podání:

Tak jako i u jiných potenciálně toxických cytostatických látek je nutné udržovat pozornost při zacházení s infuzním roztokem pemetrexedu a při jeho přípravě. Doporučuje se používat ochranné rukavice. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu s kůží, umyjte ihned a důkladně kůži mýdlem a vodou. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu se sliznicemi, opláchněte je důkladně vodou. Pemetrexed není puchýřotvorná látka. V případě podání paravazálně neexistuje specifické antidotum. Bylo popsáno několik případů podání pemetrexedu paravazálně, které hodnotící lékař nepovažoval za závažné. Únik pemetrexedu mimo žílu se léčí podle místních standardních postupů jako u jiných nepuchýřotvorných látek.

Po naředění roztoku

Chemická a fyzikální stabilita infuzního roztoku pemetrexedu po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při pokojové teplotě a 7 dní při uchovávání v chladničce. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.