

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Hospira 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
Pemetrexed Hospira 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
Pemetrexed Hospira 1 000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pemetrexed Hospira 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 100mg injekční lahvička obsahuje přibližně 11 mg sodíku.

Pemetrexed Hospira 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 500mg injekční lahvička obsahuje přibližně 54 mg sodíku.

Pemetrexed Hospira 1 000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 1 000 mg (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 1 000mg injekční lahvička obsahuje přibližně 108 mg sodíku.

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

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

## Nemalobuněčný karcinom plic

Pemetrexed Hospira 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).

Pemetrexed Hospira 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).

Pemetrexed Hospira 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**

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

#### Dávkování

##### *Pemetrexed Hospira v kombinaci s cisplatinou*

Doporučená dávka přípravku Pemetrexed Hospira je 500 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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).

##### *Pemetrexed Hospira v monoterapii*

U pacientů léčených pro nemalobuněčný karcinom plic po předcházející chemoterapii je doporučená dávka přípravku 500 mg/m<sup>2</sup> 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 B<sub>12</sub> (1 000 mikrogramů) v týdně před první dávkou pemetrexedu a poté jednou za každé tři cykly. Další injekce vitamínu B<sub>12</sub> 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 krve 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  $\geq 1\,500$  buněk/mm<sup>3</sup> a počet trombocytů musí být  $\geq 100\,000$  buněk/mm<sup>3</sup>.

Clearance kreatininu musí být  $\geq 45$  ml/min.

Celkový bilirubin musí být  $\leq 1,5$  násobek horní hranice normálních hodnot. Alkalická fosfatáza (ALP), aspartátaminotransferáza (AST nebo SGOT) a alaninaminotransferáza (ALT nebo SGPT) musejí být  $\leq 3$ násobek horní hranice normálních hodnot. V případě postižení jater tumorem jsou akceptovatelné hodnoty alkalické fosfatázy, AST a ALT  $\leq 5$ 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 Hospira v monoterapii nebo v kombinaci s cisplatinou.

<b>Tabulka 1. Úprava dávek pro přípravek Pemetrexed Hospira (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – hematologické toxicity</b>	
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 (Pemetrexed Hospira i cisplatinou)
Počet trombocytů v době nejhlubšího poklesu $< 50\ 000/\text{mm}^3$ bez ohledu na absolutní počet neutrofilů v době nejhlubšího poklesu	75% předchozí dávky (Pemetrexed Hospira i cisplatinou)
Počet trombocytů v době nejhlubšího poklesu $< 50\ 000/\text{mm}^3$ s krvácením <sup>a</sup> bez ohledu na absolutní počet neutrofilů v době nejhlubšího poklesu	50% předchozí dávky (Pemetrexed Hospira i cisplatinou)
<sup>a</sup> 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  $\geq 3$  stupně (s výjimkou neurotoxicity), musí se Pemetrexed Hospira vysadit až do úpravy na hodnoty nižší nebo stejné, jako byly hodnoty před léčbou. Léčba se zahájí podle pokynů uvedených v tabulce 2.

<b>Tabulka 2. Úprava dávek pro Pemetrexed Hospira (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – nehematologické toxicity<sup>a,b</sup></b>		
	<b>Dávka přípravku Pemetrexed Hospira (<math>\text{mg}/\text{m}^2</math>)</b>	<b>Dávka cisplatinu (<math>\text{mg}/\text{m}^2</math>)</b>
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
<sup>a</sup> Obecná kritéria toxicity podle National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998)		
<sup>b</sup> S výjimkou neurotoxicity		

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

<b>Tabulka 3. Úprava dávek pro přípravek Pemetrexed Hospira (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – neurotoxicita</b>		
<b>Stupeň toxicity dle CTC<sup>a</sup></b>	<b>Dávka Pemetrexedu Hospira (<math>\text{mg}/\text{m}^2</math>)</b>	<b>Dávka cisplatinu (<math>\text{mg}/\text{m}^2</math>)</b>
0-1	100 % předchozí dávky	100 % předchozí dávky
2	100 % předchozí dávky	50 % předchozí dávky
<sup>a</sup> Obecná kritéria toxicity podle National Cancer Institute (CTC v2.0, NCI 1998)		

Léčba přípravkem Pemetrexed Hospira 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.

#### *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 pemetrexedu 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  $\geq 45$  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 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:

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem Pemetrexed Hospira, nebo před jeho podáním, naleznete v bodě 6.6.

Pemetrexed Hospira se podává jako intravenózní infuze po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu. Pokyny pro rekonstituci a naředění přípravku Pemetrexed Hospira 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 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). 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  $\geq 1500$  buněk/mm<sup>3</sup> a počet trombocytů se nevrátí na hodnoty  $\geq 100\ 000$  buněk/mm<sup>3</sup>. Úprava dávek v následujících cyklech je dána hodnotami absolutního počtu neutrofilů v době nejhlubšího poklesu, počtu trombocytů v době nejhlubšího poklesu a maximální nehematologickou toxicitou pozorovanou v předchozím cyklu (viz bod 4.2).

Pokud byla před léčbou podávána kyselina listová a vitamin B<sub>12</sub>, 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 B<sub>12</sub> 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 účinku 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 nekróze. 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).

Effekt 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 a v clearance pemetrexedu 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 podávaném 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 6 měsíců 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 spermií.

Ženy ve fertilním věku musejí během léčby pemetrexedem 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 by měla 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.

Pemetrexed Hospira 100 mg obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

Pemetrexed Hospira 500 mg obsahuje přibližně 54 mg sodíku v jedné injekční lahvičce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Pemetrexed Hospira 1 000 mg obsahuje přibližně 108 mg sodíku v jedné injekční lahvičce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem 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 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  $\geq 80$  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  $\geq 80$  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 nejméně 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**

### Antikoncepce u mužů a u žen

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby pemetrexedem používat účinnou antikoncepci. Pemetrexed může mít geneticky škodlivé účinky. Pohlavně zralým mužům se doporučuje, aby během léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení nepočali dítě. Doporučuje se používání antikoncepčních metod nebo abstinence.

### 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 spermií.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Pemetrexed Hospira má minimální nebo mírný vliv na schopnost řídit a 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 at' 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 Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce je uvedena frekvence a závažnost nežádoucích účinků, které byly hlášeny u více než 5 % ze 168 pacientů s mezoteliomem, kteří byli randomizováni k léčbě cisplatinou a pemetrexedem a u 163 pacientů s mezoteliomem, kteří byli randomizováni k léčbě cisplatinou v monoterapii. V obou léčebných ramenech byla pacientům, u kterých dosud nebyla prováděna chemoterapie, přidána kyselina listová a vitamin B<sub>12</sub>.

Frekvence nežádoucích účinků je definována: 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).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek*	pemetrexed/cisplatin (N = 168)		cisplatin (N = 163)	
			Všechny stupně toxicity (%)	Toxicita stupně 3-4 (%)	Všechny stupně toxicity (%)	Toxicita stupně 3-4 (%)
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Neutrofily/granulocyty – snížení	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukocyty – snížení	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobin - snížení	26,2	4,2	10,4	0,0
		Trombocyty - snížení	23,2	5,4	8,6	0,0
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Dehydratace	6,5	4,2	0,6	0,6
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Neuropatie - senzorická	10,1	0,0	9,8	0,6
	Časté	Porucha chuti	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Poruchy oka	Časté	Konjunktivitida	5,4	0,0	0,6	0,0
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem	16,7	3,6	8,0	0,0
		Zvracení	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatitida/faryngitida	23,2	3,0	6,1	0,0
		Nauzea	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexie	20,2	1,2	14,1	0,6
		Zácpa	11,9	0,6	7,4	0,6
	Časté	Dyspepsie	5,4	0,6	0,6	0,0
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecie	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Kreatinin -zvýšení	10,7	0,6	9,8	1,2
		Snížení clearance kreatininu**	16,1	0,6	17,8	1,8
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava	47,6	10,1	42,3	9,2

\* Viz obecná kritéria toxicity podle National Cancer Institute, verze 2 pro každý stupeň toxicity s výjimkou termínu „snížení clearance kreatininu“  
\*\* Který je odvozen z termínu „renální/urogenitální, jiné“.  
\*\*\* V souladu s National Cancer Institute CTC (v2.0, NCI 1998), by případy poruchy chuti a alopecie měly být hlášeny pouze jako stupeň 1 nebo 2.

Pro účely této tabulky byla použita hraniční hodnota 5 % pro zařazení všech příhod, kdy hlásící osoba považovala příhodu za možnou souvislost s léčbou pemetrexedem a cisplatinou.



Klinicky relevantní projevy toxicity (dle CTC), které byly hlášeny v  $\geq 1\%$  a  $< 5\%$  u pacientů náhodným výběrem přidělených k léčbě cisplatinou a pemetrexedem, jsou: renální selhání, infekce, horečka, febrilní neutropenie, zvýšení AST, ALT a GGT, kopřivka a bolest na hrudi.

Klinicky relevantní projevy toxicity (dle CTC), které byly hlášeny v  $< 1\%$  pacientů náhodným výběrem přidělených k léčbě cisplatinou a pemetrexedem, jsou: arytmie a motorická neuropatie.

V tabulce je uvedena frekvence a závažnost nežádoucích účinků, které byly hlášeny u více než 5 % z 265 pacientů, kteří byli randomizováni k léčbě pemetrexedem v monoterapii se suplementací kyselinou listovou a vitamínem B<sub>12</sub> a u 276 pacientů, kteří byli randomizováni k léčbě docetaxelem v monoterapii. U všech pacientů byla stanovena diagnóza lokálně pokročilého nebo metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic a již byli léčeni chemoterapií.

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek* **	pemetrexed (N = 265)		docetaxel (N = 276)	
			Všechny stupně toxicity (%)	Toxicita stupně 3-4 (%)	Všechny stupně toxicity (%)	Toxicita stupně 3-4 (%)
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Neutrofily/granulocyty -snížení	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukocyty -snížení	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobin snížení	19,2	4,2	22,1	4,3
	Časté	Trombocyty – snížení	8,3	1,9	1,1	0,4
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem	12,8	0,4	24,3	2,5
		Zvracení	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatitida/faryngitida	14,7	1,1	17,4	1,1
		Nauzea	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexie	21,9	1,9	23,9	2,5
	Časté	Zácpa	5,7	0,0	4,0	0,0
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	SGPT (ALT) – zvýšení	7,9	1,9	1,4	0,0
		SGOT (AST) – zvýšení	6,8	1,1	0,7	0,0
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka/deskvamace	14,0	0,0	6,2	0,0
	Časté	Pruritus	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecie	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava	34,0	5,3	35,9	5,4
	Časté	Horečka	8,3	0,0	7,6	0,0

\* Viz obecná kritéria toxicity podle National Cancer Institute, verze 2 pro každý stupeň toxicity.  
 \*\* V souladu s National Cancer Institute CTC (v2.0, NCI 1998), by případy alopecie měly být hlášeny pouze jako stupeň 1 nebo 2.

Pro účely této tabulky byla použita hraniční hodnota 5 % pro zařazení všech příhod, kdy hlásící osoba považovala příhodu za možnou souvislost s léčbou pemetrexedem.

Klinicky relevantní projevy toxicity (dle CTC), které byly hlášeny v  $\geq 1\%$  a  $< 5\%$  u pacientů náhodným výběrem přidělených k léčbě pemetrexedem, jsou: infekce bez neutropenie, febrilní neutropenie, alergická reakce/hypersenzitivita, zvýšení kreatininu, motorická neuropatie, senzorická neuropatie, erythema multiforme a bolest břicha.

Klinicky relevantní projevy toxicity (dle CTC), které byly hlášeny v  $< 1\%$  pacientů náhodným výběrem přidělených k léčbě pemetrexedem, jsou: supraventrikulární arytmie.

Klinicky relevantní laboratorní projevy toxicity stupně 3 a 4 byly obdobné při hodnocení integrovaných výsledků 3 studií fáze 2 sledujících monoterapii pemetrexedem (n = 164) a studie fáze 3 sledující monoterapii pemetrexedem (popsána výše), s výjimkou neutropenie (12,8 % oproti 5,3 %) a zvýšení alaninaminotransferázy (15,2 % oproti 1,9 %). Tyto rozdíly byly pravděpodobně dány rozdíly v populaci pacientů, protože do studií fáze 2 byli zařazeni pacienti dosud neléčení chemoterapií a pacientky s karcinomem prsu, předem intenzivně léčené s již existujícími metastázami do jater a/nebo s patologickými výchozími funkčními jaterními testy.

V tabulce níže je uvedena frekvence a závažnost nežádoucích účinků pravděpodobně souvisejících se studovanou medikací, které byly hlášeny u více než 5 % z 839 pacientů s NSCLC, kteří byli randomizováni k léčbě cisplatinou v kombinaci s pemetrexedem a z 830 pacientů s NSCLC, kteří byli randomizováni k léčbě cisplatinou v kombinaci s gemcitabinem. Všichni pacienti dostali studijní léčbu jako zahajovací léčbu lokálně pokročilého nebo metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic a pacienti v obou skupinách byli plně suplementováni kyselinou listovou a vitamínem B<sub>12</sub>.

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek**	pemetrexed/cisplatina (N = 839)		gemcitabin/cisplatina (N = 830)	
			Všechny stupně toxicity (%)	Toxicita stupně 3-4 (%)	Všechny stupně toxicity (%)	Toxicita stupně 3-4 (%)
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Hemoglobin – snížení	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutrofilů/granulocyty – snížení	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukocyty – snížení	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Trombocyty – snížení	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Poruchy nervového systému	Časté	Neuropatie-senzorická	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Porucha chuti	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Zvracení	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexie	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Zácpa	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatitida/faryngitida	13,5	0,8	12,4	0,1
		Průjem bez kolostomie	12,4	1,3	12,8	1,6
	Časté	Dyspepsie/pálení žáhy	5,2	0,1	5,9	0,0
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Alopecie	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Časté	Vyrážka/deskvamace	6,6	0,1	8,0	0,5
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Kreatinin – zvýšení	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava	42,7	6,7	44,9	4,9

\* hodnota p <0,05 při srovnání kombinace pemetrexed/cisplatina a gemcitabin/cisplatina při použití Fisherova exaktního testu.  
\*\* Viz obecná kritéria toxicity podle National Cancer Institute, (v2.0; NCI 1998) pro každý stupeň toxicity.  
\*\*\* V souladu s National Cancer Institute CTC (v2.0, NCI 1998), by případy poruchy chuti a alopecie měly být hlášeny pouze jako stupeň 1 nebo 2.

Pro účely této tabulky byla použita hraniční hodnota 5 % pro zařazení všech příhod, kdy hlásící osoba považovala příhodu za eventuálně související s léčbou pemetrexedem a cisplatinou.

Klinicky relevantní toxicita, která byla hlášena u  $\geq 1$  % a  $\leq 5$  % pacientů náhodným výběrem přidělených k léčbě pemetrexedem a cisplatinou, zahrnovala: zvýšení hodnot AST, zvýšení hodnot

ALT, infekci, febrilní neutropenii, renální selhání, pyrexii, dehydrataci, konjunktivitidu a snížení clearance kreatininu.

Klinicky relevantní toxicita, která byla hlášena u < 1 % pacientů náhodným výběrem přidělených k léčbě pemetrexedem a cisplatinou, zahrnovala: zvýšení hodnot GGT, bolest na hrudi, arytmie a motorickou neuropatii.

Klinicky relevantní toxicita byla v celkové populaci u pacientů používajících pemetrexed v kombinaci s cisplatinou podobná bez ohledu na pohlaví.

V tabulce níže je uvedena frekvence a závažnost nežádoucích účinků pravděpodobně souvisejících se studijní medikací, které byly v klinických hodnoceních udržovací léčby pemetrexedem v monoterapii (JMEN: N=663) a pokračující udržovací léčby pemetrexedem (PARAMOUNT: N=539) hlášeny u více než 5 % z 800 pacientů, kteří byli randomizováni k léčbě samotným pemetrexedem a 402 pacientů, kteří byli randomizováni k léčbě placebem. U všech pacientů byl diagnostikován NSCLC stadia IIIB nebo IV a všichni podstoupili předchozí terapii založenou na platině. Pacienti v obou ramenech studie byli plně suplementováni kyselinou listovou a vitamínem B<sub>12</sub>.

Třída orgánových systémů	Frekvence*	Nežádoucí účinek**	pemetrexed*** (N = 800)		placebo*** (N = 402)	
			Všechny stupně toxicity (%)	Toxicita stupně 3 - 4 (%)	Všechny stupně toxicity (%)	Toxicita stupně 3 - 4 (%)
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Hemoglobin snížení	18,0	4,5	5,2	0,5
	Časté	Leukocyty snížení	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofilů snížení	8,4	4,4	0,2	0,0
Poruchy nervového systému	Časté	Neuropatie-senzorická	7,4	0,6	5,0	0,2
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anorexie	12,8	1,1	3,2	0,0
	Časté	Zvracení	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukozitida/stomatitida	6,8	0,8	1,7	0,0
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	SGPT (ALT) vzestup	6,5	0,1	2,2	0,0
		SGOT(AST) vzestup	5,9	0,0	1,7	0,0
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka/deskvamace	8,1	0,1	3,7	0,0
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava	24,1	5,3	10,9	0,7
	Časté	Bolest	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edém	5,6	0,0	1,5	0,0
Poruchy ledvin	Časté	Renální poruchy****	7,6	0,9	1,7	0,0

Zkratky: ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; CTCAE = obecná terminologická kritéria nežádoucích účinků (Common Terminology Criteria for Adverse Event); NCI = National

Cancer Institute. SGOT = serum glutamic oxaloacetic aminotransferase; SGPT = serum glutamic pyruvic aminotransferase.

\* Definice frekvence nežádoucích účinků: velmi časté -  $\geq 10\%$ ; časté -  $> 5\%$  a  $< 10\%$ . Pro účely této tabulky byla použita hraniční hodnota 5 % pro zařazení všech příhod, kdy hlásící osoba považovala příhodu za možnou souvislost s léčbou pemetrexedem.

\*\* Viz NCI CTCAE kritéria (verze 3.0; NCI 2003) pro každý stupeň toxicity. Výskyt toxicit uveden podle CTCAE verze 3.0

\*\*\* V integrované tabulce nežádoucích účinků jsou kombinovány výsledky klinických hodnocení udržovací léčby pemetrexedem JMEN (N=663) a pokračující udržovací léčby pemetrexedem PARAMOUNT (N=539).

\*\*\*\* Souhrnné označení zahrnuje zvýšení kreatininu v séru/krvi, pokles glomerulární filtrace, renální selhání a renální/urogenitální- jiné.

Klinicky relevantní projevy toxicity (dle CTC) jakéhokoli stupně, které byly hlášeny u  $\geq 1\%$  a  $\leq 5\%$  pacientů náhodným výběrem přidělených k léčbě pemtrexedem zahrnují: febrilní neutropenii, infekci, snížení počtu trombocytů, průjem, zácpu, alopecii, pruritus/svědění, horečku (bez neutropenie), onemocnění očního povrchu (včetně konjunktivitidy), zvýšené slzení, závrať a motorickou neuropatii.

Klinicky relevantní projevy toxicity (dle CTC), které byly hlášeny u  $< 1\%$  pacientů náhodným výběrem přidělených k léčbě pemtrexedem, jsou: alergická reakce/hypersenzitivita, multiformní erytém a supraventrikulární arytmie a plicní embolie.

Bezpečnost byla hodnocena u pacientů, kteří byli randomizováni k léčbě pemtrexedem (N=800). Výskyt nežádoucích účinků byl hodnocen u pacientů, kteří dostali  $\leq 6$  cyklů udržovací léčby pemtrexedem (N=519) a srovnán s výskytem u pacientů, kteří dostali  $> 6$  cyklů léčby pemtrexedem (N=281). S déle trvající expozicí bylo pozorováno zvýšení výskytu nežádoucích účinků (všech stupňů). Významné zvýšení výskytu neutropenie stupně 3/4 potenciálně související s hodnoceným lékem, bylo pozorováno při delší expozici pemtrexedu ( $\leq 6$  cyklů: 3,3%,  $> 6$  cyklů: 6,4%;  $p=0,046$ ). U jednotlivých stupňů 3/4/5 dalších nežádoucích účinků, nebyly při delší expozici pozorovány statisticky významné rozdíly.

V průběhu klinických studií s pemtrexedem byly méně často hlášeny závažné kardiovaskulární a cerebrovaskulární příhody, zahrnující infarkt myokardu, anginu pectoris a tranzitorní ischemické ataky obvykle, když byl pemtrexed podáván v kombinaci s dalšími cytostatiky. Většina pacientů, u kterých byly tyto příhody pozorovány, měla preexistující kardiovaskulární rizikové faktory.

V průběhu klinických studií s pemtrexedem byly vzácně hlášeny potenciálně závažné případy hepatitidy.

Méně často byla u pacientů v průběhu klinických studií s pemtrexedem hlášena pancytopenie.

Méně často byly v klinických studiích u pacientů léčených pemtrexedem hlášeny případy kolitidy (včetně intestinálního a rektálního krvácení, někdy s fatálním průběhem, intestinální perforace, nekrózy a zánětu céka).

Méně často byly v klinických studiích u pacientů léčených pemtrexedem hlášeny případy intersticiální pneumonitidy s respirační nedostatečností, někdy s fatálním průběhem.

U pacientů léčených pemtrexedem byly méně často hlášeny případy edému.

Méně často byla u pacientů v průběhu klinických studií s pemtrexedem hlášena ezofagitida/radiační ezofagitida.

V průběhu klinických studií s pemtrexedem byly často hlášeny sepse, někdy s fatálním průběhem.

V průběhu postmarketingového sledování byly hlášeny u pacientů léčených pemtrexedem následující nežádoucí účinky:

Často byla hlášena hyperpigmentace.

V souvislosti s podáváním pemtrexedu samotného nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutiky byly méně často hlášeny případy akutního selhání ledvin (viz bod 4.4). Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny nefrogenní diabetes insipidus a renální tubulární nekróza s neznámou frekvencí.

U pacientů léčených ozařováním před léčbou, v průběhu nebo následně po léčbě pemtrexedem byly méně často hlášeny případy postradiační pneumonitidy (viz bod 4.4).

U pacientů, kteří podstoupili léčbu ozařováním, byly vzácně hlášeny případy kožní reakce v místě předchozího ozařování (radiation recall) (viz bod 4.4).

Méně často byly hlášeny případy periferní ischemie, které někdy vedly k nekróze končetiny.

Vzácně byly hlášeny případy tvorby puchýřů včetně Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy, které byly v některých případech fatální.

Vzácně byla u pacientů léčených pemetrexedem hlášena hemolytická anémie, vyvolaná imunitní reakcí.

Vzácně byly hlášeny případy anafylaktického šoku.

Byl hlášen erytematózní edém, především dolních končetin, frekvence není známa.

S frekvencí není známo byly hlášeny infekční a neinfekční poruchy dermis, hypodermis a podkožní tkáně (např. akutní bakteriální dermohypodermatitida, pseudocelulitida, dermatitida).

#### 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 přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

K popsaným symptomům předávkování patří neutropenie, anémie, trombocytopenie, mukozitida, sensorická 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 mukozitida. 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, analogy kyseliny listové, ATC kód: L01BA04

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 protražovanému účinku léku v maligních buňkách.

#### 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 neprodělali chemoterapii. V této studii bylo prokázáno, že pacienti léčení pemetrexedem a cisplatinou měli klinicky významnou výhodu mediánu přežívání, 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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> v průběhu celé léčebné kúry hodnoceným lékem (úplná suplementace). Výsledky těchto analýz účinnosti jsou shrnuty v tabulce:

#### **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 přežívání (měsíce)	12,1	9,3	13,3	10,0
(95% CI)	(10,0-14,4)	(7,8-10,7)	(11,4-14,9)	(8,4-11,9)
Log rank hodnota p*	0,020		0,051	
Medián doby do progresu tumoru (měsíce)	5,7	3,9	6,1	3,9
(95% CI)	(4,9-6,5)	(2,8-4,4)	(5,3-7,0)	(2,8-4,5)
Log rank hodnota p*	0,001		0,008	
Doba do selhání léčby (měsíce)	4,5	2,7	4,7	2,7
(95% CI)	(3,9-4,9)	(2,1-2,9)	(4,3-5,6)	(2,2-3,1)
Log rank hodnota p*	0,001		0,001	
Výskyt celkové odpovědi**	41,3%	16,7%	45,5%	19,6%
(95% CI)	(34,8-48,1)	(12,0-22,2)	(37,8-53,4)	(13,8-26,6)
Fisherova přesná hodnota p*	<0,001		<0,001	
Zkratky: CI = interval spolehlivosti *p-hodnota 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 pemetrexedem v monoterapii. Pemetrexed v dávce 500 mg/m<sup>2</sup> byl studován jako lék podávaný 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 pemetrexedem a docetaxelem u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic po předchozí chemoterapii byl prokázán medián doby přežívání 8,3 měsíce u pacientů léčených pemetrexedem (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 pemetrexed. Výsledky analýzy vlivu histologie NSCLC na celkové přežití svědčí ve prospěch pemetrexedu 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 pemetrexedu.

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 přežívání bez progresu) jsou podobné pro skupinu pacientů s předchozí léčbou docetaxelem (N=41) a pacientů bez předchozí léčby docetaxelem (N=540).

### **Účinnost pemetrexedu a docetaxelu u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic – ITT populace**

	<b>pemetrexed</b>	<b>docetaxel</b>
<b>Doba přežívání (měsíce)</b>	(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	
<b>Doba přežívání bez progresu (měsíce)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Medián	2,9	2,9
• HR (95% CI)	0,97 (0,82-1,16)	
<b>Doba do selhání léčby (TTTF – měsíce)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Medián	2,3	2,1
• HR (95% CI)	0,84 (0,71-0,997)	
<b>Odpověď (n: kvalifikovaní pro odpověď)</b>	(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 rizika; ITT = záměr léčit; N = celková velikost populace		

### NSCLC, léčba v první linii:

Multicentrická, randomizovaná, otevřená studie fáze 3 s pemetrexedem 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 pemetrexed v kombinaci s cisplatinou (populace ITT Intent-to-treat), hodnocení všech randomizovaných pacientů, 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 (HR) 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 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 přežívání 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 (HR) 1,04; 95% CI 0,94-1,15) a četnost celkové odpovědi byla 30,6% (95% CI 27,3- 33,9) pro premetrexed 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).

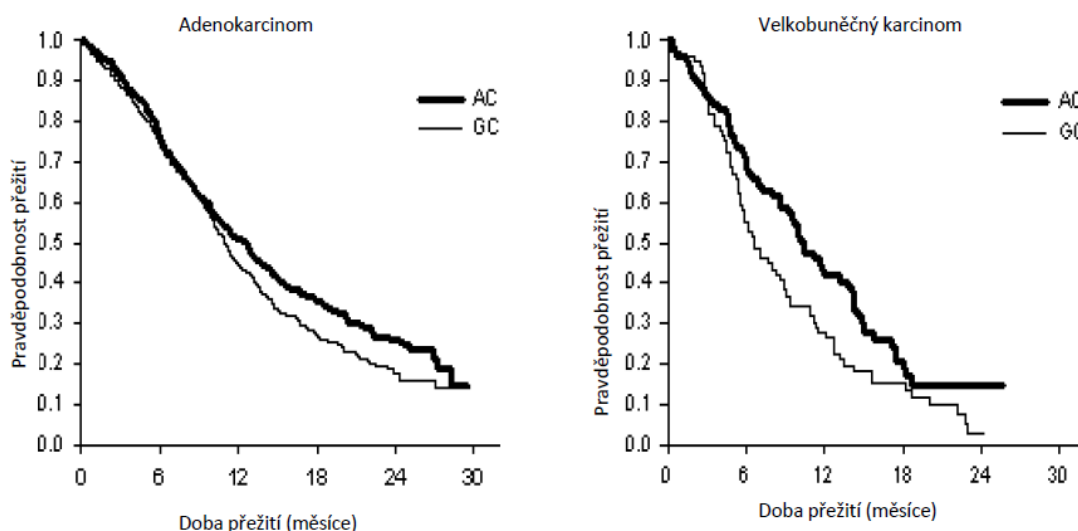
Analýza vlivu histologického původu NSCLC na celkovou dobu přežití prokázala klinicky významné rozdíly mezi jednotlivými histologickými typy, viz níže uvedená tabulka.

**Účinnost kombinace premetrexedu+ cisplatinou oproti kombinaci gemcitabin + cisplatinou 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 <i>p</i>
	premetrexed + cisplatinou		gemcitabin + cisplatinou			
ITT populace (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 <sup>a</sup> (0,84 – 1,05)	0,259
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 1,17645 hranicí noninferiority (p <0,001).

**Kaplan-Meierova křivka celkové doby přežití podle histologického typu**



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

U pacientů léčených premetrexedem 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 kontrolovaná placebem (JMEN), srovnávala účinnost a bezpečnost udržovací léčby premetrexedem 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 premetrexed 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 premetrexedem a 3,5 cyklů podávání placeba. Celkem 213 pacientů (48,3%) dokončilo  $\geq 6$  cyklů 103 pacientů (23,4%)  $\geq 10$  cyklů léčby premetrexedem.

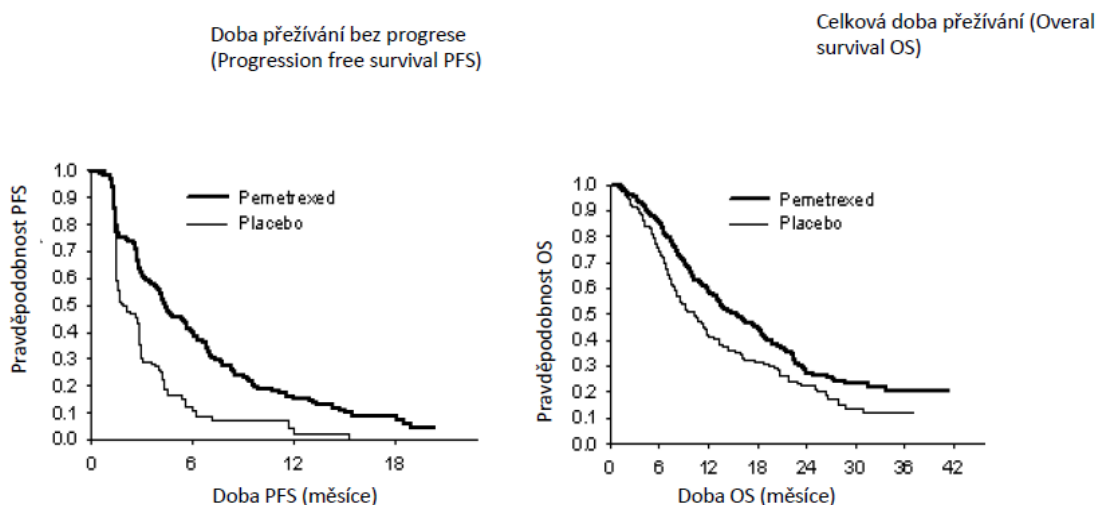
Studie dosáhla primárního cílového parametru a prokázala statisticky významné zlepšení PFS ve skupině premetrexedu oproti skupině placeba (N = 581, nezávisle hodnocená populace, medián 4,0 měsíců, resp. 2,0 měsíce) (poměr rizika = 0,60, 95% CI: 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). Nezávislé hodnocení patientských 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 premetrexedu 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 premetrexedu 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 přežívání bez progresu (PFS) 4,4 měsíce u premetrexedu 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 premetrexedu 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 premetrexedu 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 premetrexedem oproti placebu.

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

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



### PARAMOUNT

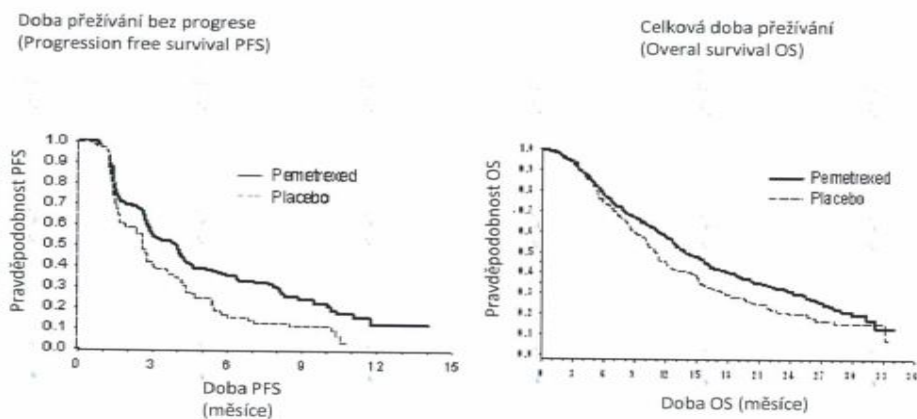
Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná studie fáze 3 (PARAMOUNT) porovnávala účinnost a bezpečnost pokračující udržovací léčby pemetrexedem plus BSC (N = 359) s léčbou placebem plus BSC (n = 180) u pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastatickým (stadium IV) NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po 4 cyklech první linie dvojkombinací pemetrexed s 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 progresu 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  $\geq 6$  cyklů udržovací léčby pemetrexedem 169 pacientů (47,1 %), což představovalo nejméně 10 cyklů pemetrexedem 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 5,59 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 přežívání (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 přežívání provedena, bylo v rameni s pemetrexedem 28,7% pacientů naživu nebo byl kontakt s nimi ztracen oproti 21,7 % pacientům 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. 1 a 2 letá četnost přežívání 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 postudijní léčbu bylo 64,3% u pemetrexedu a 71,7% u placeba.

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



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

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

## 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/m<sup>2</sup> infuzí po dobu 10 minut. Distribuční objem pemetrexedu v ustáleném stavu činil 9 l/m<sup>2</sup>. 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 vitamínem B<sub>12</sub> 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 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**

Mannitol (E421)

Kyselina chlorovodíková (k nastavení pH)

Hydroxid sodný (k nastavení pH)

### **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

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím připraveného rekonstituovaného a infuzního roztoku Pemetrexed Hospira prášek pro koncentrát pro infuzní roztok byla prokázána na dobu 24 hodin po rekonstituci při uchování při teplotě do 25 °C. Z mikrobiologického hlediska se 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 delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička ze skla třídy I s pryžovou zátkou obsahující 100 mg, 500 mg nebo 1 000 mg pemetrexedu (jako dihemihydrát disodný soli pemetrexedu).

Balení: 1 lahvička

## 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 přípravku Premetrexed Hospira. Každá injekční lahvička obsahuje větší množství pemetrexedu k usnadnění přenosu označeného množství.
3. Rekonstituuje obsah 100mg injekční lahvičky se 4,2 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek. Rekonstituuje obsah 500mg injekční lahvičky s 20 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek. Rekonstituuje obsah 1 000mg injekční lahvičky s 40 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek. Výsledný roztok obsahuje 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.
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

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

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

EU/1/15/1057/001  
EU/1/15/1057/002  
EU/1/15/1057/003

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. listopadu 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

28. května 2019

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