

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje pemetrexedum 100 mg.

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 téměř bílý lyofilizovaný prášek nebo pevná látka.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Maligní mezoteliom pleury

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

Nemalobuněčný karcinom plic

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

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

Přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi se musí podávat pouze pod dohledem lékaře s kvalifikací pro používání protinádorové chemoterapie.

Dávkování

Pemetrexed Fresenius Kabi v kombinaci s cisplatinou

Doporučená dávka přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi je 500 mg/m² plochy povrchu těla (body surface area, BSA) podávaná jako intravenózní infuze po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu. Doporučená dávka cisplatin je 75 mg/m² BSA, podaná infuzí během dvou hodin přibližně 30 minut po ukončení infuze pemetrexedu první den každého 21denního cyklu. Před podáním cisplatin, případně i po jejím podání musejí pacienti dostávat přiměřenou antiemetickou terapii a hydrataci (viz bod 6.2 a informace o dávkování cisplatin v souhrnu údajů o přípravku pro přípravky s obsahem cisplatin).

Pemetrexed Fresenius Kabi v monoterapii

U pacientů léčených kvůli nemalobuněčnému karcinomu plic po předcházející chemoterapii je doporučena dávka přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg/m² BSA podávaná jako intravenózní infuze po dobu 10 minut 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 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 vitamínu B₁₂ (1000 mikrogramů) v týdnu před první dávkou pemetrexedu a poté jednou za každé tři cykly. Další injekce vitamínu B₁₂ se mohou podávat stejný den jako pemetrexed.

Monitorování

Pacienti používající pemetrexed musejí mít před každou dávkou monitorovaný krevní obraz, včetně diferenciálního počtu leukocytů 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 ≥ 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 zotavení. Po zotavení se pacienti léčí podle pokynů uvedených v tabulce 1, 2 a 3, které se použijí v případě podávání přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi v monoterapii nebo v kombinaci s cisplatinou.

Tabulka 1 – Úprava dávek pro pemetrexed (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – hematologické toxicity	
Absolutní počet neutrofilů v době nejhlubšího poklesu $< 500/\text{mm}^3$ a počet trombocytů v době	75 % předchozí dávky (pemetrexedu 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 (pemetrexedu 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 (pemetrexedu i cisplatinu)

^adle 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 Pemetrexed Fresenius Kabi vysadit až do úpravy na hodnoty nižší nebo stejné, jako byly hodnoty před léčbou. Léčba se zahájí podle pokynů uvedených v tabulce 2.

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

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

^bS výjimkou neurotoxicity

V případě neurotoxicity je doporučená úprava dávky pro přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi a cisplatinu uvedena v tabulce 3. Pokud se vyskytnou projevy neurotoxicity stupně 3 nebo 4, léčba musí být přerušena.

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

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

Léčba přípravkem Pemetrexed Fresenius Kabi 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 do 65 let. Není nutné žádné snížení dávky, kromě případů, kdy je toto snížení nezbytné pro všechny pacienty.

Pediatriká populace

Použití přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi u maligního mezoteliomu pleury a nemalobuněčného karcinomu plic není u pediatriké 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 jiná úprava dávky, kromě úprav dávky 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 a/nebo aminotransferázami > 3,0 x vyššími, než je horní hranice normální hodnoty (bez metastáz do jater) nebo > 5,0 x vyššími, než je horní hranice normální hodnoty (v případě metastáz v játrech), nebyli specificky studováni.

Způsob podání:

Pemetrexed Fresenius Kabi je určen k intravenóznímu podání. Pemetrexed Fresenius Kabi se podává jako intravenózní infuze po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem Pemetrexed Fresenius Kabi nebo před jeho podáním a pokyny pro rekonstituci a nařazení Pemetrexedu Fresenius Kabi 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 projevuje se jako neutropenie, trombocytopenie a anemie (nebo pancytopenie) (viz bod 4.8). Myelosuprese představuje obvykle toxicitu, která limituje velikost použité dávky. Pacienti musejí být během léčby sledováni z hlediska myelosuprese a pemetrexed se nesmí podat do doby, než se absolutní počet neutrofilů (ANC) vrátí na hodnoty ≥ 1500 buněk/mm³ a počet trombocytů se vrátí na hodnoty $\geq 100\,000$ buněk/mm³. Redukce 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 hlášeny 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 používat pemetrexed 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) se mají vyvarovat užívání nesteroidních protizánětlivých přípravků (NSAID), jako je ibuprofen a kyselina acetylsalicylová (> 1,3 g denně) dva dny před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a dva dny po podání pemetrexedu (viz bod 4.5).

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

V souvislosti s podáváním pemetrexedu samotného nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutiky byly hlášeny závažné renální příhody, včetně akutního selhání ledvin. U mnoha pacientů, u kterých k renálním příhodám došlo, existovaly rizikové faktory pro rozvoj renálních příhod, včetně dehydratace, preexistující hypertenze nebo diabetes mellitus. 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 akutní tubulární nekrózu, pokles renálních funkcí a známky a příznaky nefrogenního diabetes insipidus (např. hypernatremii).

Vliv 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 pozorovány případy těžké 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 se současně používání živých oslabených vakcín nedoporučuje (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 používat antikoncepční metody nebo abstinenci. 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 používat účinnou antikoncepční metodu (viz bod 4.6).

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pemetrexed se vylučuje hlavně ledvinami v nezměněné formě, a to tubulární sekrecí a v menším rozsahu glomerulární filtrací. Souběžné podávání nefrotoxických léčivých přípravků

(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 léčivých přípravků s pemetrexedem je zapotřebí zvýšené opatrnosti. Pokud je to nutné, má být pečlivě monitorována clearance kreatininu.

U pacientů s normální renální funkcí (clearance kreatininu ≥ 80 ml/min) mohou vysoké dávky nesteroidních protizánětlivých přípravků (NSAID, jako je ibuprofen > 1600 mg denně) a vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové ($> 1,3$ g denně) snížit eliminaci pemetrexedu a tím zvýšit výskyt nežádoucích účinků pemetrexedu. 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 eliminačním poločasem, jako je piroxikam a rofekoxib, je potřebné jejich podávání u pacientů s lehkou až středně těžkou renální insuficiencí přerušit nejméně 5 dní před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a nejméně 2 dny po podání pemetrexedu (viz bod 4.4). Pokud je současné podávání NSAID nezbytné, mají být pacienti důkladně monitorováni z hlediska toxicity, zejména myelosuprese a gastrointestinální toxicity.

Pemetrexed prochází omezeným jaterním metabolismem. Výsledky studií *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy ukázaly, že nelze předpovědět, zda pemetrexed způsobí klinicky významnou inhibici metabolické clearance léčivých přípravků 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 atenuované vakcíny (vyjma žluté zimnice, kdy je současné používání kontraindikováno): riziko systémové reakce s možným fatálním koncem. Toto riziko je zvýšeno u osob s již existujícím poklesem imunity způsobeným základním onemocněním. Kde je to možné, použijte inaktivované vakcíny (poliomyelitida) (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a u žen

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 používat antikoncepční metody nebo abstinenci.

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 nesmí 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 tento nežádoucí účinek 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, projevuje se jako anemie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie; a gastrointestinální toxicita, projevující 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 přehled nežádoucích účinků

V tabulce 4 je uveden seznam nežádoucích účinků 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.

Nežádoucí účinky 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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4. Frekvence nežádoucích účinků všech stupňů bez ohledu na možnou souvislost z pivotních registračních studií: JMEI (pemetrexed versus docetaxel), JMBD (pemetrexed a cisplatin versus gemcitabin a cisplatin), JMCH (pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin), 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- hypodermatida	
Poruchy krve a lymfatického systému	neutropenie leukopenie snížený hemoglobin	febrilní neutropenie pokles počtu trombocytů	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 závrať	cerebrovaskulární příhoda ischemická cévní mozková příhoda intrakraniální krvácení			
Poruchy oka		konjunktivitida suché oko 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 fenomén		

^a s neutropenií a bez neutropenie

^b v některých případech fatální

^c někdy vedoucí k nekróze končetin

^d s respirační insuficiencí

^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 hlášeným symptomům předávkování patří neutropenie, anémie, trombocytopenie, mukozitida, sensorická polyneuropatie a vyrážka. K předpokládaným komplikacím předávkování patří útlum kostní dřeně, který se projevuje neutropenií, trombocytopenií a anemií. Kromě toho lze pozorovat infekce s horečkou nebo bez ní, průjem, případně mukozitidu. V případě podezření na předávkování musí být u pacientů sledován krevní obraz a pacienti mají dostávat podle potřeby podpurnou léčbu. V léčbě předávkování pemetrexedem se má zvážit podávání kalcium-folinátu nebo kyseliny folinové.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Studie *in vitro* prokázaly, že pemetrexed působí jako „multi-targeted“ antifolikum tím, že inhibuje thymidylátsyntázu (TS), dihydrofolátreduktázu (DHFR) a glycinamid ribonukleotid formyltransferázu (GARFT), což jsou klíčové enzymy závislé na folátu pro biosyntézu thymidinu a purinových nukleotidů *de novo*. Pemetrexed je transportován do buněk přenašečem redukováného folátu a membranovým transportem, kdy je folát vázaný na transportní proteiny. 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 nepodstoupili chemoterapii. V této studii bylo prokázáno, že pacienti léčení pemetrexedem a cisplatinou měli klinicky významný profit 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 léčebného ramene, kteří dostávali hodnocený lék (randomizovaní a léčení). Byla provedena analýza podskupin u pacientů, kteří dostávali suplementaci kyselinou listovou a vitamínem B₁₂ v průběhu celé léčby zkoumaným lékem v rámci studijní terapie (úplná suplementace). Výsledky těchto analýz účinnosti jsou shrnuty v tabulce níže:

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

Parametr účinnosti	Randomizovaní a léčení pacienti		Plně suplementovaní pacienti	
	Pemetrexed/ cisplatina (n = 226)	Cisplatina (n = 222)	Pemetrexed/ cisplatina (n = 168)	Cisplatina (n = 163)
Medián celkového přežití (OS) (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)

Parametr účinnosti	Randomizovaní a léčeni pacienti		Plně suplementovaní pacienti	
	Pemetrexed/ cisplatina (n = 226)	Cisplatina (n = 222)	Pemetrexed/ cisplatina (n = 168)	Cisplatina (n = 163)
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 skupinami

^b Ve skupině pemetrexed/cisplatina, randomizovaní a léčeni (n = 225) a plně suplementovaní (n = 167) pacienti

Statisticky významné zlepšení klinicky významných symptomů (bolest a dušnost) vyskytujících se při maligním mezoteliomu pleury ve skupině s pemetrexedem/cisplatinou (212 pacientů) oproti skupině 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 skupinami bylo dosaženo zlepšením plicní funkce ve skupině pemetrexed/cisplatina a zhoršením plicní funkce v čase u kontrolní skupiny.

Existují omezené údaje u pacientů s maligním mezoteliomem pleury, léčených pemetrexedem v monoterapii. Pemetrexed 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 pemetrexed versus docetaxelem u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po předchozí chemoterapii byl prokázán medián doby přežití 8,3 měsíce u pacientů léčených pemetrexedem (ITT, intent to treat population, populace se záměrem léčit, n = 283) a 7,9 měsíců u pacientů léčených docetaxelem (ITT, n = 288). Předchozí chemoterapie nezahrnovala pemetrexed. Výsledky analýzy vlivu histologie NSCLC na celkové přežití (overall survival, OS) 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 (OS, progression free survival, PFS, doba přežití bez progresse) jsou podobné pro skupinu pacientů s předchozí léčbou docetaxelem (n=41) a pacientů bez předchozí léčby docetaxelem (n=540).

Tabulka 6. Účinnost pemetrexedu oproti docetaxelu u pacientů s NSCLC - ITT populace

	Pemetrexed	Docetaxel
Doba přežití (měsíce)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medián (m)	8,3	7,9

<ul style="list-style-type: none"> ▪ 95% CI pro medián ▪ HR ▪ 95% CI pro HR ▪ Hodnota p pro neinferioritu (HR) 	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
	0,99 (0,82-1,20) 0,226	
Doba přežití bez progresu (měsíce)	(n = 283)	(n = 288)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medián ▪ HR (95% CI) 	2,9	2,9
	0,97 (0,82-1,16)	
Doba do selhání léčby (TTTF – měsíce)	(n = 283)	(n = 288)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medián ▪ HR (95% CI) 	2,3	2,1
	0,84 (0,71-0,997)	
Odpověď (n: kvalifikovaní pro odpověď)	(n = 264)	(n = 274)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Výskyt odpovědi (%) (95% CI) ▪ Stabilní onemocnění (%) 	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
	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 pemetrexedu a cisplatinu versus 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, n = 862) dosáhl primárního cílového parametru a prokázal podobný klinický účinek jako gemcitabin v kombinaci s cisplatinou (ITT n = 863) na OS (adjustovaný poměr rizik 0,94; 95% CI 0,84-1,05). Všichni pacienti zařazení do této studie měli ECOG výkonnostní stav 0 nebo 1.

Primární analýza účinnosti byla založena na ITT populaci. Analýzy citlivosti pro hlavní cílové parametry účinnosti byly také vyhodnoceny u populace splňujících protokol (protocol qualified, PQ). Výsledky analýz účinnosti u populace PQ jsou v souladu s analýzami populace ITT a podporují noninferioritu kombinace PC oproti GC.

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

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

Tabulka 7. Účinnost kombinace pemetrexedu + cisplatinu oproti kombinaci gemcitabin + cisplatinu v první linii NSCLC – ITT populace a histologické podskupiny.

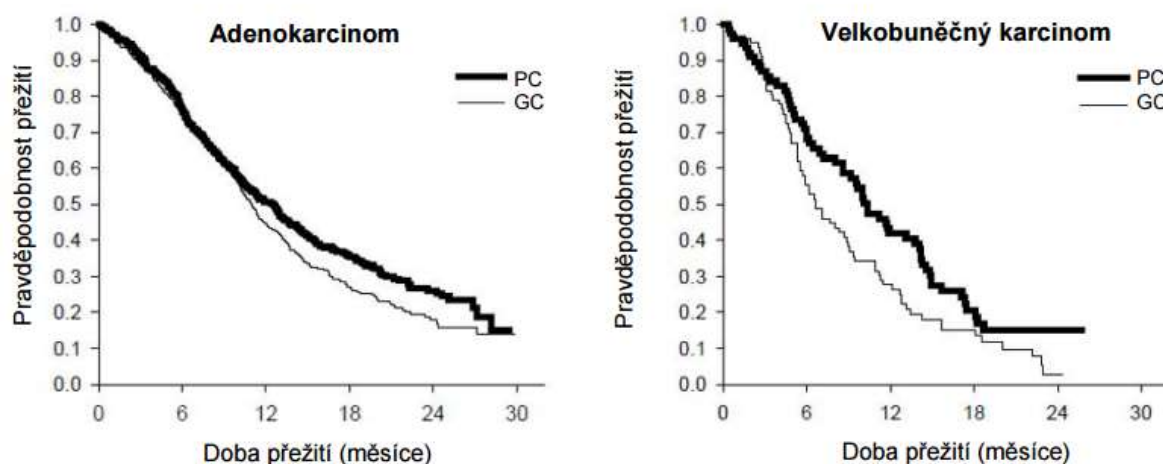
ITT populace a histologické podskupiny	Medián celkové doby přežití v měsících (95% CI)				Adjustovaný poměr rizik (HR) (95% CI)	Superiorita hodnota p
	Pemetrexed + Cisplatinu		Gemcitabine + Cisplatinu			
ITT populace (n=1725)	10,3 (9,8–11,2)	n=862	10,3 (9,6–10,9)	n=863	0,94 ^a (0,84–1,05)	0,259
Adenokarcinom (n=847)	12,6 (10,7–13,6)	n=436	10,9 (10,2–11,9)	n=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Velkobuněčný (n=153)	10,4 (8,6–14,1)	n=76	6,7 (5,5–9,0)	n=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027

ITT populace a histologické podskupiny	Medián celkové doby přežití v měsících (95% CI)				Adjustovaný poměr rizik (HR) (95% CI)	Superiorita hodnota p
	Pemetrexed + Cisplatina		Gemcitabine + Cisplatina			
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.

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

Kaplan – Meierova křivka celkové doby přežití podle histologického typu



Zkratky: PC = pemetrexed + cisplatina; GC = gemcitabin + cisplatina

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

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

NSCLC, udržovací léčba

JMEN

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze 3 kontrolovaná placebem (JMEN)

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

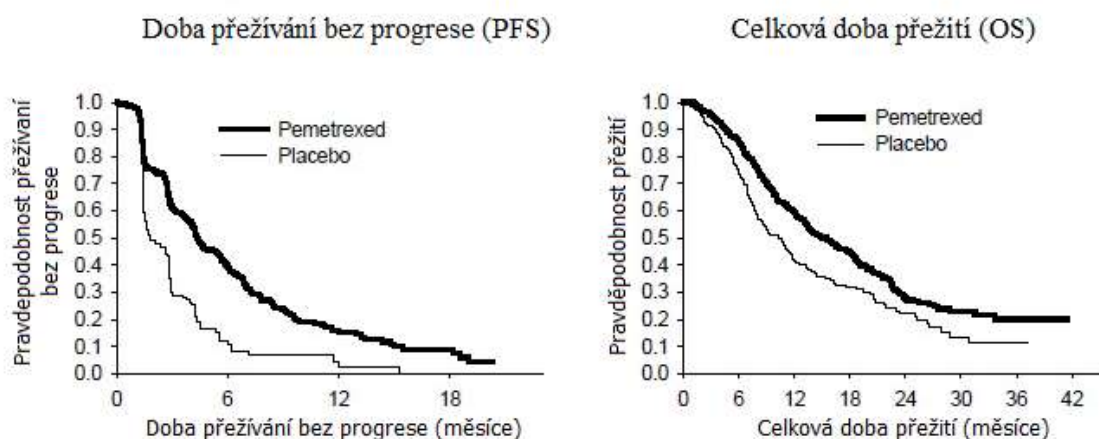
Studie dosáhla svého primárního cílového parametru a prokázala statisticky významné zlepšení PFS v léčebné skupině pemetrexedu versus léčebná skupina placebo (n = 581, nezávisle hodnocená populace, medián 4,0 měsíce, resp. 2,0 měsíce) (poměr rizika = 0,60, 95% CI: 0,49-0,73, p<0,00001). Nezávislé hodnocení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

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

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

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

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



PARAMOUNT

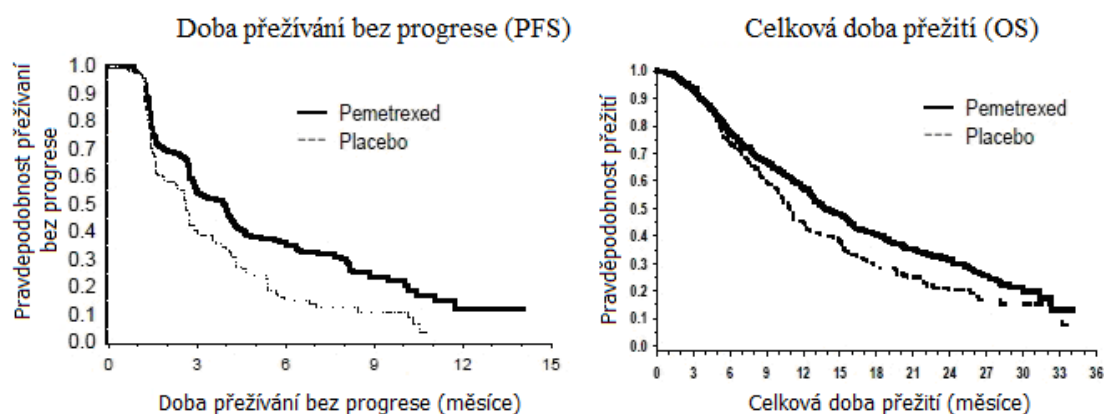
Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 (PARAMOUNT) porovnávala účinnost a bezpečnost pokračující udržovací léčby pemetrexedem plus BSC (n = 359) a léčbou placebem plus BSC (n = 180) u pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po 4 cyklech první linie léčby dvojkombinací pemetrexedu a cisplatinou. Z celkového počtu 939 pacientů léčených indukcí pemetrexedem s cisplatinou bylo 539 pacientů randomizováno na udržovací léčbu pemetrexedem nebo placebem. Z randomizovaných pacientů mělo 44,9 % úplnou/částečnou odpověď a u 51,9 % došlo ke stabilizaci onemocnění po indukci pemetrexedem s cisplatinou. Pacienti, kteří byli randomizováni k udržovací léčbě, museli mít výkonnostní stav ECOG 0 nebo 1. Medián

doby od začátku indukční léčby pemetrexedem s cisplatinou do začátku udržovací léčby byl 2,96 měsíce jak ve skupině s pemetrexedem, tak ve skupině s placebem. Randomizovaní pacienti dostávali udržovací léčbu do doby progresse onemocnění. Účinnost a bezpečnost byly měřeny od doby randomizace po ukončení prvoliniové (indukční) léčby. Střední hodnoty počtu cyklů podaných pacientům byly 4 cykly léčby pemetrexedem a 4 cykly placeba. Celkem dokončilo ≥ 6 cyklů udržovací léčby pemetrexedem 169 pacientů (47,1 %), což představovalo nejméně 10 cyklů pemetrexedem celkem.

Studie dosáhla svého primárního cílového parametru a prokázala statisticky významné zlepšení PFS v ramenu s pemetrexedem v porovnání s placebovým ramenem (n=472, nezávisle hodnocená populace, medián 3,9 měsíců - pemetrexed a 2,6 měsíců - placebo) (poměr rizik = 0,64, 95% CI = 0,51-0,81, p = 0,0002). Nezávislé vyhodnocení 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 ve skupině s pemetrexedem a 5,6 měsíce ve skupině s placebem (poměr rizik = 0,59 95% CI = 0,47-0,74).

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

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



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

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím pemetrexed u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v souladu ve schválené indikaci (informace o použití u dětí 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/m² infuzí po dobu 10 minut.

Distribuce

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.

Biotransformace

Pemetrexed podstupuje v omezené míře metabolismus v játrech.

Vylučování

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 %.

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

Linearita/nelinearita

Celková systémová expozice (AUC) pemetrexedu a maximální plazmatická koncentrace rostou úměrně s dávkou. Farmakokinetika pemetrexedu je konzistentní během několika léčebných cyklů.

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 biglech s použitím intravenózní bolusové injekce byl pozorován nálezh 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 ovarii čínských křečků ani u Amesova testu. V mikronukleárním testu *in vivo* u myši bylo prokázáno, že pemetrexed je klastogenní.

Studie hodnotící karcinogenní potenciál pemetrexedu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)

Kyselina chlorovodíková (E 507) (k úpravě pH)

Trometamol (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

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

Pemetrexed Fresenius Kabi obsahuje pomocnou látku trometamol. Trometamol je inkompatibilní s cisplatinou, což vede k rozkladu cisplatin. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky. Po podání přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi musí být intravenózní linky propláchnuty.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička

2 roky.

Rekonstituované a infuzní roztoky

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

Chemická a fyzikální stabilita infuzního roztoku pemetrexedu po otevření před použitím byla prokázána na dobu 21 dní při uchování v chladu a 7 dní při uchování při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování 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, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchování.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční průhledná, bezbarvá lahvička ze skla třídy I, uzavřená 20 mm chlorbutylovou pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a zeleným odtrhovacím (flip-off) víčkem, obsahující 100 mg pemetrexedu.

Balení: 1 lahvička

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

- Při rekonstituci a dalším ředění pemetrexedu k podání intravenózní infuze používejte aseptickou techniku.
- Vypočítejte dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi. Injekční lahvička obsahuje větší množství pemetrexedu, které zaručí podání dané dávky.
- Rekonstituujte obsah 100mg injekční lahvičky s 4,2 ml 5% intravenózní infuzí

glukózy, 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 až 7,8. Je potřebné další ředění.

- Náležitý objem rekonstituovaného roztoku pemetrexedu musí být dále naředěn na 100 ml s 5 % intravenózní infuzí glukózy a podává se intravenózní infuzí po dobu 10 minut.
- Infuzní roztoky pemetrexedu, které jsou připravené podle návodu, jsou kompatibilní s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infuzními sety a infuzními vaky.
- 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.
- 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 kůži ihned a důkladně mýdlem a vodou. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu se sliznicemi, opláchněte je důkladně vodou. Těhotné ženy se musí vyhnout kontaktu s cytostatiky. Pemetrexed není zpuchýřující látka. V případě extravazálního podání neexistuje specifické antidotum. Bylo popsáno několik případů extravazálního podání pemetrexedu, které hodnotící lékař nepovažoval za závažné. Extravazální podání se léčí podle místních standardních postupů jako u jiných nezpuchýřujících látek.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/16/1115/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. července 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 21.04.2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje pemetrexedum 500 mg.

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 téměř bílý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Maligní mezoteliom pleury

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

Nemalobuněčný karcinom plic

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

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

Přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi musí podávat pouze pod dohledem lékaře s kvalifikací pro používání protinádorové chemoterapie.

Dávkování

Pemetrexed Fresenius Kabi v kombinaci s cisplatinou

Doporučená dávka přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi je 500 mg/m² plochy povrchu těla (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. Před podáním cisplatin, případně i po jejím podání musejí pacienti dostávat přiměřenou antiemetickou terapii a hydrataci (viz bod 6.2 a informace o dávkování cisplatin - v souhrnu údajů o přípravku pro přípravky s obsahem cisplatin).

Pemetrexed Fresenius Kabi v monoterapii

U pacientů léčených kvůli nemalobuněmu karcinomu plic po předcházející chemoterapii je doporučena dávka přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi 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 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 vitamínu B₁₂ (1000 mikrogramů) v týdnu před první dávkou pemetrexedu a poté jednou za každé tři cykly. Další injekce vitamínu B₁₂ se mohou podávat ve stejný den jako pemetrexed.

Monitorování

Pacienti používající pemetrexed musejí mít před každou dávkou monitorovaný celý krevní obraz, včetně diferenciálního počtu leukocytů 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 ≥ 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 zotavení. Po zotavení se pacienti léčí podle pokynů uvedených v tabulce 1, 2 a 3, které se použijí v případě podávání přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi v monoterapii nebo v kombinaci s cisplatinou.

Tabulka 1 – Úprava dávek pro pemetrexed (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – hematologické toxicity	
Absolutní počet neutrofilů v době nejhlubšího poklesu $< 500/\text{mm}^3$ a počet trombocytů v době	75 % předchozí dávky (pemetrexedu 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 (pemetrexedu 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 (pemetrexedu 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 Pemetrexed Fresenius Kabi vysadit až do úpravy na hodnoty nižší nebo stejné, jako byly hodnoty před léčbou. Léčba se zahájí podle pokynů uvedených v tabulce 2.

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

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

^bS výjimkou neurotoxicity

V případě neurotoxicity je doporučená úprava dávky pro přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi a cisplatinu uvedena v tabulce 3. Pokud se vyskytnou projevy neurotoxicity stupně 3 nebo 4, léčba musí být přerušena.

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

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

Léčba přípravkem Pemetrexed Fresenius Kabi 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 do 65 let. Není nutné žádné snížení dávky, kromě případů, kdy je toto snížení nezbytné pro všechny pacienty.

Pediatriká populace

Použití přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi u maligního mezoteliomu pleury a nemalobuněčného karcinomu plic není u pediatriké 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 jiné úpravy dávky, kromě úprav dávky 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 a/nebo aminotransferázami > 3,0 x vyššími, než je horní hranice normální hodnoty (bez metastáz do jater) nebo > 5,0 x vyššími, než je horní hranice normální hodnoty (v případě metastáz v játrech), nebyli specificky studováni.

Způsob podání:

Pemetrexed Fresenius Kabi je určen k intravenóznímu podání. Pemetrexed Fresenius Kabi se podává jako intravenózní infuze po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem Pemetrexed Fresenius Kabi nebo před jeho podáním a pokyny pro rekonstituci a nařazení Pemetrexedu Fresenius Kabi 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 projevuje se jako neutropenie, trombocytopenie a anémie (nebo pancytopenie) (viz bod 4.8). Myelosuprese představuje obvykle toxicitu, která limituje velikost použité dávky. Pacienti musejí být během léčby sledováni z hlediska myelosuprese a pemetrexed se nesmí podat do doby, než se absolutní počet neutrofilů (ANC) vrátí na hodnoty ≥ 1500 buněk/mm³ a počet trombocytů se vrátí na hodnoty $\geq 100\,000$ buněk/mm³. Redukce 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 hlášeny 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 používat pemetrexed 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) se mají vyvarovat užívání nesteroidních protizánětlivých přípravků (NSAID), jako je ibuprofen a kyselina acetylsalicylová (> 1,3 g denně) dva dny před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a dva dny po podání pemetrexedu (viz bod 4.5).

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

V souvislosti s podáváním pemetrexedu samotného nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutiky byly hlášeny závažné renální příhody, včetně akutního selhání ledvin. U mnoha pacientů, u kterých k renálním příhodám došlo, existovaly rizikové faktory pro rozvoj renálních příhod, včetně dehydratace, preexistující hypertenze nebo diabetes mellitus. 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 akutní tubulární nekrózu, pokles renálních funkcí a známky a příznaky nefrogenního diabetes insipidus (např. hypernatremii).

Vliv 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 pozorovány případy těžké 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 se současné používání živých oslabených vakcín nedoporučuje (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 používat antikoncepční metody nebo abstinenci. 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 používat účinnou antikoncepční metodu (viz bod 4.6).

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pemetrexed se vylučuje hlavně ledvinami v nezměněné formě, a to tubulární sekrecí a v menším rozsahu glomerulární filtrací. Souběžné podávání nefrotoxických léčivých přípravků (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 léčivých přípravků s pemetrexedem je zapotřebí zvýšené opatrnosti. Pokud je to nutné, má být pečlivě monitorována clearance kreatininu.

U pacientů s normální renální funkcí (clearance kreatininu ≥ 80 ml/min) mohou vysoké dávky nesteroidních protizánětlivých přípravků (NSAID, jako je ibuprofen > 1600 mg denně) a vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové ($> 1,3$ g denně) snížit eliminaci pemetrexedu a tím zvýšit výskyt nežádoucích účinků pemetrexedu. 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 eliminačním poločasem, jako je piroxikam a rofekoxib, je potřebné jejich podávání u pacientů s lehkou až středně těžkou renální insuficiencí přerušit nejméně 5 dní před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a nejméně 2 dny po podání pemetrexedu (viz bod 4.4). Pokud je současné podávání NSAID nezbytné, mají být pacienti důkladně monitorováni z hlediska toxicity, zejména myelosuprese a gastrointestinální toxicity.

Pemetrexed prochází omezeným jaterním metabolismem. Výsledky studií *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy ukázaly, že nelze předpovědět, zda pemetrexed způsobí klinicky významnou inhibici metabolické clearance léčivých přípravků 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 atenuované vakcíny (vyjma žluté zimnice, kdy je současné používání kontraindikováno): riziko systémové reakce s možným fatálním koncem. Toto riziko je zvýšeno u osob s již existujícím poklesem imunity způsobeným základním onemocněním. Kde je to možné, použijte inaktivované vakcíny (poliomyelitida) (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilní ženy/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 používat antikoncepční metody nebo abstinenci.

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 nesmí 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 tento nežádoucí účinek 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, projevuje se jako anémie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie; a gastrointestinální toxicita, projevující 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 přehled nežádoucích účinků

V tabulce 4 je uveden seznam nežádoucích účinků 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.

Nežádoucí účinky 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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4. Frekvence nežádoucích účinků všech stupňů bez ohledu na možnou souvislost z pivotních registračních studií: JMEI (pemetrexed versus docetaxel), JMBD (pemetrexed a cisplatin versus gemcitabin a cisplatin), JMCH (pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin), 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- hypodermatida	
Poruchy krve a lymfatického systému	neutropenie leukopenie snížený hemoglobin	febrilní neutropenie pokles počtu trombocytů	pancytopenie	autoimunitní hemolytická anémie		
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivita		anafylaktický šok		
Poruchy metabolismu a výživy		dehydratace				
Poruchy nervového systému		porucha chuti periferní motorická neuropatie periferní senzorní neuropatie závrať	cerebrovaskulární příhoda ischemická cévní mozková příhoda intrakraniální krvácení			
Poruchy oka		konjunktivitida suché oko 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 fenomén		

^a s neutropenií a bez neutropenie

^b v některých případech fatální

^c někdy vedoucí k nekróze končetin

^d s respirační insuficiencí

^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 hlášeným symptomům předávkování patří neutropenie, anémie, trombocytopenie, mukozitida, senzická polyneuropatie a vyrážka. K předpokládaným komplikacím předávkování patří útlum kostní dřeně, který se projevuje neutropenií, trombocytopenií a anémií. Kromě toho lze pozorovat infekce s horečkou nebo bez ní, průjem, případně mukozitidu. V případě podezření na předávkování musí být u pacientů sledován krevní obraz a pacienti mají dostávat podle potřeby podpurnou léčbu. V léčbě předávkování pemetrexedem se má zvážit podávání kalcium-folinátu nebo kyseliny folinové.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Studie *in vitro* prokázaly, že pemetrexed působí jako „multi-targeted“ antifolikum tím, že inhibuje thymidylátsyntázu (TS), dihydrofolátreduktázu (DHFR) a glycinamid ribonukleotid formyltransferázu (GARFT), což jsou klíčové enzymy závislé na folátu pro biosyntézu thymidinu a purinových nukleotidů *de novo*. Pemetrexed je transportován do buněk přenašečem redukováného folátu a membranovým transportem, kdy je folát vázaný na transportní proteiny. 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 nepodstoupili chemoterapii. V této studii bylo prokázáno, že pacienti léčení pemetrexedem a cisplatinou měli klinicky významný profit 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 léčebného ramena, kteří dostávali hodnocený lék (randomizovaní a léčení). Byla provedena analýza podskupin u pacientů, kteří dostávali suplementaci kyselinou listovou a vitamínem B₁₂ v průběhu celé léčby zkoumaným lékem v rámci studijní terapie (úplná suplementace). Výsledky těchto analýz účinnosti jsou shrnuty v tabulce níže:

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

Parametr účinnosti	Randomizovaní a léčení pacienti		Plně suplementovaní pacienti	
	Pemetrexed/ cisplatin (n = 226)	Cisplatin (n = 222)	Pemetrexed/ cisplatin (n = 168)	Cisplatin (n = 163)
Medián celkového přežití (OS)(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	

Parametr účinnosti	Randomizovaní a léčeni pacienti		Plně suplementovaní pacienti	
	Pemetrexed/ cisplatina (n = 226)	Cisplatina (n = 222)	Pemetrexed/ cisplatina (n = 168)	Cisplatina (n = 163)
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 pemetrexed/cisplatina, randomizovaní a léčeni (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 pemetrexed/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/cisplatinou a zhoršením plicní funkce v čase u kontrolního ramene.

Existují omezené údaje u pacientů s maligním mezoteliomem pleury, léčených přípravkem pemetrexed v monoterapii. Pemetrexed 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 pemetrexed versus docetaxelem u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po předchozí chemoterapii byl prokázán medián doby přežití 8,3 měsíce u pacientů léčených přípravkem pemetrexed (ITT, intent to treat population, populace se záměrem léčit, n = 283) a 7,9 měsíců u pacientů léčených docetaxelem (ITT, n = 288). Předchozí chemoterapie nezahrnovala pemetrexed. Výsledky analýzy vlivu histologie NSCLC na celkové přežití (overall survival, (OS) svědčí ve prospěch přípravku pemetrexed 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 pemetrexed.

Omezené klinické údaje z jiného randomizovaného kontrolovaného klinického hodnocení fáze 3 naznačují, že údaje o účinnosti pemetrexedu (OS, 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 pemetrexedu oproti docetaxelu u pacientů s NSCLC- ITT populace

	Pemetrexed	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 pemetrexedu a cisplatinu versus 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 n = 862) dosáhl primárního cílového parametru a prokázal podobný klinický účinek jako gemcitabin v kombinaci s cisplatinou (ITT n = 863) na OS (adjustovaný poměr rizik 0,94; 95% CI 0,84-1,05). Všichni pacienti zařazení do této studie měli ECOG výkonnostní stav 0 nebo 1.

Primární analýza účinnosti byla založena na ITT populaci. Analýzy citlivosti pro hlavní cílové parametry účinnosti byly také vyhodnoceny u populace splňujících protokol (protocol qualified, PQ). Výsledky analýz účinnosti u populace PQ jsou v souladu s analýzami populace ITT a podporují noninferioritu kombinace PC oproti GC.

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

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

Tabulka 7. Účinnost kombinace pemetrexedu + cisplatinu oproti kombinaci gemcitabin + cisplatinu v první linii NSCLC – ITT populace a histologické podskupiny.

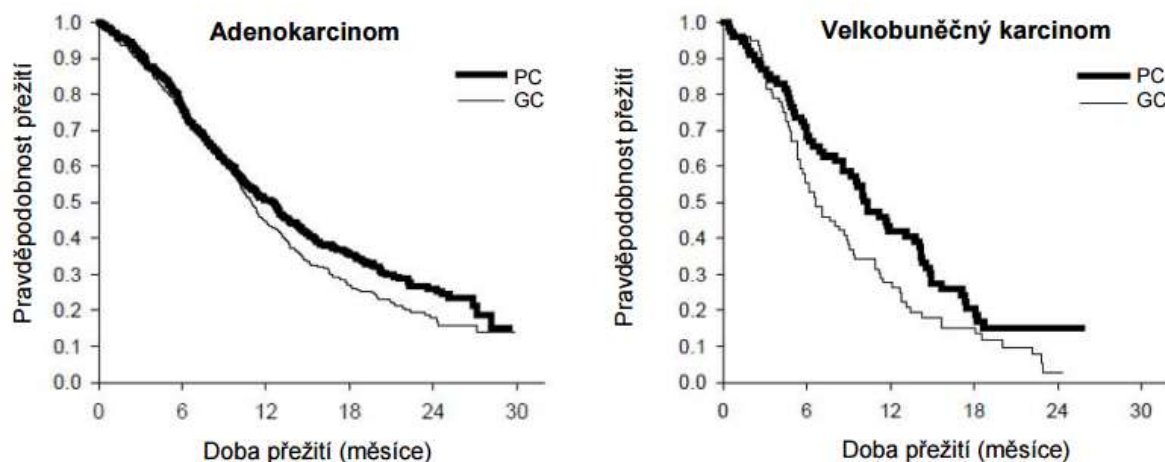
ITT populace a histologické podskupiny	Medián celkové doby přežití v měsících (95% CI)				Adjustovaný poměr rizik (HR) (95% CI)	Superiorita hodnota p
	Pemetrexed + Cisplatinu		Gemcitabine + Cisplatinu			
ITT populace (n = 1725)	10,3 (9,8–11,2)	n=862	10,3 (9,6–10,9)	n=863	0,94 ^a (0,84–1,05)	0,259
Adenokarcinom (n=847)	12,6 (10,7–13,6)	n=436	10,9 (10,2–11,9)	n=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033

ITT populace a histologické podskupiny	Medián celkové doby přežití v měsících (95% CI)				Adjustovaný poměr rizik (HR) (95% CI)	Superiorita hodnota p
	Pemetrexed + Cisplatina		Gemcitabine + Cisplatina			
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



Zkratky: PC = pemetrexed + cisplatin; GC = gemcitabin + cisplatin

V histologických podskupinách nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly týkající se bezpečnostního profilu přípravku pemetrexed v kombinaci s cisplatinou.

U pacientů léčených přípravkem pemetrexed 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 pemetrexedem spolu s nejlepší možnou podpurnou léčbou (BSC) (n=441) a podávání placebo spolu s BSC (n=222) u pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) NSCLC, u kterých nedošlo k progresi po 4 cyklech terapie první linie dvojkombinací obsahující cisplatinu nebo karboplatinu v kombinaci s gemcitabinem, paklitaxelem nebo docetaxelem. Kombinovaná léčba obsahující v první linii v dvojkombinaci pemetrexed nebyla zahrnuta. Všichni pacienti účastníci se této studie měli ECOG výkonnostní stav 0 nebo 1. Udržovací léčba byla pacientům podávána do 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 pemetrexed a 3,5 cyklů podávání placeba. Celkem 213 pacientů (48,3 %) dokončilo ≥ 6 cyklů 103 pacientů (23,4 %) ≥ 10 cyklů léčby pemetrexedem.

Studie dosáhla svého primárního cílového parametru a prokázala statisticky významné zlepšení PFS v léčebné skupině pemetrexedu versus léčebná skupina placeba (n = 581, nezávisle hodnocená populace, medián 4,0 měsíce, resp. 2,0 měsíce) (poměr rizika = 0,60, 95% CI: 0,9-0,73, p < 0,00001). Nezávislé hodnocení patientských skenů potvrdilo závěry hodnocení PFS ze strany zkoušejících. Medián celkové doby přežití (OS) pro celkovou populaci (n=663) byla 13,4 měsíců v léčebné skupině pemetrexedu a 10,6 měsíců v léčebné skupině placeba, poměr rizik = 0,79 (95% CI: 0,65 až 0,95; p = 0,01192).

V souladu s dalšími studii pemetrexedu byl ve studii JMEN pozorován rozdíl v účinnosti s ohledem na histologii NSCLC.

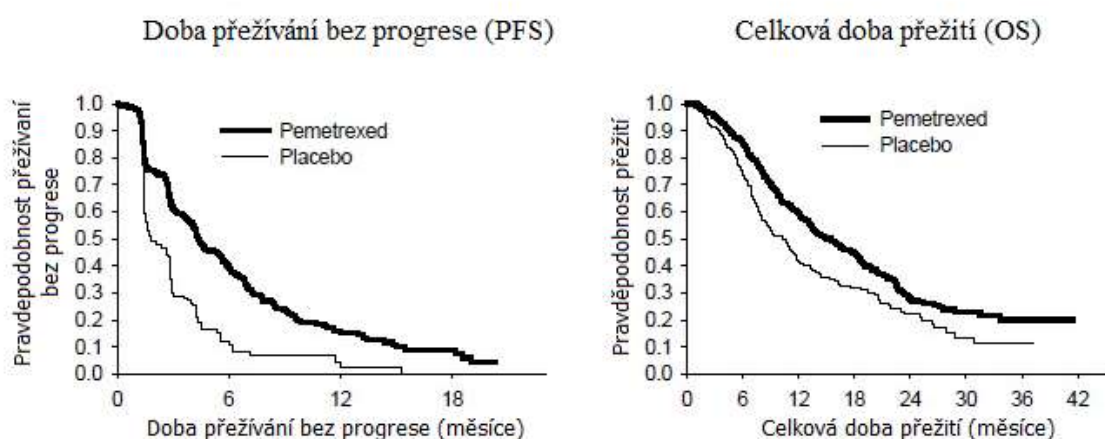
U pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk (n=430, nezávisle hodnocená populace) byla střední doba přežití bez progresu (PFS) 4,4 měsíce u pemetrexedu a 1,8 měsíců u skupiny placeba, poměr rizik = 0,47, 95% CI: 0,37-0,60, p= 0,00001. Střední hodnota celkové doby přežití (OS) u pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk (n=481) byla 15,5 měsíců v léčebném rameni pemetrexedu a 10,3 měsíce v léčebném rameni 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 pemetrexedu 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 pemetrexedem oproti placebu.

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

JMEN: 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, užívajících pemetrexed versus placebo



PARAMOUNT

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 (PARAMOUNT) porovnávala účinnost a bezpečnost pokračující udržovací léčby pemetrexedem plus BSC (n = 359) a léčbou placebem plus BSC (n = 180) u pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk, u kterých nedošlo k progresi

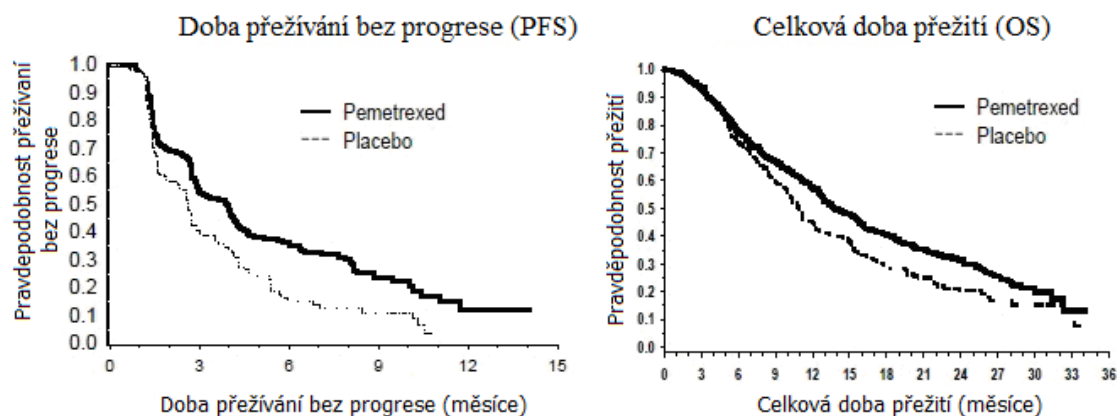
onemocnění po 4 cyklech první linie léčby dvojkombinací pemetrexedu a cisplatinou. Z celkového počtu 939 pacientů léčených indukcí pemetrexedem s cisplatinou, bylo 539 pacientů randomizováno na udržovací léčbu pemetrexedem nebo placebem. Z randomizovaných pacientů mělo 44,9% úplnou/částečnou odpověď a u 51,9 % došlo ke stabilizaci onemocnění po indukci pemetrexedem s cisplatinou. Pacienti, kteří byli randomizováni k udržovací léčbě, museli mít výkonnostní stav ECOG 0 nebo 1. Medián doby od začátku indukční léčby pemetrexedem s cisplatinou do začátku udržovací léčby byl 2,96 měsíce jak ve skupině s pemetrexedem, tak ve skupině 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 přípravkem pemetrexed a 4 cykly placeba. Celkem dokončilo ≥ 6 cyklů udržovací léčby pemetrexedem 169 pacientů (47,1 %), což představovalo nejméně 10 cyklů pemetrexedu celkem.

Studie dosáhla svého primárního cílového parametru a prokázala statisticky významné zlepšení PFS v ramenu s pemetrexedem v porovnání s placebovým ramenem (n=472, nezávisle hodnocená populace, medián 3,9 měsíců - pemetrexed a 2,6 měsíců - placebo) (poměr rizik = 0,64, 95% CI = 0,51-0,81, p = 0,0002). Nezávislé vyhodnocení 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 ve skupině s pemetrexedem a 5,6 měsíce ve skupině s placebem (poměr rizik = 0,59 95% CI = 0,47-0,74).

Po indukci pemetrexedem s cisplatinou (4 cykly), byla léčba pemetrexedem statisticky lepší než placebo z hlediska celkového přežití (medián 13,9 měsíce versus 11,0 měsíců, poměr rizik = 0,78, 95% CI = 0,64-0,96, p = 0,0195). V době, kdy byla tato finální analýza doby přežití provedena, bylo ve skupině s pemetrexedem 28,7% pacientů naživu nebo byl ztracen kontakt s těmito pacienty oproti 21,7% pacientům ve skupině s placebem. Relativní léčebný účinek pemetrexedu byl napříč podskupinami (včetně stadia nemoci, odpovědi na indukci, ECOG PS, kuřáckého stavu, pohlaví, histologie a věku) vnitřně konzistentní a podobný tomu, který byl pozorován v neadjustovaných analýzách OS a PFS.

Jedno a 2letá četnost přežití pacientů s pemetrexedem byla 58 % a 32 % dle uvedeného pořadí, při porovnání 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 a 14,0 měsíců u skupiny 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 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 pemetrexedem versus placebem (měřeno od randomizace)



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

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím pemetrexed u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v souladu ve schválené indikaci (informace o použití u dětí 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/m² infuzí po dobu 10 minut.

Distribuce

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.

Biotransformace

Pemetrexed podstupuje v omezené míře metabolismus v játrech.

Vylučování

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 %.

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

Linearita/nelinearita

Celková systémová expozice (AUC) pemetrexedu a maximální plazmatická koncentrace rostou úměrně s dávkou. Farmakokinetika pemetrexedu je konzistentní během několika léčebných cyklů.

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 biglech s použitím intravenózní bolusové injekce byl pozorován nález na varlatech (degenerace/nekróza seminiferózní 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 ovarii 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 (E 421)

Kyselina chlorovodíková (E 507) (k úpravě pH)

Trometamol (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

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

Pemetrexed Fresenius Kabi obsahuje pomocnou látku trometamol. Trometamol je inkompatibilní s cisplatinou, což vede k rozkladu cisplatin. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky. Po podání přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi musí být intravenózní linky propláchnuty.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička

2 roky.

Rekonstituované a infuzní roztoky

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

Chemická a fyzikální stabilita infuzního roztoku pemetrexedu po otevření před použitím byla prokázána na dobu 21 dní při uchování v chladu a 7 dní při uchování při 25 °C .

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování 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, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchování.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční průhledná, bezbarvá lahvička ze skla třídy I, uzavřená 20 mm chlorobutylovou pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a modrým odtrhovacím (flip-off) hliníkovým víčkem, obsahující 500 mg pemetrexedu.

Balení: 1 lahvička

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

- Při rekonstituci a dalším ředění pemetrexedu k podání intravenózní infuze používejte aseptickou techniku.
- Vypočítejte dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi. Injekční lahvička obsahuje větší množství pemetrexedu, které zaručí podání dané dávky.
- Rekonstituujte obsah 500mg injekční lahvičky s 20 ml 5% intravenózní infuzí glukózy, 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 až 7,8. Je potřebné další ředění.
- Náležitý objem rekonstituovaného roztoku pemetrexedu musí být dále naředěn na 100 ml s 5% intravenózní infuzí glukózy a podá se intravenózní infuzí po dobu 10 minut.
- Infuzní roztoky pemetrexedu, které jsou připravené podle návodu, jsou kompatibilní s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infuzními sety a infuzními vaky.
- 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.
- 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 kůži ihned a důkladně mýdlem a vodou. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu se sliznicemi, opláchněte je důkladně vodou. Těhotné ženy se musí vyhnout kontaktu s cytostatiky. Pemetrexed není zpuchýřující látka. V případě extravazálního podání neexistuje specifické antidotum. Bylo popsáno několik případů extravazálního podání pemetrexedu, které hodnotící lékař nepovažoval za závažné. Extravazální podání se léčí místními standardními postupy jako u jiných nezpuchýřujících látek.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
 Else-Kröner-Straße 1
 61352 Bad Homburg v.d.Höhe
 Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/16/1115/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. července 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 21.04.2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 25 mg.

Jedna injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 100 mg.

Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 500 mg.

Jedna injekční lahvička se 40 ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 1000 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 964 mg hydroxypropylbetadexu.

Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentrátu obsahuje 4820 mg hydroxypropylbetadexu.

Jedna injekční lahvička se 40 ml koncentrátu obsahuje 9640 mg hydroxypropylbetadexu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Koncentrát je bezbarvý až světle žlutý nebo žlutozelený roztok.

pH je v rozmezí 6,8 až 7,8.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Maligní mezoteliom pleury

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

Nemalobuněčný karcinom plic

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

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

Přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi 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

Přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi smí být podáván pouze pod dohledem lékaře s kvalifikací pro používání protinádorové chemoterapie.

Dávkování

Přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi v kombinaci s cisplatinou

Doporučená dávka přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi je 500 mg/m² plochy plochy povrchu těla (body surface area - BSA) podávaná jako intravenózní infuze po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu. Doporučená dávka cisplatin je 75 mg/m² BSA, podaná infuzí během dvou hodin přibližně 30 minut po ukončení infuze pemetrexedu první den každého 21denního cyklu. Před podáním cisplatin, případně i po jejím podání musejí pacienti dostávat přiměřenou antiemetickou terapii a hydrataci (viz bod 6.2 a informace o dávkování cisplatin - v souhrnu údajů o přípravku pro přípravky s obsahem cisplatin).

Přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi v monoterapii

U pacientů léčených kvůli nemalobuněčnému karcinomu plic po předcházející chemoterapii je doporučená dávka přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi je 500 mg/m² BSA podávaná jako intravenózní infuze po dobu 10 minut 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 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 vitamínu B₁₂ (1000 mikrogramů) v týdnu před první dávkou pemetrexedu a poté jednou za každé tři cykly. Další injekce vitamínu B¹² se mohou podávat ve stejný den jako pemetrexed.

Monitorování

Pacienti používající pemetrexed musejí mít před každou dávkou monitorovaný celý krevní obraz, včetně diferenciálního počtu leukocytů u 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 ≥ 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 Pemetrexed Fresenius Kabi v monoterapii nebo v kombinaci s cisplatinou.

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

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

Pokud u pacientů dojde k rozvoji nehematologické toxicity ≥ stupně 3 (s výjimkou neurotoxicity), musí se přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi 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 pemetrexed (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – nehematologické toxicity^{a, b}		
	Dávka pemetrexedu (mg/m²)	Dávka cisplatinu (mg/m²)
Jakákoli toxicita stupně 3 nebo 4 s výjimkou mukozitidy	75 % předchozí dávky	75 % předchozí dávky
Jakýkoli průjem s nutností hospitalizace (bez ohledu na stupeň) nebo průjem stupně 3 nebo 4	75 % předchozí dávky	75 % předchozí dávky
Mukozitida stupně 3 nebo 4	50 % předchozí dávky	100 % předchozí dávky

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

^b S výjimkou neurotoxicity

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

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

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

Léčba přípravkem Pemetrexed Fresenius Kabi 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.

Speciální 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 do 65 let. Není nutné žádné snížení dávky, kromě případů, kdy je toto snížení nezbytné pro všechny pacienty.

Pediatrická populace

Použití přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi 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 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

Pemetrexed Fresenius Kabi je určen k intravenóznímu podání. Pemetrexed Fresenius Kabi se podává jako intravenózní infuze po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s přípravkem Pemetrexed Fresenius Kabi nebo před jeho podáním a pokyny pro rekonstituci a naředění Pemetrexedu Fresenius Kabi před jeho podáním, viz bod 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 používat pemetrexed 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) se mají vyvarovat užívání nesteroidních protizánětlivých přípravků (NSAID), jako je ibuprofen a kyselina acetylsalicylová (> 1,3 g denně) dva dny před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a dva dny po podání pemetrexedu (viz bod 4.5).

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

V souvislosti s podáváním pemetrexedu samotného nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutiky byly hlášeny závažné renální příhody, včetně akutního selhání ledvin. U mnoha pacientů, u kterých k renálním příhodám došlo, existovaly rizikové faktory pro rozvoj těchto příhod, včetně dehydratace, preexistující hypertenze nebo diabetes mellitus. 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 akutní tubulární nekrózu, pokles renálních funkcí a známky a příznaky nefrogenního diabetes insipidus (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 se současné používání živých oslabených vakcín nedoporučuje (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 používat antikoncepční metody nebo abstinenci. 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 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.

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin může dojít ke kumulaci cyklodextrinů.

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 léků s pemetrexedem je zapotřebí zvýšené opatrnosti. Pokud je to nutné, má být pečlivě monitorována clearance kreatininu.

U pacientů s normální renální funkcí (clearance kreatininu ≥ 80 ml/min) mohou vysoké dávky nesteroidních protizánětlivých přípravků (NSAID, jako je ibuprofen > 1600 mg denně) a vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové ($\geq 1,3$ 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 bylo rozhodnuto léčit pacienta perorálními antikoagulancii.

Kontraindikované souběžné používání

Vakcína proti žluté zimnici: riziko fatálního generalizovaného vakcinačního onemocnění (viz bod 4.3).

Nedoporučené současné používání

Živé atenuované 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 (poliomyelitida) (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 používat antikoncepční metody nebo abstinenci.

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 nesmí 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 tento nežádoucí účinek 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 Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 4 je uveden seznam nežádoucích účinků 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.

Nežádoucí účinky 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 $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

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

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	infekce ^a faryngitida	seps ^b			dermo- hypodermatida	
Poruchy krve a lymfatického systému	neutropenie leukopenie snížený hemoglobin	febrilní neutropenie pokles počtu trombocytů	pancytopenie	autoimunitní hemolytická anémie		
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivita		anafylaktický šok		
Poruchy metabolismu a výživy		dehydratace				
Poruchy nervového systému		porucha chuti periferní motorická neuropatie periferní senzorní neuropatie závrať	cerebrovaskulární příhoda ischemická cévní mozková příhoda intrakraniální krvácení			
Poruchy oka		konjunktivitida suché oko 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	dyspepsie zácpa bolest břicha	rektální krvácení gastrointestinální krvácení			

	nauzea		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 gammaglutamyltransferáza				
Poranění, otravy a procedurální komplikace			radiační ezofagitida radiační pneumonitida	radiační recall fenomén		

^a s neutropenií a bez neutropenie

^b v některých případech fatální

^c někdy vedoucí k nekróze končetin

^d s respirační insuficiencí

^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 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, průjema/nebo mukozitidu. V případě podezření na předávkování musí být u pacientů sledován krevní obraz a pacienti mají dostávat podle potřeby podpůrnou léčbu. V léčbě předávkování pemetrexedem se má zvážit podávání kalcium-folinátu nebo kyseliny folinové.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Pemetrexed je tzv. „multi-targeted“ antifolikum, protinádorová látka působící narušení 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), dihydrofolátoreduktázu (DHFR) a glycinamid ribonukleotid formyltransferázu (GARFT), což 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 nepodstoupili chemoterapii. V této studii bylo prokázáno, že pacienti léčení pemetrexedem 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 léčebného ramene, kteří dostávali hodnocený lék (randomizování a léčení). Byla provedena analýza podskupin u pacientů, kteří dostávali suplementaci kyselinou listovou a vitamínem B₁₂ v průběhu celé léčebné kúry hodnoceným lékem (úplná suplementace). Výsledky těchto analýz účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce níže:

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

Parametr účinnosti	Randomizovaní a léčení Pacienti		Plně suplementovaní pacienti	
	Pemetrexed/ cisplatina (n = 226)	Cisplatina (n = 222)	Pemetrexed/ cisplatina (n = 168)	C isplatina (n = 163)
Medián celkového přežití (OS) (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 pemetrexed/cisplatina, randomizovaní a léčeni (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/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 pemetrexedem a docetaxelem u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobunčným karcinomem plic po předchozí chemoterapii byl prokázán medián doby přežití 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 (OS) 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 (OS, 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 pemetrexedu oproti docetaxelu u pacientů s NSCLC - ITT populace

	pemetrexed	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		

	pemetrexed	docetaxel
• Hodnota p pro neinferioritu (HR)	(0,82-1,20) 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 pemetrexedu 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, n = 862) dosáhl primárního cílového parametru a prokázal podobný klinický účinek jako gemcitabin v kombinaci s cisplatinou (ITT n=863) na OS (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 PC oproti GC.

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

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

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

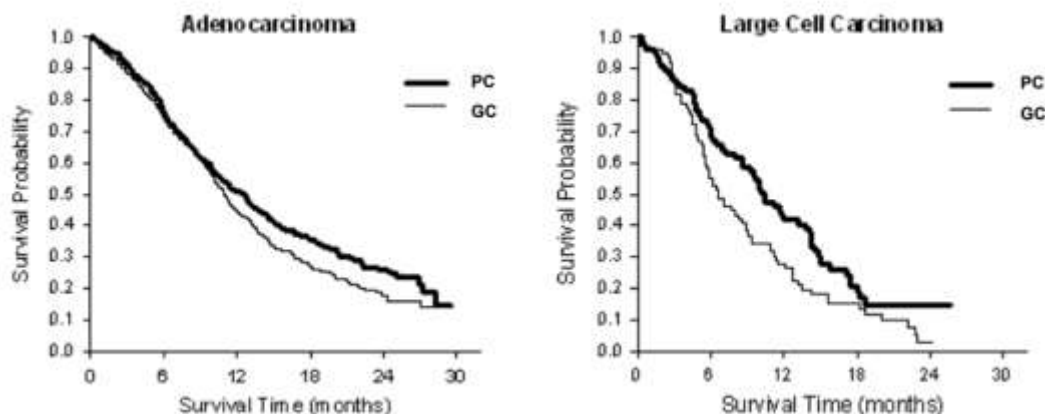
ITT populace a histologické podskupiny	Medián celkové doby přežití v měsících (95% CI)				Adjustovaný poměr rizik (HR) (95% CI)	Superiorita hodnota p
	pemetrexed + cisplatinu		gemcitabin + cisplatinu			
ITT populace (n=1725)	10,3 (9,8–11,2)	n=862	10,3 (9,6–10,9)	n=863	0,94a (0,84–1,05)	0,259
Adenokarcinom (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 hranici noninferiority 1,17645 (p < 0,001).

Kaplan - Meierova křivka celkové doby přežití podle histologického typu



Zkratky: PC = pemetrexed+cisplatin; GC = gemcitabin+cisplatin

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

U pacientů léčených pemetrexedem v kombinaci s cisplatinou byl zapotřebí menší počet transfuzí (16,4% oproti 28,9 %, p<0,001), transfuzí erytrocytů (16,1 % oproti 27,3 %, p<0,001) a transfuzí 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 pemetrexedem 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 pemetrexed nebyla zahrnuta. Všichni pacienti účastníci se této studie měli ECOG výkonnostní stav 0 nebo 1. Udržovací léčba byla pacientům podávána do progresu nemoci. Účinnost a bezpečnost byly měřeny od doby randomizace po dokončení (indukční) terapie první linie. Medián počtu cyklů podaných pacientům byl 5 cyklů udržovací léčby pemetrexedem a 3,5 cyklů podávání placeba. Celkem 213 pacientů (48,3 %) dokončilo ≥ 6 cyklů a celkem 103 pacientů (23,4 %) dokončilo ≥ 10 cyklů léčby pemetrexedem.

Studie dosáhla primárního cílového parametru a prokázala statisticky významné zlepšení PFS ve skupině s pemetrexedem oproti skupině s placebem (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. Medián celkové doby přežití (OS) pro celkovou populaci (n=663) byl 13,4 měsíců ve skupině s pemetrexedem a 10,6 měsíců ve skupině s placebem, poměr rizik =

0,79 (95% CI: 0,65 až 0,95; p = 0,01192).

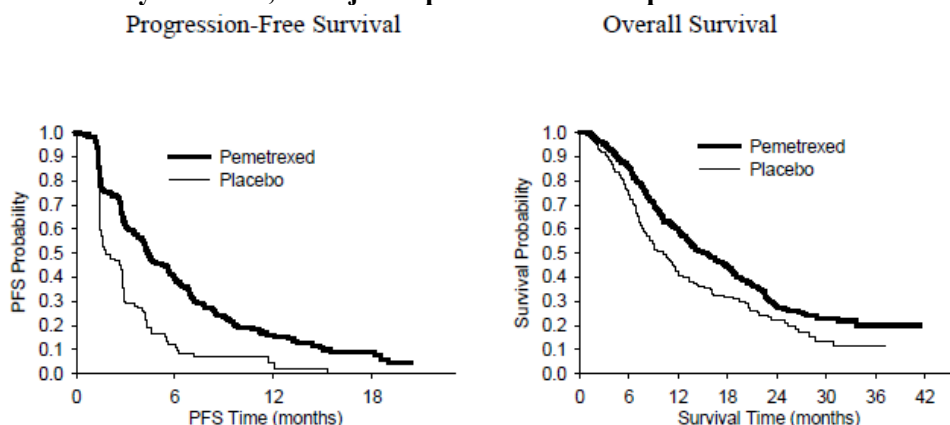
V souladu s dalšími studii s pemetrexedem byl ve studii JMEN pozorován rozdíl v účinnosti

s ohledem na histologii NSCLC. U pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk (n=430, nezávisle hodnocená populace) byl medián doby přežití bez progresu (PFS) 4,4 měsíce u pemetrexedu a 1,8 měsíců u skupiny s placebem, poměr rizik = 0,47, 95% CI: 0,37-0,60, p= 0,00001. Medián celkové doby přežití (OS) u pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk (n=481) byl 15,5 měsíců ve skupině s pemetrexedem a 10,3 měsíce ve skupině s placebem (poměr rizik = 0,70, 95% CI: 0,56-0,88, p=0,002). Medián OS včetně indukční fáze byl u pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk 18,6 měsíců ve skupině s pemetrexedem a 13,6 měsíců ve skupině s placebem (poměr rizik =0,71, 95% CI: 0,56-0,88, p=0,002).

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

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

JMEN: 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, užívajících pemetrexed nebo placebo:



PARAMOUNT

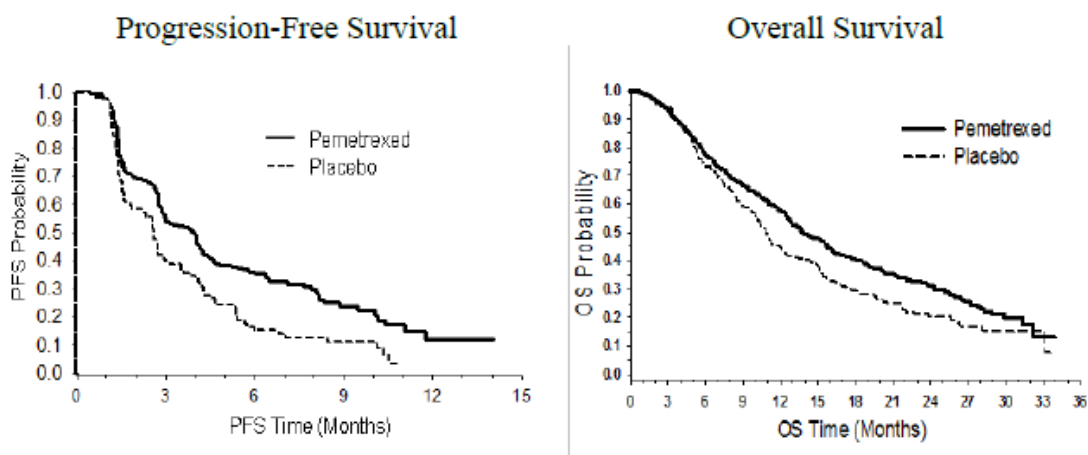
Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 (PARAMOUNT) porovnávala účinnost a bezpečnost pokračující udržovací léčby pemetrexedem plus BSC (n = 359) s léčbou placebem plus BSC (n = 180) u pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po 4 cyklech první linie léčby dvojkombinací pemetrexed a cisplatinou. Z celkového počtu 939 pacientů léčených indukcí pemetrexedem s cisplatinou, bylo 539 pacientů randomizováno na udržovací léčbu pemetrexedem nebo placebem. Z randomizovaných pacientů mělo 44,9 % úplnou/částečnou odpověď a u 51,9 % došlo ke stabilizaci onemocnění po indukci pemetrexedem s cisplatinou. Pacienti, kteří byli randomizováni k udržovací léčbě, museli mít výkonnostní stav ECOG 0 nebo 1. Medián doby od začátku indukční léčby pemetrexedem s cisplatinou do začátku udržovací léčby byl 2,96 měsíce jak v rameni s pemetrexedem, tak v rameni s placebem. Randomizovaní pacienti dostávali udržovací léčbu do doby progresu onemocnění. Účinnost a bezpečnost byly měřeny od doby randomizace po ukončení prvoliniové (indukční) léčby. Medián počtu cyklů podaných pacientům byl 4 cykly léčby pemetrexedem a 4 cykly placeba. Celkem dokončilo ≥ 6 cyklů udržovací léčby pemetrexedem 169 pacientů (47,1 %), což představovalo nejméně 10 cyklů pemetrexedu celkem.

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

Po indukci pemetrexedem s cisplatinou (4 cykly), byla léčba pemetrexedem statisticky superiorní než placebo z hlediska celkového přežití (medián 13,9 měsíce versus 11,0 měsíců, poměr rizik = 0,78, 95% CI = 0,64-0,96, p = 0,0195). V době, kdy byla tato finální analýza doby přežití provedena, bylo v rameni s pemetrexedem 28,7% pacientů naživu nebo byl kontakt s nimi ztracen oproti 21,7 % pacientům v rameni s placebem. Relativní léčebný účinek pemetrexedu byl napříč podskupinami (včetně stadia nemoci, odpovědi na indukci, ECOG PS, kuřáckého stavu, pohlaví, histologie a věku) vnitřně konzistentní a podobný tomu, který byl pozorován v neadjustovaných analýzách OS a PFS.

Jedno a 2letá četnost přežití pacientů s pemetrexedem byla 58 % a 32 % dle uvedeného pořadí, ve srovnání s 45 % a 21 % u pacientů s placebem. Od začátku indukční léčby pemetrexedem s cisplatinou v první linii byl medián OS pacientů 16,9 měsíce u ramene s pemetrexedem a 14,0 měsíců u ramene s placebem (poměr rizik= 0,78, 95% CI= 0,64-0,96). Procento pacientů, kteří dostali postudijní léčbu bylo 64,3 % u pemetrexedu a 71,7 % u placeba.

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



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

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím pemetrexed u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v souladu ve schválené indikaci (informace o použití u dětí 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/ m² infuzí po dobu 10 minut.

Distribuce

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.

Biotransformace

Pemetrexed podstupuje v omezené míře metabolismus v játrech.

Vylučování

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 %.

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

Linearita/nelinearita

Celková systémová expozice (AUC) pemetrexedu a maximální plazmatická koncentrace rostou úměrně s dávkou. Farmakokinetika pemetrexedu je konzistentní během několika léčebných cyklů.

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 biglech s použitím intravenózní bolusové injekce byl pozorován nálezn na varlatech (degenerace/nekróza seminiferní výstelky). To naznačuje, že pemetrexed může poškodit mužskou fertilitu. Fertilita žen nebyla studována.

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

Studie hodnotící karcinogenní potenciál pemetrexedu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxypropylbetadex
Kyselina chlorovodíková (E 507) (k úpravě pH)
Trometamol (k úpravě pH)
Voda pro injekci

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.

Pemetrexed Fresenius Kabi obsahuje pomocnou látku trometamol.. Trometamol je inkompatibilní s cisplatinou, což vede k rozkladu cisplatin. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky. Po podání Pemetrexed Fresenius Kabi musí být infuzní linky propláchnuty.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky

Infuzní roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím naředěného roztoku byla prokázána na dobu 21 dnů při uchovávání v chladničce a na dobu 7 dnů při uchovávání při 25 °C. Je-li připraven podle návodu, neobsahuje infuzní roztok přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi žádné antimikrobiální konzervační látky. 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 2 °C –8 °C, pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok

Čirá bezbarvá injekční lahvička ze skla třídy I s 20 mm chlorbutylovou pryžovou zátkou a uzavřená hliníkovým odtrhávacím (flip-off) víčkem se zeleným krytem obsahující 4 ml koncentrátu. Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg/20 ml koncentrát pro infuzní roztok

Čirá bezbarvá injekční lahvička ze skla třídy I s 20 mm chlorbutylovou pryžovou zátkou a uzavřená hliníkovým odtrhávacím (flip-off) víčkem s modrým krytem obsahující 20 ml koncentrátu. Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

Pemetrexed Fresenius Kabi 1000 mg/40 ml koncentrát pro infuzní roztok

Čirá bezbarvá injekční lahvička ze skla třídy I s 20 mm chlorbutylovou pryžovou zátkou a uzavřená hliníkovým odtrhávacím (flip-off) víčkem s červeným krytem obsahující 40 ml koncentrátu. Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

- Při naředění pemetrexedu pro podání intravenózní infuzí používejte aseptickou techniku.
- Vypočtete dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi.
- Náležitý objem přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi musí být naředěn na 100 ml

pomocí injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% intravenózního infuzního roztoku glukózy a poté má být podán jako intravenózní infuze po dobu 10 minut.

- Infuzní roztoky pemetrexedu, připravené podle návodu, jsou kompatibilní s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infuzními sety a infuzními vaky.
- 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.
- 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 pemetrexedu

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. Těhotné ženy se musí vyhnout kontaktu s cytostatiky. 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

EU/1/16/1115/003
EU/1/16/1115/004
EU/1/16/1115/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. července 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 21.04.2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Německo

Fresenius Kabi Polska Sp. Z.o.o.
ul. Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polsko

Fresenius Kabi France- Louviers
6 rue du Rempart
27400 Louviers
Francie

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSURs)

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (**PSURs**) 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

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
pemetrexedum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 100 mg.

Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička pemetrexedum 25 mg/ml.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Mannitol, kyselina chlorovodíková, trometamol
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 TO POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1115/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
pemetrexedum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

100 mg

6. JINÉ

Pouze pro jednorázové podání.
Cytotoxická látka

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

pemetrexedum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 500 mg.

Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička pemetrexedum 25 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol, kyselina chlorovodíková, trometamol
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 TO POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1115/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
pemetrexedum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

500 mg

6. JINÉ

Pouze pro jednorázové podání.
Cytotoxická látka

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
pemetrexedum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 25 mg.

Jedna injekční lahvička s 4 ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 100 mg.

Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 500 mg.

Jedna injekční lahvička s 40 ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 1000 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Hydroxypropylbetadex, kyselina chlorovodíková, trometamol a voda pro injekci

Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok.

1 injekční lahvička

100 mg/4 ml

1 injekční lahvička

500 mg/20 ml

1 injekční lahvička

1000 mg/40 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po 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

Cytotoxická látka

Musí být naředěn pouze 0,9% NaCl nebo 5% roztokem glukózy

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1115/003

EU/1/16/1115/004

EU/1/16/1115/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

pemetrexedum
i.v. podání po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mg/4 ml
500 mg/20 ml
1000 mg/40 ml

6. JINÉ

Pouze pro jednorázové podání.

Cytotoxická látka

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok Pemetrexed Fresenius Kabi 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 jakékoli 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 Pemetrexed Fresenius Kabi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi používat
3. Jak se přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak uchovávat přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Pemetrexed Fresenius Kabi a k čemu se používá

Pemetrexed Fresenius Kabi je léčivý přípravek používaný k léčbě zhoubných nádorů.

Přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi 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/pleuru (výstelku dutiny hrudní a pokrývající plíce).

Přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi se v kombinaci s cisplatinou podává také jako počáteční léčba u pacientů s pokročilým stádiem rakoviny plic.

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

Pemetrexed Fresenius Kabi je rovněž určen k léčbě pacientů s pokročilými stádii rakoviny plic, u kterých došlo k dalšímu rozvoji onemocnění poté, co byla použita jiná úvodní chemoterapie.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete používat přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi

Nepoužívejte přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi:

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

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi se poradte 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 Pemetrexed Fresenius Kabi.

Před každou infuzí Vám bude odebrán vzorek krve k vyšetření, zda máte v pořádku funkci ledvin a jater a ke kontrole, zda máte dostatečný počet krvinek, abyste mohl(a) dostat přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi. Lékař se může rozhodnout, že změní dávku nebo odloží léčbu v závislosti na Vašem celkovém zdravotním stavu a v případě, že máte příliš nízký počet krvinek. Pokud je Vám podávána rovněž cisplatina, 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 časné nebo opožděné reakci na ozařování při používání přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi.

Oznamte svému lékaři, jestliže jste byl(a) nedávno očkován(a), protože pak může při používání přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi dojít k nežádoucím účinkům.

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

Pokud u Vás došlo k nahromadění tekutiny okolo plic, může se lékař rozhodnout, že před podáním přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi tuto tekutinu odstraní.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nemá podávat dětem a dospívajícím, protože s použitím tohoto přípravku u dětí a dospívajících do 18 let nejsou žádné zkušenosti.

Další léčivé přípravky a přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi

Oznamte svému lékaři, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) nebo možná budete užívat nějaké léky proti bolesti nebo zánětu (otokům), jako jsou tzv. nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), včetně léků, které jsou volně prodejné bez lékařského předpisu (jako je např. ibuprofen). Existuje mnoho druhů NSAID s různou délkou účinnosti. Na základě plánovaného data infuze přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi a 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 NSAID.

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 se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, **oznamte to svému lékaři**. V těhotenství je třeba se přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi vyhnout. Lékař s Vámi probere možná rizika používání přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi během těhotenství. Během léčby přípravkem Pemetrexed Fresenius Kabi musejí ženy používat vhodnou antikoncepci.

Kojení

Pokud kojíte, oznamte to svému lékaři.

Během léčby přípravkem Pemetrexed Fresenius Kabi se musí kojení přerušit.

Plodnost

Muži by neměli počít dítě během léčby a po dobu 6 měsíců po skončení léčby přípravkem Pemetrexed Fresenius Kabi a z těchto důvodů mají během léčby přípravkem Pemetrexed Fresenius Kabi a po dobu 6 měsíců po jejím skončení používat účinnou antikoncepci. Pokud

během léčby tímto přípravkem nebo během 6 měsíců po ukončení této léčby chcete počít dítě, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Před zahájením léčby můžete vyhledat konzultaci ohledně uchování spermatu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

3. Jak se přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi používá

Dávka přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi 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 na Vašem celkovém zdravotním stavu. Než Vám bude přípravek podán, nemocniční lékárník, zdravotní sestra nebo lékař smíchá prášek přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi s 5% intravenózní infuzí glukózy.

Přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi dostanete vždy v infuzi do žíly. Tato infuze bude trvat přibližně 10 minut.

Při použití přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi v kombinaci s cisplatinou:

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

Infuze se obvykle podává 1x za 3 týdny.

Další přípravky:

Kortikosteroidy: Lékař Vám předepíše tablety se steroidem (v dávce odpovídající 4 mg dexamethasonu dvakrát denně), které budete užívat den před léčbou přípravkem Pemetrexed Fresenius Kabi, 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: Lékař Vám předepíše perorálně (ústí) užívat kyselinu listovou (vitamin) nebo multivitamin s obsahem kyseliny listové (350 až 1000 mikrogramů), který musíte užívat 1x denně během léčby přípravkem Pemetrexed Fresenius Kabi. Během sedmi dní před první dávkou přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi si musíte vzít nejméně 5 dávek kyseliny listové. Po poslední dávce přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi musíte pokračovat 21 dní v užívání kyseliny listové. Dostanete rovněž injekci vitamínu B₁₂ (1000 mikrogramů) a to v týdnu před podáním přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi a dále přibližně každých 9 týdnů (což odpovídá 3 cyklům léčby přípravkem Pemetrexed Fresenius Kabi). 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): 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 (sepsis) může mít závažný průběh a může vést k úmrtí.
- Pokud začnete pociťovat bolest na hrudi (časté) nebo máte rychlou tepovou frekvenci (méně časté).
 - Pokud máte bolest, zarudnutí, otok nebo vředy 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. Obrátte 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 velmi časté).
 - Pokud pozorujete náhlou dušnost, intenzivní bolest na hrudi nebo kašel s vykašlávání krvavého hlenu (méně časté) (může to znamenat přítomnost krevní sraženiny v plicních cévách).

Další nežádoucí účinky pemetrexedu 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

Bolest, zrudnutí, otok nebo vředy v ústech

Ztráta chuti k jídlu

Zvracení

Průjem

Pocit na zvracení

Kožní vyrážka

Odlupování kůže

Abnormální nálezy při vyšetření krve prokazující sníženou funkci ledvin

Únava

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

Infekce v krvi

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 atrofii (úbytku) svalů hlavně rukou a nohou

Poškození smyslových nervů, které může vést ke ztrátě smyslového vnímání, pálivé bolesti a nestabilní chůzi

Závrať

Zánět nebo otok spojivek (membrána lemující víčka a pokrývající oční bělmo)

Suché oko

Slzení

Suché spojivky (membrána lemující víčka a pokrývající oční bělmo) a rohovky (průhledná vrstva před duhovkou a zornicí)

Otok víček

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, která připomíná terč
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 pacientů)

Snížení počtu červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček
Cévní mozková příhoda
Druh cévní mozkové příhody, kdy je ucpana mozková tepna
Krvácení uvnitř lebky
Bolest na hrudi způsobená sníženým přítokem krve do srdce (angina pectoris)
Srdeční příhoda (infarkt)
Zúžení nebo ucpaní některé z věnitých tepen
Zvýšený srdeční tep
Nedostatečné zásobení končetin krví
Ucpaní 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 oděrek na sliznici jícnu způsobené radioterapií (ozařováním)
Zánět plic způsobený radioterapií

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

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

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10000 pacientů)

Infekce kůže a měkkých tkání
Stevensův-Johnsonův syndrom (typ závažné reakce kůže a sliznic, které mohou ohrozit život)
Toxická epidermální nekrolýza (typ závažné kožní reakce, která může ohrozit život)
Autoimunitní porucha, která má za následek kožní vyrážku a puchýře na nohou, rukou a břiše
Zánět kůže s typickými puchýři naplněnými tekutinou
Křehkost kůže, puchýře, oděrky a jizvení kůže
Zrudnutí, bolest a otok hlavně na dolních končetinách
Zánět kůže a tukové tkáně pod kůží (pseudocelulitida)
Zánět kůže (dermatitida)
Zánětlivý proces v kůži doprovázený svěděním, zrudnutím, 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 kterýkoliv z těchto příznaků a/nebo stavů. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, ihned to sdělte svému lékaři.

Ihned kontaktujte svého lékaře, pokud se obáváte kteréhokoli z nežádoucích účinků.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. 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 Pemetrexed Fresenius Kabi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a na krabičce za EXP.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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 rekonstituovaného roztoku pemetrexedu po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při uchování v chladu. Chemická a fyzikální stabilita infuzního roztoku pemetrexedu po otevření před použitím byla prokázána na dobu 21 dní při uchování v chladu a 7 dní při uchovávání při 25 °C.

Přípravek nesmí být podán, jestliže obsahuje pevné částice.

Tento léčivý přípravek je určen pouze pro jednorázové podání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Pemetrexed Fresenius Kabi obsahuje

Léčivou látkou je pemetrexedum.

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 100 mg.

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje pemetrexedum 500 mg.

Po rekonstituci obsahuje roztok pemetrexedum 25 mg/ml. Před podáním je nutné další naředění, které

provede zdravotnický pracovník.

Pomocné látky jsou mannitol, kyselina chlorovodíková a trometamol.

Jak přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi vypadá a co obsahuje toto balení

Pemetrexed Fresenius Kabi je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok v injekční lahvičce. Je to bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek nebo pevná látka.

Je k dispozici v balení po 1 lahvičce.

Držitel rozhodnutí o registraci

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

Výrobce

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Německo

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polsko

Fresenius Kabi France- Louviers
6 rue du Rempart
27400 Louviers
France

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

<-----
Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

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

- Při rekonstituci a dalším ředění pemetrexedu k podání intravenózní infuze používejte aseptickou techniku.
- Vypočítejte dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi. Injekční lahvička obsahuje větší množství pemetrexedu které zaručí podání dané dávky.
- **Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg:**
Rekonstituujte obsah 100 mg injekční lahvičky se 4,2 ml 5% intravenózní infuzí glukózy, čímž vznikne roztok obsahující 25 mg/ml pemetrexedu.
- **Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg:**
Rekonstituujte obsah 500 mg injekční lahvičky s 20 ml 5% intravenózní infuzí glukózy, 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 až 7,8. Potřebné je další ředění.
- Náležitý objem rekonstituovaného roztoku pemetrexedu musí být dále naředěn na 100 ml s 5% intravenózní infuzí glukózy a podá se intravenózní infuzí po dobu 10 minut.
- Infuzní roztoky pemetrexedu, které jsou připravené podle návodu, jsou kompatibilní s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infuzními sety a infuzními vaky. Pemetrexed je fyzikálně inkompatibilní s diluenty obsahujícími kalcium, jako je laktátový Ringerův roztok a Ringerův roztok.
- Pemetrexed Fresenius Kabi obsahuje pomocnou látku trometamol. Trometamol je inkompatibilní s cisplatinou, což vede k rozkladu cisplatinu. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky. Po podání přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi musí být intravenózní linky propláchnuty.
- 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.
- 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 kůži ihned a důkladně mýdlem a vodou. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu se sliznicemi, opláchněte je důkladně vodou. Těhotné ženy se musí vyhnout kontaktu s cytostatiky. Pemetrexed není zpuchýřující látka. V případě extravazálního podání neexistuje specifické antidotum. Bylo popsáno několik případů extravazálního podání pemetrexedu, které hodnotící lékař nepovažoval za závažné. Extravazální podání se léčí podle místních standardních postupů jako u jiných nezpuchýřujících látek.

Příbalová informace: informace pro uživatele
Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
pemetrexedum

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

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li 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 Pemetrexed Fresenius Kabi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi používat
3. Jak se přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Pemetrexed Fresenius Kabi a k čemu se používá

Pemetrexed Fresenius Kabi je léčivý přípravek používaný k léčbě zhoubných nádorů.

Přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi se podává pacientům bez předchozí chemoterapie v kombinaci s dalším protinádorovým přípravkem cisplatinou k léčbě maligního mezoteliomu pleury, což je forma zhoubného nádoru postihující plicní výstelku.

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

Přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi 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.

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

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi používat

Nepoužívejte přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi:

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

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi. Před každou infuzí Vám bude odebrán vzorek krve k vyšetření, zda máte v pořádku funkci

ledvin a jater a ke kontrole, zda máte dostatečný počet krvinek, abyste mohl(a) dostat přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi. Lékař se může rozhodnout, že změní dávku nebo odložit léčbu v závislosti na Vašem celkovém zdravotním stavu a v případě, že máte příliš nízký počet krvinek. Pokud používáte rovněž cisplatinu, lékař se přesvědčí, že jste dostatečně hydratován(a) a před léčbou cisplatinou a po ní dostanete vhodné léky, které zabrání zvracení.

Pokud jste podstoupil(a) nebo máte podstoupit léčbu ozařováním, oznamte to svému lékaři, protože při používání přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi může dojít k časně nebo opožděné reakci na ozařování.

Jestliže jste byl(a) nedávno očkovan(a), oznamte to svému lékaři, protože při používání přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi může dojít k nežádoucím účinkům.

Oznamte svému lékaři, jestli máte nebo jste měl(a) onemocnění srdce.

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

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nemá podávat dětem a dospívajícím, protože s použitím tohoto přípravku u dětí a dospívajících do 18 let nejsou žádné zkušenosti.

Další léčivé přípravky a přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) nebo možná budete užívat nějaké léky proti bolesti nebo zánětu (otokům), jako jsou tzv. nesteroidní protizánětlivé léky (NSA), včetně léků, které jsou volně prodejné bez lékařského předpisu (jako je např. ibuprofen). Existuje mnoho druhů NSA s různou dobou účinnosti. Na základě plánovaného data infuze přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi a 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 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**. V těhotenství je třeba se přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi vyhnout. Lékař s Vámi probere možná rizika používání přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi během těhotenství. Během léčby přípravkem Pemetrexed Fresenius Kabi musejí ženy používat vhodnou antikoncepci.

Kojení

Pokud kojíte, oznamte to svému lékaři.

Během léčby přípravkem Pemetrexed Fresenius Kabi se musí kojení přerušit.

Plodnost

Muži nemají počít dítě během léčby a po dobu 6 měsíců po skončení léčby přípravkem Pemetrexed Fresenius Kabi. Z těchto důvodů mají během léčby přípravkem Pemetrexed Fresenius Kabi a po dobu 6 měsíců po jejím skončení používat účinnou antikoncepci. Pokud během léčby tímto přípravkem nebo během 6 měsíců po ukončení této léčby chcete počít dítě, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Před zahájením léčby můžete vyhledat konzultaci ohledně uchování spermatu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi obsahuje 964 mg hydroxypropylbetadexu na 100 mg pemetrexedu.

Jestliže máte onemocnění ledvin, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

3. Jak se přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi používá

Dávka přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi je 500 miligramů 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 Vašich krvinek a na Vašem celkovém zdravotním stavu. Než Vám bude přípravek podán, nemocniční lékárník, zdravotní sestra nebo lékař smíchá přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% infuzním roztokem glukózy určeným k podání do žíly.

Přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi dostanete vždy v infuzi do žíly. Tato infuze bude trvat přibližně 10 minut.

Při použití přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi v kombinaci cisplatinou: Lékař nebo nemocniční lékárník vypočítá potřebnou dávku na základě Vaší výšky a tělesné hmotnosti. Cisplatinu se podává rovněž do žíly a podává se přibližně 30 minut po ukončení infuze přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi. Infuze cisplatinu bude trvat přibližně 2 hodiny.

Infuze budete obvykle dostávat 1x za 3 týdny.

Další přípravky:

Kortikosteroidy: Lékař Vám předepíše tablety se steroidem (v dávce odpovídající 4 mg dexamethasonu dvakrát denně), které budete užívat den před léčbou přípravkem Pemetrexed Fresenius Kabi, v den jeho podání a následující den po jeho podání. Tento přípravek budete dostávat ke snížení četnosti a závažnosti kožních reakcí, které lze předpokládat během protinádorové léčby.

Doplňování léčby o vitaminy: Lékař Vám předepíše perorálně (ústy) užívat kyselinu listovou (vitamin) nebo multivitamin s obsahem kyseliny listové (350 až 1000 mikrogramů), který musíte užívat 1x denně během léčby přípravkem Pemetrexed Fresenius Kabi. Během sedmi dní před první dávkou přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi si musíte vzít nejméně 5 dávek kyseliny listové. Po poslední dávce přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi musíte pokračovat 21 dní v užívání kyseliny listové. Dostanete rovněž injekci vitamínu B₁₂ (1000 mikrogramů), a to v týden před podáním přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi a dále přibližně každých 9 týdnů (což odpovídá 3 cyklům léčby přípravkem Pemetrexed Fresenius Kabi). 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): 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 vředy 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 velmi časté).
- Pokud pozorujete náhlou dušnost, intenzivní bolest na hrudi nebo kašel s vykašláváním kvavého hlenu (méně časté) (může to znamenat přítomnost krevní sraženiny v plicních cévách).

Další nežádoucí účinky pemetrexedu 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

Bolest, zrudnutí, otok nebo vředy v ústech

Ztráta chuti k jídlu

Zvracení

Průjem

Pocit na zvracení

Kožní vyrážka

Odlupování kůže

Abnormální nálezy při vyšetření krve prokazující sníženou funkci ledvin

Únava

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

Infekce v krvi

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 atrofii (úbytku) svalů hlavně paží a nohou

Poškození smyslových nervů, které může vést ke ztrátě smyslového vnímání, pálivé bolesti a

nestabilní chůzi

Závrať

Zánět nebo otok spojivek (membrána lemující víčka a pokrývající oční bělmo)

Suché oko

Slzení

Suché spojivky (membrána lemující víčka a pokrývající oční bělmo) a rohovky (průhledná vrstva před duhovkou a zornicí)

Otok víček

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 připomíná terč
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 pacientů)

Snížení počtu červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček
Cévní mozková příhoda
Druh cévní mozkové příhody, kdy je ucpaná mozková tepna
Krvácení uvnitř lebky
Bolest na hrudi způsobená sníženým přítokem krve do srdce (angina pectoris)
Srdeční příhoda (infarkt)
Zúžení nebo ucpaní některé z věnčitých tepen
Zvýšený srdeční tep
Nedostatečné zásobení končetin krví
Ucpaní 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 oděrek na sliznici jícnu, způsobené radioterapií (ozařováním)
Zánět plic způsobený radioterapií

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

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 pacientů)

Infekce kůže a měkkých tkání
Stevensův-Johnsonův syndrom (typ závažné reakce kůže a sliznic, které mohou ohrozit život)
Toxická epidermální nekrolýza (typ závažné kožní reakce, která může ohrozit život)
Autoimunitní porucha, která má za následek kožní vyrážku a puchýře na nohou, ruce a břicho
Zánět kůže s typickými puchýři naplněnými tekutinou
Křehkost kůže, puchýře, oděrek 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, zrudnutím, 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 kterýkoliv z těchto příznaků a/nebo stavů. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, ihned to sdělte svému lékaři.

Ihned kontaktujte svého lékaře, pokud se obáváte kteréhokoli z nežádoucích účinků.

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

Infuzní roztok: Přípravek má být použit okamžitě. Při přípravě infuzního roztoku podle návodu byla chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím naředěných roztoků pemetrexedu prokázána na dobu 21 dnů při uchovávání v chladničce a na dobu 7 dnů při uchovávání při 25 °C.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud obsahuje pevné částice.

Tento léčivý přípravek je určen pouze pro jednorázové podání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi obsahuje

Léčivou látkou je pemetrexedum.

Jeden ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 25 mg.

Po naředění obsahuje jedna injekční lahvička se 4 ml koncentrátu pemetrexedum 100 mg.

Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 500 mg

Jedna injekční lahvička s 40 ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum 1000 mg

Dalšími pomocnými látkami jsou hydroxypropylbetadex, kyselina chlorovodíková, trometamol a voda pro injekci.

Jak přípravek Pemetrexed Fresenius Kabi vypadá a co obsahuje toto balení

Pemetrexed Fresenius Kabi je koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát) ve skleněné injekční lahvičce. Je to bezbarvý až světle žlutý nebo žlutozelený roztok.

Je k dispozici v balení po 1 lahvičce.

Držitel rozhodnutí o registraci

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

Výrobce

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Německo

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polsko

Další informace o tomto léčivém přípravku získáte u držitele rozhodnutí o registraci

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

-

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

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

- Při naředění pemetrexedu pro podání intravenózní infuzí používejte aseptickou techniku.
- Vypočítejte dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi.
- Náležitý objem přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi musí být naředěn na 100 ml pomocí injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% intravenózního infuzního roztoku glukózy a poté má být podán jako intravenózní infuze po dobu 10 minut
- Infuzní roztoky pemetrexedu, připravené podle návodu, jsou kompatibilní s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infuzními sety a infuzními vaky. Pemetrexed není kompatibilní s rozpouštědly obsahujícími kalcium, jako je laktátový Ringerův roztok a Ringerův roztok.
- Pemetrexed Fresenius Kabi obsahuje pomocnou látku trometamol. Trometamol je inkompatibilní s cisplatinou, což vede k rozkladu cisplatin. Tento přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky. Po podání přípravku Pemetrexed Fresenius Kabi musí být intravenózní linky propláchnuty.
- Léčivé přípravky pro parenterální použití se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice a zda nemají nesprávné zbarvení. Jestliže zpozorujete pevné částice, přípravek nepodávejte.
- Roztok pemetrexedu je určen pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Bezpečnostní opatření při přípravě a podání přípravku: 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. Těhotné ženy se musí vyhnout kontaktu s cytostatiky. Pemetrexed není zpuchýřující látka. V případě extravazálního podání neexistuje specifické antidotum. Bylo popsáno několik případů extravazálního podání pemetrexedu, které hodnotící lékař nepovažoval za závažné. Extravazální podání se léčí podle místních standardních postupů jako u jiných nezpuchýřujících látek.