

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pemetrexed EVER Pharma 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

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

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

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje sodík 2,7 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Koncentrát je čirý, lehce nažloutlý nebo zelenožlutý vodný roztok.

pH je mezi 7,5 a 8,1.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Maligní mezoteliom pleury

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

Nemalobuněčný karcinom plic

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

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Pemetrexed v kombinaci s cisplatinou

Doporučená dávka pemetrexedu je 500 mg/m^2 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/m^2 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 musí pacienti dostávat přiměřenou antiemetickou terapii a hydrataci (informace o dávkování cisplatin viz rovněž souhrn údajů o přípravku pro přípravky s obsahem cisplatin).

Pemetrexed v monoterapii

U pacientů léčených kvůli nemalobuněčnému karcinomu plic po předcházející chemoterapii je doporučená dávka pemetrexedu 500 mg/m^2 BSA podávaná jako intravenózní infuze po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu.

Režim premedikace

Ke snížení výskytu a závažnosti kožních reakcí lze podat 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 musí rovněž dostat intramuskulární injekci vitaminu B₁₂ (1000 mikrogramů) v týdnu před první dávkou pemetrexedu a poté jednou za každé tři cykly. Další injekce vitaminu B₁₂ se mohou podávat stejný den jako pemetrexed.

Monitorování

Pacienti používající pemetrexed musí 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 $\geq 1500 \text{ buněk/mm}^3$ a počet trombocytů musí být $\geq 100\,000 \text{ buněk/mm}^3$. Clearance kreatininu musí být $\geq 45 \text{ ml/min}$.

Celkový bilirubin musí být $\leq 1,5$ násobek horní hranice normálních hodnot. Alkalická fosfatáza (AP), aspartátaminotransferáza (AST neboli SGOT) a alaninaminotransferáza (ALT neboli SGPT) musí 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 pemetrexedu 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 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 nehematologických toxicit ≥ 3. stupně (s výjimkou neurotoxicity), musí se pemetrexed vysadit až do úpravy na hodnoty nižší nebo stejné, jako byly hodnoty před léčbou. Léčba se zahájí podle pokynů uvedených v tabulce 2.	

Tabulka 2 - Úprava dávek pro pemetrexed (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – nehematologické toxicity^{a, b}		
	Dávka pemetrexedu (mg/m²)	Dávka cisplatinu (mg/m²)
Jakákoli toxicita stupně 3 nebo 4 s výjimkou mukozitidy	75 % předchozí dávky	75 % předchozí dávky
Jakýkoli průjem s nutností hospitalizace (bez ohledu na stupeň) nebo průjem stupně 3 nebo 4	75 % předchozí dávky	75 % předchozí dávky
Mukozitida stupně 3 nebo 4	50 % předchozí dávky	100 % předchozí dávky
^a Obecná kritéria toxicity podle National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998)		
^b S výjimkou neurotoxicity		

V případě neurotoxicity je doporučená úprava dávky pro pemetrexed a cisplatinu uvedena v tabulce 3. Pokud se vyskytnou projevy neurotoxicity stupně 3 nebo 4, musí 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 pemetrexedem musí být přerušena, pokud se u pacienta vyskytnou jakékoli projevy hematologické nebo nehematologické toxicity stupně 3 nebo 4 po 2 sníženích dávky nebo ihned, pokud se vyskytnou projevy neurotoxicity stupně 3 nebo 4.

Zvláštní populace

Starší pacienti

V klinických studiích nebyly žádné známky, že by 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 pemetrexedu u maligního mezoteliomu pleury a nemalobuněčného karcinomu plic není u pediatrické populace relevantní.

Porucha 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).

Porucha funkce jater

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

Způsob podání

Pro intravenózní podání po naředění.

Přípravek Pemetrexed EVER Pharma se má podávat jako intravenózní infuze po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu. Pokyny pro naředění přípravku Pemetrexed EVER Pharma před jeho podáním viz bod 6.6.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s pemetrexedem nebo 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 podávání vakcíny proti žluté zimnici (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pemetrexed může potlačit funkci kostní dřeně, která se manifestuje jako neutropenie, trombocytopenie a anemie (nebo pancytopenie) (viz bod 4.8). Myelosuprese představuje obvykle toxicitu, která limituje velikost použité dávky. Pacienti musí 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 nevrátí na hodnoty $\geq 100\,000$ buněk/mm³. Úprava dávek v následujících cyklech je dána hodnotami ANC v době nejhlubšího poklesu, počtu trombocytů a maximální nehematologickou toxicitou pozorovanými v předchozím cyklu (viz bod 4.2).

Pokud byla před léčbou podávána kyselina listová a vitamin B₁₂, byla hlášena menší toxicita a snížení hematologické a nehematologické toxicity stupně 3 nebo 4, jako je neutropenie, febrilní neutropenie a infekce s neutropenií stupně 3 nebo 4. Proto musí 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 od 45 do 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).

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

V důsledku gastrointestinální toxicity pemetrexedu 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 3 měsíce po jejím ukončení nepočali dítě. Doporučuje se používat antikoncepční metody nebo abstinenci. Vzhledem k možnosti, že by pemetrexed způsobil ireverzibilní infertilitu, se mužům doporučuje, aby před zahájením léčby vyhledali konzultaci o možnosti uchování spermatu.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby pemetrexedem a během 6 měsíců po ukončení léčby 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.

Tento léčivý přípravek obsahuje 96,6 mg sodíku v jedné dávce [500 mg/m² plochy povrchu těla (založeno na průměrné BSA 1,79 m²)], což odpovídá 4,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

U pacientů s normální renální funkcí (clearance kreatininu $\geq$ 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 $\geq$ 80 ml/min) zvýšené opatrnosti.

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

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

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

Interakce běžné u všech cytotoxických látek

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět / Antikoncepce u mužů a u žen

Pemetrexed může mít geneticky škodlivé účinky. Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby pemetrexedem a v průběhu 6 měsíců po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Pohlavně zralým mužům se doporučuje, aby během léčby a až 3 měsíce po jejím ukončení nepočali dítě.

Těhotenství

Neexistují údaje o použití pemetrexedu u těhotných žen, avšak je podezření, že pemetrexed tak jako ostatní antimetabolity způsobuje vážné kongenitální vady, pokud je podáván v těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pemetrexed se 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 infertilitu se mužům doporučuje, aby před zahájením léčby vyhledali konzultaci o možnosti uchování spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie vlivu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Bylo však popsáno, že pemetrexed může způsobovat únavu. Pacienti proto mají být upozorněni, aby neřídili nebo neobsluhovali stroje v případě, že se tento nežádoucí účinek objeví.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v souvislosti s pemetrexedem používaným ať už v monoterapii nebo v kombinaci jsou myelosuprese, manifestující se jako anémie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie; a gastrointestinální toxicity, 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 $< 1/1\,000$; velmi vzácné: $< 1/10\,000$ a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4. Frekvence nežádoucích příhod všech stupňů bez ohledu na možnou souvislost z pivotních registračních studií: JMEI (pemetrexed vs. docetaxel), JMBD (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			dermohypo- dermitida	
Poruchy krve a lymfatické- ho systému	neutropenie leukopenie snížený hemoglobin	febrilní neutropenie snížený počet trombocytů	pancytopenie	autoimunit ní hemolytic- ká anémie		
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivita		anafylactic- ký šok		
Poruchy metabolismu a výživy		dehydratace				
Poruchy nervového systému		porucha chuti periferní motorická neuropatie periferní senzorická neuropatie závrat'	cerebrovaskulár- ní příhoda ischemická cévní mozková příhoda intrakraniální krvácení			
Poruchy oka		konjunktivitida suché oko zvýšené slzení suchá keratokonjunki- vitida edém očního víčka onemocnění očního povrchu				
Srdeční poruchy		srdeční selhání arytmie	angina pectoris infarkt myokardu onemocnění koronárních cév supraventriku- lární arytmie			
Cévní poruchy			periferní ischemie ^c			

Respirační, hrudní a mediastinál- ní poruchy			plicní embolie intersticiální pneumonitida ^{bd}			
Gastrointesti- nální poruchy	stomatitida anorexie zvracení průjem nauzea	dyspepsie zácpa bolest břicha	rektální krvácení gastrointesti- nální krvácení intestinální perforace ezofagitida kolitida ^e			
Poruchy jater a žlučových cest		zvýšená alaninaminotrans- feráza zvýšená aspartátamino- transferáza		hepatitida		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka odlupování kůže	hyperpigmentace pruritus erythema multiforme alopecie kopřivka		erytém	Stevensův- Johnsonův syndrom ^b toxická epidermální nekrolýza ^b pemfigoid bulózní dermatitida získaná bulózní epidermolý- za erytematóz- ní edém ^f pseudocelu- litida dermatitida ekzém prurigo	
Poruchy ledvin a močových cest	snížená clearance kreatininu zvýšený sérový kreatinin ^e	renální selhání snížená glomerulární filtrace				nefrogenní diabetes insipidus renální tubulární nekróza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	pyrexie bolest edém bolest na hrudi zánět sliznice				
Vyšetření		zvýšená gamaglutamyltran- sferáza				

Poranění, otravy a procedurální komplikace			radiační ezofagitida radiační pneumonitida	radiační recall		
---	--	--	---	--------------------	--	--

^a s neutropenií a bez neutropenie

^b v některých případech fatální

^c někdy vedoucí k nekróze končetin

^d s respirační 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Pemetrexed je tzv. „multi-targeted“ antifolikum, protinádorová látka působící narušení

klíčových

metabolických procesů závislých na kyselině listové, které jsou nezbytné pro replikaci buněk.

Studie *in vitro* prokázaly, že pemetrexed se chová jako „multi-targeted“ antifolikum tím, že inhibuje thymidylátsyntázu (TS), dihydrofolátreduktázu (DHFR) a glycinamid ribonukleotid formyltransferázu (GARFT), které jsou klíčové enzymy závislé na folátu pro biosyntézu thymidinu a purinových nukleotidů *de novo*. Pemetrexed je transportován do buněk redukováným nosičem folátu a membránovým folátovým vazebným proteinovým transportním systémem. Jakmile je pemetrexed v buňce, přeměňuje se rychle a efektivně na polyglutamátové formy pomocí enzymu folylpolyglutamátsyntetáza. Polyglutamátové formy se zadržují v buňkách a jsou ještě silnějšími inhibitory TS a GARFT. Polyglutamace je proces závislý na čase a koncentraci, ke kterému dochází v nádorových buňkách a v menší míře i v normálních tkáních. Polyglutamátové metabolity mají zvýšený intracelulární poločas, což vede k protražovanému účinku léčivé látky 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 pacientů 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 léčivý přípravek (randomizovaní a léčení). Byla provedena analýza podskupin u pacientů, kteří dostávali suplementaci kyselinou listovou a vitamínem B₁₂ v průběhu celé léčebné kúry hodnoceným lékem (úplná suplementace). Výsledky těchto analýz účinnosti jsou shrnuty v tabulce níže:

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

	Randomizovaní a léčení pacienti		Plně suplementovaní pacienti	
Parametr účinnosti	Pemetrexed/ cisplatina (n=226)	Cisplatina (n=222)	Pemetrexed/ cisplatina (n=168)	Cisplatina (n=163)
Medián celkového přežití (měsíce) (95% CI)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
Log Rank hodnota p*	0,020		0,051	
Medián doby do progresu tumoru (měsíce) (95% CI)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
Log Rank hodnota p*	0,001		0,008	
Doba do selhání léčby (měsíce) (95% CI)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Log Rank hodnota p*	0,001		0,001	
Výskyt celkové odpovědi** (95% CI)	41,3 % (34,8 - 48,1)	16,7 % (12,0 - 22,2)	45,5 % (37,8 - 53,4)	19,6 % (13,8 - 26,6)
Fisherova přesná hodnota p*	< 0,001		< 0,001	
Zkratky: CI = interval spolehlivosti * hodnota p se týká srovnání mezi rameny ** V rameni pemetrexed/cisplatina, randomizovaní a léčení (n = 225) a plně suplementovaní (n = 167) pacienti				

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

Existují omezené údaje u pacientů s maligním mezoteliomem pleury, léčených 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 nemalobuněčným karcinomem plic po předchozí chemoterapii byl prokázán medián doby přežití 8,3 měsíce u pacientů léčených pemetrexedem (ITT populace, n=283) a 7,9 měsíců u pacientů léčených docetaxelem (ITT populace, n=288). Předchozí chemoterapie nezahrnovala pemetrexed. Výsledky analýzy vlivu histologie NSCLC na celkové přežití svědčí ve prospěch pemetrexedu oproti docetaxelu u pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk (n=399; 9,3 oproti 8,0 měsíců, adjustovaný HR=0,78; 95 CI=0,61-1,00, p=0,047) a ve prospěch docetaxelu u karcinomu s histologickou strukturou z dlaždicových buněk (n=172; 6,2 oproti 7,4 měsíců, adjustovaný HR=1,56; 95% CI =1,08-2,26; p = 0,018). V histologických podskupinách nebyly pozorovány žádné klinicky důležité rozdíly v bezpečnostním profilu pemetrexedu.

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

Účinnost pemetrexedu oproti docetaxelu u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic - 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 s pemetrexedem a cisplatinou oproti gemcitabinu s cisplatinou u pacientů bez předchozí chemoterapie s lokálně pokročilým nebo metastazujícím (stadium IIIB nebo IV) nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) prokázala, že pemetrexed v kombinaci s cisplatinou (populace ITT Intent-to-treat, n=862) dosáhl primárního cílového parametru a prokázal podobný klinický účinek jako gemcitabin v kombinaci s cisplatinou (ITT n=863) na celkové přežití (adjustovaný poměr rizik 0,94; 95 % CI 0,84-1,05). Všichni pacienti účastníci se této studie měli ECOG výkonnostní stav 0 nebo 1.

Primární analýza účinnosti byla založena na ITT populaci. Analýzy citlivosti pro hlavní cílové parametry

studie byly také vyhodnoceny u populace pacientů splňujících vstupní kritéria protokolu (protocol qualified - PQ). Výsledky analýz účinnosti u populace PQ jsou v souladu s analýzami populace ITT a podporují noninferioritu kombinace AC oproti GC.

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

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

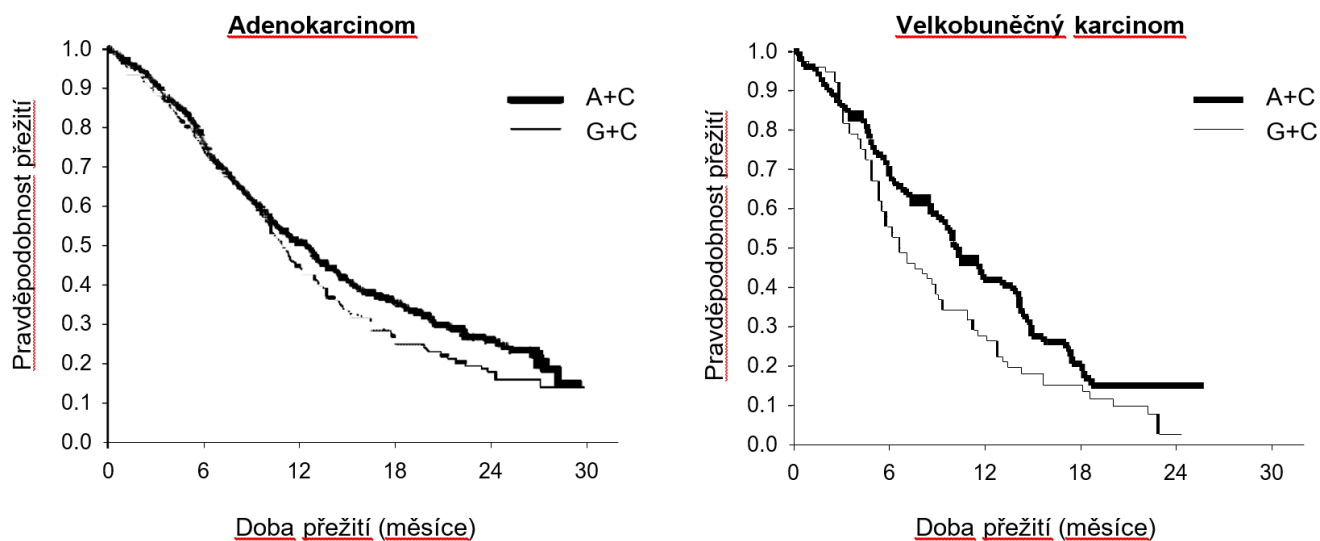
Účinnost kombinace pemetrexed + cisplatina oproti kombinaci gemcitabin + cisplatina v první linii nemalobuněčného karcinomu plic – ITT populace a histologické podskupiny.

ITT populace a histologické podskupiny	Medián celkové doby přežití v měsících (95% CI)				Adjustovaný poměr rizik (HR) (95% CI)	Superiorita hodnota p
	pemetrexed + cisplatina		gemcitabin + cisplatina			
ITT populace (n=1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	n=862	10,3 (9,6 – 10,9)	n=863	0,94a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarcinom (n=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	n=436	10,9 (10,2 – 11,9)	n=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Velkobuněčný (n=153)	10,4 (8,6 – 14,1)	n=76	6,7 (5,5 – 9,0)	n=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Jiný (n=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	n=106	9,2 (8,1 – 10,6)	n=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Dlaždicobuněčný (n=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	n=244	10,8 (9,5 – 12,1)	n=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

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

^a Statisticky významné pro noninferioritu, s celkovým intervalem spolehlivosti pro HR dostatečně pod

Kaplan-Meierova křivka celkové doby přežití podle histologického typu



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

U pacientů léčených pemetrexedem v kombinaci s cisplatinou byl zapotřebí menší počet transfúzí (16,4 % oproti 28,9 %, $p < 0,001$), transfúzí erytrocytů (16,1 % oproti 27,3 %, $p < 0,001$) a transfúzí trombocytů (1,8 % oproti 4,5 %, $p = 0,002$). Rovněž byl zapotřebí menší počet podání erytropoetinu/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) nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), u kterých nedošlo k progresi po 4 cyklech terapie první linie dvojkombinací obsahující cisplatinu nebo karboplatinu v kombinaci s gemcitabinem, paklitaxelem nebo docetaxelem. Kombinovaná léčba obsahující v první linii v dvojkombinaci pemetrexed nebyla zahrnuta. Všichni pacienti účastníci se této studie měli ECOG výkonnostní stav 0 nebo 1. Udržovací léčba byla pacientům podávána do doby progresu nemoci. Účinnost a bezpečnost byly měřeny od doby randomizace po dokončení (indukční) terapie první linie. Medián počtu cyklů podaných pacientům byl 5 cyklů udržovací léčby pemetrexedem a 3,5 cyklů podávání placebo. Celkem 213 pacientů (48,3 %) dokončilo ≥ 6 cyklů a 103 pacientů (23,4 %) ≥ 10 cyklů léčby pemetrexedem.

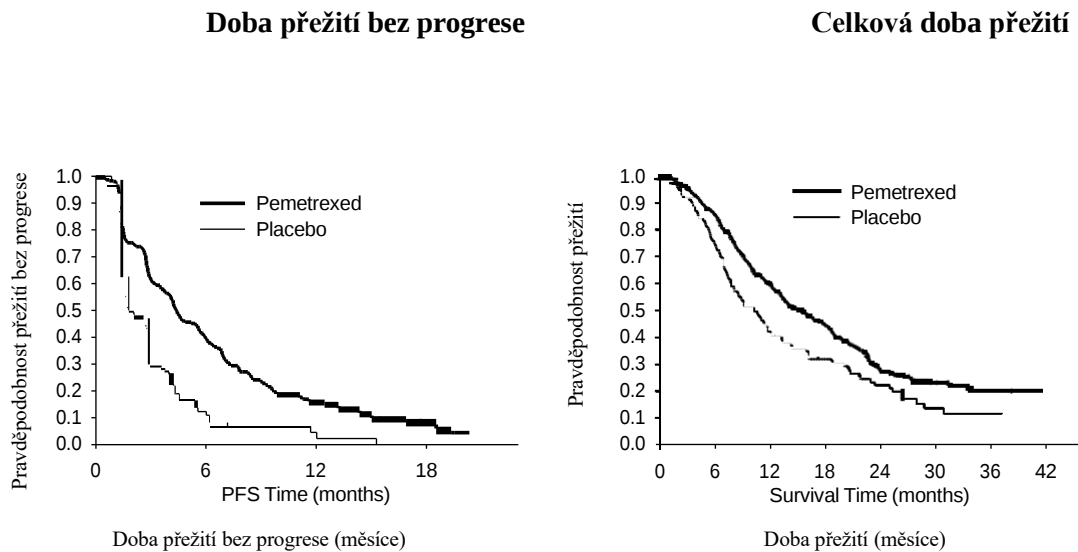
Studie dosáhla primárního cílového parametru a prokázala statisticky významné zlepšení PFS v ramenu s pemetrexedem oproti ramenu s placebem ($n=581$, nezávisle hodnocená populace, medián 4,0 měsíce, resp. 2,0 měsíce) (poměr rizika=0,60, 95 % CI=0,49-0,73, $p < 0,00001$). Nezávislé hodnocení patientských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

V souladu s dalšími studiemi pemetrexedu byl ve studii JMEN pozorován rozdíl v účinnosti s ohledem na histologii NSCLC. U pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk ($n=430$, nezávisle hodnocená populace) byl medián PFS 4,4 měsíce u pemetrexedu a 1,8 měsíců u skupiny placebo, poměr rizik=0,47 (95% CI=0,37-0,60, $p=0,00001$). Medián OS u pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk ($n=481$) byl 15,5 měsíců v ramenu s pemetrexedem a 10,3 měsíce v ramenu s placebem a 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 v ramenu s pemetrexedem a 13,6 měsíců v ramenu 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 u pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk, užívajících pemetrexed nebo placebo:



PARAMOUNT

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

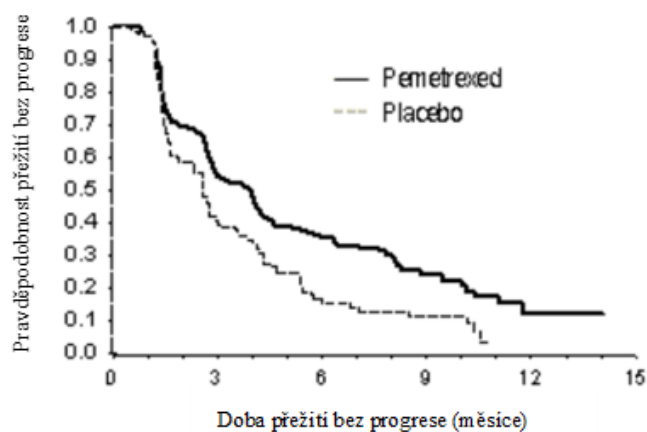
Studie splnila svůj primární cílový parametr a ukázala statisticky významné zlepšení PFS v rameni s pemetrexedem ve srovnání s placebovým ramenem (n=472, nezávisle hodnocená populace, medián 3,9 měsíců a 2,6 měsíců v tomto pořadí) (poměr rizik=0,64, 95% CI=0,51-0,81, p=0,0002). Nezávislé posouzení skenů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

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

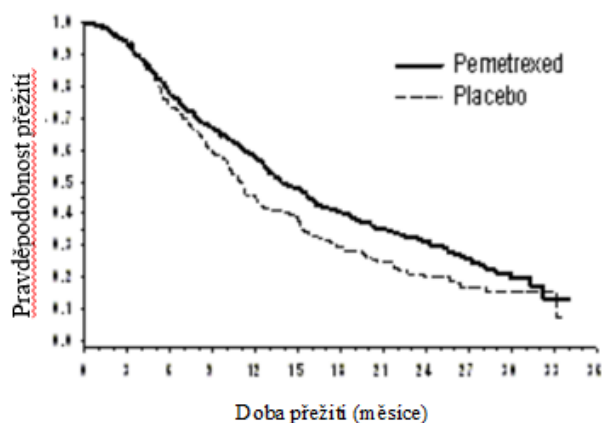
podobný tomu, který byl pozorován v neadjustovaných analýzách OS a PFS. Jednoletá a 2letá četnost přežití pacientů s pemetrexedem byla 58 % a 32 % dle uvedeného pořadí, ve srovnání s 45 % a 21 % u pacientů s placebem. Od začátku indukční léčby pemetrexedem s cisplatinou v první linii byl medián OS pacientů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

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

Doba přežití bez progrese (PFS)



Celková doba přežití (OS)



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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu po jeho podání v monoterapii byly hodnoceny u 426 pacientů s různými solidními tumory, kterým byl přípravek podáván v dávkách od 0,2 do 838 mg/m² infuzí po dobu 10 minut. Distribuční objem pemetrexedu v ustáleném stavu činil 9 l/m². Studie *in vitro* ukazují, že pemetrexed se přibližně z 81 % váže na plazmatické proteiny. Různý stupeň poruchy funkce ledvin nevede k významnému ovlivnění této vazby. Pemetrexed podstupuje v omezené míře metabolismus v játrech. Pemetrexed se primárně vylučuje močí, přičemž 70 - 90 % podané dávky se odstraní močí v nezměněné formě během prvních 24 hodin po jeho podání. Studie *in vitro* naznačují, že pemetrexed je aktivně vylučován pomocí OAT3 (přenašeč organických aniontů).

Celková systémová clearance pemetrexedu je 91,8 ml/min a eliminační poločas z plazmy je 3,5 hodin u pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu 90 ml/min.). Variabilita clearance mezi pacienty je střední, a to 19,3 %. Celková systémová expozice pemetrexedu (AUC) a maximální plazmatická koncentrace rostou proporcionálně s dávkou. Farmakokinetika pemetrexedu je stejná i při více léčebných cyklech.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

Studie hodnotící kancerogenní potenciál pemetrexedu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trometamol
Thioglycerol
Kyselina citronová
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

Přípravek Pemetrexed EVER Pharma obsahuje pomocnou látku trometamol. Trometamol je inkompatibilní s cisplatinou, způsobuje rozklad cisplatin. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky. Po podání přípravku Pemetrexed EVER Pharma mají být intravenózní linky propláchnuty.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička

3 roky

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita infuzního roztoku pemetrexedu po naředění před použitím byla prokázána na dobu 28 dní při uchovávání v chladničce (2 °C - 8 °C) a na dobu 7 dní při uchovávání při teplotě 20 °C - 30 °C.

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvá skleněná injekční lahvička třídy I s pryžovou (brombutylovou) zátkou s fluoropolymerovým potahem a s hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhovacím víčkem. Injekční lahvičky mohou, nebo nemusí být potaženy ochranným obalem.

Velikost balení

1 x 4ml lahvička (100 mg/4 ml)

1 x 20ml lahvička (500 mg/20 ml)

1 x 40ml lahvička (1000 mg/40 ml)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Těhotné zdravotnické pracovníce nesmí s tímto přípravkem manipulovat.

1. Při ředění pemetrexedu k podání intravenózní infuze používejte aseptickou techniku.
2. Vypočítejte dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Pemetrexed EVER Pharma.
3. Potřebný objem přípravku Pemetrexed EVER Pharma musí být naředěn do 100 ml injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) bez konzervačních látek nebo 5% roztokem glukózy bez konzervačních látek a podává se intravenózní infuzí po dobu 10 minut.
4. Infuzní roztoky pemetrexedu připravené podle návodu jsou kompatibilní s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infuzními sety a infuzními vaky.
5. Léčivé přípravky pro parenterální použití se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují pevné částice a nedošlo ke změně barvy. Jestliže zpozorujete pevné částice, přípravek nepodávejte.
6. Roztok pemetrexedu je určen pouze na jednorázové 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 cytostatických látek je nutné udržovat pozornost při zacházení s infuzním roztokem pemetrexedu a při jeho přípravě. Doporučuje se používat ochranné rukavice. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu s kůží, umyjte ihned a důkladně kůži mýdlem a vodou. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu se sliznicemi, opláchněte je důkladně vodou. Pemetrexed není zpuchýřující látka. V případě extravazace neexistuje specifické antidotum. Bylo popsáno několik případů podání pemetrexedu paravenózně, 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

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/320/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12.1.2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 2 .2024