

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

CIAMBRA 100 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg pemetrexedu (ako hemipentahydrát disodnej soli pemetrexedu).

Po rekonštitúcii (pozri časť 6.6) obsahuje každá injekčná liekovka 25 mg/ml pemetrexedu.

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje približne 11 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu.

Biely až takmer biely lyofilizovaný prášok.

pH rekonštituovaného roztoku je medzi 6,6 a 7,8

Osmolalita rekonštituovaného roztoku je 230 - 270 mOsmol/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Malígný mezotelióm pleury

CIAMBRA v kombinácii s cisplatinou je indikovaná na liečbu pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie s neresekovateľným malígnym mezoteliómom pleury.

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

CIAMBRA v kombinácii s cisplatinou je indikovaná ako liečba prvej línie pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie (pozri časť 5.1).

CIAMBRA je indikovaná v monoterapii na udržiavaciu liečbu lokálne pokročilého alebo metastázujúceho nemalobunkového karcinómu pľúc, inej ako prevažne skvamóznej bunkovej histológie u pacientov, u ktorých po chemoterapii založenej na platine nedošlo k bezprostrednej progresii ochorenia (pozri časť 5.1).

CIAMBRA je indikovaná v monoterapii na liečbu druhej línie pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

CIAMBRA sa musí podávať len pod dohľadom lekára s kvalifikáciou pre používanie protinádorovej chemoterapie.

#### Dávkovanie

#### CIAMBRA v kombinácii s cisplatinou

Odporúčaná dávka CIAMBRY je 500 mg/m<sup>2</sup> telesného povrchu (BSA) podávaná ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu. Odporúčaná dávka cisplatiny je 75 mg/m<sup>2</sup> BSA, podávaná infúziou počas 2 hodín približne 30 minút po ukončení infúzie s pemetrexedom v prvý deň každého 21-dňového cyklu. Pacientom musí byť podaná primeraná antiemetická liečba a primeraná hydratácia pred podaním cisplatiny, a/alebo aj po jej podaní (Informácie o špecifickom odporúčanom dávkovaní cisplatiny - pozri tiež súhrn charakteristických vlastností lieku pre lieky obsahujúce cisplatinu).

#### CIAMBRA v monoterapii

U pacientov liečených na nemalobunkový karcinóm pľúc po predchádzajúcej chemoterapii, odporúčaná dávka CIAMBRY je 500 mg/m<sup>2</sup> BSA podávaná ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu.

#### Režim premedikácie

Na zníženie výskytu a závažnosti kožných reakcií sa má podať kortikosteroid deň pred podaním pemetrexedu, v deň podania a deň po podaní pemetrexedu. Kortikosteroid má byť ekvivalentom 4 mg dexametazónu perorálne podávaného dvakrát denne (pozri časť 4.4).

Na zníženie toxicity musia pacienti liečení pemetrexedom dostávať tiež vitamínovú suplementáciu (pozri časť 4.4). Pacienti musia denne užívať perorálne kyselinu listovú alebo multivitamíny obsahujúce kyselinu listovú (od 350 do 1 000 mikrogramov). Aspoň päť dávok kyseliny listovej musí byť podaných počas 7 dní pred prvou dávkou pemetrexedu a dávkovanie musí pokračovať v priebehu celej liečby a ďalších 21 dní po poslednej dávke pemetrexedu. Pacienti musia tiež dostať intramuskulárnu injekciu vitamínu B<sub>12</sub> (1 000 mikrogramov) v týždni pred prvou dávkou pemetrexedu a jedenkrát každé 3 cykly potom. Nasledujúce injekcie s vitamínom B<sub>12</sub> sa môžu podávať v rovnaký deň ako pemetrexed.

#### Monitorovanie

Pacientom liečeným pemetrexedom je potrebné pred každou dávkou sledovať celý krvný obraz, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek (WCC) a krvných doštičiek. Pred každým podaním chemoterapie majú byť vykonané krvné biochemické testy na zhodnotenie obličkových a pečenej funkcie. Pred zahájením každého cyklu chemoterapie je nutné, aby pacienti mali nasledovné výsledky vyšetrení: absolútny počet neutrofilov (ANC) má byť  $\geq 1500$  buniek/mm<sup>3</sup> a počet krvných doštičiek má byť  $\geq 100\,000$  buniek/mm<sup>3</sup>.

Klírens kreatinínu má byť  $\geq 45$  ml/min.

Celkový bilirubín má byť  $\leq 1,5$  násobok hornej hranice normálnych hodnôt. Alkalická fosfatáza (AP), aspartátaminotransferáza (AST alebo SGOT) a alanínaminotransferáza (ALT alebo SGPT) majú byť  $\leq 3$  násobok hornej hranice normálnych hodnôt. V prípade postihnutia pečene nádorom sú akceptovateľné hodnoty alkalickéj fosfatázy, AST a ALT  $\leq 5$  násobok hornej hranice normálnych hodnôt.

#### Úprava dávok

Úprava dávky na začiatku nasledujúceho cyklu sa má vykonať na základe najhlbšieho poklesu hematologických hodnôt alebo na základe maximálnej nehematologickej toxicity zistenej v predchádzajúcom cykle liečby. Liečba môže byť odložená, aby bol dostatok času na zotavenie. Po zotavení sa pacienti majú opätovne liečiť podľa smerníc uvedených v tabuľkách 1, 2 a 3, ktoré sa použijú v prípade podávania CIAMBRY v monoterapii alebo v kombinácii s cisplatinou.

<b>Tabuľka 1 – Tabuľka modifikácie dávky CIAMBRY (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Hematologická toxicita</b>	
Absolútny počet neutrofilov < 500 /mm <sup>3</sup> a doštičiek ≥ 50 000 /mm <sup>3</sup> v období najhlbšieho poklesu	75 % predchádzajúcej dávky (CIAMBRY aj cisplatiny)
Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu < 50 000 /mm <sup>3</sup> bez ohľadu na absolútny počet neutrofilov v období najhlbšieho poklesu	75 % predchádzajúcej dávky (CIAMBRY aj cisplatiny)
Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu < 50 000 /mm <sup>3</sup> s krvácaním <sup>a</sup> , bez ohľadu na absolútny počet neutrofilov v období najhlbšieho poklesu	50 % predchádzajúcej dávky (CIAMBRY aj cisplatiny)

<sup>a</sup> Tieto kritériá sú v súlade s definíciou krvácania ≥CTC stupňa 2 kritérií bežnej toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (CTC v2.0; NCI 1998).

Ak sa u pacienta vyvinie nehematologická toxicita ≥ 3. stupňa (s výnimkou neurotoxicity), CIAMBRA má byť vysadená až do úpravy parametrov na hodnoty nižšie alebo rovnaké ako boli hodnoty pred liečbou. Liečba sa zaháji podľa smerníc uvedených v tabuľke 2.

<b>Tabuľka 2 – Tabuľka modifikácie dávky CIAMBRY (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Nehematologická toxicita <sup>a, b</sup></b>		
	<b>Dávka CIAMBRY (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dávka cisplatiny (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Akákoľvek toxicita 3. alebo 4. stupňa s výnimkou mukozitídy	75 % predchádzajúcej Dávky	75 % predchádzajúcej dávky
Hnačka s nutnosťou hospitalizácie (bezohľadu na stupeň) alebo hnačka 3. alebo 4. stupňa	75 % predchádzajúcej Dávky	75 % predchádzajúcej dávky
Mukozitída 3. a 4. stupňa	50 % predchádzajúcej Dávky	100 % predchádzajúcej dávky

<sup>a</sup> Kritériá bežnej toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (CTC v2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup> s výnimkou neurotoxicity

V prípade neurotoxicity, odporúčaná úprava dávky pre CIAMBRY a cisplatínu je uvedená v Tabuľke 3. Pacienti majú prerušiť liečbu pri výskyte neurotoxicity 3. alebo 4. stupňa.

<b>Tabuľka 3 – Modifikácia dávky CIAMBRY (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Neurotoxicita</b>		
<b>Stupeň CTC<sup>a</sup></b>	<b>Dávka CIAMBRY (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dávka cisplatiny (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0–1	100 % predchádzajúcej dávky	100 % predchádzajúcej dávky
2	100 % predchádzajúcej dávky	50 % predchádzajúcej dávky

<sup>a</sup> Kritériá bežnej toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (CTC v2.0; NCI 1998)

Liečba CIAMBROU má byť prerušená, ak sa u pacienta vyskytne akákoľvek hematologická alebo nehematologická toxicita 3. alebo 4. stupňa po 2 redukciiach dávky, alebo okamžite ak sa vyskytne neurotoxicita 3. alebo 4. stupňa.

*Starší ľudia*

V klinických štúdiách neboli zistené žiadne údaje, že by pacienti vo veku 65 rokov a viac mali vyššie riziko nežiaducich udalostí v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov. Nie je nutné žiadne zníženie dávky, okrem prípadov, keď je toto zníženie nevyhnutné pre všetkých pacientov.

#### *Pediatrická populácia*

Použitie CIAMBRY pri liečbe malígneho mezoteliómu pleury a nemalobunkového karcinómu pľúc sa netýka pediatrickej populácie.

#### *Pacienti s poškodením funkcie obličiek (štandardný Cockcroftov a Gaultov vzorec alebo glomerulárna filtrácia meraná metódou klirensu Tc99m-DPTA v sére)*

Pemetrexed sa primárne vylučuje v nezmenenej forme obličkami. V klinických štúdiách nebola u pacientov s klirensom kreatinínu  $\geq 45$  ml/min potrebná žiadna úprava dávky mimo úprav odporúčaných pre všetkých pacientov. Nie sú dostatočné dáta o použití pemetrexedu u pacientov s klirensom kreatinínu pod 45 ml/min a preto sa použitie pemetrexedu u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.4).

#### *Pacienti s poškodením funkcie pečene:*

Nebol zistený žiadny vzťah medzi AST (SGOT), ALT (SGPT) alebo celkovým bilirubínom a farmakokinetikou pemetrexedu. Napriek tomu pacienti s poškodením funkcie pečene s bilirubínom  $> 1,5$ -krát ako horná hranica normy a/alebo aminotransferázami  $> 3,0$ -krát ako horná hranica normálnych hodnôt (hepatálne metastázy neprítomné) alebo  $> 5,0$ -krát ako je horná hranica normálnych hodnôt (hepatálne metastázy prítomné) neboli doteraz špeciálne sledovaní.

#### Spôsob podávania

Opatrenia pred zaobchádzaním s CIAMBROU alebo pri podaní CIAMBRY, pozri časť 6.6.

CIAMBRA sa má podávať ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-denného cyklu. Pokyny na rekonštitúciu a nariadenie CIAMBRY pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dojčenie (pozri časť 4.6).

Súbežná vakcinácia proti žltej zimnici (pozri časť 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pemetrexed môže utlmiť funkciu kostnej drene čoho výsledkom je neutropénia, trombocytopénia a anémia (alebo pancytopénia) (pozri časť 4.8). Potlačenie tvorby kostnej drene predstavuje obvykle toxicitu, ktorá limituje veľkosť použitej dávky. Pacienti majú byť sledovaní z hľadiska útlmu kostnej drene počas liečby a pemetrexed nemá byť podaný pacientom, pokiaľ sa absolútny počet neutrofilov (ANC) nevráti na hodnotu  $\geq 1500$  buniek/mm<sup>3</sup> a počet doštičiek na  $\geq 100\,000$  buniek/mm<sup>3</sup>. Zníženie dávky v nasledujúcich cykloch závisí od hodnôt absolútneho počtu neutrofilov v čase najhlbšieho poklesu, počtu doštičiek a maximálnej nehematologickej toxicity vyskytujúcej sa v predchádzajúcom cykle (pozri časť 4.2).

Bolo zaznamenaných menej toxicity a redukcii stupňa 3/4 hematologickej a nehematologickej toxicity ako je neutropénia, febrilná neutropénia a infekcia s neutropéniou stupňa 3/4, keď boli pred liečbou podávané kyselina listová a vitamín B<sub>12</sub>. Preto musia byť všetci pacienti liečení pemetrexedom poučení, aby užívali profylakticky kyselinu listovú a vitamín B<sub>12</sub> za účelom zníženia toxicity súvisiacej s liečbou (pozri časť 4.2).

Kožné reakcie boli zaznamenané u pacientov, ktorí nedostávali pred liečbou kortikosteroidy. Podávanie dexametazónu (alebo ekvivalentného kortikosteroidu) pred liečbou pemetrexedom môže znížiť výskyt a závažnosť kožných reakcií (pozri časť 4.2).

Nebol študovaný dostatočný počet pacientov s klírensom kreatinínu pod 45 ml/min. Preto sa použitie pemetrexedu u pacientov s klírensom kreatinínu < 45 ml/min neodporúča (pozri časť 4.2). Pacienti s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu 45 – 79 ml/min) sa majú vyvarovať užívania nesteroidových antiflogistík (NSA), ako je ibuprofén a kyselina acetylsalicylová (> 1,3 g denne), 2 dni pred podaním pemetrexedu, v deň a 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.5). Pacienti s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou, vhodní na liečbu pemetrexedom, majú prerušiť užívanie NSA s dlhšími polčasmi vylučovania najmenej 5 dní pred podaním pemetrexedu, v deň a najmenej 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.5).

V súvislosti s pemetrexedom samotným alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami boli hlásené závažné renálne príhody, vrátane akútneho renálneho zlyhania. Mnoho pacientov, u ktorých sa tieto príhody objavili, malo podkladové rizikové faktory pre rozvoj renálnych príhod, vrátane dehydratácie alebo pre-existujúcej hypertenzie alebo diabetes. Pri samostatnom používaní pemetrexedu alebo jeho používaní s inými chemoterapeutickými liekmi bol po uvedení na trh hlásený aj nefrogenický diabetes insipidus a tubulárna nekróza obličiek. Väčšina z týchto príhod ustúpila po prerušení liečby pemetrexedom. U pacientov je potrebné pravidelne kontrolovať symptómy akútnej tubulárnej nekrózy, zníženej funkcie obličiek a prejavy a symptómy nefrogenického diabetu insipidus (napr. hypernatriémia).

Vplyv prítomnosti tekutín v treťom priestore, ako je pleurálny výpotok alebo ascites, na pemetrexed nie je presne stanovený. Klinické skúšanie 2. fázy s pemetrexedom na 31 pacientoch s ohraničeným tumorom a stabilným výskytom tekutiny v treťom priestore nepreukázalo žiadny rozdiel v plazmatických koncentráciách a klírense pemetrexedu normalizovaných podľa dávky oproti pacientom bez prítomnosti tekutín v treťom priestore. Preto sa má pred začatím liečby pemetrexedom zväziť drenáž tekutiny z tretieho priestoru, avšak táto nemusí byť nutná.

Ako dôsledok gastrointestinálnej toxicity pemetrexedu podávaného v kombinácii s cisplatinou sa pozorovala závažná dehydratácia. Preto pacienti majú dostávať adekvátnu antiemetickú terapiu a primeranú hydratáciu pred a/alebo po podaní liečby.

Menej často boli v priebehu klinických štúdií s pemetrexedom hlásené závažné kardiovaskulárne príhody vrátane infarktu myokardu a cerebrovaskulárne príhody, zvyčajne pri podaní v kombinácii s ďalším cytostatikom. Väčšina pacientov, u ktorých sa pozorovali tieto príhody, mala preexistujúce kardiovaskulárne rizikové faktory (pozri časť 4.8).

U pacientov s rakovinou je častý pokles imunity. Preto sa neodporúča súbežné užívanie živých oslabených vakcín (pozri časť 4.3 a 4.5).

Pemetrexed môže mať geneticky škodlivé účinky. Pohlavne zrelým mužom sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a do 6 mesiacov od ukončenia liečby. Odporúča sa používanie antikoncepčných metód alebo abstinencia. Vzhľadom na možnosť ireverzibilnej infertility spôsobenej liečbou pemetrexedom sa mužom odporúča, aby vyhľadali konzultáciu o možnosti trvalého uchovania spermií pred začiatkom liečby.

Ženy v plodnom veku musia počas liečby pemetrexedom používať účinnú antikoncepčnú metódu (pozri časť 4.6).

Prípady radiačnej pneumonitídy boli zaznamenané u pacientov liečených ožarovaním buď pred, počas alebo po ich liečbe pemetrexedom. U týchto pacientov je potrebná zvláštna pozornosť a opatrnosť pri užívaní iných rádiosenzibilizujúcich látok.

U pacientov, ktorí podstúpili rádioterapiu pred týždňami až rokmi, boli zaznamenané prípady radiačného poškodenia typu „recall fenomén“.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t.j. v podstate "bez sodíka".

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Pemetrexed sa vylučuje v nezmenenej forme hlavne obličkami, a to tubulárnou sekréciou a v menšom množstve glomerulárnou filtráciou. Súbežné podávanie nefrotoxických liekov (napr. aminoglykozidy, kľučkové diuretiká, zlúčeniny platiny, cyklosporín) môže viesť k oneskorenému klírensu pemetrexedu. Táto kombinácia sa má používať s opatnosťou. Ak je to nevyhnutné, klírens kreatinínu má byť prísne monitorovaný.

Súbežné podávanie látok, ktoré sa vylučujú taktiež tubulárnou sekréciou (napr. probenecid, penicilín) môže viesť k oneskoreniu klírensu pemetrexedu. V prípade kombinovaného podania týchto liekov a pemetrexedu je nutné postupovať s opatnosťou. V prípade potreby má byť klírens kreatinínu starostlivo monitorovaný.

U pacientov s normálnymi renálnymi funkciami (klírens kreatinínu  $\geq 80$  ml/min) môžu vysoké dávky nesteroidových antiflogistík (NSA, ako je ibuprofén  $> 1\ 600$  mg/deň) a vyššia dávka kyseliny acetylsalicylovej ( $\geq 1,3$  g denne) znížiť elimináciu a následne zvýšiť výskyt nežiaducich udalostí pemetrexedu. Preto sa pri súbežnom podávaní vyšších dávok NSA alebo vyššej dávky kyseliny acetylsalicylovej s pemetrexedom u pacientov s normálnymi renálnymi funkciami (klírens kreatinínu  $\geq 80$  ml/min) má postupovať s opatnosťou.

Pacienti s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu 45 – 79 ml/min) sa majú vyvarovať súbežného podávania pemetrexedu s NSA (napr. ibuprofén) alebo vyššej dávky kyseliny acetylsalicylovej 2 dni pred, v deň a 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.4).

Vzhľadom na nedostatok dát ohľadom potenciálnej interakcie s NSA s dlhšími polčasmi, ako sú piroxikam alebo rofekoxib, je potrebné prerušiť ich súbežné podávanie s pemetrexedom u pacientov s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou najmenej 5 dní pred, v deň a najmenej 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.4). Ak je potrebné súbežne podávať NSA, u týchto pacientov je potrebné dôkladne monitorovať toxicitu, najmä myelosupresiu a gastrointestinálnu toxicitu.

Pemetrexed prechádza obmedzeným pečenoým metabolizmom. Výsledky z in vitro štúdií s ľudskými pečenoými mikrozómami ukázali, že sa nedá predpokladať, že pemetrexed spôsobuje klinicky významnú inhibíciu metabolického klírensu liekov metabolizovaných CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, a CYP1A2.

### Interakcie bežné u všetkých cytotoxických liekov

Vzhľadom na zvýšené riziko trombózy u pacientov s rakovinou je použitie antikoagulačnej liečby časté. Vysoká intraindividuálna variabilita stavu koagulácie počas choroby a možnosť interakcie medzi perorálnymi antikoagulanciami a protinádorovou chemoterapiou vyžaduje zvýšenú frekvenciu monitorovania INR (International Normalised Ratio), pokiaľ sa rozhodneme pacienta liečiť perorálnymi antikoagulanciami.

Kontraindikované súbežné podávanie: Vakcína proti žltej zimnici: riziko fatálnej generalizovanej postvákcináčnej reakcie (pozri časť 4.3).

Neodporúčené súbežné podávanie: Živé oslabené vakcíny (okrem žltej zimnice, v tomto prípade je súbežné podávanie kontraindikované): riziko systémovej reakcie s možným fatálnym koncom. Riziko je zvýšené u jedincov, ktorí už majú pokles imunity spôsobený základným ochorením. Použite inaktivovanú vakcínu, pokiaľ je k dispozícii (poliomyelitída) (pozri časť 4.4).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v plodnom veku musia v priebehu liečby pemetrexedom používať účinnú antikoncepciu. Pemetrexed môže mať geneticky škodlivý účinok. Pohlavne zrelým mužom sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a do 6 mesiacov od ukončenia liečby. Odporúča sa používanie antikoncepčných metód alebo abstinencia.

### Gravidita

Neexistujú údaje o použití pemetrexedu u tehotných žien, avšak je podozrenie, že pemetrexed, tak ako iné antimetabolity, pravdepodobne spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je použitý počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Pemetrexed sa nemá používať v gravidite, pokiaľ to nie je jasne nevyhnutné a po starostlivom zvážení potrieb liečby u matky a rizika pre plod (pozri časť 4.4).

### Doojčenie

Nie je známe, či sa pemetrexed vylučuje do ľudského materského mlieka a nežiaduce reakcie u dojčeného dieťaťa sa nedajú vylúčiť. Dojčenie musí byť počas liečby pemetrexedom prerušené (pozri časť 4.3).

### Fertilita

Vzhľadom na možnosť ireverzibilnej infertility spôsobenej liečbou pemetrexedom sa mužom odporúča, aby vyhľadali konzultáciu o možnosti trvalého uchovania spermií pred začiatkom liečby.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Bolo však zistené, že pemetrexed môže spôsobovať únavu. Preto majú byť pacienti upozornení, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa tento prípad u nich vyskytne.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami v súvislosti s pemetrexedom, použitým či už v monoterapii alebo v kombinácii, boli útlm kostnej drene prejavujúci sa ako anémia, neutropénia, leukopénia, trombocytopenia; a gastrointestinálna toxicita prejavujúca sa ako anorexia, nevoľnosť, vracanie, hnačka, zápcha, faryngitída, mukozitída a stomatitída. Ďalšie nežiaduce účinky zahŕňajú renálnu toxicitu, zvýšenie koncentrácie aminotransferáz, alopeciu, únavu, dehydratáciu, vyrážku, infekciu/sepsu a neuropatiu. Medzi zriedkavé patria Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza.

### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Tabuľka nižšie uvádza frekvenciu a závažnosť nežiaducich účinkov, ktoré boli zaznamenané u viac ako 5 % zo 168 pacientov s mezoteliómom randomizovaných na liečbu s cisplatinou a pemetrexedom a zo 163 pacientov s mezoteliómom randomizovaných na liečbu s cisplatinou v monoterapii. V oboch liečebných ramenách bola pacientom bez predošlej chemoterapie pridaná kyselina listová a vitamín B<sub>12</sub>.

Stanovenie frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.



Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Udalosť*	Pemetrexed/cisplatin		Cisplatina	
			(N=168)		(N=163)	
			Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. a 4. stupňa (%)	Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. a 4. stupňa (%)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Pokles neutrofilov/ granulocytov	56,0	23,2	13,5	3,1
		Pokles leukocytov	53,0	14,9	16,6	0,6
		Pokles hemoglobínu	26,2	4,2	10,4	0,0
		Pokles trombocytov	23,2	5,4	8,6	0,0
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Dehydratácia	6,5	4,2	0,6	0,6
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Neuropatia - senzoričná	10,1	0,0	9,8	0,6
	Časté	Porucha chuti	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Poruchy oka	Časté	Konjunktivitída	5,4	0,0	0,6	0,0
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vracanie	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatitída/ Faryngitída	23,2	3,0	6,1	0,0
		Nauzea	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Zápcha	11,9	0,6	7,4	0,6
	Časté	Dyspepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Vyrážka	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopécia	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi časté	Vzostup kreatinínu	10,7	0,6	9,8	1,2
		Znížený klírens kreatinínu*	16,1	0,6	17,8	1,8
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava	47,6	10,1	42,3	9,2

\* pozri „National Cancer Institute” CTC verzia 2 pre každý stupeň toxicity s výnimkou termínu „znížený klírens kreatinínu”

\*\* ,ktorý je odvodený z termínu „obličkové/urogenitálne iné”.

\*\*\* podľa “National Cancer Institute” CTC (v2.0; NCI 1998) porucha chuti a alopecie sa majú hlásiť len ako 1. alebo 2.stupeň.

Pre účely tejto tabuľky bola použitá hraničná hodnota 5 % na zaradenie všetkých udalostí, ktoré mali podľa ohlasovateľa možný vzťah s liečbou pemetrexedom a cisplatinou.

Klinicky relevantné CTC toxicity, zaznamenané u  $\geq 1\%$  a  $\leq 5\%$  pacientov, ktorí boli náhodne vybratí (randomizovaní) na liečbu s cisplatinou a pemetrexedom, sú: renálne zlyhanie, infekcia, pyrexia,

febrilná neutropénia, zvýšené AST, ALT a GMT, urtikária a bolesť na hrudi. Klinicky relevantné CTC toxicity, zaznamenané u < 1 % pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu s cisplatinou a pemetrexedom, sú: arytmia a motorická neuropatia.

Tabuľka dole uvádza frekvenciu a závažnosť nežiaducich účinkov, ktoré boli zaznamenané u > 5 % z 265 pacientov randomizovaných na liečbu pemetrexedom v monoterapii so suplementáciou kyselinou listovou a vitamínom B<sub>12</sub> a u 276 pacientov randomizovaných na liečbu docetaxelom v monoterapii. Všetci pacienti mali stanovenú diagnózu lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc a predtým boli liečení chemoterapiou.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Udalosť*	Pemetrexed N=265		Docetaxel N=276	
			Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. a 4. stupňa (%)	Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. a 4. stupňa (%)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Pokles neutrofilov/granulocytov	10,9	5,3	45,3	40,2
		Pokles leukocytov	12,1	4,2	34,1	27,2
		Pokles hemoglobínu	19,2	4,2	22,1	4,3
	Časté	Pokles trombocytov	8,3	1,9	1,1	0,4
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vracanie	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatitída/Faryngitída	14,7	1,1	17,4	1,1
		Nauzea	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexia	21,9	1,9	23,9	2,5
	Časté	Zápcha	5,7	0,0	4,0	0,0
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Vzostup SGPT (ALT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Vzostup SGOT (AST)	6,8	1,1	0,7	0,0
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Vyrážka/Deskvamácia	14,0	0,0	6,2	0,0
	Časté	Pruritus	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopécia	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava	34,0	5,3	35,9	5,4
	Časté	Horúčka	8,3	0,0	7,6	0,0

\* pozri "National Cancer Institute" CTC verzia 2 pre každý stupeň toxicity.

\*\* podľa "National Cancer Institute" CTC (v2.0; NCI 1998) alopecie sa má hlásiť len ako 1. alebo 2. stupeň

Pre účely tejto tabuľky bola použitá hraničná hodnota 5 % na zaradenie všetkých udalostí, ktoré mali podľa ohlasovateľa možný vzťah s liečbou pemetrexedom.

Klinicky relevantné CTC toxicity, zaznamenané u  $\geq 1$  % a  $\leq 5$  % pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu s pemetrexedom, sú: infekcia bez neutropénie, febrilná neutropénia, alergická reakcia/precitlivosť, zvýšený kreatinín, motorická neuropatia, senzorická neuropatia, erythema multiforme a abdominálna bolesť.

Klinicky relevantné CTC toxicity, zaznamenané u <1 % pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu pemetrexedom, sú: supraventrikulárne arytmie.

Klinicky relevantné laboratórne toxicity 3. a 4. stupňa boli podobné pri hodnotení integrovaných výsledkov troch štúdií fázy 2 sledujúcich pemetrexed v monoterapii (n = 164) a štúdie fázy 3 s pemetrexedom v monoterapii (popisovanej vyššie), s výnimkou neutropénie (12,8 % oproti 5,3 %, v takom poradí) a zvýšenia alanínaminotransferázy (15,2 % oproti 1,9 %, v takom poradí). Tieto rozdiely boli pravdepodobne spôsobené rozdielmi v populácii pacientov, pretože štúdie fázy 2 zahŕňali aj pacientov dovtedy neliečených aj ťažko predliečených pacientov s rakovinou prsníka s už existujúcimi pečeňovými metastázami a/alebo abnormálnymi pečeňovými testami pred liečbou.

Tabuľka nižšie uvádza frekvenciu a závažnosť nežiaducich účinkov, ktoré môžu súvisieť so skúmaným liekom a ktoré boli zaznamenané u > 5 % z 839 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) randomizovaných na liečbu cisplatinou a pemetrexedom a z 830 pacientov s NSCLC randomizovaných na liečbu cisplatinou a gemcitabínom. Všetci pacienti dostávali skúmanú liečbu ako iniciálnu liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC a pacienti v oboch liečebných skupinách boli plne suplementovaní kyselinou listovou a vitamínom B<sub>12</sub>.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Udalosť***	Pemetrexed/cisplatina (N = 839)		Gemcitabín/cisplatina (N = 830)	
			Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. a 4. stupňa (%)	Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. a 4. stupňa (%)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Pokles hemoglobínu	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Pokles neutrofilov/Granulocytov	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Pokles leukocytov	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Pokles trombocytov	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Poruchy nervového systému	Časté	Neuropatia-zmyslová	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Porucha chuti	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vracanie	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexia	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Zápcha	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatitída/Faryngitída	13,5	0,8	12,4	0,1
		Hnačka bez kolostómie	12,4	1,3	12,8	1,6
	Časté	Dyspepsia/Pálenie záhy	5,2	0,1	5,9	0,0
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Alopécia	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Časté	Vyrážka/Deskvamácia	6,6	0,1	8,0	0,5
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi časté	Zvýšenie kreatinínu	10,1*	0,8	6,9*	0,5

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava	42,7	6,7	44,9	4,9
--	-------------	-------	------	-----	------	-----

\* P-hodnoty <0,05 v porovnaní pemetrexedu/cisplatinou s gemcitabínom/cisplatinou, použitím Fisher Exact testu

\*\* pozri "National Cancer Institute" CTC (v2.0; NCI 1998) pre každý stupeň toxicity.

\*\*\* podľa "National Cancer Institute" CTC (v2.0; NCI 1998) porucha chuti a alopecia sa majú hlásiť len ako 1. alebo 2. stupeň.

Pre účely tejto tabuľky bola použitá hraničná hodnota 5 % na zaradenie všetkých udalostí, ktoré mali podľa ohlasovateľa možný vzťah s liečbou pemetrexedom a cisplatinou.

Klinicky relevantná toxicita zaznamenaná u  $\geq 1\%$  a  $\leq 5\%$  pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu s cisplatinou a pemetrexedom, zahŕňa: zvýšenie AST, zvýšenie ALT, infekciu, febrilnú neutropéniu, renálne zlyhanie, pyrexiu, dehydratáciu, konjunktivitídu a pokles klirensu kreatinínu. Klinicky relevantná toxicita zaznamenaná u  $<1\%$  pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu cisplatinou a pemetrexedom, zahŕňa: zvýšenie GGT, bolesť na hrudi, arytmiu a motorickú neuropatiu. Klinicky významné prejavy toxicity s ohľadom na pohlavie boli rovnaké ako v celkovej populácii u pacientov užívajúcich pemetrexed s cisplatinou.

Nasledujúca tabuľka uvádza frekvenciu a závažnosť nežiaducich účinkov pravdepodobne súvisiacich so skúmaným liekom, ktoré boli zaznamenané v klinických štúdiách udržiavacej liečby pemetrexedom v monoterapii (Štúdia JMEN: N = 663) a v pokračovacej udržiavacej liečbe pemetrexedom (PARAMOUNT: N = 539) u viac ako 5 % z 800 pacientov randomizovaných na liečbu samotným pemetrexedom a 402 pacientov randomizovaných na liečbu placebom. Všetkým pacientom pred podaním chemoterapie na báze platiny diagnostikovali štádium IIIB alebo IV NSCLC. Pacienti v oboch študijných ramenách dostávali plnú náhradu kyseliny listovej a vitamínu B<sub>12</sub>.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia*	Udalosť**	Pemetrexed*** (N=800)		Placebo*** (N=402)	
			Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. a 4. stupňa (%)	Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. a 4. stupňa (%)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Pokles hemoglobínu	18,0	4,5	5,2	0,5
	Časté	Pokles leukocytov	5,8	1,9	0,7	0,2
		Pokles neutrofilov	8,4	4,4	0,2	0,0
Poruchy nervového systému	Časté	Neuropatia – zmyslová	7,4	0,6	5,0	0,2
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anorexia	12,8	1,1	3,2	0,0
	Časté	Vracanie	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukozitída / stomatitída	6,8	0,8	1,7	0,0
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	ALT (SGPT) zvýšenie	6,5	0,1	2,2	0,0
		AST (SGOT) zvýšenie	5,9	0,0	1,7	0,0
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka/ Deskvamácia				

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava	24,1	5,3	10,9	0,7
	Časté	Bolesť	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edém	5,6	0,0	1,5	0,0
Poruchy obličiek	Časté	Poruchy obličiek****	7,6	0,9	1,7	0,0

Skratky: ALT = alanínaminotransferáza, AST = aspartátaminotransferázáza; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event (Všeobecná terminológia nežiaducich reakcií); NCI = National Cancer Institute; SGOT = sérová glutámovoaxaloctová aminotransferáza; SGPT = sérová glutámovopyrohroznová aminotransferáza

\* Definícia frekvencií: Veľmi časté -  $\geq 10\%$ ; Časté -  $> 5\%$  a  $< 10\%$ . Pre účely tejto tabuľky bola použitá 5% hranica pre zaradenie všetkých účinkov, ktoré zaznamenávajúci považoval za súvisiace s pemetrexedom.

\*\* Pre každý stupeň toxicity pozri NCI CTCAE Criteria (verzia 3.0; NCI 2003). Uvedené hlásené výskyty sú v súlade s CTCAE, verzia 3,0.

\*\*\* v integrovanej tabuľke nežiaducich reakcií sú spojené výsledky klinických skúšaní udržiavacej liečby pemetrexedom JMEN (N = 663) a pokračovania udržiavacej liečby pemetrexedom PARAMOUNT (N = 539).

\*\*\*\* Slovné spojenie zahŕňa zvýšenú hladinu kreatinínu v sére/krví, zníženie rýchlosti glomerulárnej filtrácie, zlyhanie obličiek a renálne/ urogenitálne - ostatné

Klinicky relevantná toxicita (podľa CTC) akéhokoľvek stupňa hlásená u  $\geq 1\%$  a  $\leq 5\%$  pacientov randomizovaných na pemetrexed zahŕňa: febrilnú neutropéniu, infekciu, pokles krvných doštičiek, hnačku, zápchu, alopeciu, pruritus/svrbenie, horúčky (bez neutropénie), očné opuchy (vrátane konjunktivitídy), zvýšené slzenie, závrat a motorickú neuropatiu.

Klinicky relevantná toxicita (podľa CTC) hlásená u  $< 1\%$  pacientov randomizovaných na pemetrexed zahŕňa: alergické reakcie/ hypersenzitivitu, multiformný erytém, supraventikulárnu arytmiu a pľúcnu embóliu.

Bezpečnosť sa hodnotila u pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu pemetrexedom (N = 800). Výskyt nežiaducich reakcií bol vyhodnotený u pacientov, ktorí dostali udržiavaciu liečbu pemetrexedom  $\leq 6$  cyklov (N = 519) v porovnaní s výskytom u pacientov, ktorí dostali liečbu pemetrexedom  $> 6$  cyklov (N = 281). Nárast nežiaducich reakcií (všetkých stupňov) sa pozoroval pri dlhobehšej expozícii. Signifikantný nárast incidencie neutropénie stupňa 3/4, s možnou súvislosťou s liečbou podávanou v štúdiu, sa pozoroval pri dlhšej expozícii pemetrexedu ( $\leq 6$  cyklov: 3,3 %,  $> 6$  cyklov: 6,4 %:  $p = 0,046$ ). Neboli zaznamenané žiadne ďalšie štatisticky významné rozdiely medzi akýmikoľvek ďalšími individuálnymi nežiaducimi reakciami stupňa 3/4/5 pri dlhšej expozícii.

Menej často boli v priebehu klinických štúdií s pemetrexedom hlásené závažné kardiovaskulárne a cerebravaskulárne príhody, vrátane infarktu myokardu, angíny pectoris, mozgovej príhody a prechodného ischemického ataku, obyčajne pri podaní v kombinácii s iným cytostatikom. Väčšina pacientov, u ktorých sa pozorovali tieto príhody, mala preexistujúce kardiovaskulárne rizikové faktory.

V priebehu klinických štúdií s pemetrexedom boli hlásené potenciálne závažné, zriedkavé prípady hepatitídy.

V priebehu klinických štúdií s pemetrexedom bola menej často hlásená pancytopenia.

V klinických štúdiách u pacientov liečených pemetrexedom boli menej často hlásené prípady kolitídy (vrátane intestinálneho a rektálneho krvácania, intestinálnej perforácie, niekedy fatálnej, intestinálnej perforácie, intestinálnej nekrózy a zápalu slepého čreva).

V klinických štúdiách u pacientov liečených pemetrexedom boli menej často hlásené prípady intersticiálnej pneumonitídy s respiračnou insuficienciou, niekedy fatálne.

U pacientov liečených pemetrexedom boli menej často hlásené prípady edému.

Počas klinických štúdií s pemetrexedom bola menej často hlásená ezofagitída/radiačná ezofagitída.

Počas klinického skúšania s pemetrexedom bola často hlásená sepsa, niekedy so smrteľnými následkami.

V priebehu postmarketingového pozorovania boli u pacientov liečených pemetrexedom hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie:

Často bola hlásená hyperpigmentácia.

V súvislosti s pemetrexedom samotným alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami boli hlásené menej časté prípady akútneho renálneho zlyhania (pozri časť 4.4). Po uvedení na trh boli s neznámou frekvenciou hlásené nefrogenický diabetes insipidus a tubulárna nekróza obličiek.

U pacientov liečených ožarovaním buď pred, počas alebo po ich liečbe pemetrexedom boli hlásené menej časté prípady radiačnej pneumonitídy (pozri časť 4.4).

U pacientov, ktorí podstúpili rádioterapiu v minulosti, boli zaznamenané zriedkavé prípady radiačného poškodenia typu „recall fenomén“ (pozri časť 4.4).

Menej často boli hlásené prípady periférnej ischémie vedúce niekedy až k nekrozám končatín.

Zaznamenané boli aj zriedkavé prípady tvorby pľuzgierov vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxikkej epidermálnej nekrolýzy, v niektorých prípadoch aj smrteľné.

Zriedkavo bola u pacientov liečených pemetrexedom hlásená imunitne podmienená hemolytická anémia.

Boli hlásené zriedkavé prípady anafylaktického šoku.

Boli hlásené erytematózne opuchy dolných končatín s neznámou frekvenciou. Infekčné a neinfekčné poruchy kože, hypodermý a/alebo podkožného tkaniva boli hlásené s neznámou frekvenciou (napr. akútna bakteriálna dermo-hypodermatitída, pseudocelulitída, dermatitída).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V\***.

## **4.9 Predávkovanie**

K popísaným symptómom z predávkovania patrí neutropénia, anémia, trombocytopénia, mukozitída, senzorická polyneuropatia a vyrážka. K predpokladaným komplikáciám z predávkovania patrí útlm kostnej drene manifestujúci sa neutropéniou, trombocytopéniou a anémiou. Taktiež sa môže vyskytnúť infekcia s horúčkou alebo bez nej, hnačka, a/alebo mukozitída. V prípade podozrenia na predávkovanie, majú mať pacienti sledovaný krvný obraz a musia dostávať podpornú liečbu podľa potreby. V liečbe predávkovania pemetrexedom sa musí vziať do úvahy podávanie kalciumfolinátu / kyseliny folinovej.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, analógy kyseliny listovej, ATC kód: L01BA04

CIAMBRA (pemetrexed) je antifolátové cytostatikum, cielené na viaceré enzymatické systémy. Pôsobí narušením rozhodujúcich metabolických procesov závislých na folátoch, ktoré sú nevyhnutné pre replikáciu buniek.

Štúdie *in vitro* ukázali, že pemetrexed sa správa ako antifolát pôsobiaci na viaceré enzymatické systémy tým, že inhibuje tymidylát syntetázu (TS), dihydrofolát reduktázu (DHFR) a glycinamid ribonukleotid formyltransferázu (GARFT), ktoré sú kľúčovými enzýmami závislými na foláte pre *de novo* biosyntézu tymidínových a purínových nukletidov. Pemetrexed je transportovaný do buniek redukovaným folátovým nosičom aj membránovým folátovým väzbovým proteínovým transportným systémom. V bunke je pemetrexed rýchlo a efektívne zmenený na polyglutamátové formy enzýmom folylpolyglutamát syntetázou. Polyglutamátové formy sa zdržujú v bunkách a sú ešte účinnejšie inhibítory TS a GARFT. Polyglutamácia je proces závislý na čase a koncentrácii, ku ktorému dochádza v nádorových bunkách a v menšej miere v normálnych tkanivách. Polyglutamátové metabolity majú zvýšený intracelulárny polčas, čoho výsledkom je prolongovaný účinok lieku v malígnych bunkách.

### Klinická účinnosť

#### Mezotelióm

EMPHACIS, multicentrická, randomizovaná, jednoducho zaslepená štúdia fázy 3 s pemetrexedom plus cisplatina verzus cisplatina u pacientov dovtedy neliečených chemoterapiou s malígnym mezoteliómom pleury ukázala, že pacienti liečení pemetrexedom a cisplatinou mali klinické 2,8 mesačné zlepšenie mediánu prežívania v porovnaní s pacientmi liečenými iba cisplatinou.

Počas štúdie bola pridaná suplementácia nízkymi dávkami kyseliny listovej a vitamínu B<sub>12</sub> za účelom zníženia toxicity. Primárna analýza štúdie bola vykonaná na populácii všetkých pacientov randomizovaných do liečebnej skupiny, ktorá bola liečená hodnoteným liekom (randomizovaní a liečení). Bola vykonaná analýza podskupín pacientov, ktorí dostávali suplementáciu kyselinou listovou a vitamínom B<sub>12</sub> počas celého priebehu liečby počas štúdie (úplne suplementovaní). Výsledky týchto analýz účinnosti sú uvedené v tabuľke:

#### **Účinnosť pemetrexedu v kombinácii s cisplatinou oproti cisplatinu u malígneho mezoteliómu pleury**

Parameter účinnosti	Randomizovaní a liečení pacienti		Plne suplementovaní pacienti	
	pemetrexed/ cisplatina (N = 226)	cisplatina (N=222)	pemetrexed/ cisplatina (N=168)	cisplatina (N=163)
Medián celkového prežívania(mesiace) (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 času do progresie tumoru (mesiace) (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	
Čas do zlyhania liečby (mesiace) (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	
Pomer celkovej odpovede** (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 presná hodnota p*	<0,001		<0,001	

Skratky: CI = interval spoľahlivosti

\* hodnota p odkazuje na porovnanie medzi liečebnými ramenami.

\*\*Ramenó pemetrexed/cisplatina, randomizovaní a liečení (N = 225) a plne suplementovaní (N = 167)

Štatisticky signifikantné zlepšenie klinicky závažných symptómov (bolesť a dušnosť) spojených s malígnym mezoteliómom pleury v ramene pemetrexed/cisplatina (212 pacientov) oproti ramenu s cisplatinou (218 pacientov) bolo preukázané použitím škály symptómov karcinómu pľúc (Lung Cancer Symptom Scale). Taktiež boli pozorované štatisticky významné rozdiely v pľúcnych funkčných testoch. Rozdiel medzi liečebnými ramenami bol dosiahnutý zlepšením pľúcnej funkcie v ramene pemetrexed/cisplatina a zhoršením pľúcnej funkcie v čase v kontrolnom ramene.

Existujú obmedzené údaje u pacientov s malígnym mezoteliómom pleury liečených pemetrexedomv monoterapii.

Pemetrexed v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> bol študovaný ako liek v monoterapii u 64 chemoterapiou neliečených pacientov s malígnym mezoteliómom pleury. Celková odpoveď na liečbu bola 14,1 %.

#### NSCLC, liečba v druhej línii:

V multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdií fázy 3 s pemetrexedom a docetaxelom u pacientov s lokálne pokročilým a metastatickým NSCLC po primárnej chemoterapii bol preukázaný medián prežívania 8,3 mesiacov u pacientov liečených pemetrexedom (ITT - populácia so zámerom byť liečená n = 283) a 7,9 mesiacov u pacientov liečených docetaxelom (ITT - populácia so zámerom byť liečená n = 288). Predchádzajúca chemoterapia nezahŕňala pemetrexed. Analýza vplyvu histológie NSCLC na liečebný efekt z hľadiska celkového prežitia vyšla v prospech pemetrexedu oproti docetaxelu vo všetkých okrem prevažne skvamóznych histológií (n = 399, 9,3 verus 8,0 mesiacov, dosiahnuté HR = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047) a v prospech docetaxelu pre skvamóznou bunkovú histológiu karcinómu (n = 172, 6,2 verus 7,4 mesiacov, dosiahnuté HR = 1,56; 95% CI = 1,08-2,26, p = 0,018). V rámci histologických podskupín sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely týkajúce sa bezpečnostného profilu pemetrexedu.

Obmedzené klinické údaje zo samostatnej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie fázy 3 predpokladajú, že údaje o účinnosti (celkové prežitie, prežívanie bez progresie) pre pemetrexed sú rovnaké medzi pacientmi predtým liečenými docetaxelom (n = 41) a pacientmi, ktorí predtým nedostávali liečbu docetaxelom (n = 540).

#### **Účinnosť pemetrexedu a docetaxelu u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc – ITT populácia**

	<b>Pemetrexed</b>	<b>Docetaxel</b>
<b>Čas prežívania (mesiace)</b>	(n=283)	(n= 288)
▪ Medián (m)	8,3	7,9
▪ 95 % CI pre medián	(7,0- 9,4)	(6,3-9,2)
▪ HR	0,99	
▪ 95%CIpreHR	(0,82- 1,20)	
▪ hodnota p pre neinferioritu (HR)	0,226	
<b>Čas prežívania bez progresie (mesiace)</b>	(n=283)	(n=288)
▪ Medián	2,9	2,9
▪ HR (95 % CI)	0,97 (0,82– 1,16)	
<b>Čas do zlyhania liečby (TTTF – mesiace)</b>	(n=283)	(n=288)
▪ Medián	2,3	2,1
▪ HR (95 % CI)	0,84 (0,71– 0,997)	
<b>Odpoveď (n: kvalifikovaný pre odpoveď)</b>	(n=264)	(n=274)
▪ Odpoveď na liečbu (%) (95 % CI)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
▪ Stabilizácia ochorenia (%)	45,8	46,4

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizika; ITT = so zámerom liečiť; n = veľkosť celej populácie.

#### NSCLC, liečba v prvej línii:

Multicentrická, randomizovaná, otvorená štúdia fázy 3 s pemetrexedom a cisplatinou verus gemcitabínom a cisplatinou u pacientov bez predchádzajúcej liečby chemoterapiou s lokálne pokročilým alebo metastatickým (stupeň IIIb alebo IV) nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) ukázala, že pemetrexed spolu s cisplatinou (ITT [Intent-To-Treat – so zámerom liečiť] populácia



n=862) splnila primárny cieľ a preukázala rovnakú klinickú účinnosť ako gemcitabín s cisplatinou (ITT n=863) v celkovom prežívaní (adjustovaný pomer rizík 0,94; 95% CI = 0,84-1,05). Všetci pacienti zahrnutí do štúdie mali výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1.

Analýza primárnej účinnosti bola založená na ITT populácii. Analýzy citlivosti hlavných cieľových parametrov účinnosti boli hodnotené na populácii kvalifikovanej protokolom (PQ). Analýzy účinnosti pre PQ populáciu boli zhodné s analýzami pre ITT populáciu a podporujú noninferioritu AC verus GC.

Prežívanie bez progresie (PFS) a celková odpoveď na liečbu boli podobné medzi liečebnými ramenami: medián PFS bol 4,8 mesiacov pre pemetrexed s cisplatinou verus 5,1 mesiacov pre gemcitabín s cisplatinou (adjustovaný pomer rizík 1,04; 95% CI = 0,94-1,15) a celková odpoveď na liečbu bola 30,6% (95% CI = 27,3- 33,9) pre pemetrexed s cisplatinou verus 28,2% (95% CI = 25,0- 31,4) pre gemcitabín s cisplatinou. PFS údaje sa čiastočne potvrdili nezávislým preskúmaním (na preskúmanie bolo náhodne vybraných 400/1725 pacientov).

Analýza vplyvu histológie NSCLC na celkové prežitie ukázala klinicky významné rozdiely v prežívaní podľa histológie, pozri tabuľku nižšie.

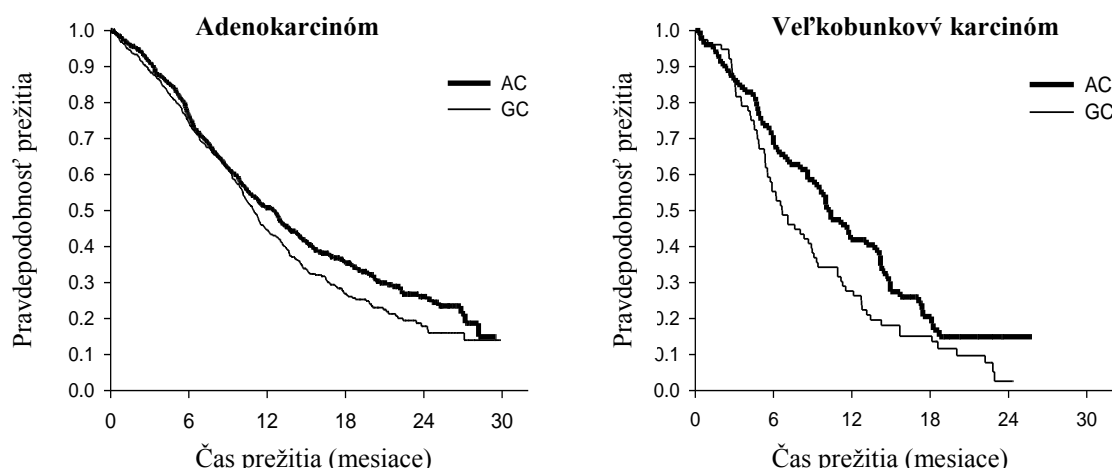
### Účinnosť pemetrexedu+cisplatinu vs. gemcitabín+cisplatinu v prvej línii nemalobunkového karcinómu pľúc – ITT populácia a histologické podskupiny.

ITT populácia a histologické podskupiny	Medián celkového prežitia v mesiacoch (95% CI)				Adjustovaný pomer rizík (HR) (95% CI)	p-hodnota superiorit y
	Pemetrexed + cisplatinu		Gemcitabín+ cisplatinu			
ITT populácia (N=1725)	10,3 (9,8–11,2)	N=862	10,3 (9,6–10,9)	N=863	a 0,94	0,259
Adenokarcinóm (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
Veľkobunkový (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
Iné (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
Zo skvamóznych buniek (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

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; ITT = so zámerom liečiť; n = veľkosť celej populácie.

<sup>a</sup> Štatisticky signifikantná pre noninferioritu, s celkovým intervalom spoľahlivosti pre HR výrazne pod 1,17645 hranicou noninferiority (p<0,001).

### Kaplanove Meierovej krivky celkového prežitia podľa histológie



Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely týkajúce sa bezpečnostného profilu pemetrexedu s cisplatinou v rámci histologických podskupín.

Pacienti liečení pemetrexedom a cisplatinou potrebovali menej transfúzií (16,4% versus 28,9%,  $p < 0,001$ ), transfúzií červených krviniek (16,1% versus 27,3%,  $p < 0,001$ ) a transfúzií krvných doštičiek (1,8% versus 4,5%,  $p = 0,002$ ). Pacienti potrebovali tiež podávanie nižších dávok erythropoetínu/darbopoetínu (10,4% versus 18,1%,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1% versus 6,1%,  $p = 0,004$ ) a liekov s obsahom železa (4,3% versus 7,0%,  $p = 0,021$ ).

#### NSCLC, udržiavacia liečba:

##### *JMEN*

Multicentrická randomizovaná dvojitozaslepená placebo kontrolovaná štúdia fázy 3 (JMEN) porovnávala účinnosť a bezpečnosť udržiavacej liečby pemetrexedom spolu s najlepšou možnou podpornou liečbou (BSC) ( $n = 441$ ) a podávaním placebo spolu s BSC ( $n = 222$ ) u pacientov s lokálne pokročilým (štádium IIIB) alebo metastázujúcim (štádium IV) nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC), u ktorých nedošlo ku progresii po 4 cykloch terapie prvej línie dvojkombináciou obsahujúcou cisplatinu alebo karboplatinu v kombinácii s gemcitabínom, paklitaxelom alebo docetaxelom. Kombinovaná liečba obsahujúca v prvej línii dvojkombináciu s pemetrexedom nebola zahrnutá. Všetci pacienti, ktorí sa zúčastnili tejto štúdie mali ECOG výkonnostný stav 0 alebo 1. Udržiavacia liečba sa pacientom podávala do progresie choroby. Účinnosť a bezpečnosť sa merali od začiatku randomizácie po dokončení (indukčnej) terapie prvej línie. Stredná hodnota počtu cyklov podaných pacientom bola 5 cyklov udržiavacej liečby pemetrexedom a 3,5 cyklu podávania placebo. Celkovo 213 pacientov (48,3 %) dokončilo  $\geq 6$  cyklov a 103 pacientov (23,4 %) dokončilo  $\geq 10$  cyklov liečby pemetrexedom.

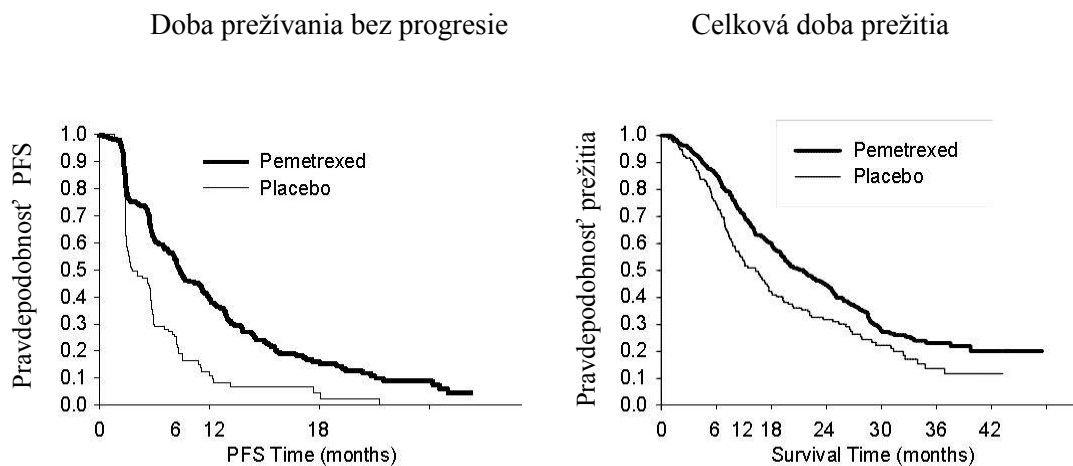
Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ a preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS v skupine s pemetrexedom oproti skupine s placebo ( $n = 581$ , nezávisle hodnotená populácia, medián 4,0 mesiacov a 2,0 mesiacov, v danom poradí) (pomer rizík = 0,60, 95 % CI = 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). Nezávislé hodnotenie patientských skenov potvrdilo závery hodnotenia PFS zo strany skúšajúcich. Stredná hodnota celkovej doby prežitia (OS) pre celú populáciu ( $n = 663$ ) bola v skupine s pemetrexedom 13,4 mesiacov a v skupine s placebo 10,6 mesiacov, pomer rizík = 0,79 (95 %, CI = 0,65 - 0,95,  $p = 0,01192$ ).

V súhlase s inými štúdiami s pemetrexedom sa v štúdiu JMEN pozoroval rozdiel účinnosti s ohľadom na histológiu NSCLC. U pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho ( $n = 430$ , nezávisle hodnotená populácia) bola stredná hodnota celkovej doby prežívania bez progresie (PFS) pri pemetrexede 4,4 mesiace a v skupine s placebo 1,8 mesiaca, pomer rizík = 0,47 (95% CI = 0,37-0,60,  $p = 0,00001$ ). Stredná hodnota celkovej doby prežitia (OS) u pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho ( $n = 481$ ) bola v skupine s pemetrexedom 15,5 mesiacov a v skupine s placebo 10,3 mesiacov (pomer rizík = 0,70 (95% CI 0,56-0,88,  $p = 0,002$ )). Stredná hodnota (OS) vrátane indukčnej fázy bola u pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho v skupine s pemetrexedom 18,6 mesiacov a skupine s placebo 13,6 mesiacov pomer rizík = 0,71 (95% CI = 0,56 - 0,88;  $p = 0,002$ ).

U pacientov s karcinómom skvamózneho histologického typu nenaznačujú výsledky PFS ani OS výhodu liečby pemetrexedom oproti placebo.

Medzi histologickými podskupinami sa v bezpečnostnom profile pemetrexedu nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely.

**JMEN: Kaplanova Meierova krivka doby prežívania bez progresie (PFS) a celkovej doby prežitia u pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho užívajúcich pemetrexed alebo placebo:**



*PARAMOUNT* PFS doba (mesiace)

Čas prežitia (mesiace)

Multicentrická randomizovaná dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3 (*PARAMOUNT*) porovnávala účinnosť a bezpečnosť pokračovacej udržiavacej liečby pemetrexedom s BSC ( $n = 359$ ) oproti liečbe placebom s BSC ( $n = 180$ ) u pacientov s lokálne pokročilým (v štádiu IIIB) alebo metastatickým (v štádiu IV) NSCLC iného histologického typu, ako prevažne zo skvamózných buniek, u ktorých nedošlo k progresii ochorenia po 4 cykloch prvej línie liečby dvojkombináciou pemetrexedu s cisplatinou. Z celkového počtu 939 pacientov liečených pemetrexedom v kombinácii s cisplatinou, bolo 539 pacientov randomizovaných na udržiavaciu liečbu pemetrexedom alebo placebom. Z randomizovaných pacientov odpovedalo na liečbu 44,9 % úplne/čiastočne a u 51,9 % došlo ku stabilizácii ochorenia po liečbe dvojkombináciou pemetrexedu s cisplatinou. Pacienti, ktorí boli randomizovaní na udržiavaciu liečbu, museli mať výkonnostný stav ECOG 0 alebo 1. Medián doby trvania od začiatku liečby pemetrexedom spolu s cisplatinou do začiatku udržiavacej liečby bol 2,96 mesiacov rovnako v skupine s pemetrexedom aj v skupine s placebom. Randomizovaní pacienti dostávali udržiavaciu liečbu kým trvala progresia ochorenia. Účinnosť a bezpečnosť sa merali od randomizácie po ukončenie prvej línie (indukčnej) liečby. Stredné hodnoty počtu podaných cyklov boli 4 cykly udržiavacej liečby pemetrexedom a 4 cykly placeba. Celkovo ukončilo  $\geq 6$  cyklov udržiavacej liečby pemetrexedom 169 pacientov (47,1 %), čo predstavovalo minimálne 10 úplných cyklov s pemetrexedom.

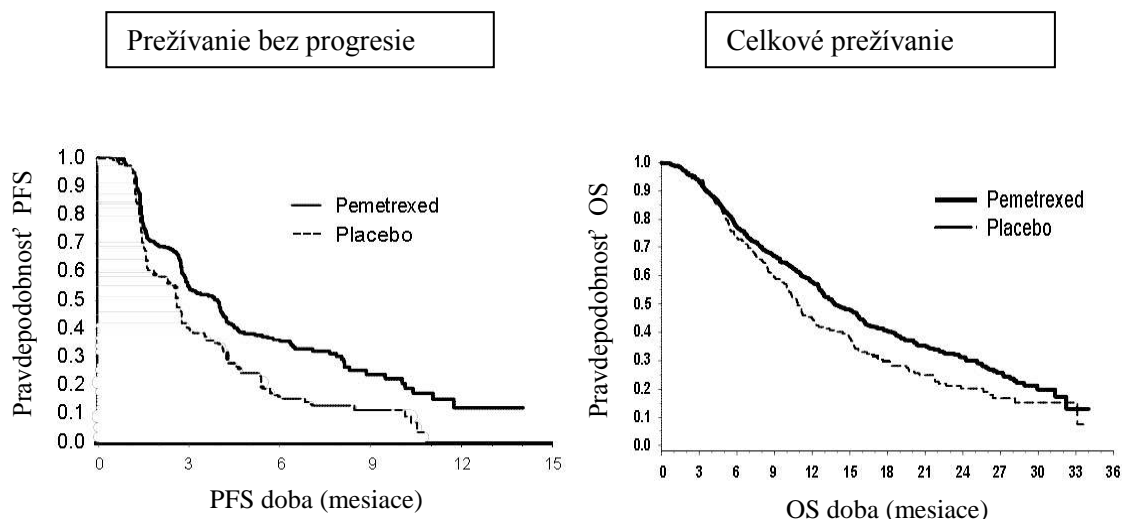
Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ a preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS v skupine s pemetrexedom oproti skupine s placebom ( $n = 472$ , nezávisle hodnotená populácia, medián 3,9 mesiacov a 2,6 mesiaca, v danom poradí) (pomer rizík = 0,64, 95 % CI = 0,51-0,81,  $p < 0,0002$ ). Nezávislé hodnotenie patientskych skenov potvrdilo závery hodnotenia PFS skúšajúcimi.

U randomizovaných pacientov, podľa meraní od začiatku indukčnej liečby prvej línie pemetrexedom s cisplatinou, bol podľa hodnotení skúšajúcich medián PFS 6,9 mesiaca v skupine s pemetrexedom a 5,6 mesiaca v skupine s placebom (pomer rizík = 0,59 95 % CI = 0,47-0,74).

Liečba pemetrexedom, následne po indukčnej liečbe s pemetrexedom a cisplatinou (4 cykly), bola štatisticky lepšia než liečba placebom pre OS (medián 13,9 mesiacov oproti 11,0 mesiacom, pomer rizík = 0,78; 95% CI = 0,64 – 0,96;  $p = 0,0195$ ). V čase tejto konečnej analýzy prežitia bolo nažive alebo sa stratilo z pozorovania 28,7 % pacientov v ramene s pemetrexedom oproti 21,7 % v ramene s placebom. Relatívna liečebná efektívnosť pemetrexedu bola vnútorne konzistentná medzi podskupinami (vrátane štádia ochorenia, odpovede na indukčnú liečbu, ECOG PS, fajčiarskeho stavu, pohlavia, histológie a veku) a podobná k tej, ktorá bola pozorovaná v neupravených analýzach OS a PFS. 1-

ročné a 2-ročné prežívanie u pacientov užívajúcich pemetrexed bolo 58 % a 32 % v danom poradí oproti 45 % a 21 % u pacientov s placebom. Medián OS od začiatku prvolíniovej indukčnej liečby s pemetrexedom a cisplatinou bol 16,9 mesiacov u pacientov v ramene s pemetrexedom oproti 14,0 mesiacov v ramene s placebom (pomer rizík = 0,78; 95 % CI = 0,64 – 0,96). Percento pacientov, ktorí po ukončení štúdie pokračovali v liečbe bolo 64,3 % pre pemetrexed a 71,7 % pre placebo.

**PARAMOUNT: Kaplanova Meierova krivka doby prežívania bez progresie (PFS) a celkového prežívania (Overall Survival) OS u pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózných buniek, pokračujúcich v udržiavacej liečbe pemetrexedom versus placebom (merané od randomizácie).**



Bezpečnostné profily udržiavacej liečby pemetrexedom z dvoch klinických štúdií JMEN a PARAMOUNT boli podobné.

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre pemetrexed s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospelých vo všetkých schválených indikáciách (pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu po podaní lieku v monoterapii boli hodnotené u 426 pacientov s rozličnými malígnymi solidnými tumormi v dávkach od 0,2 do 838 mg/m<sup>2</sup> podaných v infúzií počas 10 minút. Distribučný objem pemetrexedu v ustálenom stave je 9 l/m<sup>2</sup>. Štúdie *in vitro* ukazujú, že približne 81 % pemetrexedu sa viaže na plazmatické proteíny. Táto väzba nebola výrazne ovplyvnená rôznymi stupňami renálneho poškodenia. Pemetrexed sa podrobuje v obmedzenej miere pečenevému metabolizmu. Pemetrexed je primárne eliminovaný močom, pričom 70 % až 90 % dávky sa vylúči močom v nezmenenej forme v priebehu prvých 24 hodín od podania. Štúdie *in vitro* naznačujú, že pemetrexed sa aktívne vylučuje pomocou OAT3 (organického aniónového transportéra 3). Celkový systémový klírens pemetrexedu je 91,8 ml/min a eliminačný polčas plazmy je 3,5 hodín, u pacientov s normálnou obličkovou funkciou (klírens kreatinínu 90 ml/min). Variabilita v klírense medzi pacientmi je mierna, a to 19,3 %. Celková systémová expozícia pemetrexedu (AUC) a maximálna plazmatická koncentrácia sa proporcionálne zvyšujú s dávkou. Farmakokinetika pemetrexedu je rovnaká aj po viacerých liečebných cykloch.

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu nie sú ovplyvnené súčasným podávaním cisplatinou. Suplementácia perorálnou kyselinou listovou a intramuskulárnym vitamínom B<sub>12</sub> neovplyvňujú farmakokinetiku pemetrexedu.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Podanie pemetrexedu gravidným myšiam viedlo k zníženiu životaschopnosti plodu, zníženiu hmotnosti plodu, nekompletnej osifikácii niektorých kostných štruktúr, k rázštetu podnebia.

Podanie pemetrexedu samcom myší viedlo k reprodukčnej toxicite charakterizovanej redukciov výskytu fertility a testikulárnou atrofiou. V 9-mesačnej štúdií s použitím intravenózneho bolusovej injekcie vykonanej na bigloch bol pozorovaný testikulárny nález (degenerácia/nekróza semenotvorného epitelu). To naznačuje, že pemetrexed môže poškodiť mužskú fertilitu. Ženská fertilita nebola skúmaná.

Pemetrexed nebol mutagénny v *in vitro* chromozomálnom aberačnom teste u ovariálnych buniek čínskych škrečkov, ani v Amesovom teste. V mikronukleárnom teste *in vivo* u myší bolo zistené, že pemetrexed je klastogénny.

Štúdie hodnotiace karcinogénny potenciál pemetrexedu neboli vykonané.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E421)

Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

### 6.2 Inkompatibility

Pemetrexed je fyzikálne inkompatibilný s rozpúšťadlami obsahujúcimi vápnik, vrátane laktátového Ringerovho roztoku a Ringerovho roztoku. Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### 6.3 Čas použiteľnosti

#### Neotvorená injekčná liekovka

2 roky

#### Rekonštituované a infúzne roztoky

Chemická a fyzikálna stabilita infúzneho roztoku pemetrexedu bola preukázaná počas 24 hodín pri 2°C až 8°C alebo 15°C-25°C. Rekonštituovaný roztok sa musí použiť ihneď na prípravu infúzneho roztoku. Z mikrobiologického hľadiska sa infúzny roztok musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas uchovávania a podmienky pred použitím je zodpovedný užívateľ, liek sa v tomto prípade nemá uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri teplote od 2°C do 8°C alebo 15-25°C.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

#### Neotvorená injekčná liekovka

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii / riedení lieku, pozri časť 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka (typ I) s gumenou chlórbutylovou zátkou a hliníkovým uzáverom s výklopným krytom. Liekovka je pokrytá príľnavým plastovým krytom. Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg pemetrexedu (ako hemipentahydrát disodnej soli pemetrexedu).

Balenie: 1 injekčná liekovka

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

1. Použite aseptickú techniku počas rekonštitúcie a pri následnom riedení pemetrexedu na podanie intravenózneho infúzie.
2. Vypočítajte dávku a počet potrebných injekčných liekoviek CIAMBRA. Každá injekčná liekovka obsahuje väčšie množstvo pemetrexedu na uľahčenie prenosu označenej dávky.
3. Rekonštituuje 100 mg injekčnú liekovku pridaním 4,2 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad, čím vznikne roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu. Pohybujte jemným krúživým pohybom každou injekčnou liekovkou až kým sa prášok úplne rozpustí. Výsledný roztok je čirý a jeho farba kolíše od bezfarebnej po žltú alebo zeleno-žltú bez narušenia jeho kvality. pH pripraveného roztoku je medzi 6,6 a 7,8. Potrebné je ďalšie riedenie.
4. Príslušný objem rekonštituovaného roztoku pemetrexedu sa musí ďalej nariediť na 100 ml s 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného (9 mg/l) bez použitia konzervačných prísad a podať ako intravenózna infúzia počas 10 minút.
5. Infúzne roztoky s pemetrexedom pripravené podľa vyššie uvedeného návodu sú kompatibilné s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infúznymi setmi a infúznymi vakmi.
6. Lieky na parenterálnu aplikáciu sa musia pred aplikáciou vizuálne kontrolovať na prítomnosť drobných častíc a zmenu farby. V prípade prítomnosti drobných častíc neaplikujte.
7. Roztok pemetrexedu je určený len na jedno použitie. Všetky nepoužité lieky alebo odpad vzniknutý z liekov musia byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami.

**Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní lieku:** Tak ako u iných potenciálne toxických protinádorových liekov, sa musí s infúznymi roztokmi pemetrexedu zaobchádzať starostlivo. Odporúča sa použitie rukavíc. Ak sa roztok dostane do kontaktu s kožou, umyte kožu ihneď a dôkladne mydlom a vodou. Ak sa roztok pemetrexedu dostane do kontaktu so sliznicami, prepláchnite sliznice dôkladne vodou. Pemetrexed nie je vezikancium. V prípade úniku pemetrexedu mimo žilu neexistuje špecifické antidotum. Bolo popísaných pár prípadov úniku pemetrexedu mimo žilu, ktoré hodnotiaci nepovažoval za závažné. Únik lieku mimo žilu má byť liečený miestnymi štandardnými postupmi ako u iných nevezikancií.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1055/001

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2 december 2015

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

CIAMBRA 500 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg pemetrexedu (ako hemipentahydrát disodnej soli pemetrexedu).

Po rekonštitúcii (pozri časť 6.6) obsahuje každá injekčná liekovka 25 mg/ml pemetrexedu.

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje približne 54 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu.

Biely až takmer biely lyofilizovaný prášok.

pH rekonštituovaného roztoku je medzi 6,6 a 7,8

Osmolalita rekonštituovaného roztoku je 230 - 270 mOsmol/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Malígný mezotelióm pleury

CIAMBRA v kombinácii s cisplatinou je indikovaná na liečbu pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie s neresekovateľným malígnym mezoteliómom pleury.

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

CIAMBRA v kombinácii s cisplatinou je indikovaná ako liečba prvej línie pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie (pozri časť 5.1).

CIAMBRA je indikovaná v monoterapii na udržiavaciu liečbu lokálne pokročilého alebo metastázujúceho nemalobunkového karcinómu pľúc, inej ako prevažne skvamóznej bunkovej histológie u pacientov, u ktorých po chemoterapii založenej na platine nedošlo k bezprostrednej progresii ochorenia (pozri časť 5.1).

CIAMBRA je indikovaná v monoterapii na liečbu druhej línie pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

CIAMBRA sa musí podávať len pod dohľadom lekára s kvalifikáciou pre používanie protinádorovej chemoterapie.

#### Dávkovanie

#### CIAMBRA v kombinácii s cisplatinou



Odporúčaná dávka CIAMBRY je 500 mg/m<sup>2</sup> telesného povrchu (BSA) podávaná ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu. Odporúčaná dávka cisplatiny je 75 mg/m<sup>2</sup> BSA, podávaná infúziou počas 2 hodín približne 30 minút po ukončení infúzie s pemetrexedom v prvý deň každého 21-dňového cyklu. Pacientom musí byť podaná primeraná antiemetická liečba a primeraná hydratácia pred podaním cisplatiny, a/alebo aj po jej podaní (Informácie o špecifickom odporúčanom dávkovaní cisplatiny - pozri tiež súhrn charakteristických vlastností lieku pre lieky obsahujúce cisplatinu).

#### CIAMBRA v monoterapii

U pacientov liečených na nemalobunkový karcinóm pľúc po predchádzajúcej chemoterapii, odporúčaná dávka CIAMBRY je 500 mg/m<sup>2</sup> BSA podávaná ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu.

#### Režim premedikácie

Na zníženie výskytu a závažnosti kožných reakcií sa má podať kortikosteroid deň pred podaním pemetrexedu, v deň podania a deň po podaní pemetrexedu. Kortikosteroid má byť ekvivalentom 4 mg dexametazónu perorálne podávaného dvakrát denne (pozri časť 4.4).

Na zníženie toxicity musia pacienti liečení pemetrexedom dostávať tiež vitamínovú suplementáciu (pozri časť 4.4). Pacienti musia denne užívať perorálne kyselinu listovú alebo multivitamín obsahujúce kyselinu listovú (od 350 do 1 000 mikrogramov). Aspoň päť dávok kyseliny listovej musí byť podaných počas 7 dní pred prvou dávkou pemetrexedu a dávkovanie musí pokračovať v priebehu celej liečby a ďalších 21 dní po poslednej dávke pemetrexedu. Pacienti musia tiež dostať intramuskulárnu injekciu vitamínu B<sub>12</sub> (1 000 mikrogramov) v týždni pred prvou dávkou pemetrexedu a jedenkrát každé 3 cykly potom. Nasledujúce injekcie s vitamínom B<sub>12</sub> sa môžu podávať v rovnaký deň ako pemetrexed.

#### Monitorovanie

Pacientom liečeným pemetrexedom je potrebné pred každou dávkou sledovať celý krvný obraz, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek (WCC) a krvných doštičiek. Pred každým podaním chemoterapie majú byť vykonané krvné biochemické testy na zhodnotenie obličkových a pečenných funkcií. Pred zahájením každého cyklu chemoterapie je nutné, aby pacienti mali nasledovné výsledky vyšetrení: absolútny počet neutrofilov (ANC) má byť  $\geq 1500$  buniek/mm<sup>3</sup> a počet krvných doštičiek má byť  $\geq 100\,000$  buniek/mm<sup>3</sup>.

Klírens kreatinínu má byť  $\geq 45$  ml/min.

Celkový bilirubín má byť  $\leq 1,5$  násobok hornej hranice normálnych hodnôt. Alkalická fosfatáza (AP), aspartát-aminotransferáza (AST alebo SGOT) a alanín-aminotransferáza (ALT alebo SGPT) majú byť  $\leq 3$  násobok hornej hranice normálnych hodnôt. V prípade postihnutia pečene nádorom sú akceptovateľné hodnoty alkalickéj fosfatázy, AST a ALT  $\leq 5$  násobok hornej hranice normálnych hodnôt.

#### Úprava dávok

Úprava dávky na začiatku nasledujúceho cyklu sa má vykonať na základe najhlbšieho poklesu hematologických hodnôt alebo na základe maximálnej nehematologickej toxicity zistenej v predchádzajúcom cykle liečby. Liečba môže byť odložená, aby bol dostatok času na zotavenie. Po zotavení sa pacienti majú opätovne liečiť podľa smerníc uvedených v tabuľkách 1, 2 a 3, ktoré sa použijú v prípade podávania CIAMBRY v monoterapii alebo v kombinácii s cisplatinou.

<b>Tabuľka 1 – Tabuľka modifikácie dávky CIAMBRY (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Hematologická toxicita</b>	
Absolútny počet neutrofilov < 500 /mm <sup>3</sup> a doštičiek ≥ 50 000 /mm <sup>3</sup> v období najhlbšieho poklesu	75 % predchádzajúcej dávky (CIAMBRY aj cisplatiny)
Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu < 50 000/mm <sup>3</sup> bez ohľadu na absolútny počet neutrofilov v období najhlbšieho poklesu	75 % predchádzajúcej dávky (CIAMBRY aj cisplatiny)
Počet doštičiek v období najhlbšieho poklesu < 50 000/mm <sup>3</sup> s krvácaním <sup>a</sup> , bez ohľadu na absolútny počet neutrofilov v období najhlbšieho poklesu	50 % predchádzajúcej dávky (CIAMBRY aj cisplatiny)

<sup>a</sup> Tieto kritériá sú v súlade s definíciou krvácania ≥CTC stupňa 2 kritérií bežnej toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (CTC v2.0; NCI 1998).

Ak sa u pacienta vyvinie nehematologická toxicita ≥ 3. stupňa (s výnimkou neurotoxicity), CIAMBRA má byť vysadená až do úpravy parametrov na hodnoty nižšie alebo rovnaké ako boli hodnoty pred liečbou. Liečba sa zaháji podľa smerníc uvedených v tabuľke 2.

<b>Tabuľka 2 – Tabuľka modifikácie dávky CIAMBRY (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Nehematologická toxicita <sup>a, b</sup></b>		
	<b>Dávka CIAMBRY (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dávka cisplatiny (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Akákoľvek toxicita 3. alebo 4. stupňa s výnimkou mukozitídy	75 % predchádzajúcej dávky	75 % predchádzajúcej dávky
Hnačka s nutnosťou hospitalizácie (bezohľadu na stupeň) alebo hnačka 3. alebo 4. stupňa	75 % predchádzajúcej dávky	75 % predchádzajúcej dávky
Mukozitída 3. a 4. stupňa	50 % predchádzajúcej dávky	100 % predchádzajúcej dávky

<sup>a</sup> Kritériá bežnej toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (CTC v2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup> s výnimkou neurotoxicity

V prípade neurotoxicity, odporúčaná úprava dávky pre CIAMBRY a cisplatínu je uvedená v Tabuľke 3. Pacienti majú prerušiť liečbu pri výskyte neurotoxicity 3. alebo 4. stupňa.

<b>Tabuľka 3 – Modifikácia dávky CIAMBRY (v monoterapii alebo v kombinácii) a cisplatiny – Neurotoxicita</b>		
<b>Stupeň CTC<sup>a</sup></b>	<b>Dávka CIAMBRY (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dávka cisplatiny (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0–1	100 % predchádzajúcej dávky	100 % predchádzajúcej dávky
2	100 % predchádzajúcej dávky	50 % predchádzajúcej dávky

<sup>a</sup> Kritériá bežnej toxicity (CTC) podľa „National Cancer Institute“ (CTC v2.0; NCI 1998)

Liečba CIAMBROU má byť prerušená, ak sa u pacienta vyskytne akákoľvek hematologická alebo nehematologická toxicita 3. alebo 4. stupňa po 2 redukciiach dávky, alebo okamžite ak sa vyskytne neurotoxicita 3. alebo 4. stupňa.

*Starší ľudia*

V klinických štúdiách neboli zistené žiadne údaje, že by pacienti vo veku 65 rokov a viac mali vyššie riziko nežiaducich udalostí v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov. Nie je nutné žiadne zníženie dávky, okrem prípadov, keď je toto zníženie nevyhnutné pre všetkých pacientov.

#### *Pediatrická populácia*

Použitie CIAMBRY pri liečbe malígneho mezoteliómu pleury a nemalobunkového karcinómu pľúc sa netýka pediatrickej populácie.

#### *Pacienti s poškodením funkcie obličiek (štandardný Cockcroftov a Gaultov vzorec alebo glomerulárna filtrácia meraná metódou klirensu Tc99m-DPTA v sére)*

Pemetrexed sa primárne vylučuje v nezmenenej forme obličkami. V klinických štúdiách nebola u pacientov s klirensom kreatinínu  $\geq 45$  ml/min potrebná žiadna úprava dávky mimo úprav odporúčaných pre všetkých pacientov. Nie sú dostatočné dáta o použití pemetrexedu u pacientov s klirensom kreatinínu pod 45 ml/min a preto sa použitie pemetrexedu u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.4).

#### *Pacienti s poškodením funkcie pečene:*

Nebol zistený žiadny vzťah medzi AST (SGOT), ALT (SGPT) alebo celkovým bilirubínom a farmakokinetikou pemetrexedu. Napriek tomu pacienti s poškodením funkcie pečene s bilirubínom  $> 1,5$ -krát ako horná hranica normy a/alebo aminotransferázami  $> 3,0$ -krát ako horná hranica normálnych hodnôt (hepatálne metastázy neprítomné) alebo  $> 5,0$ -krát ako je horná hranica normálnych hodnôt (hepatálne metastázy prítomné) neboli doteraz špeciálne sledovaní.

#### Spôsob podávania

Opatrenia pred zaobchádzaním s CIAMBROU alebo pri podaní CIAMBRY, pozri časť 6.6.

CIAMBRA sa má podávať ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-denného cyklu. Pokyny na rekonštitúciu a nariedenie CIAMBRY pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dojčenie (pozri časť 4.6).

Súbežná vakcinácia proti žltej zimnici (pozri časť 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pemetrexed môže utlmiť funkciu kostnej drene čoho výsledkom je neutropénia, trombocytopénia a anémia (alebo pancytopénia) (pozri časť 4.8). Potlačenie tvorby kostnej drene predstavuje obvykle toxicitu, ktorá limituje veľkosť použitej dávky. Pacienti majú byť sledovaní z hľadiska útlmu kostnej drene počas liečby a pemetrexed nemá byť podaný pacientom, pokiaľ sa absolútny počet neutrofilov (ANC) nevráti na hodnotu  $\geq 1500$  buniek/mm<sup>3</sup> a počet doštičiek na  $\geq 100\,000$  buniek/mm<sup>3</sup>. Zníženie dávky v nasledujúcich cykloch závisí od hodnôt absolútneho počtu neutrofilov v čase najhlbšieho poklesu, počtu doštičiek a maximálnej nehematologickej toxicity vyskytujúcej sa v predchádzajúcom cykle (pozri časť 4.2).

Bolo zaznamenaných menej toxicity a redukcii stupňa 3/4 hematologickej a nehematologickej toxicity ako je neutropénia, febrilná neutropénia a infekcia s neutropéniou stupňa 3/4, keď boli pred liečbou podávané kyselina listová a vitamín B<sub>12</sub>. Preto musia byť všetci pacienti liečení pemetrexedom poučení, aby užívali profylakticky kyselinu listovú a vitamín B<sub>12</sub> za účelom zníženia toxicity súvisiacej s liečbou (pozri časť 4.2).

Kožné reakcie boli zaznamenané u pacientov, ktorí nedostávali pred liečbou kortikosteroidy. Podávanie dexametazónu (alebo ekvivalentného kortikosteroidu) pred liečbou pemetrexedom môže znížiť výskyt a závažnosť kožných reakcií (pozri časť 4.2).

Nebol študovaný dostatočný počet pacientov s klírensom kreatinínu pod 45 ml/min. Preto sa použitie pemetrexedu u pacientov s klírensom kreatinínu < 45 ml/min neodporúča (pozri časť 4.2). Pacienti s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu 45 – 79 ml/min) sa majú vyvarovať užívania nesteroidových antiflogistík (NSA), ako je ibuprofén a kyselina acetylsalicylová (> 1,3 g denne), 2 dni pred podaním pemetrexedu, v deň a 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.5). Pacienti s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou, vhodní na liečbu pemetrexedom, majú prerušiť užívanie NSA s dlhšími polčasmi vylučovania najmenej 5 dní pred podaním pemetrexedu, v deň a najmenej 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.5).

V súvislosti s pemetrexedom samotným alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami boli hlásené závažné renálne príhody, vrátane akútneho renálneho zlyhania. Mnoho pacientov, u ktorých sa tieto príhody objavili, malo podkladové rizikové faktory pre rozvoj renálnych príhod, vrátane dehydratácie alebo pre-existujúcej hypertenzie alebo diabetes. Pri samostatnom používaní pemetrexedu alebo jeho používaní s inými chemoterapeutickými liekmi bol po uvedení na trh hlásený aj nefrogenický diabetes insipidus a tubulárna nekróza obličiek. Väčšina z týchto príhod ustúpila po prerušení liečby pemetrexedom. U pacientov je potrebné pravidelne kontrolovať symptómy akútnej tubulárnej nekrózy, zníženej funkcie obličiek a prejavy a symptómy nefrogenického diabetu insipidus (napr. hypernatriémia).

Vplyv prítomnosti tekutín v treťom priestore, ako je pleurálny výpotok alebo ascites, na pemetrexed nie je presne stanovený. Klinické skúšanie 2. fázy s pemetrexedom na 31 pacientoch s ohraničeným tumorom a stabilným výskytom tekutiny v treťom priestore nepreukázalo žiadny rozdiel v plazmatických koncentráciách a klírense pemetrexedu normalizovaných podľa dávky oproti pacientom bez prítomnosti tekutín v treťom priestore. Preto sa má pred začatím liečby pemetrexedom zvážiť drenáž tekutiny z tretieho priestoru, avšak táto nemusí byť nutná.

Ako dôsledok gastrointestinálnej toxicity pemetrexedu podávaného v kombinácii s cisplatinou sa pozorovala závažná dehydratácia. Preto pacienti majú dostávať adekvátnu antiemetickú terapiu a primeranú hydratáciu pred a/alebo po podaní liečby.

Menej často boli v priebehu klinických štúdií s pemetrexedom hlásené závažné kardiovaskulárne príhody vrátane infarktu myokardu a cerebrovaskulárne príhody, zvyčajne pri podaní v kombinácii s ďalším cytostatikom. Väčšina pacientov, u ktorých sa pozorovali tieto príhody, mala preexistujúce kardiovaskulárne rizikové faktory (pozri časť 4.8).

U pacientov s rakovinou je častý pokles imunity. Preto sa neodporúča súbežné užívanie živých oslabených vakcín (pozri časť 4.3 a 4.5).

Pemetrexed môže mať geneticky škodlivé účinky. Pohlavne zrelým mužom sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a do 6 mesiacov od ukončenia liečby. Odporúča sa používanie antikoncepčných metód alebo abstinencia. Vzhľadom na možnosť ireverzibilnej infertility spôsobenej liečbou pemetrexedom sa mužom odporúča, aby vyhľadali konzultáciu o možnosti trvalého uchovania spermií pred začiatkom liečby.

Ženy v plodnom veku musia počas liečby pemetrexedom používať účinnú antikoncepčnú metódu (pozri časť 4.6).

Prípady radiačnej pneumonitídy boli zaznamenané u pacientov liečených ožarovaním buď pred, počas alebo po ich liečbe pemetrexedom. U týchto pacientov je potrebná zvláštna pozornosť a opatrnosť pri užívaní iných rádiosenzibilizujúcich látok.

U pacientov, ktorí podstúpili rádioterapiu pred týždňami až rokmi, boli zaznamenané prípady radiačného poškodenia typu „recall fenomén“.

“Tento liek obsahuje 54 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2,7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Pemetrexed sa vylučuje v nezmenenej forme hlavne obličkami, a to tubulárnou sekréciou a v menšom množstve glomerulárnou filtráciou. Súbežné podávanie nefrotoxických liekov (napr. aminoglykozidy, kľučkové diuretiká, zlúčeniny platiny, cyklosporín) môže viesť k oneskorenému klírensu pemetrexedu. Táto kombinácia sa má používať s opatnosťou. Ak je to nevyhnutné, klírens kreatinínu má byť prísne monitorovaný.

Súbežné podávanie látok, ktoré sa vylučujú taktiež tubulárnou sekréciou (napr. probenecid, penicilín) môže viesť k oneskoreniu klírensu pemetrexedu. V prípade kombinovaného podania týchto liekov a pemetrexedu je nutné postupovať s opatnosťou. V prípade potreby má byť klírens kreatinínu starostlivo monitorovaný.

U pacientov s normálnymi renálnymi funkciami (klírens kreatinínu  $\geq 80$  ml/min) môžu vysoké dávky nesteroidových antiflogistík (NSA, ako je ibuprofén  $> 1600$  mg/deň) a vyššia dávka kyseliny acetylsalicylovej ( $\geq 1,3$  g denne) znížiť elimináciu a následne zvýšiť výskyt nežiaducich udalostí pemetrexedu. Preto sa pri súbežnom podávaní vyšších dávok NSA alebo vyššej dávky kyseliny acetylsalicylovej s pemetrexedom u pacientov s normálnymi renálnymi funkciami (klírens kreatinínu  $\geq 80$  ml/min) má postupovať s opatnosťou.

Pacienti s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu 45 – 79 ml/min) sa majú vyvarovať súbežného podávania pemetrexedu s NSA (napr. ibuprofén) alebo vyššej dávky kyseliny acetylsalicylovej 2 dni pred, v deň a 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.4).

Vzhľadom na nedostatok dát ohľadom potenciálnej interakcie s NSA s dlhšími polčasmi, ako sú piroxikam alebo rofekoxib, je potrebné prerušiť ich súbežné podávanie s pemetrexedom u pacientov s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou najmenej 5 dní pred, v deň a najmenej 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.4). Ak je potrebné súbežne podávať NSA, u týchto pacientov je potrebné dôkladne monitorovať toxicitu, najmä myelosupresiu a gastrointestinálnu toxicitu.

Pemetrexed prechádza obmedzeným pečenoým metabolizmom. Výsledky z in vitro štúdií s ľudskými pečenoými mikrozómami ukázali, že sa nedá predpokladať, že pemetrexed spôsobuje klinicky významnú inhibíciu metabolického klírensu liekov metabolizovaných CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, a CYP1A2.

### Interakcie bežné u všetkých cytotoxických liekov

Vzhľadom na zvýšené riziko trombózy u pacientov s rakovinou je použitie antikoagulačnej liečby časté. Vysoká intraindividuálna variabilita stavu koagulácie počas choroby a možnosť interakcie medzi perorálnymi antikoagulanciami a protinádorovou chemoterapiou vyžaduje zvýšenú frekvenciu monitorovania INR (International Normalised Ratio), pokiaľ sa rozhodneme pacienta liečiť perorálnymi antikoagulanciami.

Kontraindikované súbežné podávanie: Vakcína proti žltej zimnici: riziko fatálnej generalizovanej postvákinačnej reakcie (pozri časť 4.3).

Neodporúčené súbežné podávanie: Živé oslabené vakcíny (okrem žltej zimnice, v tomto prípade je súbežné podávanie kontraindikované): riziko systémovej reakcie s možným fatálnym koncom. Riziko je zvýšené u jedincov, ktorí už majú pokles imunity spôsobený základným ochorením. Použite inaktivovanú vakcínu, pokiaľ je k dispozícii (poliomyelitída) (pozri časť 4.4).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v plodnom veku musia v priebehu liečby pemetrexedom používať účinnú antikoncepciu. Pemetrexed môže mať geneticky škodlivý účinok. Pohlavne zrelým mužom sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a do 6 mesiacov od ukončenia liečby. Odporúča sa používanie antikoncepčných metód alebo abstinencia.

### Gravidita

Neexistujú údaje o použití pemetrexedu u tehotných žien, avšak je podozrenie, že pemetrexed, tak ako iné antimetabolity, pravdepodobne spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je použitý počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Pemetrexed sa nemá používať v gravidite, pokiaľ to nie je jasne nevyhnutné a po starostlivom zvážení potrieb liečby u matky a rizika pre plod (pozri časť 4.4).

### Dojčenie

Nie je známe, či sa pemetrexed vylučuje do ľudského materského mlieka a nežiaduce reakcie u dojčeného dieťaťa sa nedajú vylúčiť. Dojčenie musí byť počas liečby pemetrexedom prerušené (pozri časť 4.3).

### Fertilita

Vzhľadom na možnosť ireverzibilnej infertility spôsobenej liečbou pemetrexedom sa mužom odporúča, aby vyhľadali konzultáciu o možnosti trvalého uchovania spermií pred začiatkom liečby.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Bolo však zistené, že pemetrexed môže spôsobovať únavu. Preto majú byť pacienti upozornení, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa tento prípad u nich vyskytne.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami v súvislosti s pemetrexedom, použitým či už v monoterapii alebo v kombinácii, boli útlm kostnej drene prejavujúci sa ako anémia, neutropénia, leukopénia, trombocytopénia; a gastrointestinálna toxicita prejavujúca sa ako anorexia, nevoľnosť, vracanie, hnačka, zápcha, faryngitída, mukozitída a stomatitída. Ďalšie nežiaduce účinky zahŕňajú renálnu toxicitu, zvýšenie koncentrácie aminotransferáz, alopeciu, únavu, dehydratáciu, vyrážku, infekciu/sepsu a neuropatiu. Medzi zriedkavé patria Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza.

### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Tabuľka nižšie uvádza frekvenciu a závažnosť nežiaducich účinkov, ktoré boli zaznamenané u viac ako 5 % zo 168 pacientov s mezoteliómom randomizovaných na liečbu s cisplatinou a pemetrexedom a zo 163 pacientov s mezoteliómom randomizovaných na liečbu s cisplatinou v monoterapii. V oboch liečebných ramenách bola pacientom bez predošlej chemoterapie pridaná kyselina listová a vitamín B<sub>12</sub>.

Stanovenie frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Udalosť*	Pemetrexed/cisplatina		Cisplatina	
			(N=168)		(N=163)	
			Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. a 4. stupňa (%)	Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. a 4. stupňa (%)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Pokles neutrofilov/ granulocytov	56,0	23,2	13,5	3,1
		Pokles leukocytov	53,0	14,9	16,6	0,6
		Pokles hemoglobínu	26,2	4,2	10,4	0,0
		Pokles trombocytov	23,2	5,4	8,6	0,0
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Dehydratácia	6,5	4,2	0,6	0,6
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Neuropatia - senzorická	10,1	0,0	9,8	0,6
	Časté	Porucha chuti	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Poruchy oka	Časté	Konjunktivitída	5,4	0,0	0,6	0,0
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vracanie	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatitída/ Faryngitída	23,2	3,0	6,1	0,0
		Nauzea	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Zápcha	11,9	0,6	7,4	0,6
	Časté	Dyspepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Vyrážka	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopécia	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi časté	Vzostup kreatinínu	10,7	0,6	9,8	1,2
		Znížený klírens kreatinínu*	16,1	0,6	17,8	1,8
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava	47,6	10,1	42,3	9,2

\* pozri „National Cancer Institute” CTC verzia 2 pre každý stupeň toxicity s výnimkou termínu „znížený klírens kreatinínu”

\*\* , ktorý je odvodený z termínu „obličkové/urogenitálne iné”.

\*\*\* podľa “National Cancer Institute” CTC (v2.0; NCI 1998) porucha chuti a alopecie sa majú hlásiť len ako 1. alebo 2.stupeň.

Pre účely tejto tabuľky bola použitá hraničná hodnota 5 % na zaradenie všetkých udalostí, ktoré mali podľa ohlasovateľa možný vzťah s liečbou pemetrexedom a cisplatinou.

Klinicky relevantné CTC toxicity, zaznamenané u  $\geq 1\%$  a  $\leq 5\%$  pacientov, ktorí boli náhodne vybratí (randomizovaní) na liečbu s cisplatinou a pemetrexedom, sú: renálne zlyhanie, infekcia, pyrexia, febrilná neutropénia, zvýšené AST, ALT a GMT, urtikária a bolesť na hrudi. Klinicky relevantné CTC toxicity, zaznamenané u  $< 1\%$  pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu s cisplatinou a pemetrexedom, sú: arytmia a motorická neuropatia.

Tabuľka dole uvádza frekvenciu a závažnosť nežiaducich účinkov, ktoré boli zaznamenané u  $> 5\%$  z 265 pacientov randomizovaných na liečbu pemetrexedom v monoterapii so suplementáciou kyselinou listovou a vitamínom B<sub>12</sub> a u 276 pacientov randomizovaných na liečbu docetaxelom v monoterapii. Všetci pacienti mali stanovenú diagnózu lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc a predtým boli liečení chemoterapiou.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Udalosť**	Pemetrexed N=265		Docetaxel N=276	
			Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. a 4. stupňa (%)	Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. a 4. stupňa (%)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Pokles neutrofilov/ granulocytov	10,9	5,3	45,3	40,2
		Pokles leukocytov	12,1	4,2	34,1	27,2
		Pokles hemoglobínu	19,2	4,2	22,1	4,3
	Časté	Pokles trombocytov	8,3	1,9	1,1	0,4
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vracanie	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatitída/ Faryngitída	14,7	1,1	17,4	1,1
		Nauzea	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexia	21,9	1,9	23,9	2,5
	Časté	Zápcha	5,7	0,0	4,0	0,0
Poruchy pečene a žľových ciest	Časté	Vzostup SGPT (ALT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Vzostup SGOT (AST)	6,8	1,1	0,7	0,0
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Vyrážka/ Deskvamácia	14,0	0,0	6,2	0,0
	Časté	Pruritus	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopécia	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava	34,0	5,3	35,9	5,4
	Časté	Horúčka	8,3	0,0	7,6	0,0

\* pozri "National Cancer Institute" CTC verzia 2 pre každý stupeň toxicity.

\*\* podľa "National Cancer Institute" CTC (v2.0; NCI 1998) alopecie sa má hlásiť len ako 1. alebo 2. stupeň

Pre účely tejto tabuľky bola použitá hraničná hodnota 5 % na zaradenie všetkých udalostí, ktoré mali podľa ohlasovateľa možný vzťah s liečbou pemetrexedom.



Klinicky relevantné CTC toxicity, zaznamenané u  $\geq 1\%$  a  $\leq 5\%$  pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu s pemetrexedom, sú: infekcia bez neutropénie, febrilná neutropénia, alergická reakcia/precitlivosť, zvýšený kreatinín, motorická neuropatia, senzorická neuropatia, erythema multiforme a abdominálna bolesť.

Klinicky relevantné CTC toxicity, zaznamenané u  $<1\%$  pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu pemetrexedom, sú: supraventrikulárne arytmie.

Klinicky relevantné laboratórne toxicity 3. a 4. stupňa boli podobné pri hodnotení integrovaných výsledkov troch štúdií fázy 2 sledujúcich pemetrexed v monoterapii (n = 164) a štúdie fázy 3 s pemetrexedom v monoterapii (popisovanej vyššie), s výnimkou neutropénie (12,8 % oproti 5,3 %, v takom poradí) a zvýšenia alanín-aminotransferázy (15,2 % oproti 1,9 %, v takom poradí). Tieto rozdiely boli pravdepodobne spôsobené rozdielmi v populácii pacientov, pretože štúdie fázy 2 zahŕňali aj pacientov dovtedy neliečených aj ťažko predliečených pacientov s rakovinou prsníka s už existujúcimi pečňovými metastázami a/alebo abnormálnymi pečňovými testami pred liečbou.

Tabuľka nižšie uvádza frekvenciu a závažnosť nežiaducich účinkov, ktoré môžu súvisieť so skúmaným liekom a ktoré boli zaznamenané u  $> 5\%$  z 839 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) randomizovaných na liečbu cisplatinou a pemetrexedom a z 830 pacientov s NSCLC randomizovaných na liečbu cisplatinou a gemcitabínom. Všetci pacienti dostávali skúmanú liečbu ako iniciálnu liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC a pacienti v oboch liečebných skupinách boli plne suplementovaní kyselinou listovou a vitamínom B<sub>12</sub>.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Udalosť***	Pemetrexed/cisplatina (N = 839)		Gemcitabín/cisplatina (N = 830)	
			Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. a 4. stupňa (%)	Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. a 4. stupňa (%)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Pokles hemoglobínu	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Pokles neutrofilov/Granulocytov	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Pokles leukocytov	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Pokles trombocytov	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Poruchy nervového systému	Časté	Neuropatia-zmyslová	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Porucha chuti	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vracanie	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexia	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Zápcha	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatitída/Faryngitída	13,5	0,8	12,4	0,1
	Hnačka bez kolostómie	12,4	1,3	12,8	1,6	
	Časté	Dyspepsia/Pálenie záhy	5,2	0,1	5,9	0,0
Poruchy kože a	Veľmi časté	Alopécia	11,9*	0***	21,4*	0,5***

podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka/ Deskvamácia	6,6	0,1	8,0	0,5
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi časté	Zvýšenie kreatinínu	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava	42,7	6,7	44,9	4,9

\* P-hodnoty <0,05 v porovnaní pemetrexedu/cisplatinou s gemcitabínom/cisplatinou, použitím Fisher Exact testu

\*\* pozri "National Cancer Institute" CTC (v2.0; NCI 1998) pre každý stupeň toxicity.

\*\*\* podľa "National Cancer Institute" CTC (v2.0; NCI 1998) porucha chuti a alopecia sa majú hlásiť len ako 1. alebo 2. stupeň.

Pre účely tejto tabuľky bola použitá hraničná hodnota 5 % na zaradenie všetkých udalostí, ktoré mali podľa ohlasovateľa možný vzťah s liečbou pemetrexedom a cisplatinou.

Klinicky relevantná toxicita zaznamenaná u  $\geq 1\%$  a  $\leq 5\%$  pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu s cisplatinou a pemetrexedom, zahŕňa: zvýšenie AST, zvýšenie ALT, infekciu, febrilnú neutropéniu, renálne zlyhanie, pyrexiu, dehydratáciu, konjunktivitídu a pokles klirensu kreatinínu.

Klinicky relevantná toxicita zaznamenaná u  $<1\%$  pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu cisplatinou a pemetrexedom, zahŕňa: zvýšenie GGT, bolesť na hrudi, arytmiu a motorickú neuropatiu.

Klinicky významné prejavy toxicity s ohľadom na pohlavie boli rovnaké ako v celkovej populácii u pacientov užívajúcich pemetrexed s cisplatinou.

Nasledujúca tabuľka uvádza frekvenciu a závažnosť nežiaducich účinkov pravdepodobne súvisiacich so skúmaným liekom, ktoré boli zaznamenané v klinických štúdiách udržiavacej liečby pemetrexedom v monoterapii (Štúdia JMEN: N = 663) a v pokračovacej udržiavacej liečbe pemetrexedom (PARAMOUNT: N = 539) u viac ako 5 % z 800 pacientov randomizovaných na liečbu samotným pemetrexedom a 402 pacientov randomizovaných na liečbu placebom. Všetkým pacientom pred podaním chemoterapie na báze platiny diagnostikovali štádium IIIB alebo IV NSCLC. Pacienti v oboch študijných ramenách dostávali plnú náhradu kyseliny listovej a vitamínu B<sub>12</sub>.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia*	Udalosť**	Pemetrexed*** (N=800)		Placebo*** (N=402)	
			Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. a 4. stupňa (%)	Všetky stupne toxicity (%)	Toxicita 3. a 4. stupňa (%)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Pokles hemoglobínu	18,0	4,5	5,2	0,5
	Časté	Pokles leukocytov	5,8	1,9	0,7	0,2
		Pokles neutrofilov	8,4	4,4	0,2	0,0
Poruchy nervového systému	Časté	Neuropatia – zmyslová	7,4	0,6	5,0	0,2
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anorexia	12,8	1,1	3,2	0,0
	Časté	Vracanie	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukozitída / stomatitída	6,8	0,8	1,7	0,0

Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	ALT (SGPT) zvýšenie	6,5	0,1	2,2	0,0
		AST (SGOT) zvýšenie	5,9	0,0	1,7	0,0
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka/Deskvamácia				
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava	24,1	5,3	10,9	0,7
	Časté	Bolesť	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edém	5,6	0,0	1,5	0,0
Poruchy obličiek	Časté	Poruchy obličiek****	7,6	0,9	1,7	0,0

Skratky: ALT = alanín aminotransferáza, AST = aspartát aminotransferáza; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event (Všeobecná terminológia nežiaducich reakcií); NCI = National Cancer Institute; SGOT = sérová glutámovo-oxalooctová aminotransferáza; SGPT = sérová glutámovopyrohroznová aminotransferáza

\* Definícia frekvencií: Veľmi časté -  $\geq 10\%$ ; Časté -  $> 5\%$  a  $< 10\%$ . Pre účely tejto tabuľky bola použitá 5% hranica pre zaradenie všetkých účinkov, ktoré zaznamenávajúci považoval za súvisiace s pemetrexedom.

\*\* Pre každý stupeň toxicity pozri NCI CTCAE Criteria (verzia 3.0; NCI 2003). Uvedené hlásené výskyty sú v súlade s CTCAE, verzia 3,0.

\*\*\* v integrovanej tabuľke nežiaducich reakcií sú spojené výsledky klinických skúšaní udržiavacej liečby pemetrexedom JMEN (N = 663) a pokračovania udržiavacej liečby pemetrexedom PARAMOUNT (N = 539).

\*\*\*\* Slovné spojenie zahŕňa zvýšenú hladinu kreatinínu v sére/krvi, zníženie rýchlosti glomerulárnej filtrácie, zlyhanie obličiek a renálne/urogenitálne - ostatné

Klinicky relevantná toxicita (podľa CTC) akéhokoľvek stupňa hlásená u  $\geq 1\%$  a  $\leq 5\%$  pacientov randomizovaných na pemetrexed zahŕňa: febrilnú neutropéniu, infekciu, pokles krvných doštičiek, hnačku, zápchu, alopeciu, pruritus/svrbenie, horúčky (bez neutropénie), očné opuchy (vrátane konjunktivitídy), zvýšené slzenie, závrat a motorickú neuropatiu.

Klinicky relevantná toxicita (podľa CTC) hlásená u  $< 1\%$  pacientov randomizovaných na pemetrexed zahŕňa: alergické reakcie/ hypersenzitivitu, multiformný erytém, supraventikulárnu arytmiiu a pľúcnu embóliu.

Bezpečnosť sa hodnotila u pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu pemetrexedom (N = 800). Výskyt nežiaducich reakcií bol vyhodnotený u pacientov, ktorí dostali udržiavaciu liečbu pemetrexedom  $\leq 6$  cyklov (N = 519) v porovnaní s výskytom u pacientov, ktorí dostali liečbu pemetrexedom  $> 6$  cyklov (N = 281). Nárast nežiaducich reakcií (všetkých stupňov) sa pozoroval pri dlhodobejšej expozícii. Signifikantný nárast incidencie neutropénie stupňa 3/4, s možnou súvislosťou s liečbou podávanou v štúdiu, sa pozoroval pri dlhšej expozícii pemetrexedu ( $\leq 6$  cyklov: 3,3 %,  $> 6$  cyklov: 6,4 %: p = 0,046). Neboli zaznamenané žiadne ďalšie štatisticky významné rozdiely medzi akýmikoľvek ďalšími individuálnymi nežiaducimi reakciami stupňa 3/4/5 pri dlhšej expozícii.

Menej často boli v priebehu klinických štúdií s pemetrexedom hlásené závažné kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne príhody, vrátane infarktu myokardu, angíny pectoris, mozgovej príhody a prechodného ischemického ataku, obvyčajne pri podaní v kombinácii s iným cytostatikom. Väčšina pacientov, u ktorých sa pozorovali tieto príhody, mala preexistujúce kardiovaskulárne rizikové faktory.

V priebehu klinických štúdií s pemetrexedom boli hlásené potenciálne závažné, zriedkavé prípady hepatitídy.

V priebehu klinických štúdií s pemetrexedom bola menej často hlásená pancytopenia.

V klinických štúdiách u pacientov liečených pemetrexedom boli menej často hlásené prípady kolitídy (vrátane intestinálneho a rektálneho krvácania, intestinálnej perforácie, niekedy fatálnej, , intestinálnej nekrózy a zápalu slepého čreva).

V klinických štúdiách u pacientov liečených pemetrexedom boli menej často hlásené prípady intersticiálnej pneumonitídy s respiračnou insuficienciou, niekedy fatálne.

U pacientov liečených pemetrexedom boli menej často hlásené prípady edému.

Počas klinických štúdií s pemetrexedom bola menej často hlásená ezofagitída/radiačná ezofagitída.

Počas klinického skúšania s pemetrexedom bola často hlásená sepsa, niekedy so smrteľnými následkami.

V priebehu postmarketingového pozorovania boli u pacientov liečených pemetrexedom hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie:

Často bola hlásená hyperpigmentácia.

V súvislosti s pemetrexedom samotným alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami boli hlásené menej časté prípady akútneho renálneho zlyhania (pozri časť 4.4). Po uvedení na trh boli s neznámou frekvenciou hlásené nefrogenický diabetes insipidus a tubulárna nekróza obličiek.

U pacientov liečených ožarovaním buď pred, počas alebo po ich liečbe pemetrexedom boli hlásené menej časté prípady radiačnej pneumonitídy (pozri časť 4.4).

U pacientov, ktorí podstúpili rádioterapiu v minulosti, boli zaznamenané zriedkavé prípady radiačného poškodenia typu „recall fenomén“ (pozri časť 4.4).

Menej často boli hlásené prípady periférnej ischémie vedúce niekedy až k nekrozám končatín.

Zaznamenané boli aj zriedkavé prípady tvorby pľuzgierov vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy, v niektorých prípadoch aj smrteľné.

Zriedkavo bola u pacientov liečených pemetrexedom hlásená imunitne podmienená hemolytická anémia.

Boli hlásené zriedkavé prípady anafylaktického šoku.

Boli hlásené erytematózne opuchy dolných končatín s neznámou frekvenciou. Infekčné a neinfekčné poruchy kože, hypodermu a/alebo podkožného tkaniva boli hlásené s neznámou frekvenciou (napr. akútna bakteriálna dermo-hypodermatitída, pseudocelulitída, dermatitída).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V\***.

## **4.9 Predávkovanie**

K popísaným symptómom z predávkovania patrí neutropénia, anémia, trombocytopénia, mukozitída, senzorická polyneuropatia a vyrážka. K predpokladaným komplikáciám z predávkovania patrí útlm kostnej drene manifestujúci sa neutropéniou, trombocytopéniou a anémiou. Taktiež sa môže vyskytnúť infekcia s horúčkou alebo bez nej, hnačka, a/alebo mukozitída. V prípade podozrenia na predávkovanie, musia mať pacienti sledovaný krvný obraz a musia dostávať podpornú liečbu podľa

potreby. V liečbe predávkovania pemetrexedom sa musí vziať do úvahy podávanie kalciumfolinátu / kyseliny folinovej.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, analógy kyseliny listovej, ATC kód: L01BA04

CIAMBRA (pemetrexed) je antifolátové cytostatikum, cielené na viaceré enzymatické systémy. Pôsobí narušením rozhodujúcich metabolických procesov závislých na folátoch, ktoré sú nevyhnutné pre replikáciu buniek.

Štúdie *in vitro* ukázali, že pemetrexed sa správa ako antifolát pôsobiaci na viaceré enzymatické systémy tým, že inhibuje tymidylát syntetázu (TS), dihydrofolát reduktázu (DHFR) a glycinamid ribonukleotid formyltransferázu (GARFT), ktoré sú kľúčovými enzýmami závislými na foláte pre *de novo* biosyntézu tymidínových a purínových nukletidov. Pemetrexed je transportovaný do buniek redukovaným folátovým nosičom aj membránovým folátovým väzbovým proteínovým transportným systémom. V bunke je pemetrexed rýchlo a efektívne zmenený na polyglutamátové formy enzýmom folylpolyglutamát syntetázou. Polyglutamátové formy sa zdržujú v bunkách a sú ešte účinnejšie inhibitory TS a GARFT. Polyglutamácia je proces závislý na čase a koncentrácii, ku ktorému dochádza v nádorových bunkách a v menšej miere v normálnych tkanivách. Polyglutamátové metabolity majú zvýšený intracelulárny polčas, čoho výsledkom je prolongovaný účinok lieku v malígnych bunkách.

#### Klinická účinnosť

##### Mezotelióm

EMPHACIS, multicentrická, randomizovaná, jednoducho zaslepená štúdia fázy 3 s pemetrexedom plus cisplatinou verus cisplatinou u pacientov dovtedy neliečených chemoterapiou s malígnym mezoteliómom pleury ukázala, že pacienti liečení pemetrexedom a cisplatinou mali klinické 2,8 mesačné zlepšenie mediánu prežívania v porovnaní s pacientmi liečenými iba cisplatinou.

Počas štúdie bola pridaná suplementácia nízkymi dávkami kyseliny listovej a vitamínu B<sub>12</sub> za účelom zníženia toxicity. Primárna analýza štúdie bola vykonaná na populácii všetkých pacientov randomizovaných do liečebnej skupiny, ktorá bola liečená hodnoteným liekom (randomizovaní a liečení). Bola vykonaná analýza podskupín pacientov, ktorí dostávali suplementáciu kyselinou listovou a vitamínom B<sub>12</sub> počas celého priebehu liečby počas štúdie (úplne suplementovaní). Výsledky týchto analýz účinnosti sú uvedené v tabuľke:

#### Účinnosť pemetrexedu v kombinácii s cisplatinou oproti cisplatinu u malígneho mezoteliómu pleury

Parameter účinnosti	Randomizovaní a liečení pacienti		Plne suplementovaní pacienti	
	pemetrexed/ cisplatinu (N = 226)	cisplatinu (N=222)	pemetrexed/ cisplatinu (N=168)	cisplatinu (N=163)
Medián celkového prežívania(mesiace) (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 času do progresie tumoru (mesiace) (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	

Čas do zlyhania liečby (mesiace) (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	
Pomer celkovej odpovede** (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 presná hodnota p*	<0,001		<0,001	

Skratky: CI = interval spoľahlivosti

\* hodnota p odkazuje na porovnanie medzi liečebnými ramenami.

\*\*Rameno pemetrexed/cisplatina, randomizovaní a liečení (N = 225) a plne suplementovaní (N = 167)

Štatisticky signifikantné zlepšenie klinicky závažných symptómov (bolesť a dušnosť) spojených s malígnym mezoteliómom pleury v ramene pemetrexed/cisplatina (212 pacientov) oproti ramenu cisplatinou (218 pacientov) bolo preukázané použitím škály symptómov karcinómu pľúc (Lung Cancer Symptom Scale). Taktiež boli pozorované štatisticky významné rozdiely v pľúcnych funkčných testoch. Rozdiel medzi liečebnými ramenami bol dosiahnutý zlepšením pľúcnej funkcie v ramene pemetrexed/cisplatina a zhoršením pľúcnej funkcie v čase v kontrolnom ramene.

Existujú obmedzené údaje u pacientov s malígnym mezoteliómom pleury liečených pemetrexedom v monoterapii.

Pemetrexed v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> bol študovaný ako liek v monoterapii u 64 chemoterapiou neliečených pacientov s malígnym mezoteliómom pleury. Celková odpoveď na liečbu bola 14,1%.

#### NSCLC, liečba v druhej línii:

V multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdií fázy 3 s pemetrexedom a docetaxelom u pacientov s lokálne pokročilým a metastatickým NSCLC po primárnej chemoterapii bol preukázaný medián prežívania 8,3 mesiacov u pacientov liečených pemetrexedom (ITT - populácia so zámerom byť liečená n = 283) a 7,9 mesiacov u pacientov liečených docetaxelom (ITT - populácia so zámerom byť liečená n = 288). Predchádzajúca chemoterapia nezahŕňala pemetrexed. Analýza vplyvu histológie NSCLC na liečebný efekt z hľadiska celkového prežitia vyšla v prospech pemetrexedu oproti docetaxelu vo všetkých okrem prevažne skvamóznych histológií (n = 399, 9,3 verus 8,0 mesiacov, dosiahnuté HR = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047) a v prospech docetaxelu pre skvamóznou bunkovú histológiu karcinómu (n = 172, 6,2 verus 7,4 mesiacov, dosiahnuté HR = 1,56; 95% CI = 1,08-2,26, p = 0,018). V rámci histologických podskupín sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely týkajúce sa bezpečnostného profilu pemetrexedu.

Obmedzené klinické údaje zo samostatnej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie fázy 3 predpokladajú, že údaje o účinnosti (celkové prežitie, prežívanie bez progresie) pre pemetrexed sú rovnaké medzi pacientmi predtým liečenými docetaxelom (n = 41) a pacientmi, ktorí predtým nedostávali liečbu docetaxelom (n = 540).

#### Účinnosť pemetrexedu a docetaxelu u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc – ITT populácia

	Pemetrexed	Docetaxel
<b>Čas prežívania (mesiace)</b>	(n=283)	(n= 288)
▪ Medián (m)	8,3	7,9
▪ 95 % CI pre medián	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
▪ HR	0,99	
▪ 95% CIpreHR	(0,82-1,20)	
▪ hodnota p pre neinferioritu (HR)	0,226	
<b>Čas prežívania bez progresie (mesiace)</b>	(n=283)	(n=288)
▪ Medián	2,9	2,9
▪ HR (95 % CI)	0,97 (0,82– 1,16)	

<b>Čas do zlyhania liečby (TTTF – mesiace)</b>	(n=283)	(n=288)
▪ Medián	2,3	2,1
▪ HR (95 % CI)	0,84 (0,71– 0,997)	
<b>Odpoveď (n: kvalifikovaný pre odpoveď)</b>	(n=264)	(n=274)
▪ Odpoveď na liečbu (%) (95 % CI)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
▪ Stabilizácia ochorenia (%)	45,8	46,4

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizika; ITT = so zámerom liečiť; n = veľkosť celej populácie.

### NSCLC, liečba v prvej línii:

Multicentrická, randomizovaná, otvorená štúdia fázy 3 s pemetrexedom a cisplatinou verzus gemcitabínom a cisplatinou u pacientov bez predchádzajúcej liečby chemoterapiou s lokálne pokročilým alebo metastatickým (stupeň IIIb alebo IV) nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) ukázala, že pemetrexed spolu s cisplatinou (ITT [Intent-To-Treat – so zámerom liečiť] populácia n=862) splnila primárny cieľ a preukázala rovnakú klinickú účinnosť ako gemcitabín s cisplatinou (ITT n=863) v celkovom prežívaní (adjustovaný pomer rizík 0,94; 95% CI = 0,84-1,05). Všetci pacienti zahrnutí do štúdie mali výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1.

Analýza primárnej účinnosti bola založená na ITT populácii. Analýzy citlivosti hlavných cieľových parametrov účinnosti boli hodnotené na populácii kvalifikovanej protokolom (PQ). Analýzy účinnosti pre PQ populáciu boli zhodné s analýzami pre ITT populáciu a podporujú noninferioritu AC verzus GC.

Prežívanie bez progresie (PFS) a celková odpoveď na liečbu boli podobné medzi liečebnými ramenami: medián PFS bol 4,8 mesiacov pre pemetrexed s cisplatinou verzus 5,1 mesiacov pre gemcitabín s cisplatinou (adjustovaný pomer rizík 1,04; 95% CI = 0,94-1,15) a celková odpoveď na liečbu bola 30,6% (95% CI = 27,3- 33,9) pre pemetrexed s cisplatinou verzus 28,2% (95% CI = 25,0-31,4) pre gemcitabín s cisplatinou. PFS údaje sa čiastočne potvrdili nezávislým preskúmaním (na preskúmanie bolo náhodne vybraných 400/1725 pacientov).

Analýza vplyvu histológie NSCLC na celkové prežitie ukázala klinicky významné rozdiely v prežívaní podľa histológie, pozri tabuľku nižšie.

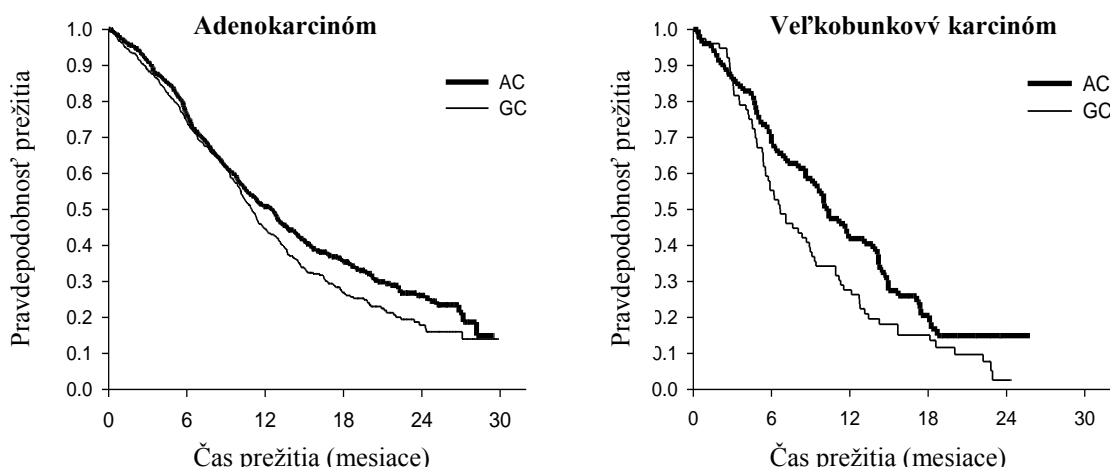
### **Účinnosť pemetrexedu+cisplatinu vs. gemcitabín+cisplatinu v prvej línii nemalobunkového karcinómu pľúc – ITT populácia a histologické podskupiny.**

ITT populácia a histologické podskupiny	Medián celkového prežitia v mesiacoch (95% CI)				Adjustovaný pomer rizík (HR) (95% CI)	p-hodnota superiority
	Pemetrexed + cisplatinu		Gemcitabín+ cisplatinu			
ITT populácia (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
Adenokarcinóm (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
Veľkobunkový (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
Iné (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
Zo skvamóznych buniek (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

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; ITT = so zámerom liečiť; n = veľkosť celej populácie.

<sup>a</sup> Štatisticky signifikantná pre noninferioritu, s celkovým intervalom spoľahlivosti pre HR výrazne pod 1,17645 hranicou noninferiority (p<0,001).

### **Kaplanove Meierovej krivky celkového prežitia podľa histológie**



Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely týkajúce sa bezpečnostného profilu pemetrexedu s cisplatinou v rámci histologických podskupín.

Pacienti liečení pemetrexedom a cisplatinou potrebovali menej transfúzií (16,4% verus 28,9%,  $p < 0,001$ ), transfúzií červených krviniek (16,1% verus 27,3%,  $p < 0,001$ ) a transfúzií krvných doštičiek (1,8% verus 4,5%,  $p = 0,002$ ). Pacienti potrebovali tiež podávanie nižších dávok erytropoetínu/darbopoetínu (10,4% verus 18,1%,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1% verus 6,1%,  $p = 0,004$ ) a liekov s obsahom železa (4,3% verus 7,0%,  $p = 0,021$ ).

#### NSCLC, udržiavacia liečba:

##### *JMEN*

Multicentrická randomizovaná dvojitozaslepená placebo kontrolovaná štúdia fázy 3 (JMEN) porovnávala účinnosť a bezpečnosť udržiavacej liečby pemetrexedom spolu s najlepšou možnou podpornou liečbou (BSC) ( $n = 441$ ) a podávaním placebo spolu s BSC ( $n = 222$ ) u pacientov s lokálne pokročilým (štádium IIIB) alebo metastázujúcim (štádium IV) nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC), u ktorých nedošlo ku progresii po 4 cykloch terapie prvej línie dvojkombináciou obsahujúcou cisplatinu alebo karboplatinu v kombinácii s gemcitabínom, paklitaxelom alebo docetaxelom. Kombinovaná liečba obsahujúca v prvej líni dvojkombináciu s pemetrexedom nebola zahrnutá. Všetci pacienti, ktorí sa zúčastnili tejto štúdie mali ECOG výkonnostný stav 0 alebo 1. Udržiavacia liečba sa pacientom podávala do progresie choroby. Účinnosť a bezpečnosť sa merali od začiatku randomizácie po dokončení (indukčnej) terapie prvej línie. Stredná hodnota počtu cyklov podaných pacientom bola 5 cyklov udržiavacej liečby pemetrexedom a 3,5 cyklu podávania placebo. Celkovo 213 pacientov (48,3 %) dokončilo  $\geq 6$  cyklov a 103 pacientov (23,4 %) dokončilo  $\geq 10$  cyklov liečby pemetrexedom.

Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ a preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS v skupine s pemetrexedom oproti skupine s placebom ( $n = 581$ , nezávisle hodnotená populácia, medián 4,0 mesiacov a 2,0 mesiacov, danom poradí) (pomer rizík = 0,60, 95 % CI = 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). Nezávislé hodnotenie patientských skenov potvrdilo závery hodnotenia PFS zo strany skúšajúcich. Stredná hodnota celkovej doby prežitia (OS) pre celú populáciu ( $n = 663$ ) bola v skupine s pemetrexedom 13,4 mesiacov a v skupine s placebom 10,6 mesiacov, pomer rizík = 0,79 (95 %, CI = 0,65 - 0,95,  $p = 0,01192$ ).

V súhlase s inými štúdiami s pemetrexedom sa v štúdiu JMEN pozoroval rozdiel účinnosti s ohľadom na histológiu NSCLC. U pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho ( $n = 430$ , nezávisle hodnotená populácia) bola stredná hodnota celkovej doby prežívania bez progresie (PFS) pri pemetrexede 4,4 mesiace a v skupine s placebom 1,8 mesiaca, pomer rizík = 0,47 (95% CI = 0,37-0,60,  $p = 0,00001$ ). Stredná hodnota celkovej doby prežitia (OS) u pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho ( $n = 481$ ) bola v skupine s pemetrexedom 15,5 mesiacov a v skupine s placebom 10,3 mesiacov (pomer rizík = 0,70 (95% CI 0,56-0,88,  $p = 0,002$ )). Stredná hodnota (OS) vrátane indukčnej fázy bola u pacientov s NSCLC iného histologického typu

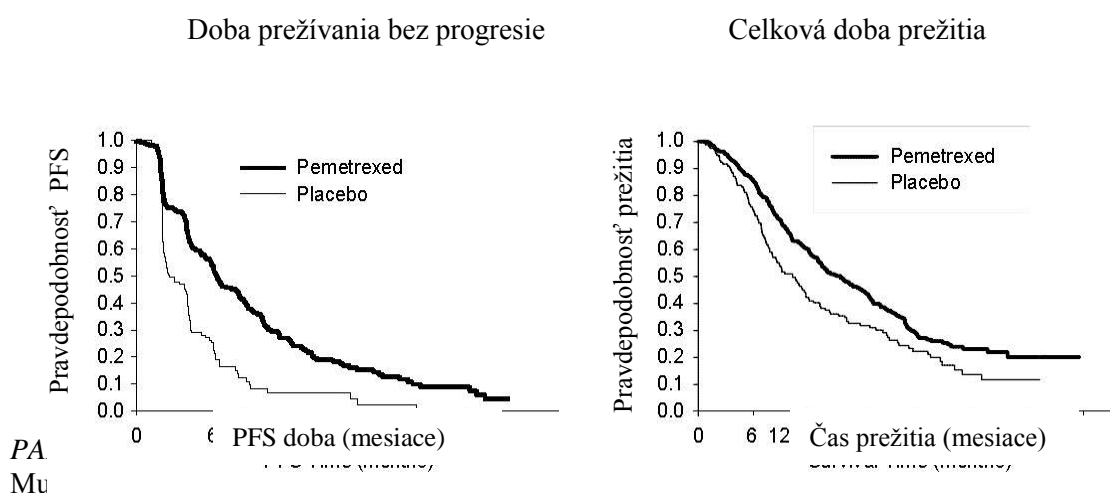


ako prevažne skvamózneho v skupine s pemetrexedom 18,6 mesiacov a skupine s placebom 13,6 mesiacov pomer rizík = 0,71 (95% CI = 0,56 - 0,88; p = 0,002).

U pacientov s karcinómom skvamózneho histologického typu nenaznačujú výsledky PFS ani OS výhodu liečby pemetrexedom oproti placebu.

Medzi histologickými podskupinami sa v bezpečnostnom profile pemetrexedu nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely.

**JMEN: Kaplanova Meierova krivka doby prežívania bez progresie (PFS) a celkovej doby prežitia u pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho užívajúcich pemetrexed alebo placebo:**

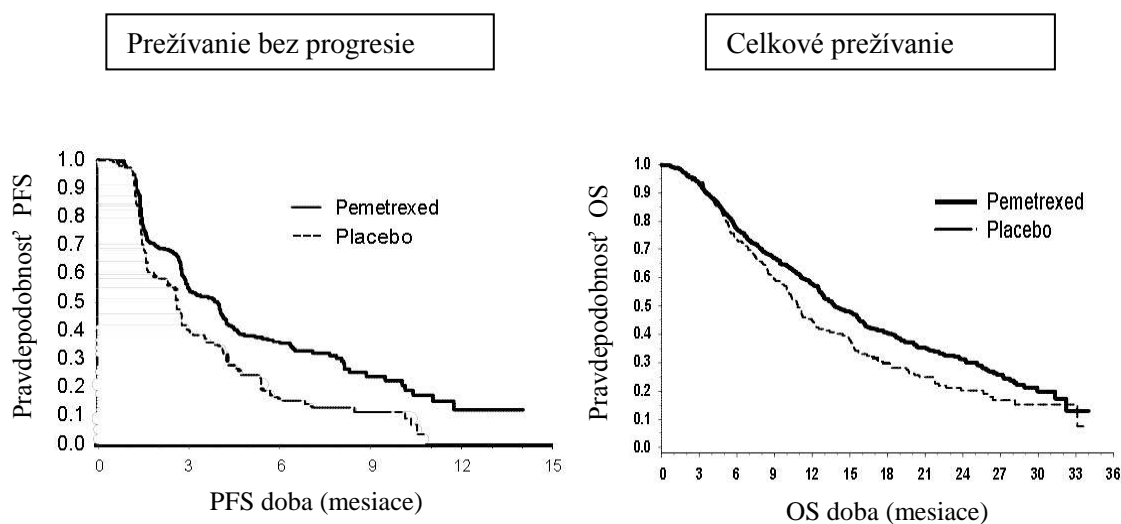


(PARAMOUNT) porovnávala účinnosť a bezpečnosť pokračovacej udržiavacej liečby pemetrexedom s BSC (n = 359) oproti liečbe placebom s BSC (n = 180) u pacientov s lokálne pokročilým (v štádiu IIIB) alebo metastatickým (v štádiu IV) NSCLC iného histologického typu, ako prevažne zo skvamózných buniek, u ktorých nedošlo k progresii ochorenia po 4 cykloch prvej línie liečby dvojkombináciou pemetrexedu s cisplatinou. Z celkového počtu 939 pacientov liečených pemetrexedom v kombinácii s cisplatinou, bolo 539 pacientov randomizovaných na udržiavaciu liečbu pemetrexedom alebo placebom. Z randomizovaných pacientov odpovedalo na liečbu 44,9 % úplne/čiastočne a u 51,9 % došlo ku stabilizácii ochorenia po liečbe dvojkombináciou pemetrexedu s cisplatinou. Pacienti, ktorí boli randomizovaní na udržiavaciu liečbu, museli mať výkonnostný stav ECOG 0 alebo 1. Medián doby trvania od začiatku liečby pemetrexedom spolu s cisplatinou do začiatku udržiavacej liečby bol 2,96 mesiacov rovnako v skupine s pemetrexedom aj v skupine s placebom. Randomizovaní pacienti dostávali udržiavaciu liečbu kým trvala progresia ochorenia. Účinnosť a bezpečnosť sa merali od randomizácie po ukončenie prvej línie (indukčnej) liečby. Stredné hodnoty počtu podaných cyklov boli 4 cykly udržiavacej liečby pemetrexedom a 4 cykly placeba. Celkovo ukončilo  $\geq 6$  cyklov udržiavacej liečby pemetrexedom 169 pacientov (47,1 %), čo predstavovalo minimálne 10 úplných cyklov s pemetrexedom.

Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ a preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS v skupine s pemetrexedom oproti skupine s placebom (n = 472, nezávisle hodnotená populácia, medián 3,9 mesiacov a 2,6 mesiaca, v danom poradí) (pomer rizík = 0,64, 95 % CI = 0,51-0,81, p < 0,0002). Nezávislé hodnotenie patientskych skenov potvrdilo závery hodnotenia PFS skúšajúcimi. U randomizovaných pacientov, podľa meraní od začiatku indukčnej liečby prvej línie pemetrexedom s cisplatinou, bol podľa hodnotení skúšajúcich medián PFS 6,9 mesiaca v skupine s pemetrexedom a 5,6 mesiaca v skupine s placebom (pomer rizík = 0,59 95 % CI = 0,47-0,74).

Liečba pemetrexedom, následne po indukčnej liečbe s pemetrexedom a cisplatinou (4 cykly), bola štatisticky lepšia než liečba placebom pre OS (medián 13,9 mesiacov oproti 11,0 mesiacom, pomer rizík = 0,78; 95 % CI = 0,64 – 0,96; p = 0,0195). V čase tejto konečnej analýzy prežitia bolo nažive alebo sa stratilo z pozorovania 28,7 % pacientov v ramene s pemetrexedom oproti 21,7 % v ramene s placebom. Relatívna liečebná efektivita pemetrexedu bola vnútorne konzistentná medzi podskupinami (vrátane štádia ochorenia, odpovede na indukčnú liečbu, ECOG PS, fajčiarskeho stavu, pohlavia, histológie a veku) a podobná k tej, ktorá bola pozorovaná v neupravených analýzach OS a PFS. 1-ročné a 2-ročné prežívanie u pacientov užívajúcich pemetrexed bolo 58 % a 32 % v danom poradí oproti 45 % a 21 % u pacientov s placebom. Medián OS od začiatku prvolíniovej indukčnej liečby s pemetrexedom a cisplatinou bol 16,9 mesiacov u pacientov v ramene s pemetrexedom oproti 14,0 mesiacov v ramene s placebom (pomer rizík = 0,78; 95 % CI = 0,64 – 0,96). Percento pacientov, ktorí po ukončení štúdie pokračovali v liečbe bolo 64,3 % pre pemetrexed a 71,7 % pre placebo.

**PARAMOUNT: Kaplanova Meierova krivka doby prežívania bez progresie (PFS) a celkového prežívania (Overall Survival) OS u pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózných buniek, pokračujúcich v udržiavacej liečbe pemetrexedom versus placebom (merané od randomizácie).**



Bezpečnostné profily udržiavacej liečby pemetrexedom z dvoch klinických štúdií JMEN a PARAMOUNT boli podobné.

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre pemetrexed s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospelých vo všetkých schválených indikáciách (pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu po podaní lieku v monoterapii boli hodnotené u 426 pacientov s rozličnými malígnymi solídnyimi tumormi v dávkach od 0,2 do 838 mg/m<sup>2</sup> podaných v infúzii počas 10 minút. Distribučný objem pemetrexedu v ustálenom stave je 9 l/m<sup>2</sup>. Štúdie *in vitro* ukazujú, že približne 81 % pemetrexedu sa viaže na plazmatické proteíny. Táto väzba nebola výrazne ovplyvnená rôznymi stupňami renálneho poškodenia. Pemetrexed sa podrobuje v obmedzenej miere pečenevému metabolizmu. Pemetrexed je primárne eliminovaný močom, pričom 70 % až 90 % dávky sa vylúči močom v nezmenenej forme v priebehu prvých 24 hodín od podania. Štúdie *in vitro* naznačujú, že pemetrexed sa aktívne vylučuje pomocou OAT3 (organického aniónového transportéra 3). Celkový systémový klírens pemetrexedu je 91,8 ml/min a eliminačný polčas plazmy je 3,5 hodín, u pacientov s normálnou obličkovou funkciou (klírens kreatinínu 90 ml/min). Variabilita v klírense medzi pacientmi je mierna, a to 19,3 %. Celková systémová expozícia pemetrexedu (AUC) a

maximálna plazmatická koncentrácia sa proporcionálne zvyšujú s dávkou. Farmakokinetika pemetrexedu je rovnaká aj po viacerých liečebných cykloch.

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu nie sú ovplyvnené súčasným podávaním cisplatiny. Suplementácia perorálnou kyselinou listovou a intramuskulárnym vitamínom B<sub>12</sub> neovplyvňujú farmakokinetiku pemetrexedu.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Podanie pemetrexedu gravidným myšiam viedlo k zníženiu životaschopnosti plodu, zníženiu hmotnosti plodu, nekompletnej osifikácii niektorých kostných štruktúr, k rázštetu podnebia.

Podanie pemetrexedu samcom myší viedlo k reprodukčnej toxicite charakterizovanej redukciou výskytu fertility a testikulárnou atrofiou. V 9-mesačnej štúdi s použitím intravenózne bolusovej injekcie vykonanej na bigloch bol pozorovaný testikulárny nález (degenerácia/nekróza semenotvorného epitelu). To naznačuje, že pemetrexed môže poškodiť mužskú fertilitu. Ženská fertilita nebola skúmaná.

Pemetrexed nebol mutagénny v *in vitro* chromozomálnom aberačnom teste u ovariálnych buniek čínskych škrečkov, ani v Amesovom teste. V mikronukleárnom teste *in vivo* u myší bolo zistené, že pemetrexed je klastogénny.

Štúdie hodnotiace karcinogénny potenciál pemetrexedu neboli vykonané.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E 421)  
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
Hydroxid sodný (na úpravu pH)

### 6.2 Inkompatibility

Pemetrexed je fyzikálne inkompatibilný s rozpúšťadlami obsahujúcimi vápnik, vrátane laktátového Ringerovho roztoku a Ringerovho roztoku. Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### 6.3 Čas použiteľnosti

#### Neotvorená injekčná liekovka

3 roky

#### Rekonštituované a infúzne roztoky

Chemická a fyzikálna stabilita infúzneho roztoku pemetrexedu bola preukázaná počas 24 hodín pri 2°C až 8°C alebo 15°C-25°C. Rekonštituovaný roztok sa musí použiť ihneď na prípravu infúzneho roztoku. Z mikrobiologického hľadiska sa infúzny roztok musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas uchovávania a podmienky pred použitím je zodpovedný užívateľ, liek sa v tomto prípade nemá uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri teplote od 2°C do 8°C alebo 15-25°C.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

#### Neotvorená injekčná liekovka

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii/riedení lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka (typ I) s gumenou chlórbutylovou zátkou a hliníkovým uzáverom s výklopným krytom. Liekovka je pokrytá príľnavým plastovým krytom. Každá 50 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg pemetrexedu (ako hemipentahydrát disodnej soli pemetrexedu).

Balenie: 1 injekčná liekovka

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

1. Použite aseptickú techniku počas rekonštitúcie a pri následnom riedení pemetrexedu na podanie intravenózneho infúzie.
2. Vypočítajte dávku a počet potrebných injekčných liekoviek CIAMBRA. Každá injekčná liekovka obsahuje väčšie množstvo pemetrexedu na uľahčenie prenosu označenej dávky.
3. Rekonštituujte 100 mg injekčnú liekovku pridaním 4,2 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad, čím vznikne roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu. Pohybujte jemným krúživým pohybom každou injekčnou liekovkou až kým sa prášok úplne rozpustí. Výsledný roztok je číry a jeho farba kolíše od bezfarebnej po žltú alebo zeleno-žltú bez narušenia jeho kvality. pH pripraveného roztoku je medzi 6,6 a 7,8. Potrebné je ďalšie riedenie.
4. Príslušný objem rekonštituovaného roztoku pemetrexedu sa musí ďalej nariediť na 100 ml s 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného (9 mg/l) bez použitia konzervačných prísad a podať ako intravenózna infúzia počas 10 minút.
5. Infúzne roztoky s pemetrexedom pripravené podľa vyššie uvedeného návodu sú kompatibilné s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infúznymi setmi a infúznymi vakmi.
6. Lieky na parenterálnu aplikáciu sa musia pred aplikáciou vizuálne kontrolovať na prítomnosť drobných častíc a zmenu farby. V prípade prítomnosti drobných častíc neaplikujte.
7. Roztok pemetrexedu je určený len na jedno použitie. Všetky nepoužité lieky alebo odpad vzniknutý z liekov musia byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami.

**Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní lieku:** Tak ako u iných potenciálne toxických protinádorových liekov, sa musí s infúznymi roztokmi pemetrexedu zaobchádzať starostlivo. Odporúča sa použitie rukavíc. Ak sa roztok dostane do kontaktu s kožou, umyte kožu ihneď a dôkladne mydlom a vodou. Ak sa roztok pemetrexedu dostane do kontaktu so sliznicami, prepláchnite sliznice dôkladne vodou. Pemetrexed nie je vezikancium. V prípade úniku pemetrexedu mimo žilu neexistuje špecifické antidotum. Bolo popísaných pár prípadov úniku pemetrexedu mimo žilu, ktoré hodnotiaci nepovažoval za závažné. Únik lieku mimo žilu má byť liečený miestnymi štandardnými postupmi ako u iných nevezikancií.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1055/002

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 2 december 2015

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Oncotec Pharma Produktion GmbH  
Am Pharmapark  
06861 Dessau-Rosslau  
Germany

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠÍ OBAL

#### 1. NÁZOV LIEKU

CIAMBRA 100 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu  
pemetrexed

#### 2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg pemetrexedu (ako hemipentahydrát disodnej soli pemetrexedu).

Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka 25 mg/ml pemetrexedu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Manitol (E 421), kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa).

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu.  
1 injekčná liekovka

#### 5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Len na jednorazové použitie.  
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/15/1055/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

CIAMBRA 100 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.  
Balenia budú vybavené BP najneskôr 09.02.2019.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
Balenia budú vybavené BP najneskôr 09.02.2019.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ETIKETA NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

CIAMBRA 100 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu  
pemetrexed  
Intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

100 mg

**6. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠÍ OBAL

#### 1. NÁZOV LIEKU

CIAMBRA 500 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu  
pemetrexed

#### 2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg pemetrexedu (ako hemipentahydrát disodnej soli pemetrexedu).

Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka 25 mg/ml pemetrexedu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Manitol (E 421), kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa).

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu.  
1 injekčná liekovka

#### 5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Len na jednorazové použitie.  
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/15/1055/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

CIAMBRA 500 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

Balenia budú vybavené BP najneskôr 09.02.2019.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:

SN:

Balenia budú vybavené BP najneskôr 09.02.2019.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ETIKETA NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

CIAMBRA 500 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu  
pemetrexed  
Intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

500 mg

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## Písomná informácia pre používateľa

### CIAMBRA 100 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu CIAMBRA 500 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

pemetrexed

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je CIAMBRA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete CIAMBRU
3. Ako používať CIAMBRU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať CIAMBRU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je CIAMBRA a na čo sa používa**

CIAMBRA je liek určený na liečbu zhubných nádorov.

CIAMBRA sa podáva v kombinácii s cisplatinou, ďalším protirakovinovým liekom, na liečbu malígneho mezoteliómu pleury, typu rakoviny, ktorý postihuje výstelku pľúc, pacientom, ktorí predtým nedostávali chemoterapiu.

CIAMBRA sa tiež podáva v kombinácii s cisplatinou na počiatočnú liečbu pacientov s pokročilým štádiom rakoviny pľúc.

CIAMBRU vám môžu predpísať aj ak máte rakovinu pľúc v pokročilom štádiu a vaše ochorenie reagovalo na liečbu alebo ostalo po počiatočnej chemoterapii prevažne nezmenené.

CIAMBRA je tiež určená na liečbu pacientov s pokročilým štádiom rakoviny pľúc, u ktorých dôjde ku zhoršeniu ochorenia po tom, čo bola použitá iná úvodná chemoterapia.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete CIAMBRU**

##### **Nepoužívajte CIAMBRU**

- ak ste alergický (hypersenzitívny) na pemetrexed alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak dojdete, musíte počas liečby CIAMBRU dojčenie prerušiť.
- ak ste nedávno dostali, alebo v najbližšej dobe máte dostať vakcínu proti žltej zimnici.

##### **Upozornenie a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať CIAMBRU, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte alebo ste mali problémy s obličkami, oznámte to svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi, pretože by nemuselo byť vhodné, aby ste dostávali CIAMBRU.

Pred každou infúziou vám bude odobratá krv na vyšetrenie, či máte v poriadku funkciu obličiek a pečene a na kontrolu, či máte dostatočný počet krviniek, aby ste mohli dostať CIAMBRU. Váš lekár sa môže rozhodnúť zmeniť dávku alebo oddialiť liečbu v závislosti na vašom celkovom zdravotnom stave a v prípade, že máte príliš nízky počet krviniek. Pokiaľ užívate súčasne cisplatinu, váš lekár sa presvedčí, že ste dostatočne hydratovaný a pred liečbou cisplatinou a po nej dostanete vhodné lieky, ktoré zabránia vracaniu.

Ak ste podstúpili alebo idete podstúpiť rádioterapiu, oznámte to vášmu lekárovi, pretože sa môže u vás objaviť včasná alebo neskorá reakcia na ožarovanie pri CIAMBRE.

Ak ste boli v poslednej dobe očkovaný, oznámte to vášmu lekárovi, pretože to môže pravdepodobne spôsobiť nepriaznivé účinky pri CIAMBRE.

Oznámte svojmu lekárovi ak máte alebo ste mali choré srdce.

Ak u vás došlo k nahromadeniu tekutiny v okolí pľúc, môže sa lekár rozhodnúť pred podaním CIAMBRY túto tekutinu odstrániť.

### **Deti a dospelí**

Použitie CIAMBRY u detí a dospelých nie je relevantné.

### **Iné lieky a CIAMBRA**

Oznámte vášmu lekárovi, keď užívate nejaké lieky proti bolesti alebo zápalu (opuchu), ako sú tzv. nesteroidné protizápalové lieky (NSA), vrátane liekov, ktoré sú voľne predajné bez lekárskeho predpisu (ako napríklad ibuprofén). Existuje mnoho druhov NSA s rôznou dobou účinnosti. Na základe plánovaného dátumu infúzie CIAMBRY a/alebo stavu funkcie vašich obličiek vám lekár odporučí, ktoré lieky môžete užívať a kedy ich môžete užívať. Pokiaľ si nie ste istý, spýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik, či niektorý z vašich liekov nie je NSA.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

#### **Tehotenstvo**

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, **poradte sa so svojím lekárom**. Užitiu CIAMBRY sa treba v tehotenstve vyvarovať. Váš lekár s vami preberie možné riziká používania CIAMBRY v tehotenstve. V priebehu liečby CIAMBROU musia ženy používať účinnú antikoncepciu.

#### **Dojčenie**

Ak dojčíte, oznámte to svojmu lekárovi. Počas liečby CIAMBROU sa musí dojčenie prerušiť.

#### **Plodnosť**

Muži by nemali splodiť deti počas liečby a 6 mesiacov po liečbe CIAMBROU, a preto by mali počas liečby CIAMBROU a 6 mesiacov po jej skončení používať účinnú antikoncepciu. Ak v priebehu liečby alebo v priebehu 6 mesiacov po ukončení liečby chcete splodiť dieťa, poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. Môžete sa poradiť ohľadom uchovania spermií pred začatím liečby.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

CIAMBRA môže vyvolať únavu. Pri vedení vozidla a obsluhu strojov buďte opatrný.

### **CIAMBRA obsahuje sodík**

CIAMBRA 100 mg obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

CIAMBRA 500 mg obsahuje 54 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 2,7 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

### 3. Ako používať CIAMBRU

Dávka CIAMBRY je 500 miligramov na každý štvorcový meter vášho telesného povrchu. Vaša výška a hmotnosť sa merajú za účelom výpočtu vášho telesného povrchu. Lekár použije údaj o vašom telesnom povrchu na výpočet vašej správnej dávky. Táto dávka môže byť upravená, prípadne liečba môže byť oddialená v závislosti na počte vašich krviniek a vašom celkovom zdravotnom stave. Predtým ako vám bude liek podaný, nemocničný lekárnik, zdravotná sestra alebo lekár zmieša CIAMBRU v prášku s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

CIAMBRU dostanete vždy v infúzii do jednej z vašich žíl. Táto infúzia bude trvať približne 10 minút.

Ak dostanete CIAMBRU v kombinácii s cisplatinou:

Lekár alebo nemocničný lekárnik vypočíta potrebnú dávku na základe vašej výšky a hmotnosti. Cisplatina sa podáva takisto do žily a podáva sa približne 30 minút po ukončení infúzie CIAMBRY. Infúzia cisplatinu bude trvať približne 2 hodiny.

Infúziu máte obvykle dostávať raz za 3 týždne.

Ďalšie lieky:

Kortikosteroidy: váš lekár vám predpíše steroidné tablety (v dávke zodpovedajúcej 4 mg dexametazónu dvakrát denne), ktoré budete užívať v deň pred liečbou CIAMBROU, v deň jej podania a nasledujúci deň po jej podaní. Tento liek budete dostávať na zníženie frekvencie a závažnosti kožných reakcií, ktoré sa môžu objaviť počas protinádorovej liečby.

Doplňovanie liečby vitamínmi: váš lekár vám predpíše užívať kyselinu listovú (vitamín) alebo multivitamín s obsahom kyseliny listovej (350 až 1 000 mikrogramov), ktoré budete musieť užívať raz denne počas liečby CIAMBROU. Počas siedmich dní pred prvou dávkou CIAMBRY si musíte vziať najmenej 5 dávok kyseliny listovej. Musíte pokračovať v užívaní kyseliny listovej ešte 21 dní po poslednej dávke CIAMBRY. Dostanete taktiež injekciu vitamínu B<sub>12</sub> (1 000 mikrogramov) a to v týždni pred podaním CIAMBRY a ďalej približne každých 9 týždňov (čo zodpovedá 3 kúram liečby CIAMBROU). Vitamín B<sub>12</sub> a kyselinu listovú dostanete na zníženie možných toxických účinkov protinádorovej liečby.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak zaznamenáte akýkoľvek z nižšie uvedených vedľajších účinkov, musíte ihneď kontaktovať svojho lekára:

- Horúčka alebo infekcia: keď máte teplotu 38 °C alebo vyššiu, potenie alebo iné príznaky infekcie (pretože môžete mať menej bielych krviniek ako je normálne). Infekcia (sepsa) môže byť závažná a môže spôsobiť smrť.
- Ak začnete pociťovať bolesť na hrudníku alebo máte rýchlu srdcovú frekvenciu.
- Ak máte bolesti, začervenanie, opuch alebo afty v ústach.
- Alergická reakcia: keď sa vyvinie kožná vyrážka, pocity pálenia alebo svrbenia, prípadne horúčka. Zriedkavo môžu byť kožné reakcie závažné až smrteľné.
- Obráťte sa na svojho lekára, ak sa u vás objavia rozsiahle vyrážky, svrbenie alebo pľuzgiere (Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza).

- Ak pozorujete únavu, pociťujete mdloby, ľahko sa zadýchate alebo ste bledý (pretože môžete mať menej hemoglobínu (krvného farbiva) ako je normálne).
- Ak pozorujete krvácanie z ďasien, nosa alebo úst, prípadne akékoľvek krvácanie, ktoré sa ľahko zastavuje, červenkastý alebo ružovkastý moč, neočakávanú tvorbu modrín (pretože môžete mať nižší počet krvných doštičiek ako je normálne).
- Ak spozorujete náhlu dýchavičnosť, intenzívnu bolesť v hrudi, alebo pri kašli vykašľavate krv (môže to svedčiť o prítomnosti krvnej zrazeniny v pľúcnych cievach).

Vedľajšie účinky CIAMBRY môžu zahŕňať:

*Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)*

Nízky počet bielych krviniek

Nízka hladina hemoglobínu (anémia)

Nízky počet krvných doštičiek

Hnačka

Vracanie

Bolesť, začervenanie, opuch alebo vriedky v ústach

Nevôľnosť

Strata chuti do jedla

Únava (vyčerpanosť)

Kožná vyrážka

Vypadávanie vlasov

Zápcha

Strata hmatového citu

Obličky: abnormálne nálezy pri vyšetrení krvi

*Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)*

Alergická reakcia: kožná vyrážka/pálenie alebo svrbenie

Infekcia vrátane sepsy

Horúčka

Dehydratácia

Zlyhanie obličiek

Podráždenie kože a svrbenie

Bolesť na hrudi

Svalová slabosť

Konjunktivitída (zápal očných spojoviek)

Pokazený žalúdok

Bolesť brucha

Zmena vnímania chuti

Pečeň: abnormálne nálezy pri vyšetrení krvi

Zvýšené slzenie

Zvýšená pigmentácia pokožky

*Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 z 100 osôb)*

Náhle zlyhanie obličiek

Rýchla srdcová frekvencia

Zápal výstelky ezofágu (pažeráka) sa objavil pri liečbe CIAMBRA/ožarovacia liečba.

Kolitída (zápal výstelky hrubého čreva, ktorý môže byť sprevádzaný črevným krvácaním alebo krvácaním z konečníka)

Intersticiálna pneumonitída (jazvenie vzduchových mechúrikov pľúc)

Opuch (nadbytočná tekutina v tkanive, spôsobuje zväčšenie)

U niektorých pacientov sa vyskytli náhla srdcová príhoda, mozgová porážka alebo „malá mozgová príhoda“ počas podávania CIAMBRY zvyčajne v kombinácii s inou protirakovinovou liečbou.

Pancytopenia - celkový nízky počet bielych, červených krviniek a krvných doštičiek

Radiačná pneumonitída (zjazvenie pľúcnych mechúrikov súvisiace s radiáciou) sa môže vyskytnúť u niektorých pacientov, ktorí pred liečbou, v jej priebehu alebo po liečbe CIAMBROU podstúpili ožarovanie.

Bolesti končatín, zníženie telesnej teploty a zmeny sfarbenia kože boli tiež hlásené.  
Krvné zrazeniny v pľúcnych cievach (pľúcna embólia)

*Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)*

Radiačný „recall fenomén“ (kožná vyrážka podobná ťažkému spáleniu od slnka), ktorá sa môže objaviť na koži, ktorá bola predtým vystavená rádioterapii, po uplynutí dní až rokov po ožiarení.  
Výskyt pľuzgierov (pľuzgierovité ochorenie pokožky) – vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy

Imunitne podmienená hemolytická anémia (chudokrvnosť - rozpad červených krviniek spôsobený protilátkami)

Hepatitída (zápal pečene)

Anafylaktický šok (závažná alergická reakcia)

*Neznáme: častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov*

Opuch dolných končatín, bolestivosť a začervenanie

Zvýšená produkcia moču

Smäd a zvýšená konzumácia vody

Hypernatriémia – zvýšený obsah sodíka v krvi

Zapálenie kože najmä dolných končatín s opuchom, bolesťou a začervenaním

Môže sa u vás vyskytnúť akýkoľvek z uvedených prejavov a/alebo stavov. Ak spozorujete niektorý z týchto vedľajších účinkov, musíte to oznámiť svojmu lekárovi čo najskôr, ako to bude možné.

Ak sa obávate akýchkoľvek vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárničku. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamoprostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať CIAMBRU**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a etikete po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

Chemická a fyzikálna stabilita infúzneho roztoku pemetrexedu bola preukázaná počas 24 hodín pri 2°C až 8°C alebo 15°C - 25°C. Rekonštituovaný roztok sa musí použiť ihneď na prípravu infúzneho roztoku. Z mikrobiologického hľadiska sa infúzny roztok má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas uchovávania a podmienky pred použitím je zodpovedný užívateľ, nemá to však byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote od 2°C do 8°C alebo 15°C – 25°C.

Tento liek je určený iba na jednorazové použitie, akýkoľvek nepoužitý roztok musí byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo CIAMBRA obsahuje**

Liečivo je pemetrexed.

CIAMBRA 100 mg: Každá injekčná liekovka obsahuje 100 miligramov pemetrexedu (ako hemipentahydrát disodnej soli pemetrexedu).

CIAMBRA 500 mg: Každá injekčná liekovka obsahuje 500 miligramov pemetrexedu (ako hemipentahydrát disodnej soli pemetrexedu).

Po rekonštitúcii roztok obsahuje 25 mg/ml pemetrexedu. Pred podaním je potrebné ďalšie nariadenie zdravotníckym pracovníkom.

Ďalšie zložky sú manitol (E421), kyselina chlorovodíková (úprava pH) a hydroxid sodný( úprava pH) (pozri časť 2 „CIAMBRA obsahuje sodík“).

### **Ako vyzerá CIAMBRA a obsah balenia**

CIAMBRA je prášok na infúzny koncentrát v injekčnej liekovke. Je to biely až takmer biely lyofilizovaný prášok.

Každé balenie CIAMBRY obsahuje jednu sklenenú injekčnú liekovku s gumenou zátkou a hliníkovým uzáverom s výklopným krytom pokrytým príľnavým plastovým krytom. Liekovka obsahuje 100 mg alebo 500 mg pemetrexedu (ako hemipentahydrát disodnej soli pemetrexedu).

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxemburg

Luxembursko

### **Výrobca:**

Oncotec Pharma Produktion GmbH

Am Pharmapark

06861 Dessau-Rosslau

Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

### **België/Belgique/Belgien**

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

### **България**

Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД

тел.: +359 2 454 0950

### **Česká republika**

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.

Tel: +420 267 199 333

### **Danmark**

Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS

Tlf: +4548 217 110

### **Lietuva**

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC"

Tel: +370 52 691 947

### **Luxembourg/Luxemburg**

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

### **Magyarország**

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.

Tel.: +36 23501301

### **Malta**

Menarini International Operations Luxembourg

S.A. Tel: +352 264976

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Menarini International Operations Luxembourg  
S.A. Tlf: +352 264976

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu> Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Táto informácia pre používateľa je k dispozícii vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

<----->

### **Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov**

Pokyny na použitie, zaobchádzanie s liekom a likvidáciu.

1. Použite aseptickú techniku počas rekonštitúcie a následnom riedení pemetrexedu na podanie intravenózneho infúzie.
2. Vypočítajte dávku a počet potrebných injekčných liekoviek s CIAMBROU. Každá injekčná liekovka obsahuje väčšie množstvo pemetrexedu na uľahčenie prenosu označenej dávky.
3. CIAMBRA 100 mg:  
Zmiešajte 100 mg injekčnej liekovky so 4,2 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad, čím vznikne roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu.

CIAMBRA 500 mg:

Zmiešajte 500 mg injekčnej liekovky s 20 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez použitia konzervačných prísad, čím vznikne roztok obsahujúci 25 mg/ml pemetrexedu.

Pohybujte jemným krúživým pohybom každou injekčnou liekovkou, až kým sa prášok úplne rozpustí. Výsledný roztok je číry a jeho farba kolíše od bezfarebnej po žltú alebo žltozelenú bez narušenia jeho kvality. pH rekonštituovaného roztoku je medzi 6,6 a 7,8. **Potrebné je ďalšie riedenie.**

4. Príslušný objem rekonštituovaného roztoku pemetrexedu sa musí ďalej nariediť na 100 ml s 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného (9 mg/l) bez použitia konzervačných prísad a podať ako intravenózna infúzia počas 10 minút.
5. Infúzne roztoky s pemetrexedom pripravené podľa vyššie uvedeného návodu sú kompatibilné s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infúznymi setmi a infúznymi vakmi. Pemetrexed je inkompatibilný s rozpúšťadlami obsahujúcimi vápnik, vrátane Ringerovho injekčného roztoku s laktátom a Ringerovho injekčného roztoku.
6. Lieky na parenterálnu aplikáciu sa majú pred aplikáciou vizuálne kontrolovať na prítomnosť drobných častíc a zmenu farby. V prípade prítomnosti drobných častíc neaplikujte.
7. Roztok pemetrexedu je určený len na jedno použitie. Všetky nepoužité lieky alebo odpad vzniknutý z liekov majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami.

**Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní lieku:** Tak ako u iných potenciálne toxických protinádorových liekov, sa musí s infúznymi roztokmi pemetrexedu zaobchádzať starostlivo. Odporúča sa použitie rukavíc. Ak sa roztok dostane do kontaktu s kožou, umyte kožu ihneď a dôkladne mydlom a vodou. Ak sa roztok pemetrexedu dostane do kontaktu so sliznicami, prepláchnite sliznice dôkladne vodou. Pemetrexed nie je vezikancium. V prípade úniku pemetrexedu mimo žilu neexistuje špecifické antidotum. Bolo popísaných pár prípadov úniku pemetrexedu mimo žilu, ktoré hodnotiaci nepovažoval za závažné. Únik lieku mimo žilu musí byť liečený miestnymi štandardnými postupmi ako u iných nevezikancií.



#### **Príloha IV**

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

## Vedecké závery

Po zohľadnení hodnotiacej správy Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodickom hodnotení bezpečnosti lieku (PSUR) pre pemetrexed sú vedecké závery nasledovné:

V priebehu periodického registračného hodnotenia používania pemetrexedu boli opísané viaceré prípady popisujúce poruchy pigmentácie s častou frekvenciou. Údaje od originátora lieku rozoznali 141 prípadov poruchy pigmentácie ako hyperpigmentácia (n=48) a poruchy pigmentácie NEC (n = 80), čo väčšinou zodpovedá načernalej alebo zvýšenej pigmentácii, a bolo opísaných aj niekoľko prípadov pozitívnej „de-challenge“ a pozitívnej „re-challenge“ pigmentačných porúch. To je ďalej podporované údajmi z klinickej štúdie. Výsledkom je dostatok dôkazov naznačujúcich kauzálny vzťah medzi použitím pemetrexedu a hyperpigmentáciou. Podľa toho sa aktualizuje časť 4.8 súhrnu charakteristických vlastností liekov (summary of product characteristics, SmPC) spolu s vyplývajúcimi zmenami v písomnej informácii pre používateľa.

Boli hlásené prípady opisujúce celulitídu, pseudocelulitídou, dermatitídu a dermo-hypodermitídu s frekvenciou neznámou z dostupných údajov. Údaje od originátora lieku rozoznali 91 prípadov celulitídy, 42 dermatitídy, 13 prípadov dermo-hypodermitídy a 3 prípady pseudocelulitídy. Výsledkom je dostatok dôkazov naznačujúcich kauzálny vzťah medzi použitím pemetrexedu a infekčnými a neinfekčnými poruchami kože, hypodermu a/alebo podkožného tkaniva vrátane akútnej bakteriálnej dermo-hypodermitídy, celulitídy, pseudocelulitídy a dermatitídy. Podľa toho sa aktualizuje časť 4.8 súhrnu charakteristických vlastností liekov (summary of product characteristics, SmPC) spolu s vyplývajúcimi zmenami v písomnej informácii pre používateľa.

Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

### **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia(rozhodnutí) o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre pemetrexed je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) pemetrexed je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

Výbor CHMP odporúča, aby sa podmienky povolenia (povolení) uvedenia lieku na trh zmenili.