

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CIAMBRA 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 11 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

pH rekonstituovaného roztoku je v rozmezí 6,6 a 7,8.

Osmolalita rekonstituovaného roztoku je 230-270 mosmol/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Maligní mezoteliom pleury

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

#### Nemalobuněčný karcinom plic

Přípravek CIAMBRA 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 CIAMBRA 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 CIAMBRA 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

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

#### Dávkování

#### Přípravek CIAMBRA v kombinaci s cisplatinou

Doporučená dávka přípravku CIAMBRA je 500 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla (body surface area - BSA), podávaná jako intravenózní infuze po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu. Doporučená dávka cisplatinu je 75 mg/m<sup>2</sup> BSA, podaná infuzí během dvou hodin, přibližně 30 minut po ukončení infuze pemetrexedu v první den každého 21denního cyklu. Pacienti musejí dostávat přiměřenou antiemetickou terapii a hydrataci před a/nebo po podání cisplatinu (viz také souhrn údajů o přípravku pro cisplatinu, kde jsou uvedena specifická doporučení k dávkování).

#### Přípravek CIAMBRA v monoterapii

U pacientů léčených kvůli nemalobuněčnému karcinomu plic po předcházející chemoterapii je doporučená dávka přípravku CIAMBRA 500 mg/m<sup>2</sup> 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. Kortikosteroid má být ekvivalentní 4 mg dexamethasonu podávanému perorálně dvakrát 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 až 1000 mikrogramů). Během sedmi dnů před první dávkou pemetrexedu se musí podat nejméně pět dávek kyseliny listové a její podávání musí pokračovat v průběhu celé léčby a po dobu 21 dní po poslední dávce pemetrexedu. Pacienti musejí rovněž dostat intramuskulární injekci vitamínu B<sub>12</sub> (1000 mikrogramů) v týdnu před první dávkou pemetrexedu a poté jednou za každé tři cykly. Další injekce vitamínu B<sub>12</sub> se mohou podávat ve stejný den jako pemetrexed.

#### Monitorování

Pacienti používající pemetrexed musejí mít před každou dávkou monitorovaný celý krevní obraz, včetně diferenciálu a počtu trombocytů. Před každým podáním chemoterapie musí být provedeno biochemické vyšetření krve za účelem vyhodnocení funkce ledvin a jater. Před zahájením každého cyklu chemoterapie je nutné, aby pacienti měli následující výsledky vyšetření: absolutní počet neutrofilů (ANC) musí být  $\geq 1500$  buněk/mm<sup>3</sup> a počet trombocytů musí být  $\geq 100\,000$  buněk/mm<sup>3</sup>.

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

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

#### Úprava dávek

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

<b>Tabulka 1 – Úprava dávek přípravku CIAMBRA (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – hematologické toxicity</b>	
ANC v době nejhlubšího poklesu < 500 /mm <sup>3</sup> a počet trombocytů v době nejhlubšího poklesu ≥ 50 000 /mm <sup>3</sup>	75 % předchozí dávky (přípravku CIAMBRA i cisplatinu)
Počet trombocytů v době nejhlubšího poklesu < 50 000 /mm <sup>3</sup> bez ohledu na ANC v době nejhlubšího poklesu	75 % předchozí dávky (přípravku CIAMBRA i cisplatinu)
Počet trombocytů v době nejhlubšího poklesu < 50 000/mm <sup>3</sup> s krvácením <sup>a</sup> , bez ohledu na ANC v době nejhlubšího poklesu	50 % předchozí dávky (přípravku CIAMBRA i cisplatinu)

<sup>a</sup> dle obecných kritérií toxicity (CTC) podle National Cancer Institute (CTC v2.0, NCI 1998) definice krvácení ≥ 2. stupně podle CTC.

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

<b>Tabulka 2 – Úprava dávek přípravku CIAMBRA (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – nehematologické toxicity<sup>a, b</sup></b>		
	<b>Dávka přípravku CIAMBRA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dávka cisplatinu (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Jakákoli toxicita stupně 3 nebo 4 s výjimkou mukozitidy	75 % předchozí dávky	75 % předchozí dávky
Jakýkoli průjem s nutností hospitalizace (bez ohledu na stupeň) nebo průjem stupně 3 nebo 4	75 % předchozí dávky	75 % předchozí dávky
Mukozitida stupně 3 nebo 4	50 % předchozí dávky	100 % předchozí dávky

<sup>a</sup> Obecná kritéria toxicity (CTC) podle National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998) <sup>b</sup> S výjimkou neurotoxicity

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

<b>Tabulka 3 – Úpravy dávek přípravku CIAMBRA (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – neurotoxicita</b>		
<b>Stupeň toxicity podle CTC<sup>a</sup></b>	<b>Dávka přípravku CIAMBRA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dávka cisplatinu (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0 – 1	100 % předchozí dávky	100 % předchozí dávky
2	100 % předchozí dávky	50 % předchozí dávky

<sup>a</sup> Obecná kritéria běžné toxicity podle National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998)

Léčba přípravkem CIAMBRA 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 CIAMBRA 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  $\geq 45$  ml/min zapotřebí žádná úprava dávky, kromě úprav doporučených pro všechny pacienty. Údaje o použití pemetrexedu u pacientů s clearance kreatininu pod 45 ml/min jsou nedostatečné, 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  $>1,5$ krát vyšším, než je horní hranice normální hodnoty a/nebo aminotransferázami  $>3,0$ krát vyššími, než je horní hranice normálních hodnot (při absenci metastáz do jater) nebo  $>5,0$ krát vyššími, než je horní hranice normálních hodnot (při přítomnosti metastáz v játrech) nebyli specificky studováni.

### Způsob podání

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

Opatření, která jsou nutná před zacházením s léčivým přípravkem CIAMBRA nebo před jeho podáním, naleznete v bodě 6.6.

Pokyny pro rekonstituci a naředění přípravku CIAMBRA před jeho podáním naleznete v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

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

Kojení (viz bod 4.6).

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Pemetrexed může potlačit funkci kostní dřeně, která se manifestuje jako neutropenie, trombocytopenie a anémie (nebo pancytopenie) (viz bod 4.8). 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 ANC vrátí na hodnoty  $\geq 1\,500$  buněk/mm<sup>3</sup> a počet trombocytů se vrátí na hodnoty  $\geq 100\,000$  buněk/mm<sup>3</sup>. Úprava dávek v následujících cyklech je dána hodnotami absolutního počtu neutrofilů v době nejhlubšího poklesu, počtem trombocytů a maximální nehematologickou toxicitou pozorovanou v předchozím cyklu (viz bod 4.2).

Pokud byla před léčbou podávána kyselina listová a vitamin B<sub>12</sub>, byla hlášena menší toxicita a snížení hematologické a nehematologické toxicity stupně 3 nebo 4, jako je neutropenie, febrilní neutropenie a infekce s neutropenií stupně 3 nebo 4. Proto musejí být všichni pacienti léčení pemetrexedem poučeni,

aby užívali kyselinu listovou a vitamin B<sub>12</sub> jako profylaktické opatření ke snížení toxicity související s léčbou (viz bod 4.2).

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

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

Pacienti s lehkou až středně těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu 45 až 79 ml/min) by se měli vyvarovat užívání nesteroidních protizánětlivých léků (NSA), 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 NSA s dlouhým eliminačním poločasem nejméně 5 dnů před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a nejméně dva dny po podání pemetrexedu (viz bod 4.5).

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

Efekt tekutiny ve třetím prostoru, jako je pleurální výpotek nebo ascites, na pemetrexed není zcela stanoven. Klinická studie fáze 2 s pemetrexedem u 31 pacientů se solidním tumorem a se stabilním výpotkem ve třetím prostoru neprokázala žádný rozdíl v plazmatických koncentracích normalizovaných podle dávky a v clearance pemetrexedu oproti pacientům bez přítomnosti tekutiny ve 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 nedoporučuje současné podávání živých oslabených vakcín (viz bod 4.3 a 4.5).

Pemetrexed může mít geneticky škodlivé účinky. Pohlavně zralým mužům se doporučuje, aby během léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení nepočali dítě. Doporučuje se používání antikoncepčních metod nebo abstinence. Vzhledem k možnosti, že by pemetrexed způsobil ireverzibilní neplodnost, se mužům doporučuje, aby před zahájením léčby vyhledali konzultaci o možnosti uchování 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 následně 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 méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

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

Souběžné podávání látek, které se rovněž vylučují tubulární sekrecí (např. probenecid, penicilin), může vést k opožděné clearance pemetrexedu. Při kombinaci těchto 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  $\geq 80$  ml/min) mohou vysoké dávky NSA (jako je ibuprofen  $>1\ 600$  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 NSA 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 45 až 79 ml/min) se mají vyvarovat současného používání pemetrexedu s NSA (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 NSA s delším poločasem, jako je piroxikam a rofekoxib, je potřebné jejich podávání pacientům 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 NSA 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 International Normalised Ratio (INR), pokud se rozhodneme léčit pacienta perorálními antikoagulancii.

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

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

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a u žen

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

#### Těhotenství

Neexistují údaje o použití pemetrexedu u těhotných žen, avšak je podezření, že pemetrexed tak jako ostatní antimetabolity způsobuje vážné vrozené vady, pokud je podáván v těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pemetrexed se 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**

Pemetrexed může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání přípravku pemetrexed se může objevit únava (viz bod 4.8).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

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

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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

Nežádoucí účinky 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 ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 4. Frekvence nežádoucích účinků všech stupňů bez ohledu na možnou souvislost z pivotních registračních studií: JMEI (pemetrexed vs docetaxel), JMDB (pemetrexed a cisplatina versus GEMZAR 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.**



<b>Třídy orgánových systémů (MedDRA)</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Velmi vzácné</b>	<b>Není známo</b>
Infekce a infestace	Infekce <sup>a</sup> Faryngitida	Sepse <sup>b</sup>			Dermohypodermatitida	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie Leukopenie Snížený hemoglobin	Febrilní neutropenie Snížený počet trombocytů	Pancytopenie	Autoimunní hemolytická anémie		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita		Anafylaktický šok		
Poruchy metabolismu a výživy		Dehydratace				
Poruchy nervového systému		Porucha chuti Periferní motorická neuropatie Periferní senzorycká neuropatie Závrať	Cerebrovaskulární příhoda Ischemická cévní mozková příhoda Intrakraniální krvácení			
Poruchy oka		Konjunktivitida Suché oko Zvýšené slzení Suchá keratokonjunktivitida Edém očního víčka Onemocnění povrchu oka				
Srdeční poruchy		Srdeční selhání Arytmie	Angina pectoris Infarkt myokardu Onemocnění koronárních cév Supraventrikulární arytmie			
Cévní poruchy			Periferní ischemie <sup>c</sup>			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Plicní embolie Intersticiální pneumonitida <sup>bd</sup>			
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida Anorexie Zvracení Průjem Nauzea	Dyspepsie Zácpa Bolest břicha	Rektální krvácení Gastrointestinální krvácení			

			Intestinální perforace Ezofagitida Kolitida <sup>e</sup>			
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšená alaninamino-transferáza Zvýšená aspartátamino-transferáza		Hepatitida		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka Kožní exfoliace	Hyperpigmentace Pruritus Erythema multiforme Alopecie Kopřivka		Erytém	Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>b</sup> Toxická epidermální nekrolýza <sup>b</sup> Pemfigoid Bulózní dermatitida Získaná bulózní epidermolýza Erytematózní edém <sup>f</sup> Pseudoecelulitida Dermatitida Ekzém Prurigo	
Poruchy ledvin a močových cest	Snížená clearance kreatininu Zvýšený sérový kreatinin <sup>e</sup>	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		

<sup>a</sup> s neutropenií a bez neutropenie

<sup>b</sup> v některých případech fatální

<sup>c</sup> někdy vedoucí k nekróze končetin

<sup>d</sup> s respirační insuficiencí

<sup>e</sup> pozorováno pouze v kombinaci s cisplatinou

<sup>f</sup> převážně dolních končetin

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

#### **4.9 Předávkování**

K popsáním symptomům předávkování patří neutropenie, anémie, trombocytopenie, mukozitida, senzorycká polyneuropatie a vyrážka. K předpokládaným komplikacím předávkování patří útlum kostní dřeně, který 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

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

Studie *in vitro* prokázaly, že pemetrexed se chová jako „multi-targeted“ antifolikum tím, že inhibuje thymidylátsyntázu (TS), dihydrofolátreduktázu (DHFR) a glycinamid-ribonukleotid-formyltransferázu (GARFT), 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 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, trávající 2,8 měsíce v porovnání s pacienty léčenými cisplatinou v monoterapii.

Během studie byla k léčbě zavedena dlouhodobá suplementace nízkými dávkami kyseliny listové a vitamínu B<sub>12</sub> s cílem snížit toxicitu. Primární analýza této studie byla provedena na populaci všech pacientů randomizovaně přidělených do léčebné skupiny, kteří dostávali lék (randomizovaní a léčení). Byla provedena analýza podskupin u pacientů, kteří dostávali suplementaci kyselinou listovou a vitamínem B<sub>12</sub> v průběhu celé léčebné kúry hodnoceným lékem (úplná suplementace). Výsledky těchto analýz účinnosti jsou shrnuty v tabulce níže:

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

Parametr účinnosti	Randomizovaní a léčení pacienti		Plně suplementovaní pacienti	
	pemetrexed / cisplatina (n = 226)	cisplatina (n = 222)	pemetrexed / cisplatina (n = 168)	cisplatina (n = 163)
Medián celkového přežití (měsíce) (95% CI)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
Log Rank hodnota p*	0,020		0,051	
Medián doby do progresu nádoru (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	
Poměr 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	

Zkratka: 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/m<sup>2</sup> 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 % pacientů.

#### NSCLC, léčba v druhé linii:

V multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze 3 s pemetrexedem proti docetaxelu 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 (populace se záměrem léčit (ITT) n = 283) a 7,9 měsíců u pacientů léčených docetaxelem (ITT, n = 288). Předchozí chemoterapie nezahrnovala pemetrexed. Výsledky analýzy vlivu histologie NSCLC na léčebné ovlivnění celkového přežití svědčí ve prospěch pemetrexedu oproti docetaxelu u pacientů s NSCLC jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk (n = 399, 9,3 vs. 8,0 měsíců, upravený 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 vs. 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 (celková doba přežití, 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 NSCLC – ITT populace

	pemetrexed	docetaxel
--	------------	-----------

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

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; HR = poměr 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) 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 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 podporující noninferioritu kombinace AC oproti GC.

Doba přežití bez progresu (PFS) a celková odpověď na léčbu 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 + cisplatinu oproti kombinaci gemcitabin + cisplatinu v první linii nemalobuněčného karcinomu plic – ITT populace a histologické podskupiny**

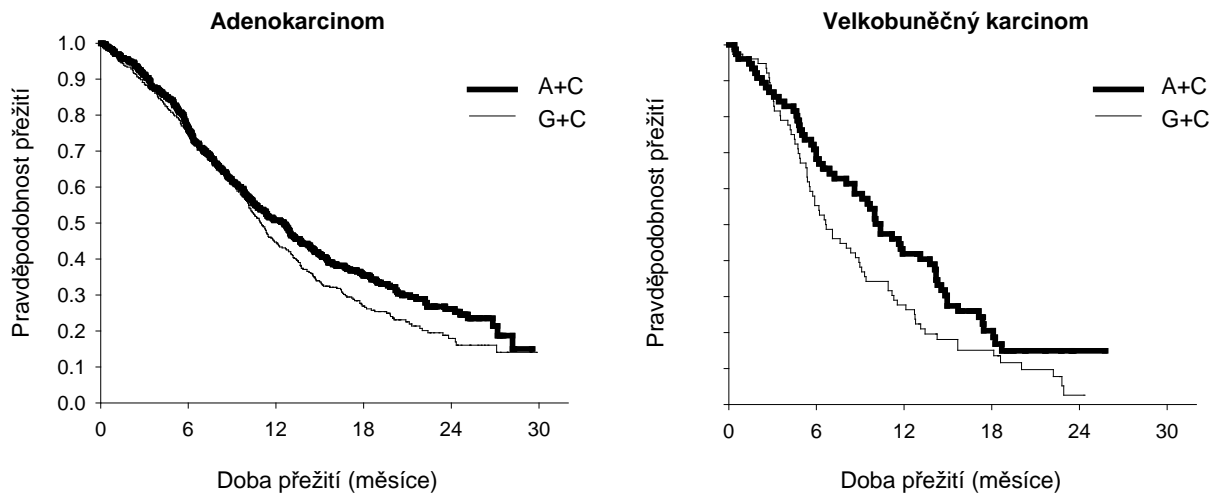
ITT populace a histologické podskupiny	Medián celkové doby přežití v měsících (95% CI)				Adjustovaný poměr rizik (HR) (95% CI)	Superiorita hodnota p
	pemetrexed + cisplatinu		gemcitabin + cisplatinu			
ITT populace (n = 1725)	10,3 (9,8–11,2)	n=862	10,3 (9,6–10,9)	n=863	a 0,94	0,259
Adenokarcinom (n=847)	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

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

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



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

U pacientů léčených pemetrexedem v kombinaci s cisplatinou byl zapotřebí menší počet transfuzí (16,4 % oproti 28,9 %,  $p < 0,001$ ), transfuzí erytrocytů (16,1 % oproti 27,3 %,  $p < 0,001$ ) a transfuzí trombocytů (1,8 % vs. 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 kontrovaná placebem (JMEN) srovnávala účinnost a bezpečnost udržovací léčby pemetrexedem spolu s nejlepší možnou podpůrnou léčbou (best supportive care, 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 doby progresu nemoci. Účinnost a bezpečnost byly měřeny od doby randomizace po dokončení (indukční) terapie první linie. Střední hodnota počtu cyklů podaných pacientům byla 5 cyklů udržovací léčby pemetrexedem a 3,5 cyklů podávání placebo. Celkem 213 pacientů (48,3 %) dokončilo  $\geq 6$  cyklů a celkem 103 pacientů (23,4 %) dokončilo  $\geq 10$  cyklů léčby pemetrexedem.

Studie dosáhla primárního cílového parametru a prokázala statisticky významné zlepšení PFS ve skupině s pemetrexedem oproti skupině placebo ( $n = 581$ , nezávisle hodnocená populace; medián 4,0 měsíce, resp. 2,0 měsíce) (poměr rizika = 0,60, 95% CI = 0,49–0,73,  $p < 0,00001$ ). Nezávislé hodnocení

pacientských skenů potvrdilo závěry hodnocení PFS ze strany zkoušejících. Střední hodnota celkové doby přežití (OS) pro celkovou populaci (n = 663) byla 13,4 měsíců ve skupině s pemetrexedem a 10,6 ve skupině placebo, poměr rizika = 0,79 (95% CI = 0,65–0,95, p = 0,01192).

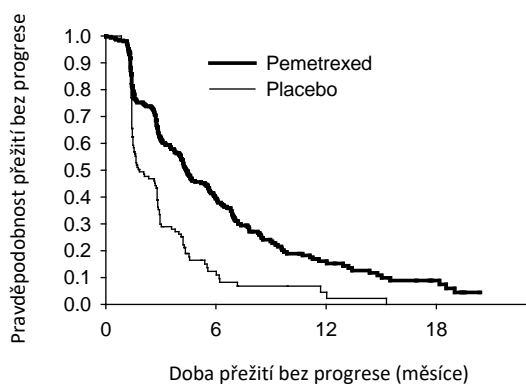
V souladu s dalšími studiemi pemetrexedu byl ve studii JMEN pozorován rozdíl v účinnosti s ohledem na histologii NSCLC. U pacientů s NSCLC jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk (n = 430, nezávisle hodnocená populace) byla střední doba přežití bez progresse (PFS) 4,4 měsíce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

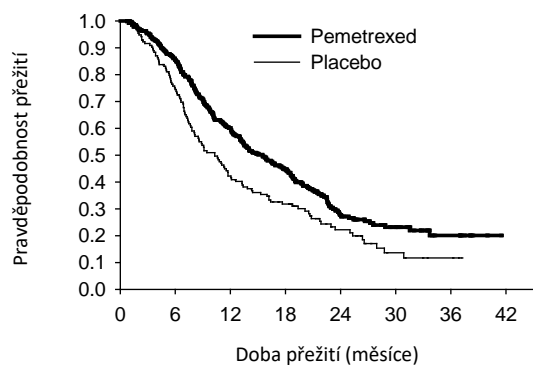
V histologických podskupinách nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnostním profilu pemetrexedu.

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

Doba přežití bez progresse



Celková doba přežití



### **PARAMOUNT**

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická 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 léčby první linie kombinací pemetrexedu s cisplatinou. Z celkového počtu 939 pacientů léčených indukcí pemetrexedem s cisplatinou bylo 539 pacientů randomizováno na udržovací léčbu pemetrexedem nebo placebem. Z randomizovaných pacientů mělo 44,9 % úplnou/částečnou odpověď a u 51,9 % došlo ke stabilizaci onemocnění po indukci pemetrexedem s cisplatinou. Pacienti, kteří byli randomizováni k udržovací léčbě, museli mít výkonnostní stav ECOG 0 nebo 1. Medián doby od začátku indukční léčby pemetrexedem s cisplatinou do začátku udržovací léčby byl 2,96 měsíce jak v rameni s pemetrexedem, tak v rameni s placebem. Randomizovaní pacienti dostávali udržovací léčbu do progresse onemocnění.

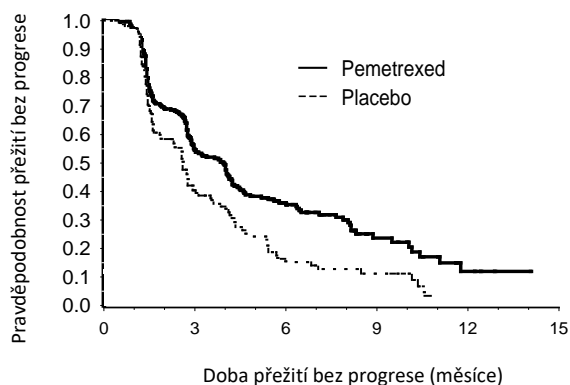
Účinnost a bezpečnost byly měřeny od doby randomizace po ukončení (indukční) léčby první linie. Střední hodnota počtu cyklů podaných pacientům byla 4 cykly léčby pemetrexedem a 4 cykly placeba. Celkem dokončilo  $\geq 6$  cyklů udržovací léčby pemetrexedem 169 pacientů (47,1 %), což představovalo nejméně 10 cyklů 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 měsíce v tomto pořadí) (poměr rizika = 0,64, 95% CI = 0,51–0,81,  $p < 0,0002$ ). Nezávislé posouzení vyšetření 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 rizika = 0,59 95% CI = 0,47–0,74).

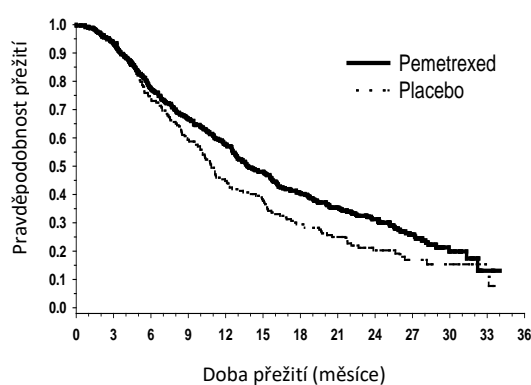
Po indukci pemetrexedem s cisplatinou (4 cykly) byla léčba pemetrexedem statisticky lepší než placebo z hlediska celkového přežití (medián 13,9 měsíce versus 11,0 měsíců, poměr rizika = 0,78, 95% CI = 0,64–0,96,  $p = 0,0195$ ). V době, kdy byla tato finální analýza přežití provedena, bylo v rameni s 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 neupravených analýzách OS a PFS. Jedno a 2letá četnost přežití pacientů s pemetrexedem byla 58 %, resp. 32 % ve srovnání s 45 %, resp. 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 rizika = 0,78, 95% CI= 0,64–0,96). Procento pacientů, kteří byli po studii léčeni bylo 64,3 % u pemetrexedu a 71,7% pro placebo.

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

**Doba přežití bez progresse (PFS)**



**Celková doba přežití (OS)**



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

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti



Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu po jeho podání v monoterapii byly hodnoceny u 426 pacientů s různými maligními solidními tumory, kterým byl lék podáván v dávkách od 0,2 do 838 mg/m<sup>2</sup> infuzí po dobu 10 minut. Distribuční objem pemetrexedu v ustáleném stavu činil 9 l/m<sup>2</sup>. Studie *in vitro* ukazují, že pemetrexed se přibližně z 81 % váže na plazmatické proteiny. Různý stupeň poruchy funkce ledvin nevede k významnému ovlivnění této vazby. Pemetrexed podstupuje v omezené míře metabolismus v játrech. Pemetrexed se primárně vylučuje močí, přičemž 70–90 % podané dávky se odstraní močí v nezměněné formě během prvních 24 hodin po jeho podání. Studie *in vitro* naznačují, že pemetrexed je aktivně vylučován pomocí OAT3 (přenašeč organických aniontů). Celková systémová clearance pemetrexedu je 91,8 ml/min a eliminační poločas 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 proporcionalně s dávkou. Farmakokinetika pemetrexedu je stejná i při více léčebných cyklech.

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu nejsou ovlivněny souběžně podanou cisplatinou. Suplementace kyselinou listovou perorálně a vitaminem B<sub>12</sub> intramuskulárně neovlivňuje farmakokinetiku pemetrexedu.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Pemetrexed nebyl mutagenní *in vitro* ani u testu chromozomální aberace na buňkách ovarií čínských křečků ani v Amesově 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 (k nastavení pH)

Hydroxid sodný (k nastavení pH)

### 6.2 Inkompatibility

Pemetrexed je fyzikálně inkompatibilní s roztoky k naředění obsahující kalcium, jako je laktátový Ringerův roztok a Ringerův roztok. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### 6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička

2 roky

Rekonstituované a infuzní roztoky

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím infuzního roztoku pemetrexedu byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2–8 °C nebo 15–25 °C. Rekonstituovaný roztok má být použit okamžitě

k přípravě infuzního roztoku. Z mikrobiologického hlediska má být infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v zodpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2–8 °C nebo 15–25 °C.

#### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

#### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek v injekční lahvičce ze skla třídy I s chlorobutylovou pryžovou zátkou s hliníkovým uzávěrem a odtrhovacím víčkem, injekční lahvička je zatavena v plastové folii. Jedna 10ml lahvička obsahuje 100 mg pemetrexedu (ve formě pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Balení po 1 lahvičce.

#### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

1. Při rekonstituci a dalším ředění pemetrexedu k podání intravenózní infuze používejte aseptickou techniku.
2. Vypočtete dávku a potřebný počet injekčních lahviček přípravku CIAMBRA. Injekční lahvička obsahuje větší množství pemetrexedu zajišťující podání dané dávky k usnadnění přenosu označeného množství.
3. Rekonstitujte obsah 100mg injekční lahvičky se 4,2 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek, čímž vznikne roztok obsahující 25 mg/ml pemetrexedu. Pohybujte jemným krouživým pohybem každou injekční lahvičkou, dokud se prášek zcela nerozpustí. Výsledný roztok je čirý a jeho barva kolísá od bezbarvé po žlutou nebo žlutozelenou, aniž by byla narušena jeho kvalita. pH rekonstituovaného roztoku se pohybuje mezi 6,6 a 7,8. **Je nutné další ředění.**
4. Náležitý objem rekonstituovaného roztoku pemetrexedu se dále musí naředit na 100 ml injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek a podá se intravenózní infuzí trvající 10 minut.
5. Infuzní roztoky pemetrexedu připravené podle výše uvedeného návodu jsou kompatibilní s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infuzními sety a infuzními vaky.
6. Léčivé přípravky pro parenterální použití se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují pevné částice a zda nedošlo ke změně barvy. Jestliže zpozorujete pevné částice nebo změnu barvy, přípravek nepodávejte.
7. 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 protinádorových látek je nutné udržovat pozornost při zacházení s infuzním roztokem pemetrexedu a při jeho přípravě. Doporučuje se používat ochranné rukavice. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu s kůží, umyjte ihned a důkladně kůži mýdlem a vodou. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu se sliznicemi, opláchněte je důkladně vodou. Pemetrexed není zpuchýřující látka. V případě podání mimo žílu neexistuje specifické antidotum. Bylo popsáno několik případů podání pemetrexedu mimo žílu, které hodnotící lékař nepovažoval za závažné. Únik pemetrexedu mimo žílu se léčí podle místních standardních postupů jako u jiných látek nepůsobících vznik puchýřů.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611, Luxembourg  
Lucembursko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA** EU/1/15/1055/001

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

Datum první registrace: 2. prosince 2015  
Datum posledního prodloužení registrace:

## **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

CIAMBRA 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 54 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

pH rekonstituovaného roztoku je v rozmezí 6,6 a 7,8.

Osmolalita rekonstituovaného roztoku je 230-270 mosmol/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Maligní mezoteliom pleury

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

#### Nemalobuněčný karcinom plic

Přípravek CIAMBRA 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 CIAMBRA 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 CIAMBRA 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

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

#### Dávkování

### Přípravek CIAMBRA v kombinaci s cisplatinou

Doporučená dávka přípravku CIAMBRA je 500 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla ( body surface area - BSA), podávaná jako intravenózní infuze po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu. Doporučená dávka cisplatinu je 75 mg/m<sup>2</sup> BSA, podaná infuzí během dvou hodin, přibližně 30 minut po ukončení infuze pemetrexedu v první den každého 21denního cyklu. Pacienti musejí dostávat přiměřenou antiemetickou terapii a hydrataci před a/nebo po podání cisplatinu (viz také souhrn údajů o přípravku pro cisplatinu, kde jsou uvedena specifická doporučení k dávkování).

### Přípravek CIAMBRA v monoterapii

U pacientů léčených kvůli nemalobuněčnému karcinomu plic po předcházející chemoterapii je doporučená dávka přípravku CIAMBRA 500 mg/m<sup>2</sup> 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. Kortikosteroid má být ekvivalentní 4 mg dexamethasonu podávanému perorálně dvakrát 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 až 1000 mikrogramů). Během sedmi dnů před první dávkou pemetrexedu se musí podat nejméně pět dávek kyseliny listové a její podávání musí pokračovat v průběhu celé léčby a po dobu 21 dní po poslední dávce pemetrexedu. Pacienti musejí rovněž dostat intramuskulární injekci vitamínu B<sub>12</sub> (1000 mikrogramů) v týdnu před první dávkou pemetrexedu a poté jednou za každé tři cykly . Další injekce vitamínu B<sub>12</sub> se mohou podávat ve stejný den jako pemetrexed.

### Monitorování

Pacienti používající pemetrexed musejí mít před každou dávkou monitorovaný celý krevní obraz, včetně diferenciálu a počtu trombocytů. Před každým podáním chemoterapie musí být provedeno biochemické vyšetření krve za účelem vyhodnocení funkce ledvin a jater. Před zahájením každého cyklu chemoterapie je nutné, aby pacienti měli následující výsledky vyšetření: absolutní počet neutrofilů (ANC) musí být  $\geq 1500$  buněk/mm<sup>3</sup> a počet trombocytů musí být  $\geq 100\,000$  buněk/mm<sup>3</sup>.

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

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

### Úprava dávek

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

<b>Tabulka. 1 – Úprava dávek přípravku CIAMBRA (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – hematologické toxicity</b>	
ANC v době nejhlubšího poklesu < 500 /mm <sup>3</sup> a počet trombocytů v době nejhlubšího poklesu ≥ 50 000 /mm <sup>3</sup>	75 % předchozí dávky (přípravku CIAMBRA i cisplatinu)
Počet trombocytů v době nejhlubšího poklesu <50 000 /mm <sup>3</sup> bez ohledu na ANC v době nejhlubšího poklesu	75 % předchozí dávky (přípravku CIAMBRA i cisplatinu)
Počet trombocytů v době nejhlubšího poklesu <50 000/mm <sup>3</sup> s krvácením <sup>a</sup> , bez ohledu na ANC v době nejhlubšího poklesu	50 % předchozí dávky (přípravku CIAMBRA i cisplatinu)

<sup>a</sup> dle obecných kritérií toxicity (CTC) podle National Cancer Institute (CTC v2.0, NCI 1998) definici krvácení ≥ 2. stupně podle CTC

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

<b>Tabulka. 2 – Úprava dávek přípravku CIAMBRA (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – nehematologické toxicity<sup>a, b</sup></b>		
	<b>Dávka přípravku CIAMBRA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dávka cisplatinu (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Jakákoli toxicita stupně 3 nebo 4 s výjimkou mukozitidy	75 % předchozí dávky	75 % předchozí dávky
Jakýkoli průjem s nutností hospitalizace (bez ohledu na stupeň) nebo průjem stupně 3 nebo 4	75 % předchozí dávky	75 % předchozí dávky
Mukozitida stupně 3 nebo 4	50 % předchozí dávky	100 % předchozí dávky

<sup>a</sup> Obecná kritéria toxicity (CTC) podle National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998) <sup>b</sup> S výjimkou neurotoxicity

V případě neurotoxicity je doporučená úprava dávky pro přípravek CIAMBRA a cisplatinu uvedena v tab. 3. Pokud se vyskytnou projevy neurotoxicity stupně 3 nebo 4, pacienti musí léčbu přerušit.

<b>Tabulka. 3 – Úpravy dávek přípravku CIAMBRA (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – neurotoxicita</b>		
<b>Stupeň toxicity podle CTC<sup>a</sup></b>	<b>Dávka přípravku CIAMBRA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dávka cisplatinu (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0 – 1	100 % předchozí dávky	100 % předchozí dávky
2	100 % předchozí dávky	50 % předchozí dávky

<sup>a</sup> Obecná kritéria běžné toxicity podle National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998)

Léčba přípravkem CIAMBRA 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 přípravku CIAMBRA u maligního mezoteliomu pleury a nemalobuněčného karcinomu plic není u pediatrické populace relevantní.

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

Pemetrexed se primárně vylučuje v nezměněné formě ledvinami. V klinických studiích nebyla u pacientů s clearance kreatininu  $\geq 45$  ml/min zapotřebí žádná úprava dávky, kromě úprav doporučených pro všechny pacienty. Údaje o použití pemetrexedu u pacientů s clearancí kreatininu pod 45 ml/min jsou nedostatečné, 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  $>1,5$ krát vyšším, než je horní hranice normální hodnoty a/nebo aminotransferázami  $>3,0$ krát vyššími, než je horní hranice normálních hodnot (při absenci metastáz do jater) nebo  $>5,0$ krát vyššími, než je horní hranice normálních hodnot (při přítomnosti metastáz v játrech) nebyli specificky studováni.

#### Způsob podání

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

Opatření, která jsou nutná před zacházením s léčivým přípravkem CIAMBRA nebo před jeho podáním naleznete v bodě 6.6.

Pokyny pro rekonstituci a naředění přípravku CIAMBRA před jeho podáním naleznete v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv 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). 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 ANC vrátí na hodnoty  $\geq 1\,500$  buněk/mm<sup>3</sup> a počet trombocytů se vrátí na hodnoty  $\geq 100\,000$  buněk/mm<sup>3</sup>. Úprava dávek v následujících cyklech je dána hodnotou absolutního počtu neutrofilů v době nejhlubšího poklesu, počtem trombocytů a maximální nehematologickou toxicitou pozorovanou v předchozím cyklu (viz bod 4.2).

Pokud byla před léčbou podávána kyselina listová a vitamin B<sub>12</sub>, byla hlášena menší toxicita a snížení hematologické a nehematologické toxicity stupně 3 nebo 4, jako je neutropenie, febrilní neutropenie a infekce s neutropenií stupně 3 nebo 4. Proto musejí být všichni pacienti léčení pemetrexedem poučeni, aby užívali kyselinu listovou a vitamin B<sub>12</sub> jako profylaktické opatření ke snížení toxicity související s léčbou (viz bod 4.2).

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

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

Pacienti s lehkou až středně těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu 45 až 79 ml/min) by se měli vyvarovat užívání nesteroidních protizánětlivých léků (NSA), 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 NSA s dlouhým eliminačním poločasem nejméně 5 dnů před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a nejméně dva dny po podání pemetrexedu (viz bod 4.5).

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

Efekt tekutiny ve třetím prostoru, jako je pleurální výpotek nebo ascites, na pemetrexed není zcela stanoven. Klinická studie fáze 2 s pemetrexedem u 31 pacientů se solidním tumorem a se stabilním výpotkem ve třetím prostoru neprokázala žádný rozdíl v plazmatických koncentracích normalizovaných podle dávky a v clearance pemetrexedu oproti pacientům bez přítomnosti tekutiny ve 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 nedoporučuje současné podávání živých oslabených vakcín (viz bod 4.3 a 4.5).

Pemetrexed může mít geneticky škodlivé účinky. Pohlavně zralým mužům se doporučuje, aby během léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení nepočali dítě. Doporučuje se používání antikoncepčních metod nebo abstinence. Vzhledem k možnosti, že by pemetrexed způsobil ireverzibilní neplodnost, se mužům doporučuje, aby před zahájením léčby vyhledali konzultaci o možnosti na 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 následně 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 54 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 2,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Souběžné podávání látek, které se rovněž vylučují tubulární sekrecí (např. probenecid, penicilin), může vést k opožděné clearance pemetrexedu. Při kombinaci těchto 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  $\geq 80$  ml/min) mohou vysoké dávky NSA (jako je ibuprofen  $>1$  600 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 NSA 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 45 až 79 ml/min) se mají vyvarovat současného používání pemetrexedu s NSA (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 NSA s delším poločasem, jako je piroxikam a rofekoxib, je potřebné jejich podávání pacientům 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 NSA 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 International Normalised Ratio (INR), pokud se rozhodneme léčit pacienta perorálními antikoagulancii.

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

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

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby pemetrexedem používat účinnou antikoncepci. Pemetrexed může mít geneticky škodlivé účinky. Pohlavně zralým mužům se doporučuje, aby během léčby a až 6

měsíců po jejím ukončení nepočali dítě. Doporučuje se používání antikoncepčních metod nebo abstinence.

#### Těhotenství

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

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

Pemetrexed může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání přípravku pemetrexed se může objevit únava (viz bod 4.8).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

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

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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 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 ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 4. Frekvence nežádoucích účinků všech stupňů bez ohledu na možnou souvislost z pivotních registračních studií: JMEI (pemetrexed vs docetaxel), JMBD (pemetrexed a cisplatinu versus GEMZAR a cisplatinu, JMCH (pemetrexed plus cisplatinu versus cisplatinu), 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 <sup>a</sup> Faryngitida	Sepse <sup>b</sup>				Dermohypodermatida
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie Leukopenie Snížený hemoglobin	Febrilní neutropenie Snížený počet trombocytů	Pancytopenie	Autoimunní hemolytická anémie		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita		Anafylaktický šok		
Poruchy metabolismu a výživy		Dehydratace				
Poruchy nervového systému		Porucha chuti Periferní motorická neuropatie Periferní sensorická neuropatie Závrať	Cerebrovaskulární příhoda Ischemická cévní mozková příhoda Intrakraniální krvácení			
Poruchy oka		Konjunktivitida Suché oko Zvýšené slzení Suchá keratokonjunktivitida Edém očního víčka Onemocnění povrchu oka				
Srdeční poruchy		Srdeční selhání Arytmie	Angina pectoris Infarkt myokardu Onemocnění koronárních cév Supraventrikulární arytmie			
Cévní poruchy			Periferní ischemie <sup>c</sup>			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Plicní embolie Intersticiální pneumonitida <sup>bd</sup>			
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida Anorexie Zvracení Průjem Nauzea	Dyspepsie Zácpa Bolest břicha	Rektální krvácení Gastrointestinální krvácení Intestinální perforace Ezofagitida Kolitida <sup>e</sup>			

Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšená alaninaminotransferáza Zvýšená aspartátaminotransferáza		Hepatitida		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka Kožní exfoliace	Hyperpigmentace Pruritus Erythema multiforme Alopecie Kopřivka		Erytém	Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>b</sup> Toxická epidermální nekrolýza <sup>b</sup> Pemfigoid Bulózní dermatitida Získaná bulózní epidermolýza Erytematózní edém <sup>f</sup> Pseudocelulitida Dermatitida Ekzém Prurigo	
Poruchy ledvin a močových cest	Snížená clearance kreatininu Zvýšený sérový kreatinin <sup>e</sup>	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		

<sup>a</sup> s neutropenií a bez neutropenie

<sup>b</sup> v některých případech fatální

<sup>c</sup> někdy vedoucí k nekróze končetin

<sup>d</sup> s respirační insuficiencí

<sup>e</sup> pozorováno pouze v kombinaci s cisplatinou

<sup>f</sup> 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, senzorická polyneuropatie a vyrážka. K předpokládaným komplikacím předávkování patří útlum kostní dřeně, který 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

CIAMBRA (pemetrexed) je tzv. „multi-targeted“ antifolikum, protinádorová látkapůsobící narušení několika klíčových metabolických procesů závislých na kyselině listové, které jsou nezbytné pro replikaci buněk.

Studie *in vitro* prokázaly, že pemetrexed se chová jako „multi-targeted“ antifolikum tím, že inhibuje thymidylátsyntázu (TS), dihydrofolátreduktázu (DHFR) a glycinamid-ribonukleotid-formyltransferázu (GARFT), 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 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 zavedena dlouhodobá suplementace nízkými dávkami kyseliny listové a vitamínu B<sub>12</sub> s cílem snížit toxicitu. Primární analýza této studie byla provedena na populaci všech pacientů randomizovaně přidělených do léčebné skupiny, kteří dostávali lék (randomizovaní a léčení). Byla provedena analýza podskupin u pacientů, kteří dostávali suplementaci kyselinou listovou a vitamínem B<sub>12</sub> v průběhu celé léčebné kúry hodnoceným lékem (úplná suplementace). Výsledky těchto analýz účinnosti jsou shrnuty v tabulce 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 nádoru (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	
Poměr 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	

Zkratka: CI = interval spolehlivosti

\* hodnota p se týká srovnání mezi rameny.

\*\* V rameni pemetrexed/cisplatinou, 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/cisplatinou a zhoršením plicní funkce v čase u kontrolního ramene.

Existují omezené údaje u pacientů s maligním mezoteliomem pleury, léčených pemetrexedem v monoterapii. Pemetrexed v dávce 500 mg/m<sup>2</sup> byl studován jako lék podávaný v monoterapii u 64 pacientů s maligním mezoteliomem pleury dosud neléčených chemoterapií. Celkový výskyt odpovědi na léčbu bylo 14,1 % pacientů.

#### NSCLC, léčba v druhé linii:

V multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze 3 s pemetrexedem proti docetaxelu 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 (populace se záměrem léčit (ITT) n = 283) a 7,9 měsíců u pacientů léčených docetaxelem (ITT n = 288). Předchozí chemoterapie nezahrnovala pemetrexed. Výsledky analýzy vlivu histologie NSCLC na léčebné ovlivnění celkového přežití svědčí ve prospěch pemetrexedu oproti docetaxelu u pacientů s NSCLC jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk (n = 399, 9,3 vs. 8,0 měsíců, upravený 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 vs. 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 (celková doba přežití, 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 NSCLC - ITT populace**

	<b>pemetrexed</b>	<b>docetaxel</b>
<b>Doba přežití (měsíce)</b>	(n = 283)	(n = 288)
<input type="checkbox"/> Medián (m)	8,3	7,9
<input type="checkbox"/> 95% CI pro medián	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
<input type="checkbox"/> HR	0,99	
<input type="checkbox"/> 95% CI pro HR	(0,82 - 1,20)	
<input type="checkbox"/> Hodnota p pro neinferioritu (HR)	0,226	

<b>Doba přežití bez progresu (měsíce)</b>	(n = 283)	(n = 288)
Medián	2,9	2,9
□ HR (95% CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
<b>Doba do selhání léčby (TTTF - měsíce)</b>	(n = 283)	(n = 288)
Medián	2,3	2,1
□ HR (95% CI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
<b>Odpověď<sup>a</sup> (n: kvalifikovaní pro odpověď)</b>	(n = 264)	(n = 274)
□ Výskyt odpovědi (%) (95% CI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
□ Stabilní onemocnění (%)	45,8	46,4

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; HR = poměr 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) 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 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 cíle 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 podporující noninferioritu kombinace AC oproti GC.

Doba přežití bez progresu (PFS) a celková odpověď na léčbu 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.

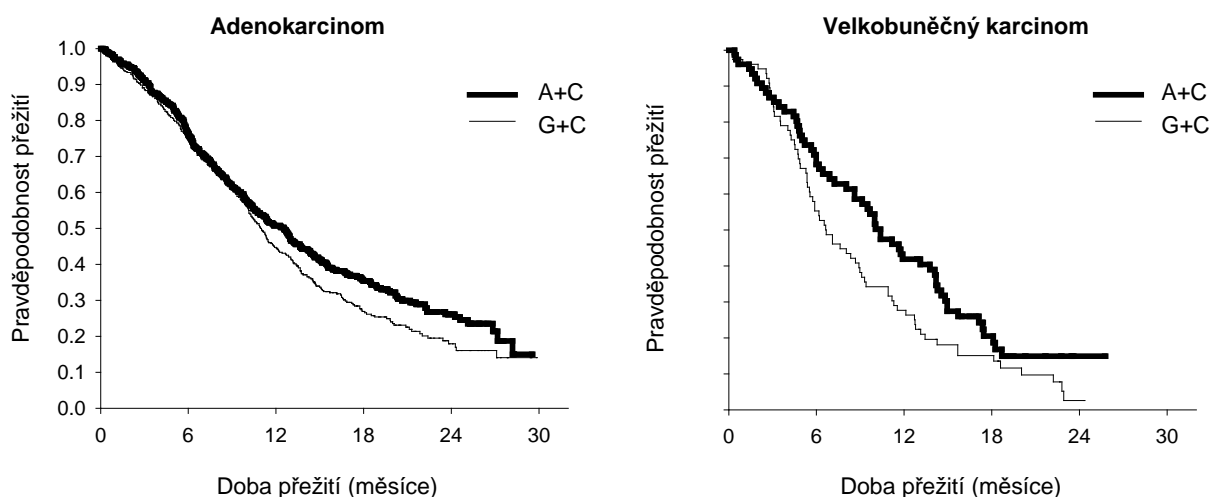
#### **Účinnost kombinace pemetrexed + cisplatinu oproti kombinaci gemcitabin + cisplatinu v první linii nemalobuněčného karcinomu plic – ITT populace a histologické podskupiny**

ITT populace a histologické podskupiny	Medián celkové doby přežití v měsících (95% CI)				Adjustovaný poměr rizik (HR) (95% CI)	Superiorita hodnota p
	pemetrexed + cisplatinu		gemcitabin + cisplatinu			
ITT populace (n = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	n=862	10,3 (9,6 – 10,9)	n=863	<sup>a</sup> 0,94	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

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

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



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

U pacientů léčených pemetrexedem v kombinaci s cisplatinou byl zapotřebí menší počet transfuzí (16,4 % oproti 28,9 %,  $p < 0,001$ ), transfuzí erytrocytů (16,1 % oproti 27,3 %,  $p < 0,001$ ) a transfuzí trombocytů (1,8 % vs. 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 (best supportive care, 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 doby progresu nemoci. Účinnost a bezpečnost byly měřeny od doby randomizace po dokončení (indukční) terapie první linie. Střední hodnota počtu cyklů podaných pacientům byla 5 cyklů udržovací léčby pemetrexedem a 3,5 cyklů podávání placebo. Celkem 213 pacientů (48,3 %) dokončilo  $\geq 6$  cyklů a celkem 103 pacientů (23,4 %) dokončilo  $\geq 10$  cyklů léčby pemetrexedem.

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

V souladu s dalšími studiemi pemetrexedu byl ve studii JMEN pozorován rozdíl v účinnosti s ohledem na histologii NSCLC. U pacientů s NSCLC jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk ( $n = 430$ , nezávisle hodnocená populace) byla střední doba přežití bez progresu (PFS) 4,4 měsíce pro pemetrexeda 1,8 měsíce u skupiny placebo, poměr rizika = 0,47 (95% CI = 0,37–0,60,  $p = 0,00001$ ). Střední hodnota celkové doby přežití (OS) u pacientů s NSCLC jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk ( $n = 481$ ) byla 15,5 měsíců ve skupině pemetrexedu a 10,3 měsíců ve skupině placebo (poměr rizika = 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



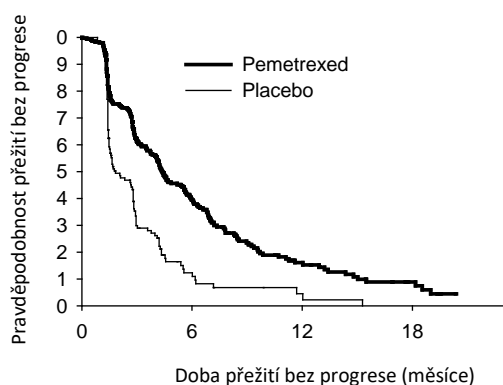
predominantně z dlaždicových buněk 18,6 měsíců pro pemetrexed a 13,6 měsíců ve skupiněplaceba ( poměr rizika = 0,71, 95% CI = 0,56–0,88, p = 0,002).

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

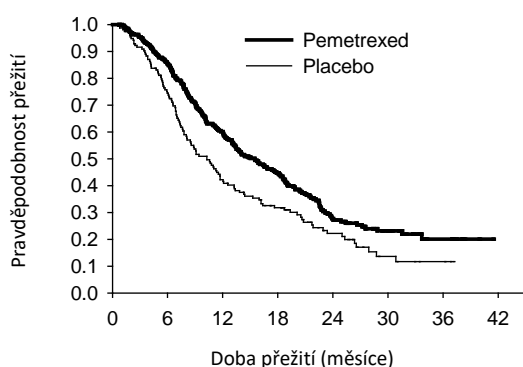
V histologických podskupinách nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnostním profilu pemetrexedu.

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

Doba přežití bez progresse



Celková doba přežití



### **PARAMOUNT**

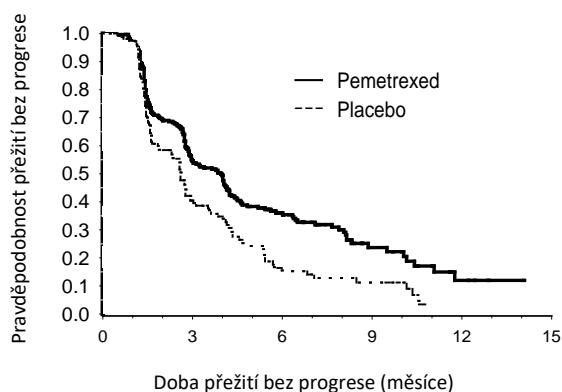
Multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie fáze 3 (PARAMOUNT) porovnávala účinnost a bezpečnost pokračující udržovací léčby pemetrexedem plus BSC (n = 359) s léčbou placebem plus BSC (n = 180) u pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) NSCLC jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po 4 cyklech léčby první linie kombinací pemetrexedu s cisplatinou. Zcelkového 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 progresse onemocnění. Účinnost a bezpečnost byly měřeny od doby randomizace po ukončení (indukční) léčby první volby. Střední hodnota počtu cyklů podaných pacientům byla 4 cykly léčby pemetrexedem a 4 cykly placeba. Celkem dokončilo  $\geq 6$  cyklů udržovací léčby pemetrexedem 169 pacientů (47,1%), což představovalo nejméně 10 cyklů 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 měsíce v tomto pořadí) (poměr rizika = 0,64, 95% CI = 0,51–0,81, p < 0,0002). Nezávislé posouzení vyšetření 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 rizika = 0,59 95% CI = 0,47–0,74).

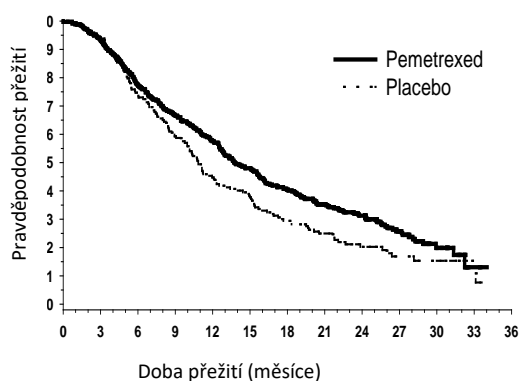
Po indukci pemetrexedem s cisplatinou (4 cykly) byla léčba pemetrexedem statisticky lepší než placebo z hlediska celkového přežití (medián 13,9 měsíce versus 11,0 měsíců, poměr rizika = 0,78, 95% CI = 0,64–0,96,  $p = 0,0195$ ). V době, kdy byla tato finální analýza přežití provedena, bylo v rameni s 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 neupravených analýzách OS a PFS. Jedno a 2letá četnost přežití pacientů s pemetrexedem byla 58%, resp. 32%, ve srovnání s 45%, resp. 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 rizika = 0,78, 95% CI= 0,64–0,96). Procento pacientů, kteří byli po studii léčeni bylo 64,3% u pemetrexedu a 71,7% pro placebo.

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

**Doba přežití bez progresse (PFS)**



**Celková doba přežití (OS)**



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

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu po jeho podání v monoterapii byly hodnoceny u 426 pacientů s různými maligními solidními tumory, kterým byl lék podáván v dávkách od 0,2 do 838 mg/m<sup>2</sup> infuzí po dobu 10 minut. Distribuční objem pemetrexedu v ustáleném stavu činil 9 l/m<sup>2</sup>. Studie *in vitro* ukazují, že pemetrexed se přibližně z 81 % váže na plazmatické proteiny. Různý stupeň poruchy funkce ledvin nevede k významnému ovlivnění této vazby. Pemetrexed podstupuje v omezené míře metabolismus v játrech. Pemetrexed se primárně vylučuje močí, přičemž 70–90 % podané dávky se odstraní močí v nezměněné formě během prvních 24 hodin po jeho podání. Studie *in vitro* naznačují, že pemetrexed je aktivně vylučován pomocí OAT3 (přenašeč organických aniontů). Celková systémová clearance pemetrexedu je 91,8 ml/min a eliminační poločas plazmy je 3,5 hodin u pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu 90 ml/min.).

Variabilita clearance mezi pacienty je střední, a to 19,3 %. Celková systémová expozice pemetrexedu (AUC) a maximální plazmatická koncentrace rostou proporcionalně s dávkou. Farmakokinetika pemetrexedu je stejná i při více léčebných cyklech.

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu nejsou ovlivněny souběžně podanou cisplatinou. Suplementace kyselinou listovou perorálně a vitaminem B<sub>12</sub> intramuskulárně neovlivňuje farmakokinetiku pemetrexedu.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Pemetrexed nebyl mutagenní *in vitro* ani u testu chromozomální aberace na buňkách ovarií čínských křečků ani v Amesově 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 (k nastavení pH)

Hydroxid sodný (k nastavení pH)

### 6.2 Inkompatibility

Pemetrexed je fyzikálně inkompatibilní s roztoky k naředění obsahující kalcium, jako je laktátový Ringerův roztok a Ringerův roztok. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### 6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička

3 roky

Rekonstituované a infuzní roztoky:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím infuzního roztoku pemetrexedu byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2–8 °C nebo 15–25 °C. Rekonstituovaný roztok má být použit okamžitě k přípravě infuzního roztoku. Z mikrobiologického hlediska má být infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, pak doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v zodpovědnosti uživatele anormálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2–8 °C nebo 15–25 °C.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek v injekční lahvičce ze skla třídy I s chlorobutylovou pryžovou zátkou s hliníkovým závěrem a odtrhovacím víčkem, injekční lahvička je zatavena v plastové folii. Jedna 50ml lahvička obsahuje 500 mg pemetrexedu (ve formě pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Balení po 1 lahvičce.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

1. Při rekonstituci a dalším ředění pemetrexedu k podání intravenózní infuze používejte aseptickou techniku.
2. Vypočtete dávku a potřebný počet injekčních lahviček přípravku CIAMBRA. Injekční lahvička obsahuje větší množství pemetrexedu zajišťující podání dané dávky k usnadnění přenosu označeného množství.
3. Rekonstituujte obsah 500mg injekční lahvičky s 20 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) pro injekci bez konzervačních látek, čímž vznikne roztok obsahující 25 mg/ml pemetrexedu. Pohybujte jemným krouživým pohybem každou injekční lahvičkou, dokud se prášek zcela nerozpustí. Výsledný roztok je čirý a jeho barva kolísá od bezbarvé po žlutou nebo žlutozelenou, aniž by byla narušena jeho kvalita. pH rekonstituovaného roztoku se pohybuje mezi 6,6 a 7,8. **Je nutné další ředění.**
4. Náležitý objem rekonstituovaného roztoku pemetrexedu se dále musí naředit na 100 ml injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek a podá se intravenózní infuzí trvající 10 minut.
5. Infuzní roztoky pemetrexedu připravené podle výše uvedeného návodu jsou kompatibilní s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infuzními sety a infuzními vaky.
6. Léčivé přípravky pro parenterální použití se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují pevné částice a zda nedošlo ke změně barvy. Jestliže zpozorujete pevné částice nebo změnu barvy, přípravek nepodávejte.
7. 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 protinádorových látek je nutné udržovat pozornost při zacházení s infuzním roztokem pemetrexedu a při jeho přípravě. Doporučuje se používat ochranné rukavice. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu s kůží, umyjte ihned a důkladně kůži mýdlem a vodou. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu se sliznicemi, opláchněte je důkladně vodou. Pemetrexed není zpuchýřující látka. V případě podání mimo žílu neexistuje specifické antidotum. Bylo popsáno několik případů podání pemetrexedu mimo žílu, které hodnotící lékař nepovažoval za závažné. Únik pemetrexedu mimo žílu se léčí podle místních standardních postupů jako u jiných látek nezpůsobujících vznik puchýřů.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611, Luxembourg  
Lucembursko

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/15/1055/002

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

Datum první registrace: 2. prosince 2015

Datum posledního prodloužení registrace:

## **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

Oncotec Pharma Produktion GmbH  
Am Pharmapark  
06861 Dessau-Rosslau  
Německo

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

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

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

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

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CIAMBRA 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
pemetrexedum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

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

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

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Mannitol (E 421), kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (další informace jsou uvedené v příbalové informaci).

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok,  
1 injekční lahvička

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

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

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 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**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611 Lucembursko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/15/1055/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

CIAMBRA 100 mg

**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**

CIAMBRA 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
pemetrexedum  
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK**

100 mg

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CIAMBRA 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
pemetrexedum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

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

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

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Mannitol (E 421), kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (další informace jsou uvedené v příbalové informaci).

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.  
1 injekční lahvička

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a zředění. Pouze pro jednorázové podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 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**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611 Lucembursko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/15/1055/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

CIAMBRA 500 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU  
ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

CIAMBRA 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
pemetrexedum  
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK**

500 mg

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **Příbalová informace: Informace pro uživatele**

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

#### **1. Co je přípravek CIAMBRA a k čemu se používá**

CIAMBRA je léčivý přípravek používaný k léčbě zhoubných nádorů.

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

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

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

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

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CIAMBRA používat**

Nepoužívejte přípravek CIAMBRA :

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

#### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku CIAMBRA se poradte se svým lékařem nebo 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 CIAMBRA.

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

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

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

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

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

### **Děti a dospívající**

CIAMBRA se nemá podávat dětem a dospívajícím, protože u těchto skupin nebyly provedeny žádné studie.

### **Další léčivé přípravky a přípravek CIAMBRA**

Oznamte svému lékaři, pokud užíváte 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 CIAMBRA a/nebo stavu funkce ledvin Vám lékař doporučí, které léky smíte užívat a kdy je smíte užívat. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, zda některý z Vašich léků není NSA.

Informujte svého lékaře 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**. Přípravku CIAMBRA je třeba se v těhotenství vyvarovat. Lékař s Vámi probere možná rizika používání přípravku CIAMBRA během těhotenství. Během léčby přípravkem CIAMBRA musejí ženy používat účinnou antikoncepci.

### **Kojení**

Pokud kojíte, oznamte to svému lékaři.  
Během léčby přípravkem CIAMBRA se musí kojení přerušit.

### **Plodnost**

Muži nemají počít dítě během léčby a po dobu 6 měsíců po skončení léčby přípravkem CIAMBRA a z těchto důvodů mají během léčby přípravkem CIAMBRA 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. Můžete vyhledat konzultaci ohledně uchovávání spermií před zahájením léčby.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

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

### **CIAMBRA obsahuje sodík**

CIAMBRA 100 mg obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

CIAMBRA 500 mg obsahuje 54 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 2,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

### **3. Jak se přípravek CIAMBRA používá**

Dávka přípravku CIAMBRA 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 Vašich krvinek a Vašem celkovém zdravotním stavu. Než Vám bude přípravek podán, nemocniční lékárník, zdravotní sestra nebo lékař smíchá prášek z přípravku CIAMBRA s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 0,9 mg/ml (0,9%).

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

Pokud dostanete přípravek CIAMBRA v kombinaci s cisplatinou:

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

Infuze budete obvykle dostávat jednou za 3 týdny.

Další léky:

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

Doplňování léčby o vitaminy: během léčby přípravkem CIAMBRA Vám lékař předepíše užívat kyselinu listovou (vitamin) nebo multivitamin s obsahem kyseliny listové (350 až 1000 mikrogramů), které musíte užívat perorálně (ústí) jednou denně. Během sedmi dní před první dávkou přípravku CIAMBRA si musíte vzít nejméně 5 dávek kyseliny listové. Po poslední dávce přípravku CIAMBRA musíte pokračovat 21 dní v užívání kyseliny listové. Dostanete rovněž injekci vitamínu B<sub>12</sub> (1000 mikrogramů), a to v týdně před podáním přípravku CIAMBRA a dále přibližně každých 9 týdnů (což odpovídá 3 cyklům léčby přípravkem CIAMBRA). Vitamin B<sub>12</sub> 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: pokud máte teplotu 38 °C nebo vyšší, pocení nebo jiné známky infekce (protože můžete mít méně bílých krvinek, než je obvyklé). Infekce (sepsy) může mít závažný průběh a může vést k úmrtí.
- Pokud začnete pociťovat bolest na hrudi nebo máte rychlý srdeční tep.
- Pokud máte bolest, zarudnutí, otok nebo vřídky v ústech.
- Alergická reakce: pokud se vyvine kožní vyrážka / pocit pálení nebo brnění nebo horečka. Ve vzácných případech může být kožní reakce závažná a může vést k úmrtí.
- Obráťte 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 tomu normálně).
- 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).
- Pokud pozorujete náhlou dušnost, intenzivní bolest na hrudi nebo kašel s vykašláváním krvavého hlenu (může to znamenat přítomnost krevní sraženiny v plicních cévách).

Nežádoucí účinky přípravku CIAMBRA mohou zahrnovat:

*Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)*

Infekce

Faryngitida (bolest v krku)

Nízký počet neutrofilních granulocytů (typ bílých krvinek)

Nízký počet bílých krvinek

Nízká hladina hemoglobinu

Bolest, zarudnutí, otok nebo vřídky v ústech

Ztráta chuti k jídlu

Zvracení

Průjem

Pocit na zvracení

Kožní vyrážka

Olupování kůže

Abnormální nálezy při vyšetření krve ukazující na snížení funkce ledvin

Únava

*Časté (mohou postihnout až u 1 z 10 osob)*

Infekce krve

Horečka s nízkým počtem neutrofilních granulocytů (typ bílých krvinek)

Nízký počet krevních destiček

Alergická reakce

Ztráta tělních tekutin

Změny vnímání chuti

Poškození motorických nervů, které může vést k slabosti a úbytku svalů hlavně paží a nohou

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

Závrať

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

Suché oko

Slzení

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

Otok víčka

Porucha oka včetně suchosti, slzení, podráždění a/nebo bolesti

Srdeční selhání (stav, který ovlivňuje sílu stahu srdečních svalů)

Nepravdivý srdeční tep

Špatné trávení

Zácpa

Bolest břicha

Játra: zvýšení množství látek vytvářených játry v krvi

Zvýšená pigmentace kůže

Svědění kůže

Vyrážka na těle, tvořící obrazce podobné volskému oku

Vypadávání vlasů

Kopřivka

Selhání ledvin

Zhoršení funkce ledvin

Horečka

Bolest

Hromadění vody v těle vedoucí k otokům

Bolest na hrudi

Zánět a tvorba vředů na sliznicích zažívacího traktu

*Méně časté (mohou postihnout až u 1 ze 100 osob)*

Snížení počtu červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček

Cévní mozková příhoda

Druh cévní mozkové příhody, kdy je ucpána mozková tepna

Krvácení uvnitř lebky

Angina pectoris (bolest na hrudi způsobená sníženým přítokem krve do srdce)

Srdeční příhoda (infarkt)

Zúžení nebo ucpání věnčitých tepen

Abnormální srdeční tep

Nedostatečné zásobení končetin krví

Ucpání jedné 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 sliznice tlustého střeva, který může být doprovázen krvácením ze střeva nebo konečníku (pozorován jen v kombinaci s cisplatinou)

Zánět, otok, zarudnutí a poškození výstelky jícnu způsobené radioterapií (ozařováním)

Zánět plic způsobený radioterapií

*Vzácné (mohou postihnout až u 1 z 1000 osob)*

Rozpad červených krvinek

Anafylaktický šok (závažná alergická reakce)

Zánětlivý stav v játrech

Zarudnutí kůže

Kožní vyrážka, která se objeví na místech s předchozím ozářením

*Velmi vzácné (mohou postihnout až u 1 z 10000 osob)*

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 s kožní vyrážkou a puchýři na nohou, pažích a břiše

Zánět kůže s typickými puchýři naplněnými tekutinou

Křehkost kůže, puchýře, poškození a jizvení kůže

Zarudnutí, bolest a otok hlavně na dolních končetinách

Zánět kůže a tukové tkáně pod kůží (pseudocelulitida)

Zánět kůže (dermatitida)

Zánětlivý proces v kůži, doprovázený svěděním, zčervenáním, popraskáním a hrubostí

Intenzivně svědivá místa

*Není známo: četnost nelze z dostupných údajů určit*

Forma diabetu (žíznivka), jehož příčinou je onemocnění ledvin

Onemocnění ledvin s odumíráním buněk výstelky ledvinových kanálků

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

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

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv 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 CIAMBRA uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím infuzního roztoku pemetrexedu byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2–8 °C nebo 15–25 °C. Rekonstituovaný roztok má být ihned použit k přípravě infuzního roztoku. Z mikrobiologického hlediska má být infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2–8 °C nebo 15–25 °C.

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

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 CIAMBRA obsahuje**

Léčivou látkou je pemetrexedum.

CIAMBRA 100 mg: Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje pemetrexedum 100 mg (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

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

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

- Dalšími složkami jsou mannitol (E 421), kyselina chlorovodíková (k nastavení pH) a hydroxid sodný (k nastavení pH) (viz bod 2, „CIAMBRA obsahuje sodík“).

## **Jak přípravek CIAMBRA vypadá a co obsahuje toto balení**

CIAMBRA je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok v injekční lahvičce. Jedná se o bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

Balení přípravku CIAMBRA se skládá z jedné skleněné injekční lahvičky s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a odtrhávacím víčkem a je zatavené v plastové folii. Injekční lahvička obsahuje 100 mg nebo 500 mg pemetrexedu (ve formě pemetrexedum dinatricum dihemihydricum).

Balení obsahuje 1 lahvičku.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.,

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

Lucembursko

### **Výrobce:**

Oncotec Pharma Produktion GmbH

Am Pharmapark

06861 Dessau-Roßlau

Německo

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

**AT** A. Menarini Pharma GmbH Tel: +43 1 879 95 85-0

**BE** Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

**BG** Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД Тел.: +359 2 454 0950

**CY** MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13

**CZ** Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o. Tel: +420 267 199 333

**DE** Berlin-Chemie AG Tel: +49 (0) 30 67070

**DK** Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS Tlf: +4548 217 110

**EE** OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti Tel: +372 667 5001

**ES** Laboratorios Menarini S.A. Tel: +34-93 462 88 00

**FI** Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY Puh/Tel: +358 403 000 760

**FR** MENARINI France Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

**GR** MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13

**HR** Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 4821 361

**HU** Berlin-Chemie/A. Menarini Kft. Tel.: +36 23501301

**IE** A. Menarini Pharmaceuticals Ltd Tel: +353 1 284 6744

**IS** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Sími: +352 264976

**IT** A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Tel: +39-055 56801

**LT** UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC” Tel: +370 52 691 947

**LU** Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

**LV** SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic Tel: +371 67103210

**MT** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976

**NO** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tlf: +352 264976

**NL** Menarini Benelux NV/SA Tel: +32 (0)2 721 4545

**PL** Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 566 21 00

**PT** A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A. Tel: +351 210 935 500

**RO** Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L. Tel: +40 21 232 34 32

**SE** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel. : +352 264976

**SK** Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 544 30 730

**SI** Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o. Tel: +386 01 300 2160

**UK** A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L. Tel: +44 (0)1628 856400

**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>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

<----->

## Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky

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

1. Při rekonstituci a dalším ředění pemetrexedu k podání intravenózní infuze používejte aseptickou techniku.

2. Vypočtete dávku a potřebný počet injekčních lahviček přípravku CIAMBRA. Injekční lahvička obsahuje větší množství pemetrexedu zajišťující podání dané dávky k usnadnění přenosu označeného množství.

3. CIAMBRA 100 mg:

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

CIAMBRA 500 mg:

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

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

4. Náležitý objem rekonstituovaného roztoku pemetrexedu musí být dále naředěn na 100 ml injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek a podá se intravenózní infuzí trvající 10 minut.

5. Infuzní roztoky pemetrexedu připravené podle výše uvedeného návodu jsou kompatibilní s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infuzními sety a infuzními vaky. Pemetrexed je inkompatibilní s ředidly obsahujícími kalcium, jako je laktátový Ringerův roztok a Ringerův roztok.

6. Léčivé přípravky pro parenterální použití se musí být před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice a nedošlo ke změně barvy. Jestliže zpozorujete pevné částice, přípravek nepodávejte.

7. Roztok pemetrexedu je určen pouze na jednorázové použití. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**Bezpečnostní opatření při přípravě a podání:** Tak jako i u jiných potenciálně toxických protinádorových látek je nutné udržovat pozornost při zacházení s infuzním roztokem pemetrexedu a při jeho přípravě. Doporučuje se používat ochranné rukavice. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu s kůží, umyjte ihned a důkladně kůži mýdlem a vodou. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu se sliznicemi, opláchněte je důkladně vodou. Pemetrexed není zpuchýřující látka. V případě podání mimo žílu neexistuje specifické antidotum. Bylo popsáno několik případů podání



pemetrexedu mimo žílu, které hodnotící lékař nepovažoval za závažné. Únik pemetrexedu mimo žílu se léčí podle místních standardních postupů jako u jiných nezpuchýřujících látek.