

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ALIMTA 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
ALIMTA 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ALIMTA 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 11 mg sodíku.

ALIMTA 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 54 mg sodíku.

Po rekonstituci (viz bod 6.6) obsahuje jedna injekční lahvička pemetrexedum 25 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až světle žlutý nebo zelenožlutý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Maligní mezoteliom pleury

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

Nemalobuněčný karcinom plic

Přípravek ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA 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

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

ALIMTA v kombinaci s cisplatinou

Doporučená dávka přípravku ALIMTA 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 v 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).

ALIMTA v monoterapii

U pacientů léčených kvůli nemalobuněčnému karcinomu plic po předcházející chemoterapii je doporučená dávka přípravku ALIMTA 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 má 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 vitaminu B₁₂ (1000 mikrogramů) v týdnu před první dávkou pemetrexedu a poté jednou za každé tři cykly. Další injekce vitaminu B₁₂ se mohou podávat ve stejný den jako pemetrexed.

Monitorování

Pacienti používající pemetrexed musejí mít před každou dávkou monitorovaný celý krevní obraz, včetně diferenciálu 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 (ALP), 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 ALIMTA v monoterapii nebo v kombinaci s cisplatinou.

Tabulka 1 – Úprava dávek pro přípravek ALIMTA (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – hematologické toxicity	
Absolutní počet neutrofilů v době nejhlubšího poklesu $< 500 /\text{mm}^3$ a počet trombocytů v době nejhlubšího poklesu $\geq 50\,000 /\text{mm}^3$	75 % předchozí dávky (přípravku ALIMTA i cisplatinu)
Počet trombocytů v době nejhlubšího poklesu $< 50\,000 /\text{mm}^3$ bez ohledu na absolutní počet neutrofilů v době nejhlubšího poklesu	75 % předchozí dávky (přípravku ALIMTA i cisplatinu)
Počet trombocytů v době nejhlubšího poklesu $< 50\,000 /\text{mm}^3$ s krvácením ^a bez ohledu na absolutní počet neutrofilů v době nejhlubšího poklesu	50 % předchozí dávky (přípravku ALIMTA i cisplatinu)

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

Pokud u pacientů dojde k rozvoji nehematologické toxicity ≥ 3 . stupně (s výjimkou neurotoxicity), musí se ALIMTA 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 přípravek ALIMTA (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – nehematologické toxicity^{a, b}		
	Dávka přípravku ALIMTA (mg/m^2)	Dávka cisplatinu (mg/m^2)
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 přípravek ALIMTA a cisplatinu uvedena v tabulce 3. Pokud se vyskytnou projevy neurotoxicity stupně 3 nebo 4, musejí pacienti léčbu přerušit.

Tabulka 3 - Úprava dávek pro přípravek ALIMTA (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – neurotoxicita		
Stupeň toxicity dle CTC^a	Dávka přípravku ALIMTA (mg/m^2)	Dávka cisplatinu (mg/m^2)
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 přípravkem ALIMTA 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 pacienti ve věku 65 let nebo starší měli zvýšené 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 přípravku Alimta u maligního mezoteliomu pleury a nemalobuněčného karcinomu plic není u pediatrické populace 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 doporučovaných 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 chybění metastáz do jater) nebo $> 5,0$ x vyššími, než je horní hranice normálních hodnot (při přítomnosti metastáz v játrech), nebyli specificky studováni.

Způsob podání

Přípravek Alimta je určen pro intravenózní podání. Alimta má být podávána intravenózní infuzí po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem Alimta a před jeho podáním a pokyny pro rekonstituci a naředění přípravku Alimta před jeho podáním, naleznete 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 podání 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). Útlum kostní dřeně 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 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 v době nejhlubšího poklesu, počtu trombocytů a maximální nehematologickou toxicitou pozorovanou 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 45-79 ml/min) by se měli vyvarovat užívání nesteroidních protizánětlivých léků (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. 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 pacienta 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 neplodnost, se mužům doporučuje, aby před zahájením léčby vyhledali konzultaci o možnosti uchování spermatu.

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.

Pomocné látky

ALIMTA 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

ALIMTA 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 54 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 2,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

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 léků (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 pemetrexedu s inhibitory OAT3 (transportér organických aniontů 3) (např. probenecid, penicilin, inhibitory protonové pumpy (PPI)) vede k opožděné clearance pemetrexedu. Při kombinaci těchto látek je zapotřebí zvýšené opatrnosti.

U pacientů s normální renální funkcí (clearance kreatininu ≥ 80 ml/min) mohou vysoké dávky nesteroidních protizánětlivých léků (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 léků 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 vyústěním. Toto riziko je zvýšeno u osob s již existujícím poklesem imunity způsobeným základním onemocněním. Kde je to možné, použijte inaktivované vakcíny (poliomyelitis) (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 vrozené 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 neplodnost se mužům doporučuje, aby před zahájením léčby vyhledali konzultaci o možnosti uchování spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. 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 útlum kostní dřeně, manifestující se jako anémie, 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 Stevensův-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 (ALIMTA vs docetaxel), JMDB (ALIMTA a cisplatina versus GEMZAR a cisplatina), JMCH (ALIMTA 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			dermo-hypodermid ^a	
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 senzorická neuropatie závrat	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 tkáň	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 gammaglutamyl transferáza				
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 popsáním symptomům předávkování patří neutropenie, anémie, trombocytopenie, mukozitida, senzorická polyneuropatie a vyrážka. K předpokládaným komplikacím předávkování patří útlum kostní dřeně, který se manifestuje neutropenií, trombocytopenií a anémií. Kromě toho lze pozorovat infekce s horečkou nebo bez ní, průjem, případně mukozitidu. V případech 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: analogy kyseliny listové, ATC kód: L01BA04

ALIMTA (pemetrexed) je tzv. „multi-targeted“ antifolikum, protinádorová látka působící narušení několika 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), dihydrofolátreduktázu (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 léku v maligních buňkách.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ALIMTA 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 přípravkem ALIMTA a cisplatinou oproti cisplatině u pacientů s maligním mezoteliomem pleury, kteří dosud nepodstoupili chemoterapii. V této studii bylo prokázáno, že pacienti léčení přípravkem ALIMTA a cisplatinou měli klinicky významnou výhodu mediánu přežití, trvající 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 lék (randomizovaní 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 přípravku ALIMTA v kombinaci s cisplatinou oproti cisplatině u pacientů s maligním mezoteliomem pleury

Parametr účinnosti	Randomizovaní a léčení pacienti		Plně suplementovaní pacienti	
	ALIMTA/ cisplatina (n = 226)	cisplatina (n = 222)	ALIMTA/ 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 ^a	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 ^a	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 ^a	0,001		0,001	
Výskyt celkové odpovědi ^b (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 ^a	< 0,001		< 0,001	

Zkratky: CI = interval spolehlivosti

^a hodnota p se týká srovnání mezi rameny

^b V rameni ALIMTA/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 přípravkem ALIMTA/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 ALIMTA/cisplatina a zhoršením plicní funkce v čase u kontrolního ramene.

Existují omezené údaje u pacientů s maligním mezoteliomem pleury, léčených přípravkem ALIMTA v monoterapii. Přípravek ALIMTA 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 přípravkem ALIMTA 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 přípravkem ALIMTA (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 přípravek ALIMTA. Výsledky analýzy vlivu histologie NSCLC na celkové přežití svědčí ve prospěch přípravku ALIMTA 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 přípravku ALIMTA.

Omezené klinické údaje z jiného randomizovaného kontrolovaného klinického hodnocení fáze 3 naznačují, že údaje o účinnosti pemetrexedu (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 přípravku ALIMTA oproti docetaxelu u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic - ITT populace

	ALIMTA	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 (0,82 - 1,16)	
Doba do selhání léčby (TTTF – měsíce)	(n = 283)	(n = 288)
• Medián	2,3	2,1
• HR (95 % CI)	0,84 (0,71 - 0,997)	
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 přípravkem ALIMTA 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 přípravek ALIMTA 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 noninferioritu 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 přípravek ALIMTA 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 přípravek ALIMTA 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.

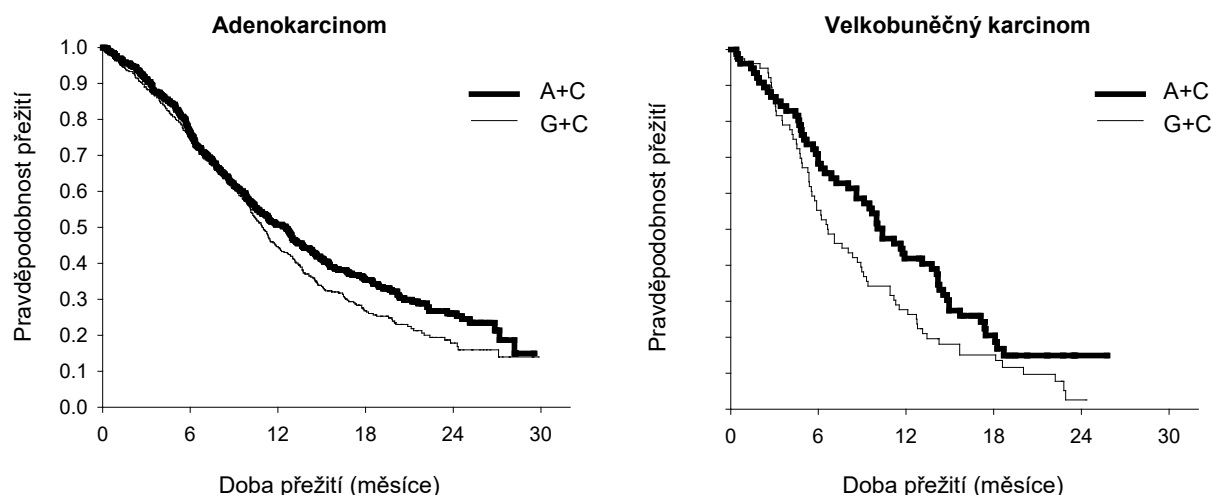
Tabulka 7. Účinnost kombinace přípravku ALIMTA + cisplatina oproti kombinaci gemcitabin + cisplatina v první linii nemalobuněčného karcinomu plic – ITT populace a histologické podskupiny.

ITT populace a histologické podskupiny	Medián celkové doby přežití v měsících (95 % CI)				Adjustovaný poměr rizik (HR) (95 % CI)	Superiorita hodnota p
	ALIMTA + cisplatina		gemcitabin + cisplatina			
ITT populace (n = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	n=862	10,3 (9,6 – 10,9)	n=863	0,94a (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 přípravku ALIMTA v kombinaci s cisplatinou.

U pacientů léčených přípravkem ALIMTA 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).

JMEN

Multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená studie fáze 3 kontrolovaná placebem (JMEN), srovnávala účinnost a bezpečnost udržovací léčby přípravkem ALIMTA spolu s nejlepší možnou podpůrnou léčbou (BSC) (n=441) a podávání placeba 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 přípravků ALIMTA 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 přípravku ALIMTA a 3,5 cyklů podávání placeba. Celkem 213 pacientů (48,3 %) dokončilo ≥ 6 cyklů 103 pacientů (23,4 %) ≥ 10 cyklů léčby přípravkem ALIMTA.

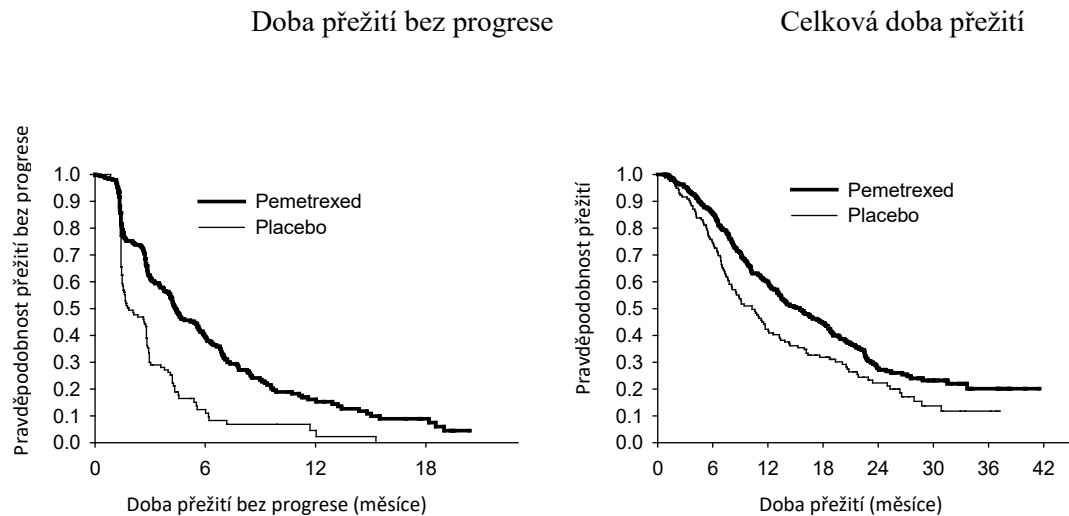
Studie dosáhla primárního cílového parametru a prokázala statisticky významné zlepšení PFS ve skupině přípravku ALIMTA oproti skupině placeba (n = 581, nezávisle hodnocená populace, medián 4,0 měsíce, resp. 2,0 měsíce) (poměr rizika = 0,60, 95 % CI: 0,49-0,73, p < 0,00001). Nezávislé hodnocení patientských 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 přípravku ALIMTA a 10,6 měsíců ve skupině placeba, poměr rizik = 0,79 (95 % CI: 0,65 až 0,95; p = 0,01192).

V souladu s dalšími studiemi přípravku ALIMTA 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 progresu (PFS) 4,4 měsíce u přípravku ALIMTA a 1,8 měsíců u skupiny placeba, 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 přípravku ALIMTA a 10,3 měsíce ve skupině placeba (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 přípravku ALIMTA a 13,6 měsíců ve skupině placeba (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 přípravkem ALIMTA oproti placebu.

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

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



PARAMOUNT

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 (PARAMOUNT) porovnávala účinnost a bezpečnost pokračující udržovací léčby přípravkem ALIMTA 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 přípravku ALIMTA a cisplatinou. Z celkového počtu 939 pacientů léčených indukcí přípravkem ALIMTA 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 přípravkem ALIMTA s cisplatinou. Pacienti, kteří byli randomizováni k udržovací léčbě, museli mít výkonnostní stav ECOG 0 nebo 1. Medián doby od začátku indukční léčby přípravkem ALIMTA 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 progresce onemocnění. Účinnost a bezpečnost byly měřeny od doby randomizace po ukončení prvoliniové (indukční) léčby. Střední hodnoty počtu cyklů podaných pacientům byly 4 cykly léčby přípravkem ALIMTA a 4 cykly placeba. Celkem dokončilo ≥ 6 cyklů udržovací léčby přípravkem ALIMTA 169 pacientů (47,1 %), což představovalo nejméně 10 cyklů přípravku ALIMTA celkem.

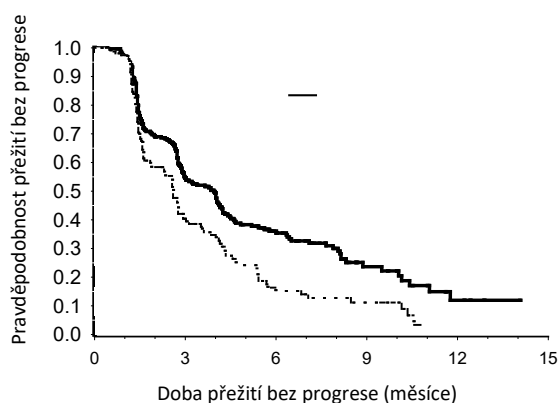
Studie splnila svůj primární cílový parametr a ukázala statisticky významné zlepšení PFS v rameni s přípravkem ALIMTA ve srovnání s placebovým ramenem (n=472, nezávisle hodnocená populace, medián 3,9 měsíců a 2,6 měsíců v tomto pořadí) (poměr rizik = 0,64, 95 % CI = 0,51-0,81, p = 0,0002). Nezávislé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

Po indukci přípravkem ALIMTA s cisplatinou (4 cykly), byla léčba přípravkem ALIMTA 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 přípravkem ALIMTA 28,7 % pacientů naživu nebo byl kontakt s nimi ztracen oproti 21,7 % pacientům v rameni s placebem. Relativní léčebný účinek přípravku ALIMTA byl napříč podskupinami

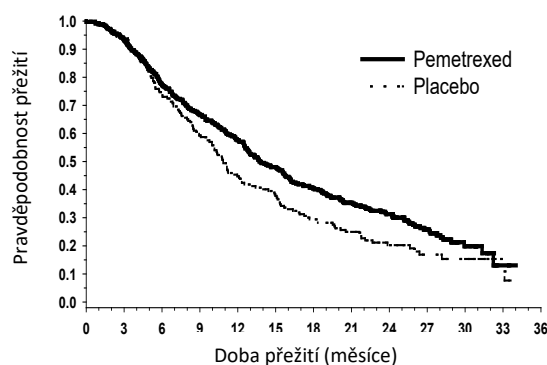
(včetně stadia nemoci, odpovědi na indukci, ECOG PS, kuřáckého statusu, pohlaví, histologie a věku) vnitřně konzistentní a podobný tomu, který byl pozorován v neadjustovaných analýzách OS a PFS. 1 a 2 letá četnost přežití pacientů s přípravkem ALIMTA byla 58 % a 32 % dle uvedeného pořadí, ve srovnání s 45 % a 21 % u pacientů s placebem. Od začátku indukční léčby přípravkem ALIMTA s cisplatinou v první linii byl medián OS pacientů 16,9 měsíce u ramene s přípravkem ALIMTA 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 přípravku ALIMTA a 71,7 % u placeba.

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

Doba přežití bez progresu (PFS)



Celková doba přežití (OS)



Bezpečnostní profily udržovací léčby přípravkem ALIMTA 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 podstupuje v omezené míře metabolismus 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 proporcionálně s dávkou. Farmakokinetika pemetrexedu je stejná i při více léčebných cyklech.

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu nejsou ovlivněny souběžně podanou cisplatinou. Suplementace kyselinou listovou perorálně a vitaminem 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 atrofií. V devítiměsíční studii provedené na bíglech 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 ovárií 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

Mannitol
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Pemetrexed je fyzikálně inkompatibilní s ředidly 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.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička

3 roky.

Rekonstituované a infuzní roztoky

Pokud je přípravek ALIMTA připraven podle návodu, neobsahuje rekonstituované a infuzní roztoky žádné antimikrobiální konzervační látky. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím připraveného rekonstituovaného a infuzního roztoku byla prokázána na dobu 24 hodin při uchování v chladu.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

ALIMTA 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička ze skla třídy I s pryžovou zátkou obsahující 100 mg pemetrexedu

Balení: 1 lahvička

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

ALIMTA 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička ze skla třídy I s pryžovou zátkou obsahující 500 mg pemetrexedu

Balení: 1 lahvička

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

1. Při rekonstituci a dalším ředění pemetrexedu k podání intravenózní infuze používejte aseptickou techniku.
2. Vypočítejte dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku ALIMTA. Injekční lahvička obsahuje větší množství pemetrexedu k usnadnění přenosu označeného množství.

3. ALIMTA 100 mg

Rekonstituujte obsah 100mg injekční lahvičky se 4,2 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek, čímž vznikne roztok s obsahem 25 mg/ml pemetrexedu.

ALIMTA 500mg

Rekonstituujte obsah 500mg injekční lahvičky s 20 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek, čímž vznikne roztok s obsahem 25 mg/ml pemetrexedu.

Pohybujte jemným krouživým pohybem každou injekční lahvičkou, dokud se prášek zcela nerozpustí. Výsledný roztok je čirý a jeho barva kolísá od bezbarvé po žlutou nebo žlutozelenou, aniž by byla narušena jeho kvalita. pH rekonstituovaného roztoku se pohybuje mezi 6,6 a 7,8. **Je potřebné další ředění.**

4. Náležitý objem rekonstituovaného roztoku pemetrexedu musí být dále naředěn na 100 ml injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek a podá se intravenózní infuzí po dobu 10 minut.
5. Infuzní roztoky pemetrexedu, připravené podle návodu, jsou kompatibilní s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infuzními sety a infuzními vaky.
6. 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.
7. Roztok pemetrexedu je určen pouze na jedno použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Bezpečnostní opatření při přípravě a podání přípravku ALIMTA

Tak jako i u jiných potenciálně toxických protinádorových 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 zpuchýřující látka. V případě podání mimo žílu neexistuje specifické antidotum. Bylo popsáno několik případů podání pemetrexedu mimo žílu, které hodnotící lékař nepovažoval za závažné. Únik pemetrexedu mimo žílu se léčí místními standardními postupy jako u jiných nezpuchýřujících látek.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/04/290/001
EU/1/04/290/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. září 2004
Datum posledního prodloužení registrace: 20. září 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ 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 ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Lilly France S.A.S.
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Francie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, 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 významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ALIMTA 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
pemetrexedum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje pemetrexedum 100 mg (jako pemetrexedum dinatricum)

Po rekonstituci (viz příbalová informace) obsahuje jedna injekční lahvička pemetrexedum 25 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (další informace viz příbalová informace)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.
Pouze pro jednorázové podání.
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
--

Cytotoxické

8. POUŽITELNOST

EXP
Pro dobu použitelnosti rekonstituovaného přípravku čtěte příbalovou informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ
--

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

Nepoužitý obsah znehodnot'te vhodným způsobem.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/290/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

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**

ALIMTA 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
pemetrexedum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP
Pro dobu použitelnosti rekonstituovaného přípravku čtěte příbalovou informaci.

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

100 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ALIMTA 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
pemetrexedum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje pemetrexedum 500 mg (jako pemetrexedum dinatricum)
Po rekonstituci (viz příbalová informace) obsahuje jedna injekční lahvička pemetrexedum 25 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (další informace viz příbalová informace)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.
Pouze pro jednorázové podání.
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
--

Cytotoxické

8. POUŽITELNOST

EXP
Pro dobu použitelnosti rekonstituovaného přípravku čtěte příbalovou informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ
--

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

Nepoužitý obsah znehodnoťte vhodným způsobem.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/290/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

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**

ALIMTA 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
pemetrexedum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP
Pro dobu použitelnosti rekonstituovaného přípravku čtěte příbalovou informaci.

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

500 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

ALIMTA 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok ALIMTA 500 mg prášek pro 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 jakékoliv další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- 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. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je ALIMTA a k čemu se používá

ALIMTA je léčivý přípravek používaný k léčbě zhoubných nádorů.

Přípravek ALIMTA se podává pacientům bez předchozí chemoterapie v kombinaci s dalším protinádorovým lékem cisplatinou k léčbě maligního mezoteliomu pleury, což je forma nádoru postihující plicní výstelku.

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

Přípravek ALIMTA 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.

ALIMTA je rovněž určena k léčbě pacientů s pokročilými stadii rakoviny plic, u kterých došlo k dalšímu rozvoji onemocnění poté, co byla použita jiná úvodní chemoterapie.

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

Nepoužívejte přípravek ALIMTA:

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

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku ALIMTA 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 ALIMTA.

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 ALIMTA. 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 používáte rovněž cisplatinu, Váš lékař se přesvědčí, že 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 ALIMTA.

Oznamte svému lékaři, jestliže jste byl(a) nedávno očkován(a), protože pak může při používání přípravku ALIMTA 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 ALIMTA tuto tekutinu odstranit.

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a přípravek ALIMTA

Oznamte svému lékaři, pokud užíváte jakékoli přípravky k léčbě bolesti nebo zánětu (otoků), jako jsou tzv. nesteroidní protizánětlivé léky (NSA), včetně léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu (jako je např. ibuprofen). Existuje mnoho druhů NSA s různou délkou účinnosti. Na základě plánovaného data infuze přípravku ALIMTA a/nebo stavu funkce ledvin Vám lékař doporučí, které léky smíte užívat a kdy je smíte užívat. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, zda některý z Vašich léků není NSA.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte léky zvané inhibitory protonové pumpy (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol a rabeprazol) používané k léčbě pálení žáhy a návratu žaludečních kyselin do jícnu.

Informujte svého lékaře nebo nemocničního lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Těhotenství

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

Kojení

Pokud kojíte, oznamte to svému lékaři.

Během léčby přípravkem ALIMTA se musí kojení přerušit.

Plodnost

Muži by neměli počít dítě během léčby a po dobu 3 měsíců po skončení léčby přípravkem ALIMTA a z těchto důvodů mají během léčby přípravkem ALIMTA 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. ALIMTA 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 ALIMTA může vyvolat únavu. Při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů buďte opatrný(á).

Přípravek ALIMTA obsahuje sodík

ALIMTA 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

ALIMTA 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 54 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské/stolní soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 2,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek ALIMTA používá

Dávka ALIMTY 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 smíchá prášek přípravku ALIMTA s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 0,9 mg/ml (0,9 %).

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

Pokud dostanete přípravek ALIMTA s cisplatinou:

Lékař nebo nemocniční lékárník vypočítá potřebnou dávku na základě Vaší výšky a tělesné hmotnosti. Cisplatina se podává rovněž do žíly a podává se přibližně 30 minut po ukončení infuze přípravku ALIMTA. Infuze cisplatiny 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 ALIMTA, 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 ALIMTA 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 ALIMTA si musíte vzít nejméně 5 dávek kyseliny listové. Po poslední dávce přípravku ALIMTA musíte pokračovat 21 dní v užívání kyseliny listové. Dostanete rovněž injekci vitaminu B₁₂ (1000 mikrogramů), a to v týdnu před podáním přípravku ALIMTA a dále přibližně každých 9 týdnů (což odpovídá 3 cyklům léčby přípravkem ALIMTA). Vitamin B₁₂ a kyselinu listovou dostanete ke snížení možných toxických účinků protinádorové léčby.

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 bolest, zarudnutí, otok nebo vřidky 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 (Stevensův-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).

Nežádoucí účinky přípravku ALIMTA 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 vřidky 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
 Závrat
 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 ucpána mozková tepna
 Krvácení uvnitř lebky
 Angina (bolest na hrudi způsobená sníženým přítokem krve do srdce)
 Srdeční infarkt
 Zúžení nebo ucpání 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 10000 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 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.

Pokud se obáváte některých nežádoucích účinků, řekněte to svému lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékař 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 ALIMTA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na štítku a na krabici.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Rekonstituovaný a infuzní roztok: přípravek se musí použít okamžitě. Pokud je připraven podle návodu, pak chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím připraveného rekonstituovaného a infuzního roztoku pemetrexedu byla prokázána na dobu 24 hodin při uchování v chladu.

Tento léčivý přípravek je určen pouze pro jednorázové podání, jakýkoliv nespotřebovaný roztok je nutné zlikvidovat v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ALIMTA obsahuje

Léčivou látkou je pemetrexedum.

ALIMTA 100 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 100 mg (jako pemetrexedum dinatricum).

ALIMTA 500 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 500 mg (jako pemetrexedum dinatricum).

Po rekonstituci obsahuje roztok 25 mg/ml pemetrexedu. Před podáním je nutné další naředění, které provede zdravotnický pracovník.

Pomocné látky jsou mannitol, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Jak přípravek ALIMTA vypadá a co obsahuje toto balení

ALIMTA je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok v injekční lahvičce. Je to bílý až světle žlutý nebo zelenožlutý lyofilizovaný prášek.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht

Nizozemsko

Výrobce

Lilly France S.A.S.

rue du Colonel Lilly

F-67640 Fegersheim

Francie

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

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България

тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.

Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S

Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH

Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: +372 6 817 280

Lietuva

Eli Lilly Lietuva

Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.

Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.

Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.

Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.

Tel: +34-91-663 50 00

France

Lilly France

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: +353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: +39-055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 6 7364000

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600**România**

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: +421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: +358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: +46-(0) 8 7378800

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

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

1. Při rekonstituci a dalším ředění pemetrexedu k podání intravenózní infuze používejte aseptickou techniku.
2. Vypočtete dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku ALIMTA. Injekční lahvička obsahuje větší množství pemetrexedu k usnadnění přenosu označeného množství.
3. ALIMTA 100 mg:
Rekonstituujte obsah 100mg injekční lahvičky se 4,2 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek, čímž vznikne roztok obsahující 25 mg/ml pemetrexedu.
ALIMTA 500 mg:
Rekonstituujte obsah 500mg injekční lahvičky s 20 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek, čímž vznikne roztok obsahující 25 mg/ml pemetrexedu.

Pohybujte jemným krouživým pohybem každou injekční lahvičkou, dokud se prášek zcela nerozpustí. Výsledný roztok je čirý a jeho barva kolísá od bezbarvé po žlutou nebo žlutozelenou, aniž by byla narušena jeho kvalita. pH rekonstituovaného roztoku se pohybuje mezi 6,6 a 7,8.

Potřebné je další ředění.

4. Náležitý objem rekonstituovaného roztoku pemetrexedu musí být dále naředěn na 100 ml injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek a podá se intravenózní infuzí po dobu 10 minut.
5. 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.
6. Léčivé přípravky pro parenterální použití se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částičky a nedošlo ke změně barvy. Jestliže zpozorujete pevné částice, přípravek nepodávejte.
7. Roztok pemetrexedu je určen pouze na jedno použití. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Bezpečnostní opatření při přípravě a podání přípravku ALIMTA: Tak jako i u jiných potenciálně toxických protinádorových 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 zpuchýřující látka. V případě podání mimo žílu neexistuje specifické antidotum. Bylo popsáno několik případů podání pemetrexedu mimo žílu, které hodnotící lékař nepovažoval za závažné. Únik pemetrexedu mimo žílu se léčí podle místních standardních postupů jako u jiných nezpuchýřujících látek.

Příloha IV
Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pemetrexedu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na dostupné údaje o farmakokinetice pemetrexedu a se zvážením studií *in vitro*, které ukazují na to, že pemetrexed je aktivně vylučován transportérem organických aniontů 3 (OAT3), a hodnot IC50 pro inhibitory protonové pumpy, považuje výbor PRAC lékovou interakci mezi inhibitory protonové pumpy a pemetrexedem za přinejmenším možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících pemetrexed mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se pemetrexedu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících pemetrexed zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.