

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Accord 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentráту obsahuje pemetrexedum dinatricum dihemihydricum ekvivalentní pemetrexedum 25 mg.

Jedna injekční lahvička s 4 ml koncentráту obsahuje pemetrexedum dinatricum dihemihydricum ekvivalentní pemetrexedum 100 mg.

Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentráту obsahuje pemetrexedum dinatricum dihemihydricum ekvivalentní pemetrexedum 500 mg.

Jedna injekční lahvička s 34 ml koncentráту obsahuje pemetrexedum dinatricum dihemihydricum ekvivalentní pemetrexedum 850 mg.

Jedna injekční lahvička s 40 ml koncentráту obsahuje pemetrexedum dinatricum dihemihydricum ekvivalentní pemetrexedum 1000 mg.

### Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 8,4 mg (0,4 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

pH se pohybuje v rozmezí 7,0–8,5.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Maligní mezoteliom pleury

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

#### Nemalobuněčný karcinom plic

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

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

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

## 4.2 Dávkování a způsob podání

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

### Dávkování:

#### *Pemetrexed Accord v kombinaci s cisplatinou*

Doporučená dávka přípravku Pemetrexed Accord je 500 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu (body surface area - BSA) podávaná jako intravenózní infuze po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu. Doporučená dávka cisplatin je 75 mg/m<sup>2</sup> BSA, podaná infuzí po dobu dvou hodin přibližně za 30 minut po ukončení infuze pemetrexedu v první den každého 21denního cyklu. Pacienti musejí dostávat přiměřenou antiemetickou terapii a odpovídající hydrataci před podáním a/nebo po podání cisplatin (informace o dávkování cisplatin - viz rovněž souhrn údajů o přípravku pro přípravky s obsahem cisplatin).

#### *Pemetrexed Accord v monoterapii*

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

#### *Režim premedikace*

Ke snížení incidence a závažnosti kožních reakcí se podá kortikosteroid den před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a v den po jeho podání. Kortikoid má být ekvivalentní 4 mg dexamethasonu podávanému perorálně 2x denně (viz bod 4.4).

Ke snížení toxicity musí pacienti léčení pemetrexedem dostávat rovněž vitaminovou suplementaci (viz bod 4.4). Pacienti musí denně užívat kyselinu listovou perorálně nebo multivitaminy s obsahem kyseliny listové (350–1 000 mikrogramů). Během sedmi dnů před první dávkou pemetrexedu se musí podat nejméně pět dávek kyseliny listové a její podávání musí pokračovat v průběhu celé léčby a po dobu 21 dní po poslední dávce pemetrexedu. Pacienti musejí rovněž dostat intramuskulární injekci vitamínu B<sub>12</sub> (1000 mikrogramů) v týden před první dávkou pemetrexedu a poté jednou za každé tři cykly. Další injekce vitamínu B<sub>12</sub> se mohou podávat ve stejný den jako pemetrexed.

#### *Monitorování*

Pacienti používající pemetrexed musejí mít před každou dávkou monitorovaný celý krevní obraz, včetně diferenciálního bílého krevního obrazu a počtu trombocytů. Před každým podáním chemoterapie musí být provedeno biochemické vyšetření krve za účelem vyhodnocení funkce ledvin a jater. Před zahájením každého cyklu chemoterapie je nutné, aby pacienti měli následující výsledky vyšetření: absolutní počet neutrofilů musí být  $\geq 1500$  buněk/mm<sup>3</sup> a počet trombocytů musí být  $\geq 100\,000$  buněk/mm<sup>3</sup>. Clearance kreatininu musí být  $\geq 45$  ml/min.

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

#### *Úprava dávek*

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

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

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

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

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

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

<sup>b</sup>S výjimkou neurotoxicity

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

<b>Tabulka 3 - Úprava dávek pro Pemetrexed Accord (v monoterapii nebo v kombinaci) a cisplatinu – neurotoxicita</b>		
<b>Stupeň toxicity dle CTC<sup>a</sup></b>	<b>Dávka přípravku Pemetrexed Accord (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dávka cisplatinu (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0 - 1	100 % předchozí dávky	100 % předchozí dávky
2	100 % předchozí dávky	50 % předchozí dávky

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

Léčba přípravkem Pemetrexed Accord musí být přerušena, pokud se u pacienta vyskytnou jakékoli projevy hematologické nebo nehematologické toxicity stupně 3 nebo 4 po 2 sníženích dávky nebo ihned, pokud se vyskytnou projevy neurotoxicity stupně 3 nebo 4.

## Zvláštní populace

### *Starší pacienti*

V klinických hodnoceních vs studiích nebyly žádné známky, že by pacienti ve věku 65 let nebo starších měli zvýšené riziko nežádoucích účinků v porovnání s pacienty mladšími 65 let. Není nutné žádné snížení dávky, kromě případů, kdy je toto snížení nezbytné pro všechny pacienty.

### *Pediatrická populace*

Použití přípravku Pemetrexed Accord u maligního mezoteliomu pleury a nemalobuněčného karcinomu plic není u pediatrické populace relevantní.

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

Pemetrexed se primárně vylučuje v nezměněné formě ledvinami. V klinických studiích nebyla u pacientů s clearance kreatininu  $\geq 45$  ml/min zapotřebí žádná úprava dávky, kromě úprav doporučených pro všechny pacienty. Údaje o použití pemetrexedu u pacientů s clearance kreatininu pod 45 ml/min jsou nedostatečné, a proto se u těchto pacientů používání pemetrexedu nedoporučuje (viz bod 4.4).

### *Pacienti s poruchou funkce jater*

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

## Způsob podání:

Přípravek Pemetrexed Accord je určený k intravenóznímu podání. Pemetrexed Accord se podává jako intravenózní infuze po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu.

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

Pokyny pro naředění přípravku Pemetrexed Accord před jeho podáním naleznete v bodě 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

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

Kojení (viz bod 4.6).

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

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

Pemetrexed může potlačit funkci kostní dřeně, která se manifestuje jako neutropenie, trombocytopenie a anémie (nebo pancytopenie) (viz bod 4.8). Myelosuprese představuje obvykle toxicitu, která limituje velikost použité dávky. Pacienti musejí být během léčby sledováni z hlediska myelosuprese a pemetrexed se nesmí podat do doby, než se absolutní počet neutrofilů nevrátí na hodnoty  $\geq 1500$  buněk/mm<sup>3</sup> a počet trombocytů se nevrátí na hodnoty  $\geq 100\ 000$  buněk/mm<sup>3</sup>. Úprava dávek v následujících cyklech je dána hodnotami absolutního počtu neutrofilů v době nejhlubšího poklesu, počtu trombocytů a maximální nehematologickou toxicitou pozorovanými v předchozím cyklu (viz bod 4.2).

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

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

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

Pacienti s lehkou až středně těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu 45-79 ml/min) se mají vyvarovat užívání nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID), jako je ibuprofen a kyselina acetylsalicylová (> 1,3 g denně) dva dny před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a dva dny po podání pemetrexedu (viz bod 4.5). U pacientů s lehkou až středně těžkou renální insuficiencí, u kterých je terapie pemetrexedem vhodná, má být přerušeno užívání NSAID s dlouhým eliminačním poločasem nejméně pět dnů před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a nejméně dva dny po podání pemetrexedu (viz bod 4.5).

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

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

V důsledku gastrointestinální toxicity pemetrexedu podávaného v kombinaci s cisplatinou byly popsány případy závažné dehydratace. Proto pacienti musejí dostávat přiměřenou antiemetickou terapii a odpovídající hydrataci před podáním a/nebo po podání léčby.

V průběhu klinických studií s pemetrexedem byly méně často hlášeny závažné kardiovaskulární příhody, zahrnující infarkt myokardu a cerebrovaskulární příhody obvykle, když byl pemetrexed podáván v kombinaci s dalšími cytostatiky. Většina pacientů, u kterých byly tyto příhody pozorovány, měla preexistující kardiovaskulární rizikové faktory (viz bod 4.8).

Pokles imunity je častým jevem u pacientů s onkologickým onemocněním. Proto se nedoporučuje současné používání živých oslabených vakcín (viz bod 4.3 a 4.5).

Pemetrexed může mít geneticky škodlivé účinky. Pohlavně zralým mužům se doporučuje, aby během léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení nepočali dítě. Doporučuje se používání antikoncepčních metod nebo abstinence. Vzhledem k možnosti, že by pemetrexed způsobil ireverzibilní infertilitu, se mužům doporučuje, aby před zahájením léčby vyhledali konzultaci o možnosti uchování spermatu.

Ženy ve fertilním věku musejí během léčby pemetrexedem používat účinnou antikoncepční metodu (viz bod 4.6).

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

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

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 304 mg sodíku v jedné dávce, což odpovídá 15,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO.

Maximální denní dávka tohoto přípravku odpovídá 45 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO.

Pemetrexed Accord se považuje za přípravek s vysokým obsahem sodíku. To je třeba zohlednit zejména u osob dodržujících dietu s nízkým obsahem sodíku.

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

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

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

U pacientů s normální renální funkcí (clearance kreatininu  $\geq 80$  ml/min) mohou vysoké dávky nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAID, jako je ibuprofen  $> 1600$  mg denně) a vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové ( $> 1,3$  g denně) snížit eliminaci pemetrexedu a tím zvýšit výskyt nežádoucích účinků pemetrexedu. Proto je zapotřebí zvýšené opatrnosti při současném podávání vyšších dávek NSAID nebo kyseliny acetylsalicylové společně s pemetrexedem u pacientů s normální renální funkcí (clearance kreatininu  $\geq 80$  ml/min).

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

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

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

#### Interakce běžné u všech cytotoxických látek

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

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

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

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

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

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

##### Těhotenství

Neexistují údaje o použití pemetrexedu u těhotných žen, avšak je podezření, že pemetrexed tak jako ostatní antimetabolity způsobuje závažné kongenitální vady, pokud je podáván v těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pemetrexed se má používat v těhotenství, pouze pokud to je jednoznačně nezbytné, a po pečlivém zvážení potřeby léčby u matky a rizika pro plod (viz bod 4.4).

##### Kojení

Není známo, zda se pemetrexed vylučuje do lidského mateřského mléka a nežádoucí účinky u kojeneho dítěte nelze vyloučit. Při léčbě pemetrexedem musí být kojení přerušeno (viz bod 4.3).

##### Fertilita

Vzhledem k možnosti způsobit léčbou pemetrexedem ireverzibilní infertilitu se mužům doporučuje, aby před zahájením léčby vyhledali konzultaci o možnosti uchování spermatu.

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

Pemetrexed Accord má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Bylo však popsáno, že pemetrexed může způsobovat únavu. Pacienti proto mají být upozorněni, aby neřídili nebo neobsluhovali stroje v případě, že se tyto nežádoucí účinky objeví.



## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

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

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

ADR jsou uvedeny v systému Tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA. Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně:

velmi časté:  $\geq 1/10$ ; časté:  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ; méně časté:  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ; vzácné:  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ; velmi vzácné:  $< 1/10\ 000$  a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	infekce <sup>a</sup> faryngitida	seps <sup>b</sup>			dermo-hypodermatitis	
Poruchy krve a lymfatického systému	neutropenie leukopenie snížený hemoglobin	febrilní neutropenie snížený počet krevních destiček	pancytopenie	autoimunitní hemolytická anémie		
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivita		anafylaktický šok		
Poruchy metabolismu a výživy		dehydratace				
Poruchy nervového systému		porucha chuti periferní motorická neuropatie periferní senzorická neuropatie	cerebrovaskulární příhoda ischemická cévní mozková příhoda intrakraniální krvácení			

		závrat				
Poruchy oka		konjunktivitida suchost oka zvýšené slzení suchá keratokonjunktivitida edém očního víčka onemocnění očního povrchu				
Srdeční poruchy		srdeční selhání arytmie	angina pectoris infarkt myokardu onemocnění koronárních cév supraventrikulární arytmie			
Cévní poruchy			periferní ischemie <sup>c</sup>			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			plicní embolie intersticiální pneumonitida <sup>bd</sup>			
Gastrointestinální poruchy	stomatitida anorexie zvracení průjem nauzea	dyspepsie zácpa bolest břicha	rektální krvácení gastrointestinální krvácení intestinální perforace ezofagitida kolitida <sup>e</sup>			
Poruchy jater a žlučových cest		zvýšená alaninaminotransferáza zvýšená aspartátaminotransferáza		hepatitida		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	vyrážka odlupování kůže	hyperpigmentace pruritus Erythema multiforme alopecie kopřivka		erytém	Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>b</sup> toxická epidermální nekrolýza <sup>b</sup> pemfigoid bulózní dermatitida získaná bulózní epidermolýza erytematózní edém <sup>f</sup> pseudocelulitida dermatitida ekzém prurigo	

Poruchy ledvin a močových cest	snížená clearance kreatininu zvýšený sérový kreatinin <sup>e</sup>	renální selhání snížená glomerulární filtrace				nefrogenní diabetes insipidus renální tubulární nekróza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	pyrexie bolest edém bolest na hrudi zánět sliznice				
Vyšetření		zvýšená gammaglutamyl transferáza				
Poranění, otravy a procedurální komplikace			radiační ezofagitida radiační pneumonitida	radiační recall		

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

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

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

<sup>d</sup> s respirační nedostatečností

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

<sup>f</sup> převážně dolních končetin

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## 4.9 Předávkování

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

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Studie *in vitro* prokázaly, že pemetrexed se chová jako „multi-targeted“ antifolikum tím, že inhibuje thymidylátsyntázu (TS), dihydrofolátreduktázu (DHFR) a glycinamid ribonukleotid formyltransferázu (GARFT), což jsou klíčové enzymy závislé na folátu pro biosyntézu thymidinu a purinových nukleotidů *de novo*. Pemetrexed je transportován do buněk redukováným nosičem folátu a membránovým folátovým vazebným proteinovým transportním systémem. Jakmile je pemetrexed

v buňce, přeměňuje se rychle a efektivně na polyglutamátové formy pomocí enzymu folylpolyglutamátsyntetáza. Polyglutamátové formy se zadržují v buňkách a jsou ještě silnějšími inhibitory TS a GARFT. Polyglutamace je proces závislý na čase a koncentraci, ke kterému dochází v nádorových buňkách a v menší míře i v normálních tkáních. Polyglutamátové metabolity mají zvýšený intracelulární poločas, což vede k protražovanému účinku léku v maligních buňkách.

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

#### Klinická účinnost:

##### *Mezoteliom*

Studie EMPHACIS byla multicentrická, randomizovaná, jednoduše zaslepená studie fáze 3 s pemetrexedem a cisplatinou oproti cisplatině u pacientů s maligním mezoteliomem pleury, kteří dosud nepodstoupili chemoterapii. V této studii bylo prokázáno, že pacienti léčení pemetrexedem a cisplatinou měli klinicky významnou výhodu mediánu přežití, trvajících 2,8 měsíce v porovnání s pacienty léčenými cisplatinou v monoterapii.

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

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

Parametr účinnosti	Randomizovaní a léčení pacienti		Plně suplementovaní pacienti	
	pemetrexed / cisplatina (n = 226)	cisplatina (n = 222)	pemetrexed / cisplatina (n = 168)	cisplatina (n = 163)
Medián celkového přežití (měsíce) (95 % CI)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
Log Rank hodnota p <sup>a</sup>	0,020		0,051	
Medián doby do progresu tumoru (měsíce) (95 % CI)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
Log Rank hodnota p <sup>a</sup>	0,001		0,008	
Doba do selhání léčby (měsíce) (95 % CI)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Log Rank hodnota p <sup>a</sup>	0,001		0,001	
Výskyt celkové odpovědi <sup>b</sup> (95 % CI)	41,3 % (34,8 - 48,1)	16,7 % (12,0 - 22,2)	45,5 % (37,8 - 53,4)	19,6 % (13,8 - 26,6)
Fisherova přesná hodnota p <sup>a</sup>	< 0,001		< 0,001	

Zkratky: CI = interval spolehlivosti

<sup>a</sup> hodnota p se týká srovnání mezi rameny

<sup>b</sup> V rameni pemetrexed /cisplatina, randomizovaní a léčení (n = 225) a plně suplementovaní (n = 167) pacienti

Statisticky významné zlepšení klinicky relevantních symptomů (bolest a dušnost) vyskytujících se při maligním mezoteliomu pleury v rameni s pemetrexedem /cisplatinou (212 pacientů) oproti rameni s léčbou pouze cisplatinou (218 pacientů) bylo prokázáno pomocí škály symptomů karcinomu plic. Byly rovněž pozorovány statisticky významné rozdíly v plicních funkčních testech. Oddělení mezi

léčebnými rameny bylo dosaženo zlepšením plicní funkce v rameni pemetrexed /cisplatinu a zhoršením plicní funkce v čase u kontrolního ramene.

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

#### NSCLC, léčba v druhé linii

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

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

**Tabulka 6. Účinnost pemetrexedu oproti docetaxelu u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic - ITT populace**

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

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizik; ITT = záměr léčit; n = celková velikost populace

#### NSCLC, léčba v první linii

Multicentrická, randomizovaná, otevřená studie fáze 3 s pemetrexedem a cisplatinou oproti gemcitabinu s cisplatinou u pacientů bez předchozí chemoterapie s lokálně pokročilým nebo metastazujícím (stadium IIIB nebo IV) nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) prokázala, že pemetrexed v kombinaci s cisplatinou (populace ITT Intent-to-treat, n =862) dosáhl primárního cílového parametru a prokázal podobný klinický účinek jako gemcitabin v kombinaci s cisplatinou (ITT n =863) na celkové přežití (adjustovaný poměr rizik 0,94; 95% CI 0,84-1,05). Všichni pacienti účastníci se této studie měli ECOG výkonostní stav 0 nebo 1.

Primární analýza účinnosti byla založena na ITT populaci. Analýzy citlivosti pro hlavní cílové parametry účinnosti byly také vyhodnoceny u populace pacientů splňujících vstupní kritéria protokolu (Protocol Qualified - PQ). Výsledky analýz účinnosti u populace PQ jsou v souladu s analýzami populace ITT a podporují noninferioritu kombinace AC oproti GC.

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

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

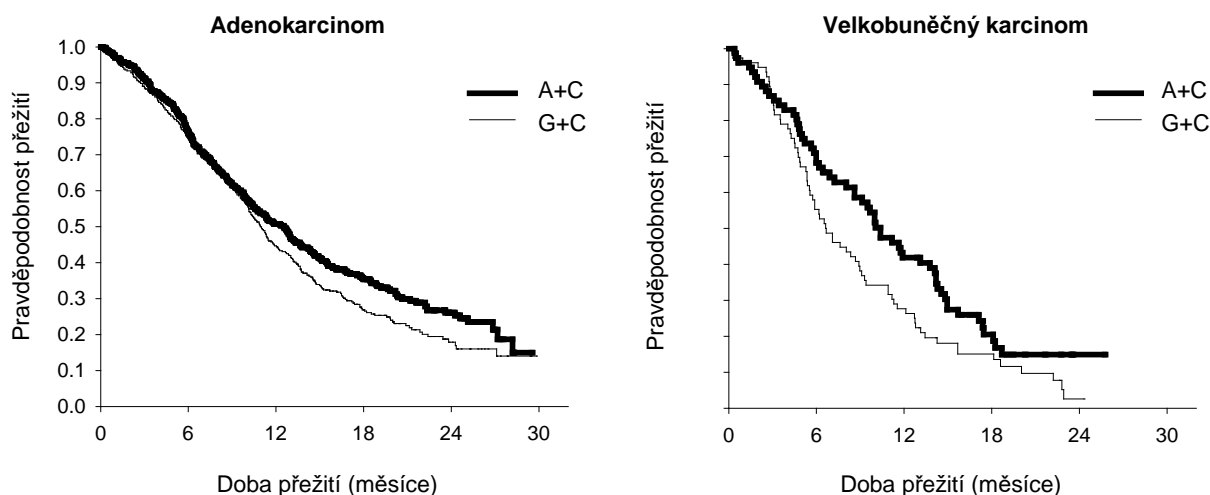
**Tabulka 7. Účinnost kombinace pemetrexed + cisplatina oproti kombinaci gemcitabin + cisplatina v první linii nemalobuněčného karcinomu plic – ITT populace a histologické podskupiny.**

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

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

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

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



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

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

#### *NSCLC, udržovací léčba*

##### JMEN

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

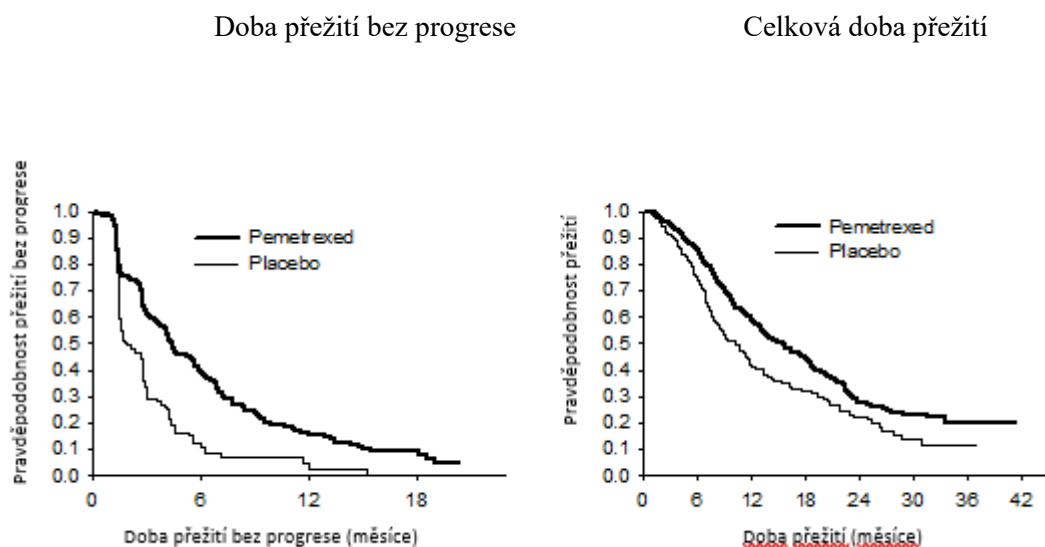
Studie dosáhla primárního cílového parametru a prokázala statisticky významné zlepšení PFS ve skupině pemetrexedu oproti skupině placebo ( $n = 581$ , nezávisle hodnocená populace, medián 4,0 měsíce, resp. 2,0 měsíce) (poměr rizika = 0,60, 95% CI: 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). Nezávislé hodnocení patientských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

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

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

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

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



### PARAMOUNT

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

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

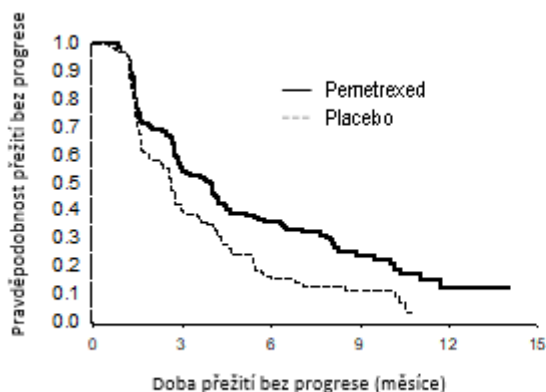
Po indukci pemetrexedem s cisplatinou (4 cykly) byla léčba pemetrexedem statisticky lepší než placebo z hlediska celkové přežití (medián 13,9 měsíce versus 11,0 měsíců, poměr rizik = 0,78, 95% CI = 0,64-0,96, p = 0,0195). V době, kdy byla tato finální analýza doby přežití provedena, bylo v rameni s pemetrexedem 28,7 % pacientů naživu nebo byl kontakt s nimi ztracen oproti 21,7 % pacientům v rameni s placebem. Relativní léčebný účinek pemetrexedu byl napříč podskupinami (včetně stadia nemoci, odpovědi na indukci, ECOG PS, kuřáckého statusu, pohlaví, histologie a věku) vnitřně konzistentní a podobný tomu, který byl pozorován v neadjustovaných analýzách OS a PFS. Jednoletá a 2letá míra přežití pacientů s pemetrexedem byla 58 %, resp. 32 %, ve srovnání s 45 % a 21 % u pacientů s placebem. Od začátku indukční léčby pemetrexedem s cisplatinou v první linii byl medián OS pacientů 16,9 měsíce v rameni s pemetrexedem a 14,0 měsíců v rameni s placebem



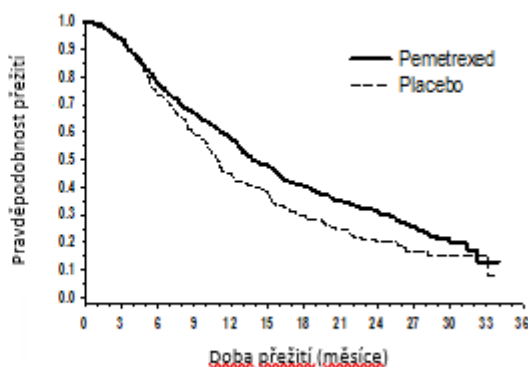
(poměr rizik= 0,78, 95% CI= 0,64-0,96). Procento pacientů, kteří dostali postudijní léčbu, bylo 64,3 % u pemetrexedu a 71,7 % u placeba.

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

### Doba přežití bez progresu (PFS)



### Celková doba přežití (OS)



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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu po jeho podání v monoterapii byly hodnoceny u 426 pacientů s různými maligními solidními tumory, kterým byl lék podáván v dávkách od 0,2 do 838 mg/m<sup>2</sup> infuzí po dobu 10 minut. Distribuční objem pemetrexedu v ustáleném stavu činil 9 l/m<sup>2</sup>. Studie *in vitro* ukazují, že pemetrexed se přibližně z 81 % váže na plazmatické proteiny. Různý stupeň poruchy funkce ledvin nevede k významnému ovlivnění této vazby. Pemetrexed podstupuje v omezené míře metabolismus v játrech. Pemetrexed se primárně vylučuje močí, přičemž 70–90 % podané dávky se odstraní močí v nezměněné formě během prvních 24 hodin po jeho podání. Studie *in vitro* naznačují, že pemetrexed je aktivně vylučován pomocí OAT3 (přenašeč organických aniontů). Celková systémová clearance pemetrexedu je 91,8 ml/min a eliminační poločas plazmy je 3,5 hodiny u pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu 90 ml/min). Variabilita clearance mezi pacienty je střední, a to 19,3 %. Celková systémová expozice pemetrexedu (AUC) a maximální plazmatická koncentrace rostou proporcionalně s dávkou. Farmakokinetika pemetrexedu je stejná i při více léčebných cyklech.

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

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

Studie hodnotící kancerogenní potenciál pemetrexedu nebyly provedeny.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Kyselina citronová (E330)

Methionin

Thioglycerol

Hydroxid sodný (E524) (k úpravě pH)

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková (E507) (k úpravě pH)

Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Neotevřená lahvička

30 měsíců.

#### Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím infuzního roztoku pemetrexedu byla prokázána na dobu 72 hodin při teplotě 20 °C až 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C –8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička z čirého lisovaného skla (třídy I) s brombutylovou pryžovou zátkou s modrým odtrhávacím uzávěrem obsahující 4 ml koncentrátu.

Injekční lahvička z čirého lisovaného skla (třídy I) s brombutylovou pryžovou zátkou s fialovým odtrhávacím uzávěrem obsahující 20 ml koncentrátu.

Injekční lahvička z čirého lisovaného skla (třídy I) s brombutylovou pryžovou zátkou s oranžovým odtrhávacím uzávěrem obsahující 34 ml koncentrátu.

Injekční lahvička z čirého lisovaného skla (třídy I) s brombutylovou pryžovou zátkou s červeným odtrhávacím uzávěrem obsahující 40 ml koncentrátu.

Balení po 1 injekční lahvičce.

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

1. Při ředění pemetrexedu k podání intravenózní infuze používejte aseptickou techniku.
2. Vypočítejte dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Pemetrexed Accord. Injekční lahvička obsahuje větší množství pemetrexedu k usnadnění přenosu označeného množství.
3. Náležitý objem roztoku pemetrexedu musí být naředěn na 100 ml s 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) bez konzervačních látek a podá se intravenózní infuzí po dobu 10 minut.
4. Infuzní roztoky pemetrexedu, připravené podle výše uvedeného návodu, jsou kompatibilní s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infuzními sety a infuzními vaky.
5. Léčivé přípravky pro parenterální podání se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují pevné částice a nedošlo ke změně barvy. Jestliže zpozorujete pevné částice, přípravek nepodávejte.
6. Roztok pemetrexedu je určen pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### Bezpečnostní opatření při přípravě a podání přípravku:

Tak jako i u jiných potenciálně toxických cytostatických látek je nutné udržovat pozornost při zacházení s infuzním roztokem pemetrexedu a při jeho přípravě. Doporučuje se používat ochranné rukavice. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu s kůží, umyjte ihned a důkladně kůži mýdlem a vodou. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu se sliznicemi, opláchněte je důkladně vodou. Pemetrexed není puchýřtovná látka. V případě podání extravazálně neexistuje specifické antidotum. Bylo popsáno několik případů podání pemetrexedu mimo žílu, které hodnotící lékař nepovažoval za závažné. Únik pemetrexedu extravazálně se léčí místními standardními postupy jako u jiných nepuchýřtovných látek.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Španělsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/15/1071/004  
EU/1/15/1071/005  
EU/1/15/1071/006  
EU/1/15/1071/007

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

Datum první registrace: 16. listopadu 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pemetrexed Accord 100 mg, prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

*Pomocné látky se známým účinkem:*

Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 11 mg sodíku.

Pemetrexed Accord 500 mg, prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

Pomocná látka se známými účinky

Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 54 mg sodíku.

Pemetrexed Accord 1 000 mg, prášek pro koncentrát infuzní roztok

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

Pomocná látka se známými účinky

Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 108 mg sodíku.

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

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až buď světle žlutý nebo zelenožlutý lyofilizovaný prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Maligní mezoteliom pleury

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

Nemalobuněčný karcinom plic

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

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

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

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Pemetrexed Accord se smí podávat pouze pod dohledem lékaře s kvalifikací pro podávání protinádorové chemoterapie.

### Dávkování:

#### *Pemetrexed Accord v kombinaci s cisplatinou*

Doporučená dávka přípravku Pemetrexed Accord je 500 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu (body surface area - BSA) podávaná jako intravenózní infuze po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu. Doporučená dávka cisplatinu je 75 mg/m<sup>2</sup> BSA, podaná infuzí během dvou hodin přibližně 30 minut po ukončení infuze pemetrexedu v první den každého 21denního cyklu. Pacienti musejí dostávat přiměřenou antiemetickou terapii a hydrataci před podáním cisplatinu, případně i po jejím podání (informace o dávkování cisplatinu - viz rovněž souhrn údajů o přípravku pro přípravky s obsahem cisplatinu).

#### *Pemetrexed Accord v monoterapii*

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

#### *Režim premedikace*

Ke snížení incidence a závažnosti kožních reakcí se podá kortikosteroid den před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a v den po jeho podání. Kortikoid má být ekvivalentní 4 mg dexamethasonu podávanému perorálně 2x denně (viz bod 4.4).

Ke snížení toxicity musí pacienti léčení pemetrexedem dostávat rovněž vitaminovou suplementaci (viz bod 4.4). Pacienti musí denně užívat kyselinu listovou perorálně nebo multivitaminy s obsahem kyseliny listové (350–1 000 mikrogramů). Během sedmi dnů před první dávkou pemetrexedu se musí podat nejméně pět dávek kyseliny listové a její podávání musí pokračovat v průběhu celé léčby a po dobu 21 dní po poslední dávce pemetrexedu. Pacienti musejí rovněž dostat intramuskulární injekci vitamínu B<sub>12</sub> (1000 mikrogramů) v týdnu před první dávkou pemetrexedu a poté jednou za každé tři cykly. Další injekce vitamínu B<sub>12</sub> se mohou podávat ve stejný den jako pemetrexed.

#### *Monitorování*

Pacienti používající pemetrexed musejí mít před každou dávkou monitorovaný celý krevní obraz, včetně diferenciálního bílého krevního obrazu a počtu trombocytů. Před každým podáním chemoterapie musí být provedeno biochemické vyšetření za účelem vyhodnocení funkce ledvin a jater. Před zahájením každého cyklu chemoterapie je nutné, aby pacienti měli následující výsledky vyšetření: absolutní počet neutrofilů musí být  $\geq 1500$  buněk/mm<sup>3</sup> a počet trombocytů musí být  $\geq 100\,000$  buněk/mm<sup>3</sup>. Clearance kreatininu musí být  $\geq 45$  ml/min.

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

#### *Úprava dávek*

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

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

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

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

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

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

<sup>b</sup>S výjimkou neurotoxicity

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

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

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

Léčba přípravkem Pemetrexed Accord musí být přerušena, pokud se u pacienta vyskytnou jakékoli projevy hematologické nebo nehematologické toxicity stupně 3 nebo 4 po 2 sníženích dávky nebo ihned, pokud se vyskytnou projevy neurotoxicity stupně 3 nebo 4.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

V klinických studiích nebyly žádné známky, že by se u pacientů ve věku 65 let nebo starších zvýšilo riziko nežádoucích účinků v porovnání s pacienty mladšími 65 let. Není nutné žádné snížení dávky, kromě případů, kdy je toto snížení nezbytné pro všechny pacienty.

#### *Pediatrická populace*

Použití přípravku Pemetrexed Accordu maligního mezoteliomu pleury a nemalobuněčného karcinomu plic není u pediatrické populace relevantní.

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

Pemetrexed se primárně vylučuje v nezměněné formě ledvinami. V klinických studiích nebyla u pacientů s clearance kreatininu  $\geq 45$  ml/min zapotřebí žádná úprava dávky, kromě úprav doporučených pro všechny pacienty. Údaje o použití pemetrexedu u pacientů s clearance kreatininu pod 45 ml/min jsou nedostatečné, a proto se u těchto pacientů používání pemetrexedu nedoporučuje (viz bod 4.4).

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

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

### Způsob podání:

Přípravek Pemetrexed Accord je určený k intravenóznímu podání. Pemetrexed Accord se podává jako intravenózní infuze po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu.

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

Pokyny pro rekonstituci a nařazení přípravku Pemetrexed Accord před jeho podáním naleznete v bodě 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

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

Kojení (viz bod 4.6).

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

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

Pemetrexed může potlačit funkci kostní dřeně, která se manifestuje jako neutropenie, trombocytopenie a anémie (nebo pancytopenie) (viz bod 4.8). Myelosuprese představuje obvykle toxicitu, která limituje velikost použité dávky. Pacienti musejí být během léčby sledováni z hlediska myelosuprese a pemetrexed se nesmí podat do doby, než se absolutní počet neutrofilů nevrátí na hodnoty  $\geq 1500$  buněk/mm<sup>3</sup> a počet trombocytů se nevrátí na hodnoty  $\geq 100\ 000$  buněk/mm<sup>3</sup>. Úprava dávek v následujících cyklech je dána hodnotami absolutního počtu neutrofilů v době nejhlubšího poklesu, počtu trombocytů a maximální nehematologickou toxicitou pozorovanými v předchozím cyklu (viz bod 4.2).

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



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

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

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

Pacienti s lehkou až středně těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu 45-79 ml/min) se mají vyvarovat užívání nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAID), jako je ibuprofen a kyselina acetylsalicylová (> 1,3 g denně) dva dny před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a dva dny po podání pemetrexedu (viz bod 4.5). U pacientů s lehkou až středně těžkou renální insuficiencí, u kterých je terapie pemetrexedem vhodná, má být přerušeno užívání NSAID s dlouhým eliminačním poločasem nejméně pět dnů před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a nejméně dva dny po podání pemetrexedu (viz bod 4.5).

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

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

V důsledku gastrointestinální toxicity pemetrexedu podávaného v kombinaci s cisplatinou byly popsány případy vážné dehydratace. Proto mají pacienti dostávat přiměřenou antiemetickou terapii a odpovídající hydrataci před podáním a případně i po podání medikace.

V průběhu klinických studií s pemetrexedem byly méně často hlášeny závažné kardiovaskulární příhody, zahrnující infarkt myokardu a cerebrovaskulární příhody obvykle, když byl pemetrexed podáván v kombinaci s dalšími cytostatiky. Většina pacientů, u kterých byly tyto příhody pozorovány, měla preexistující kardiovaskulární rizikové faktory (viz bod 4.8).

Pokles imunity je častým jevem u pacientů s onkologickým onemocněním. Proto současné používání živých oslabených vakcín není doporučeno (viz bod 4.3 a 4.5).

Pemetrexed může mít geneticky škodlivé účinky. Pohlavně zralým mužům se doporučuje, aby během léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení nepočali dítě. Doporučuje se používání antikoncepčních metod nebo abstinence. Vzhledem k možnosti, že by pemetrexed způsobil ireverzibilní infertilitu, se mužům doporučuje, aby před zahájením léčby vyhledali konzultaci o možnosti uchování spermatu.

Ženy ve fertilním věku musejí během léčby pemetrexedem používat účinnou antikoncepční metodu (viz bod 4.6).

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

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

### Pomocné látky

#### Pemetrexed Accord 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na jednu injekční lahvičku, to je v podstatě „bez obsahu sodíku“.

#### Pemetrexed Accord 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 54 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 2,7% maximální denní dávky 2g sodíku pro dospělého, doporučené WHO.

#### Pemetrexed Accord 1 000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 108 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 5,4 maximální denní dávky 2g sodíku pro dospělého, doporučené WHO.

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

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

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

U pacientů s normální renální funkcí (clearance kreatininu  $\geq 80$  ml/min) mohou vysoké dávky nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAID, jako je ibuprofen  $> 1600$  mg denně) a vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové ( $> 1,3$  g denně) snížit eliminaci pemetrexedu a tím zvýšit výskyt nežádoucích účinků. Proto je zapotřebí při současném podávání vyšších dávek NSAID nebo kyseliny acetylsalicylové společně s pemetrexedem u pacientů s normální renální funkcí (clearance kreatininu  $\geq 80$  ml/min) zvýšené opatrnosti.

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

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

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

#### Interakce běžné u všech cytotoxických látek

Vzhledem ke zvýšenému riziku trombózy u pacientů s maligním onemocněním je časté používání antikoagulační léčby. Vysoká intraindividuální variabilita koagulačního stavu při těchto chorobách a možnost interakce mezi perorálními antikoagulancii a protinádorovou chemoterapií vyžaduje

zvýšenou frekvenci monitorování INR (International Normalised Ratio), pokud se rozhodneme léčit pacienta perorálními antikoagulancii.

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

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

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

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

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

##### Těhotenství

Neexistují údaje o použití pemetrexedu u těhotných žen, avšak je podezření, že pemetrexed tak jako ostatní antimetabolity způsobuje vážné kongenitální vady, pokud je podáván v těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pemetrexed se nemá používat v těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné a po pečlivém zvážení potřeby léčby u matky a rizika pro plod (viz bod 4.4).

##### Kojení

Není známo, zda se pemetrexed vylučuje do lidského mateřského mléka a nežádoucí účinky u kojeného dítěte nelze vyloučit. Při léčbě pemetrexedem musí být kojení přerušeno (viz bod 4.3).

##### Fertilita

Vzhledem k možnosti způsobit léčbou pemetrexedem ireverzibilní infertilitu se mužům doporučuje, aby před zahájením léčby vyhledali konzultaci o možnosti uchování spermatu.

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

Pemetrexed Accord nemá žádný významný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Bylo však popsáno, že pemetrexed může způsobovat únavu. Pacienti proto mají být upozorněni, aby neřídili nebo neobsluhovali stroje v případě, že se tyto nežádoucí účinky objeví.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

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

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

ADR jsou uvedeny v systému Tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA. Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně:

velmi časté:  $\geq 1/10$ ; časté:  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ; méně časté:  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ; vzácné:  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ; velmi vzácné:  $< 1/10\ 000$  a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	infekce <sup>a</sup> faryngitida	seps <sup>b</sup>			dermo-hypodermatitis	
Poruchy krve a lymfatického systému	neutropenie leukopenie snížený hemoglobin	febrilní neutropenie snížený počet krevních destiček	pancytopenie	autoimunitní hemolytická anémie		
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivita		anafylaktický šok		
Poruchy metabolismu a výživy		dehydratace				
Poruchy nervového systému		porucha chuti periferní motorická neuropatie periferní senzorytická neuropatie	cerebrovaskulární příhoda ischemická cévní mozková příhoda intrakraniální krvácení			

		závrat				
Poruchy oka		konjunktivitida suchost oka zvýšené slzení suchá keratokonjunktivitida edém očního víčka onemocnění očního povrchu				
Srdeční poruchy		srdeční selhání arytmie	angina pectoris infarkt myokardu onemocnění koronárních cév supraventrikulární arytmie			
Cévní poruchy			periferní ischemie <sup>c</sup>			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			plicní embolie intersticiální pneumonitida <sup>bd</sup>			
Gastrointestinální poruchy	stomatitida anorexie zvracení průjem nauzea	dyspepsie zácpa bolest břicha	rektální krvácení gastrointestinální krvácení intestinální perforace ezofagitida kolitida <sup>e</sup>			
Poruchy jater a žlučových cest		zvýšená alaninaminotransferáza zvýšená aspartátaminotransferáza		hepatitida		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	vyrážka odlupování kůže	hyperpigmentace pruritus Erythema multiforme alopecie kopřivka		erytém	Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>b</sup> toxická epidermální nekrolýza <sup>b</sup> pemfigoid bulózní dermatitida získaná bulózní epidermolýza erytematózní edém <sup>f</sup> pseudocelulitida dermatitida ekzém prurigo	

Poruchy ledvin a močových cest	snížená clearance kreatininu zvýšený sérový kreatinin <sup>e</sup>	renální selhání snížená glomerulární filtrace				nefrogenní diabetes insipidus renální tubulární nekróza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	pyrexie bolest edém bolest na hrudi zánět sliznice				
Vyšetření		zvýšená gammaglutamyl transferáza				
Poranění, otravy a procedurální komplikace			radiační ezofagitida radiační pneumonitida	radiační recall		

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

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

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

<sup>d</sup> s respirační nedostatečností

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

<sup>f</sup> převážně dolních končetin

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## 4.9 Předávkování

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

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Studie *in vitro* prokázaly, že pemetrexed se chová jako „multi-targeted“ antifolikum tím, že inhibuje thymidylátsyntázu (TS), dihydrofolátreduktázu (DHFR) a glycinamid ribonukleotid formyltransferázu (GARFT), které jsou klíčové enzymy závislé na folátu pro biosyntézu thymidinu a purinových nukleotidů *de novo*. Pemetrexed je transportován do buněk redukováným nosičem folátu a membránovým folátovým vazebným proteinovým transportním systémem. Jakmile je pemetrexed

v buňce, přeměňuje se rychle a efektivně na polyglutamátové formy pomocí enzymu folylpolyglutamátsyntetáza. Polyglutamátové formy se zadržují v buňkách a jsou ještě silnějšími inhibitory TS a GARFT. Polyglutamace je proces závislý na čase a koncentraci, ke kterému dochází v nádorových buňkách a v menší míře i v normálních tkáních. Polyglutamátové metabolity mají zvýšený intracelulární poločas, což vede k protražovanému účinku léku v maligních buňkách.

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

#### Klinická účinnost:

##### *Mezoteliom*

Studie EMPHACIS byla multicentrická, randomizovaná, jednoduše zaslepená studie fáze 3 s přípravkem pemetrexed a cisplatinou oproti cisplatině u pacientů s maligním mezoteliomem pleury, kteří dosud nepodstoupili chemoterapii. V této studii bylo prokázáno, že pacienti léčení přípravkem pemetrexed a cisplatinou měli klinicky významnou výhodu mediánu přežití, trvající 2,8 měsíce v porovnání s pacienty léčenými cisplatinou v monoterapii.

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

**Tabulka 5. Účinnost přípravku pemetrexed v kombinaci s cisplatinou oproti cisplatině u pacientů s maligním mezoteliomem pleury**

Parametr účinnosti	Randomizovaní a léčení pacienti		Plně suplementovaní pacienti	
	pemetrexed / cisplatina (n = 226)	cisplatina (n = 222)	pemetrexed / cisplatina (n = 168)	cisplatina (n = 163)
Medián celkového přežití (měsíce) (95 % CI)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
Log Rank hodnota p <sup>a</sup>	0,020		0,051	
Medián doby do progresu tumoru (měsíce) (95 % CI)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
Log Rank hodnota p <sup>a</sup>	0,001		0,008	
Doba do selhání léčby (měsíce) (95 % CI)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Log Rank hodnota p <sup>a</sup>	0,001		0,001	
Výskyt celkové odpovědi <sup>b</sup> (95 % CI)	41,3 % (34,8 - 48,1)	16,7 % (12,0 - 22,2)	45,5 % (37,8 - 53,4)	19,6 % (13,8 - 26,6)
Fisherova přesná hodnota p <sup>a</sup>	< 0,001		< 0,001	

Zkratky: CI = interval spolehlivosti

<sup>a</sup> hodnota p se týká srovnání mezi rameny

<sup>b</sup> V rameni pemetrexed /cisplatina, randomizovaní a léčení (n = 225) a plně suplementovaní (n = 167) pacienti

Statisticky významné zlepšení klinicky významných symptomů (bolest a dušnost) vyskytujících se při maligním mezoteliomu pleury v rameni s pemetrexedem /cisplatinou (212 pacientů) oproti rameni s léčbou pouze cisplatinou (218 pacientů) bylo prokázáno pomocí škály symptomů karcinomu plic. Byly rovněž pozorovány statisticky významné rozdíly v plicních funkčních testech. Oddělení mezi

léčebnými rameny bylo dosaženo zlepšením plicní funkce v rameni pemtrexed /cisplatina a zhoršením plicní funkce v čase u kontrolního ramene.

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

#### NSCLC, léčba v druhé linii

V multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze 3 s pemtrexedem a docetaxelem u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic po předchozí chemoterapii byl prokázán medián doby přežití 8,3 měsíce u pacientů léčených pemtrexedem (ITT populace se záměrem léčit, n = 283) a 7,9 měsíců u pacientů léčených docetaxelem (ITT populace se záměrem léčit, n = 288). Předchozí chemoterapie nezahrnovala pemtrexed. Výsledky analýzy vlivu histologie NSCLC na celkové přežití svědčí ve prospěch pemtrexedu oproti docetaxelu u pacientů s NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk (n=399; 9,3 oproti 8,0 měsíců, adjustovaný HR=0,78; 95 CI=0,61-1,00, p=0,047) a ve prospěch docetaxelu u karcinomu s histologickou strukturou z dlaždicových buněk (n=172; 6,2 oproti 7,4 měsíců, adjustovaný HR=1,56; 95% CI =1,08-2,26; p = 0,018). V histologických podskupinách nebyly pozorovány žádné klinicky důležité rozdíly v bezpečnostním profilu pemtrexedu.

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

**Tabulka 6. Účinnost pemtrexedu oproti docetaxelu u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic - ITT populace**

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

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizik; ITT = záměr léčit; n = celková velikost populace

#### NSCLC, léčba v první linii

Multicentrická, randomizovaná, otevřená studie fáze 3 s přípravkem pemtrexed a cisplatinou oproti gemcitabinu s cisplatinou u pacientů bez předchozí chemoterapie s lokálně pokročilým nebo metastazujícím (stadium IIIB nebo IV) nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) prokázala, že přípravek pemtrexed v kombinaci s cisplatinou (populace ITT Intent-to-treat), n =862 dosáhl primárního cílového parametru a prokázal podobný klinický účinek jako gemcitabin v kombinaci s cisplatinou (ITT n =863) na celkové přežití (adjustovaný poměr rizik 0,94; 95% CI 0,84-1,05). Všichni pacienti účastníci se této studie měli ECOG výkonnostní stav 0 nebo 1.



Primární analýza účinnosti byla založena na ITT populaci. Analýzy citlivosti pro hlavní cílové parametry studie byly také vyhodnoceny u populace pacientů splňujících vstupní kritéria protokolu (Protocol Qualified -PQ). Výsledky analýz účinnosti u populace PQ jsou v souladu s analýzami populace ITT a podporují noninferioritu kombinace AC oproti GC.

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

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

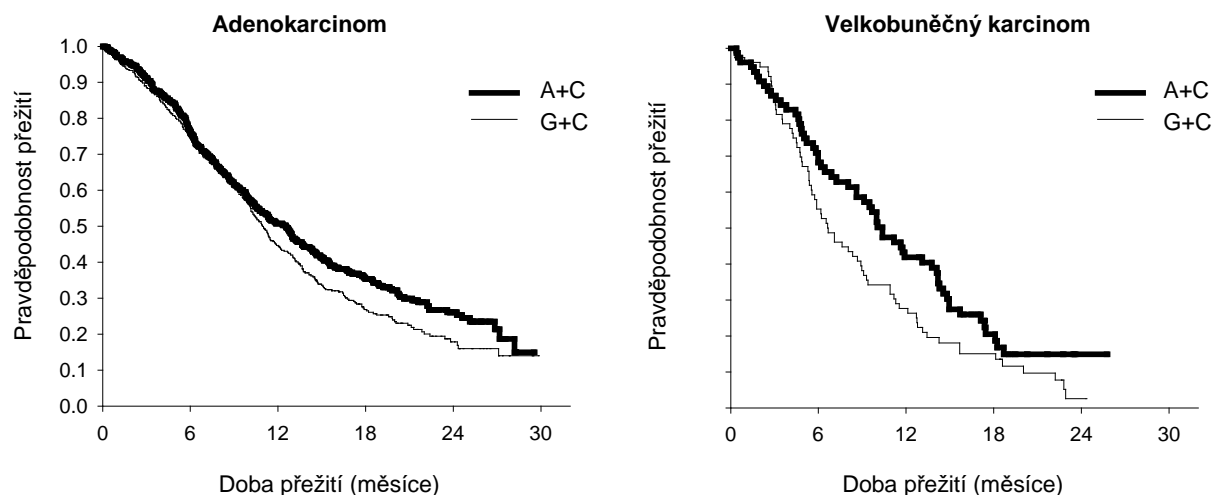
**Tabulka 7. Účinnost kombinace pemetrexed + cisplatina oproti kombinaci gemcitabin + cisplatina v první linii nemalobuněčného karcinomu plic – ITT populace a histologické podskupiny.**

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

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

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

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



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

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

#### *NSCLC, udržovací léčba*

##### JMEN

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

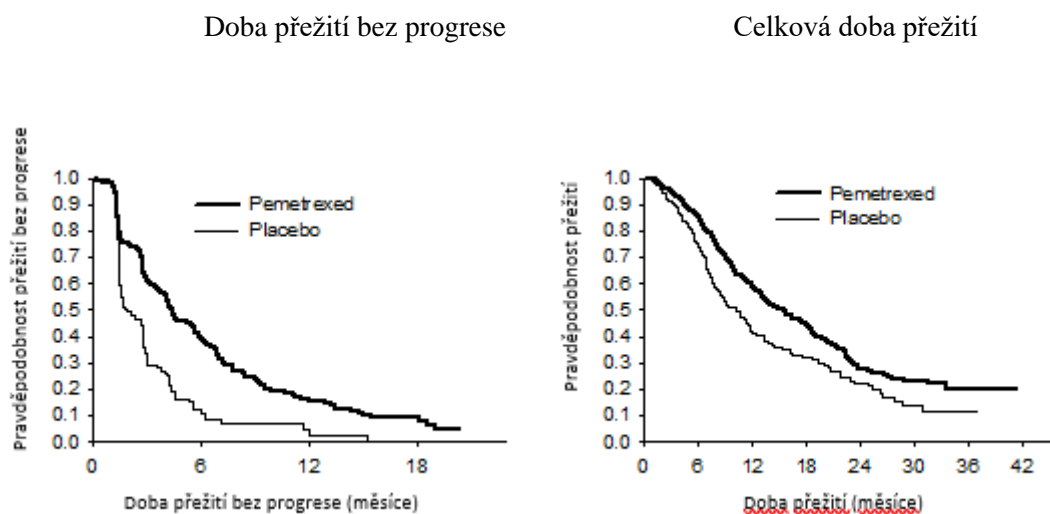
Studie dosáhla primárního cílového parametru a prokázala statisticky významné zlepšení PFS ve skupině pemetrexedu oproti skupině placebo ( $n = 581$ , nezávisle hodnocená populace, medián 4,0 měsíce, resp. 2,0 měsíce) (poměr rizika = 0,60, 95% CI: 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). Nezávislé hodnocení patientských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

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

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

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

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



1

### PARAMOUNT

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

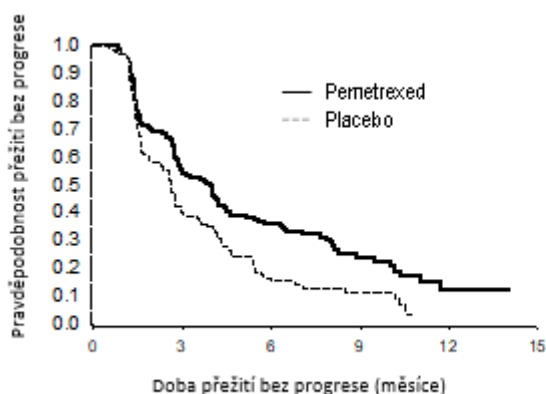
Studie splnila svůj primární cílový parametr a ukázala statisticky významné zlepšení PFS v rameni s pemetrexedem ve srovnání s placebovým ramenem (n=472, nezávisle hodnocená populace, medián 3,9 měsíců a 2,6 měsíců v tomto pořadí) (poměr rizik = 0,64, 95% CI = 0,51-0,81, p = 0,0002). Nezávislé posouzení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

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

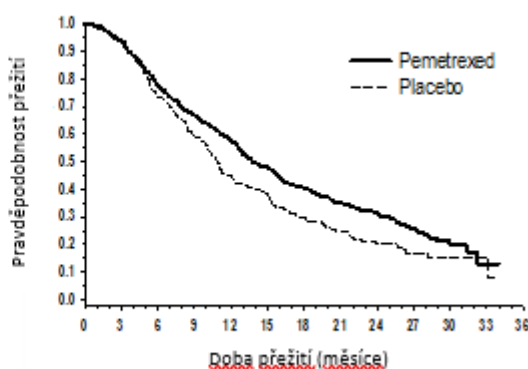
srovnání s 45 % a 21 % u pacientů s placebem. Od začátku indukční léčby pemetrexedem s cisplatinou v první linii byl medián OS pacientů 16,9 měsíce u ramene s pemetrexedem a 14,0 měsíců u ramene s placebem (poměr rizik= 0,78, 95% CI= 0,64-0,96). Procento pacientů, kteří dostali postudijní léčbu bylo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

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

**Doba přežití bez progresce (PFS)**



**Celková doba přežití (OS)**



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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu po jeho podání v monoterapii byly hodnoceny u 426 pacientů s různými maligními solidními tumory, kterým byl lék podáván v dávkách od 0,2 do 838 mg/m<sup>2</sup> infuzí po dobu 10 minut. Distribuční objem pemetrexedu v ustáleném stavu činil 9 l/m<sup>2</sup>. Studie *in vitro* ukazují, že pemetrexed se přibližně z 81 % váže na plazmatické proteiny. Různý stupeň poruchy funkce ledvin nevede k významnému ovlivnění této vazby. Pemetrexed podstupuje v omezené míře metabolismus v játrech. Pemetrexed se primárně vylučuje močí, přičemž 70–90 % podané dávky se odstraní močí v nezměněné formě během prvních 24 hodin po jeho podání. Studie *in vitro* naznačují, že pemetrexed je aktivně vylučován pomocí OAT3 (přenašeč organických aniontů). Celková systémová clearance pemetrexedu je 91,8 ml/min a eliminační poločas plazmy je 3,5 hodin u pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu 90 ml/min). Variabilita clearance mezi pacienty je střední, a to 19,3 %. Celková systémová expozice pemetrexedu (AUC) a maximální plazmatická koncentrace rostou proporcionalně s dávkou. Farmakokinetika pemetrexedu je stejná i při více léčebných cyklech.

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

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

Studie hodnotící kancerogenní potenciál pemetrexedu nebyly provedeny.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mannitol (E421)

Kyselina chlorovodíková (E507) (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (E524) (k úpravě pH)

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená lahvička

3 roky.

Rekonstituované a infuzní roztoky

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím rekonstituovaného a infuzního roztoku pemetrexedu byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C –8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Pemetrexed Accord 100 mg, prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční skleněná lahvička (třídy I) s šedou brombutylovou pryžovou zátkou s fialovým odtrhacím uzávěrem obsahující 100 mg pemetrexedu

Balení po 1 injekční lahvičce.

Pemetrexed Accord 500 mg, prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční skleněná lahvička (třída I) s šedou brombutylovou pryžovou zátkou s modrým odtrhacím víčkem obsahující 500 mg pemetrexedu.

Balení po 1 injekční lahvičce.

Pemetrexed Accord 1 000 mg, prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční skleněná lahvička (střída I) s šedou brombutylovou pryžovou zátkou s modrým (královská modř) odtrhovacím víčkem obsahující 1000 mg pemetrexedu.

Balení po 1 injekční lahvičce.

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

1. Při rekonstituci a dalším ředění pemetrexedu k podání intravenózní infuze používejte aseptickou techniku.
2. Vypočtete dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Pemetrexed Accord. Injekční lahvička obsahuje větší množství pemetrexedu k usnadnění přenosu označeného množství.
3. Rekonstituujte obsah 100mg injekční lahvičky se 4,2 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez konzervačních látek, čímž vznikne roztok s koncentrací pemetrexedu 25 mg/ml.

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

Rekonstituujte obsah 1000mg injekční lahvičky se 40 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez konzervačních látek, čímž vznikne roztok s koncentrací pemetrexedu 25 mg/ml.

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

4. Náležitý objem rekonstituovaného roztoku pemetrexedu musí být dále naředěn na 100 ml 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) bez konzervačních látek a podá se intravenózní infuzí po dobu 10 minut.
5. Infuzní roztoky pemetrexedu, připravené podle návodu, jsou kompatibilní s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infuzními sety a infuzními vaky.
6. Léčivé přípravky pro parenterální použití se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují pevné částice a nedošlo ke změně barvy. Jestliže zpozorujete pevné částice, přípravek nepodávejte.
7. Roztok pemetrexedu je určen pouze na jedno použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### Bezpečnostní opatření při přípravě a podání přípravku :

Tak jako i u jiných potenciálně toxických cytostatických látek je nutné udržovat pozornost při zacházení s infuzním roztokem pemetrexedu a při jeho přípravě. Doporučuje se používat ochranné rukavice. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu s kůží, umyjte ihned a důkladně kůži mýdlem a vodou. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu se sliznicemi, opláchněte je důkladně vodou. Pemetrexed není puchýřtovná látka. V případě podání extravazálně neexistuje specifické antidotum. Bylo popsáno několik případů podání pemetrexedu mimo žílu, které hodnotící lékař nepovažoval za závažné. Únik pemetrexedu extravazálně se léčí místními standardními postupy jako u jiných nepuchýřtovných látek.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Španělsko

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/15/1071/001  
EU/1/15/1071/002  
EU/1/15/1071/003

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

Datum první registrace: 18 leden 2016  
Datum posledního prodloužení registrace: 9. října 2020

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**



## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Wessling Hungary Kft.  
Fõti ù56  
Budapest  
1047  
Maďarsko

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polsko

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona, 08040, Španělsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uvedený název a adresa výrobců zodpovědných za propouštění dané šarže.

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

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

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

- Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti ( PSURy)

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

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

### Plán řízení rizik (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

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

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Accord 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok  
pemetrexedum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum dinatricum dihemihydricum ekvivalentní  
pemetrexedum 25 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina citronová, methionin, thioglycerol, hydroxid sodný, koncentrovaná kyselina  
chlorovodíková, voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

1 injekční lahvička

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

850 mg/34 ml

1000 mg/40 ml

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové podání.

Intravenózní podání po naředění.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

Cytotoxická látka.

#### 8. POUŽITELNOST

EXP:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Španělsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/15/1071/004  
EU/1/15/1071/005  
EU/1/15/1071/006  
EU/1/15/1071/007

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot:

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

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

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

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

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

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČKU**

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

Pemetrexed Accord 25 mg/ml sterilní koncentrát  
pemetrexedum  
i.v. podání po naředění

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

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

100 mg/4 ml

**6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČKU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Pemetrexed Accord 25 mg/ml sterilní koncentrát  
pemetrexedum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jeden ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum dinatricum dihemihydricum ekvivalentní  
pemetrexedum 25 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: kyselina citronová, methionin, thioglycerol, hydroxid sodný, koncentrovaná kyselina  
chlorovodíková, voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

500 mg/20 ml  
850 mg/34 ml  
1000 mg/40 ml

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Intravenózní podání po naředění.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

Cytotoxická látka.

**8. POUŽITELNOST**

EXP:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Španělsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

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

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



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
KRABIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Pemetrexed Accord 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
pemetrexedum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna lahvička obsahuje pemetrexedum 100 mg (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum)  
Po rekonstituci (viz příbalová informace) obsahuje jedna injekční lahvička pemetrexedum o  
koncentraci 25 mg/ml.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Mannitol, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (další informace viz příbalová informace)

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.  
1 injekční lahvička

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Pouze pro jednorázové podání.  
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

CYTOTOXICKÁ LÁTKA

**8. POUŽITELNOST**

EXP:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Španělsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/15/1071/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot:

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

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

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

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

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

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

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

Pemetrexed Accord 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
pemetrexedum  
IV podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

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

100 mg

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
KRABÍČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Pemetrexed Accord 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
pemetrexedum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna lahvička obsahuje pemetrexedum 500 mg (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum)  
Po rekonstituci (viz příbalová informace) obsahuje jedna injekční lahvička pemetrexedum o  
koncentraci 25 mg/ml.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Mannitol, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (viz příbalová informace)

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.  
1 lahvička

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Pouze pro jednorázové podání.  
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

CYTOTOXICKÁ LÁTKA

**8. POUŽITELNOST**

EXP:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Španělsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/15/1071/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

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

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

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

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

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

Pemetrexed Accord 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
pemetrexedum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

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

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

CYTOTOXICKÁ LÁTKA

**8. POUŽITELNOST**

EXP:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/15/1071/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
VNĚJŠÍ OBAL**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Pemetrexed Accord 1000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
pemetrexedum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna lahvička obsahuje pemetrexedum 1000 mg (jako pemetrexedum dinatricum dihemihydricum)  
Po rekonstituci (viz příbalová informace) obsahuje jedna injekční lahvička pemetrexedum o  
koncentraci 25 mg/ml.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Mannitol, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (viz příbalová informace)

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.  
1 lahvička

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Pouze pro jednorázové podání.  
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

CYTOTOXICKÁ LÁTKA

**8. POUŽITELNOST**

EXP:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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



**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Španělsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/15/1071/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

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

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

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

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**LAHVIČKA**

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

Pemetrexed Accord 1000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
pemetrexedum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

CYTOTOXICKÁ LÁTKA

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/15/1071/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

**Příbalová informace: informace pro pacienta**  
**Pemetrexed Accord 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok**  
pemetrexedum

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

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu..
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento lék byl předepsán pouze pro vás. Nepřenechávejte ho nikomu jinému. Mohl by mu uškodit, i když příznaky onemocnění mohou být stejné.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Pemetrexed Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pemetrexed Accord používat
3. Jak se přípravek Pemetrexed Accord používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pemetrexed Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

**1. Co je přípravek Pemetrexed Accord a k čemu se používá**

Pemetrexed Accord je léčivý přípravek používaný k léčbě zhoubných nádorů.

Přípravek Pemetrexed Accord se podává pacientům bez předchozí chemoterapie v kombinaci s dalším protinádorovým lékem cisplatinou k léčbě maligního mezoteliomu pleury, což je forma zhoubného nádoru postihujícího výstelku dutiny hrudní a pokrývající plíce.

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

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

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

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pemetrexed Accord používat**

**Nepoužívejte přípravek Pemetrexed Accord:**

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

**Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Pemetrexed Accord se poradte se svým lékařem, nemocničním lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Pokud máte nebo jste měl(a) problémy s ledvinami, oznamte to svému lékaři nebo nemocničnímu lékárníkovi, protože by nemuselo být vhodné, abyste dostával(a) přípravek Pemetrexed Accord.

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

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

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

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

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

### **Děti a dospívající**

Tento léčivý přípravek nemá být podáván dětem a dospívajícím, protože s použitím přípravku Pemetrexed Accord u dětí a dospívajících do 18 let nejsou žádné zkušenosti.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Pemetrexed Accord**

Informujte svého lékaře nebo nemocničního lékárníka, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) léky proti bolesti nebo zánětu (otokům), jako jsou tzv. nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), včetně léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu (jako je např. ibuprofen). Existuje mnoho druhů NSAID s různou délkou účinku. Na základě plánovaného data infuze přípravku Pemetrexed Accord a/nebo stavu funkce ledvin Vám lékař musí sdělit, které léky smíte užívat a kdy je smíte užívat. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, zda některý z Vašich léků není NSAID.

Prosím, informujte svého lékaře nebo nemocničního lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo **jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.**

### **Těhotenství**

Pokud jste těhotná, domníváte, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, **oznamte to svému lékaři nebo lékárníkovi**, než je Vám podán tento léčivý přípravek. Použití přípravku Pemetrexed Accord je třeba se v těhotenství vyvarovat. Lékař s Vámi probere možná rizika používání přípravku Pemetrexed Accord během těhotenství. Během léčby přípravkem Pemetrexed Accord musejí ženy používat vhodnou antikoncepci.

### **Kojení**

Pokud kojíte, oznamte to svému lékaři.

Během léčby přípravkem Pemetrexed Accord se musí kojení přerušit.

### **Plodnost**

Muži nemají počít dítě během léčby a po dobu 6 měsíců po skončení léčby přípravkem Pemetrexed Accord a z těchto důvodů mají během léčby přípravkem Pemetrexed Accord a po dobu 6 měsíců po jejím skončení používat účinnou antikoncepci. Pokud během léčby tímto přípravkem nebo během 6 měsíců po ukončení této léčby chcete počít dítě, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Můžete vyhledat konzultaci ohledně uchování spermií před zahájením léčby.

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

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

## **Přípravek Pemetrexed Accord obsahuje sodík**

Maximální doporučená denní dávka tohoto léku obsahuje 304 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli). To odpovídá 15,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Poradte se s lékárníkem nebo lékařem, jestliže musíte užívat Pemetrexed Accord dlouhodobě každý den, zejména pokud máte dodržovat dietu s nízkým obsahem sodíku.

### **3. Jak se přípravek Pemetrexed Accord používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nejste-li si jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku Pemetrexed Accord je 500 mg na jeden čtvereční metr plochy povrchu těla. Tato plocha se vypočítá z Vaší výšky a tělesné hmotnosti. Lékař poté z tohoto údaje vypočte potřebnou dávku. Tato dávka může být upravena, případně léčba může být oddálena v závislosti na Vašem počtu krvinek a celkovém zdravotním stavu.

Přípravek Pemetrexed Accord dostanete vždy infuzí do žíly. Tato infuze bude trvat přibližně 10 minut.

Pokud dostanete přípravek Pemetrexed Accord s cisplatinou:

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

Infuze budete obvykle dostávat 1x za 3 týdny.

Další léky:

Kortikosteroidy: lékař Vám předepíše tablety se steroidem (v dávce odpovídající 4 mg dexamethasonu dvakrát denně), které budete užívat den před léčbou přípravkem Pemetrexed Accord, v den jeho podání a následující den po jeho podání. Tento lék budete dostávat ke snížení frekvence a závažnosti kožních reakcí, které se u Vás mohou objevit během protinádorové léčby.

Doplňování léčby o vitaminy: během léčby přípravkem Pemetrexed Accord Vám lékař předepíše užívat kyselinu listovou (vitamin) nebo multivitamin s obsahem kyseliny listové (350 až 1000 mikrogramů), který musíte užívat 1x denně. Během sedmi dní před první dávkou přípravku Pemetrexed Accord si musíte vzít nejméně 5 dávek kyseliny listové. Po poslední dávce přípravku Pemetrexed Accord musíte pokračovat 21 dní v užívání kyseliny listové. Dostanete rovněž injekci vitamínu B<sub>12</sub> (1000 mikrogramů), a to v týdnu před podáním přípravku Pemetrexed Accord a dále přibližně každých 9 týdnů (což odpovídá 3 cyklům léčby přípravkem Pemetrexed Accord). Vitamin B<sub>12</sub> a kyselinu listovou dostanete ke snížení možných toxických účinků protinádorové léčby.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže zaznamenáte jakýkoliv z níže uvedených nežádoucích účinků, musíte ihned kontaktovat svého lékaře:

- Horečka nebo infekce (časté nebo velmi časté, v tomto pořadí): pokud máte teplotu 38 °C nebo vyšší, pocení nebo jiné známky infekce (protože můžete mít méně bílých krvinek než je obvyklé, což je velmi časté). Infekce (sepsy) může mít závažný průběh a může vést k úmrtí.
- Pokud začnete pociťovat bolest na hrudi (časté) nebo máte rychlou srdeční frekvenci (méně časté).
- Pokud máte bolest, zarudnutí, otok nebo vřídky v ústech (velmi časté).
- Alergické reakce: pokud se vyvine kožní vyrážka (velmi časté), pocity pálení nebo brnění (časté), případně horečka (časté). Ve vzácných případech může být kožní reakce závažná a může vést k úmrtí. obraťte se na svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne závažná vyrážka nebo svědění anebo puchýře (Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza).
- Pokud pozorujete únavu, slabost, snadnější zadýchávání nebo jste bledý(á) (protože můžete mít méně krevního barviva hemoglobinu, než je obvyklé, což je velmi časté).
- Pokud pozorujete krvácení z dásní, nosu nebo úst, případně jiné krvácení, které se obtížně zastavuje, načervenalou nebo narůžovělou moč, neočekávanou tvorbu modřin (protože můžete mít nižší počet krevních destiček, než je obvyklé, což je časté).
- Pokud pozorujete náhlou dušnost, intenzivní bolest na hrudi nebo kašel s vykašláváním krve (méně časté) (může to znamenat přítomnost krevní sraženiny v plicních cévách).

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

*Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů)*

Infekce

Faryngitida (bolest v krku)

Nízký počet neutrofilních granulocytů (typ bílých krvinek)

Nízký počet bílých krvinek

Nízká hladina hemoglobinu (anémie)

Bolest, zarudnutí, otok nebo vřídky v ústech

Ztráta chuti k jídlu

Zvracení

Průjem

Pocit na zvracení

Kožní vyrážka

Odlupování kůže

Abnormální nálezy při vyšetření krve ukazující na snížení funkce ledvin

Únava

*Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob)*

Infekce krve

Horečka s nízkým počtem neutrofilních granulocytů (typ bílých krvinek)

Nízký počet krevních destiček

Alergická reakce

Ztráta tělních tekutin

Změny vnímání chuti

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

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

Závrať

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

Suchost oka

Slzení

Suchost spojivek (membrána lemující víčka a pokrývající oční bělmo) a rohovky (průhledná vrstva před duhovkou a zornicí)

Opuchlá víčka

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

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

Nepravidelný srdeční tep

Špatné trávení



Zácpa  
Bolest břicha  
Játra: zvýšení množství látek vytvářených játry v krvi  
Zvýšená pigmentace kůže  
Svědění kůže  
Vyrážka na těle, tvořící obrazce podobné volskému oku  
Vypadávání vlasů  
Kopřivka  
Selhání ledvin  
Zhoršení funkce ledvin  
Horečka  
Bolest  
Hromadění vody v těle vedoucí k otokům  
Bolest na hrudi  
Zánět a tvorba vředů na sliznicích zažívacího traktu

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

Snížení počtu červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček  
Mrtvice  
Druh mrtvice, kdy je ucpaná mozková tepna  
Krvácení uvnitř lebky  
Angina (bolest na hrudi způsobená sníženým přítokem krve do srdce)  
Srdeční infarkt  
Zúžení nebo ucpaní některé z věnčitých tepen  
Zrychlený srdeční tep  
Nedostatečné zásobení končetin krví  
Ucpaní některé z plicních tepen  
Zánět a zjizvení výstelky plic s problémy s dýcháním  
Jasně červená krev vytékající z konečníku  
Krvácení do zažívacího ústrojí  
Protržení střeva  
Zánět sliznice jícnu  
Zánět výstelky tlustého střeva, který může být doprovázen krvácením ze střeva nebo konečníku (pozorován jen v kombinaci s cisplatinou)  
Zánět, otok, zarudnutí a tvorba vřidků na sliznici jícnu a její rozpad, způsobené radioterapií  
Zánět plic způsobený radioterapií

*Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 1000 osob)*

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

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

Infekce kůže a měkkých tkání  
Stevensův-Johnsonův syndrom (typ závažných reakcí kůže a sliznic, které mohou ohrozit život)  
Toxická epidermální nekrolýza (typ závažné kožní reakce, která může ohrozit život)  
Autoimunitní porucha s kožní vyrážkou a puchýři na nohou, pažích a břiše  
Zánět kůže s typickými puchýři naplněnými tekutinou  
Křehkost kůže, puchýře, poškození a jizvení kůže  
Zarudnutí, bolest a otok hlavně na dolních končetinách  
Zánět kůže a tukové tkáně pod kůží (pseudocelulitida)  
Zánět kůže (dermatitida)  
Zánětlivý proces v kůži, doprovázený svěděním, zčervenáním, popraskáním a hrubostí  
Intenzivně svědivá místa

*Není známo: frekvenci nelze z dostupných údajů určit*

Forma diabetu, jehož příčinou je onemocnění ledvin

Onemocnění ledvin s odumíráním buněk výstelky ledvinových kanálků

Mohou se u Vás vyskytnout kterýkoli z těchto příznaků a/nebo onemocnění. Pokud zpozorujete kterýkoli z těchto nežádoucích účinků, musíte to oznámit svému lékaři co nejdříve, jakmile to je možné.

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

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Pemetrexed Accord uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Infuzní roztok: Přípravek musí být použit okamžitě. Chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 72 hodin při uchovávání při pokojové teplotě, pokud byl přípravek připraven dle návodu.

Tento léčivý přípravek nepoužívejte, jestliže si povšimnete jakýchkoli známek snížené jakosti.

Tento léčivý přípravek je určen pouze pro jednorázové podání. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domovního odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak zlikvidovat léčivé přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Pemetrexed Accord obsahuje**

Léčivou látkou je pemetrexedum. Jeden ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum dinatricum dihemihydricum ekvivalentní pemetrexedum 25 mg.

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

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

Jedna injekční lahvička s 34 ml koncentrátu obsahuje pemetrexedum dinatricum dihemihydricum ekvivalentní pemetrexedum 850 mg.

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

Pomocnými látkami jsou kyselina citronová, methionin, thioglycerol, hydroxid sodný, koncentrovaná kyselina chlorovodíková a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Pemetrexed Accord obsahuje sodík“).

### **Jak přípravek Pemetrexed Accord vypadá a co obsahuje toto balení**

Pemetrexed Accord je koncentrát pro infuzní roztok ve skleněné injekční lahvičce. Je to čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

Jedno balení přípravku Pemetrexed Accord obsahuje jednu injekční lahvičku s 4 ml, 20 ml, 34 ml nebo 40 ml koncentrátu.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Španělsko

### **Výrobce**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polsko

### **LABORATORI FUNDACIÓ DAU**

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona, 08040, Španělsko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.**

### **Další zdroje informací**

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

<-----  
----

### **Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:**

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

1. Při ředění pemetrexedu k podání intravenózní infuze používejte aseptickou techniku.
2. Vypočítejte dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Pemetrexed Accord. Injekční lahvička obsahuje větší množství pemetrexedu k usnadnění přenosu označeného množství.
3. Náležitý objem roztoku pemetrexedu musí být naředěn na 100 ml s 0,9 % injekčním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) bez konzervačních látek a podá se intravenózní infuzí po dobu 10 minut.
4. Infuzní roztoky pemetrexedu, připravené podle výše uvedeného návodu, jsou kompatibilní s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infuzními sety a infuzními vaky. Pemetrexed je inkompatibilní s rozpouštědly obsahujícími kalcium, jako je laktátový Ringerův roztok a Ringerův roztok.
5. Léčivé přípravky pro parenterální podání se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují pevné částice a nedošlo ke změně barvy. Jestliže zpozorujete pevné částice, přípravek nepodávejte.
6. Roztok pemetrexedu je určen pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **Uchovávání**

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím infuzního roztoku pemetrexedu byla prokázána na dobu 72 hodin při teplotě 20 °C až 25 °C.

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

### **Bezpečnostní opatření při přípravě a podání přípravku Pemetrexed Accord:**

Tak jako i u jiných potenciálně toxických cytostatických látek je nutné udržovat pozornost při zacházení s infuzním roztokem pemetrexedu a při jeho přípravě. Doporučuje se používat ochranné rukavice. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu s kůží, umyjte ihned a důkladně kůži mýdlem a vodou. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu se sliznicemi, opláchněte je důkladně vodou. Pemetrexed není puchýřotvorná látka. V případě podání paravazálně neexistuje specifické antidotum. Bylo popsáno několik případů podání pemetrexedu paravazálně, které hodnotící lékař nepovažoval za závažné. Únik pemetrexedu mimo žílu se léčí podle místních standardních postupů jako u jiných nepuchýřotvorných látek.

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

**Pemetrexed Accord 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok**  
**Pemetrexed Accord 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok**  
**Pemetrexed Accord 1000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok**

pemetrexedum

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

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu..
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento lék byl předepsán pouze pro vás. Nepřenechávejte ho nikomu jinému. Mohl by mu uškodit, i když příznaky onemocnění mohou být stejné.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Pemetrexed Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pemetrexed Accord používat
3. Jak se přípravek Pemetrexed Accord používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pemetrexed Accord uchovávat
6. Obsah balení s další informace

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

Pemetrexed Accord je léčivý přípravek používaný k léčbě zhoubných nádorů.

Přípravek Pemetrexed Accord se podává pacientům bez předchozí chemoterapie v kombinaci s dalším protinádorovým lékem cisplatinou k léčbě maligního mezoteliomu pleury, což je forma zhoubného nádoru postihujícího výstelku dutiny hrudní a pokrývající plíce.

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

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

Pemetrexed Accord je rovněž určena k léčbě pacientů s pokročilými stadiem rakoviny plic, u kterých došlo k dalšímu rozvoji onemocnění poté, co byla použita jiná úvodní chemoterapie.

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

#### **Nepoužívejte přípravek Pemetrexed Accord:**

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

## **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Pemetrexed Accord se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Pokud máte nebo jste měl(a) problémy s ledvinami, oznamte to svému lékaři nebo nemocničnímu lékárníkovi, protože by nemuselo být vhodné, abyste dostával(a) přípravek Pemetrexed Accord.

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

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

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

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

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

## **Děti a dospívající**

Tento léčivý přípravek by neměl být podáván dětem a dospívajícím, protože s použitím přípravku Pemetrexed Accord u dětí a dospívajících do 18 let nejsou žádné zkušenosti.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Pemetrexed Accord**

Informujte svého lékaře nebo nemocničního lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a), jako jsou přípravky proti bolesti nebo zánětu (otokům), jako jsou tzv. nesteroidní protizánětlivé léky (NSA), včetně léků, které jsou volně prodejné bez lékařského předpisu (jako je např. ibuprofen). Existuje mnoho druhů NSA s různou dobou účinnosti. Na základě plánovaného data infuze přípravku Pemetrexed Accord a stavu funkce ledvin Vám lékař doporučí, které léky smíte užívat a kdy je smíte užívat. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, zda některý z Vašich léků není NSA.

Stejně jako u jiných chemoterapeutik, není doporučeno kombinování přípravku Pemetrexed Accord s živými oslabenými vakcínami. Pokud možno mají být použity inaktivní vakcíny.

## **Těhotenství**

Pokud jste těhotná, domníváte, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět **oznamte to svému lékaři nebo lékárníkovi**, než je Vám podán tento léčivý přípravek. Přípravku Pemetrexed Accord je třeba se v těhotenství vyvarovat. Váš lékař s Vámi probere možná rizika používání přípravku Pemetrexed Accord během těhotenství. Během léčby přípravkem Pemetrexed Accord musejí ženy používat vhodnou antikoncepci.

## **Kojení**

Pokud kojíte, oznamte to svému lékaři.

Během léčby přípravkem Pemetrexed Accord se musí kojení přerušit.

## **Plodnost**

Muži nemají počít dítě během léčby a po dobu 6 měsíců po skončení léčby přípravkem Pemetrexed Accord a z těchto důvodů mají během léčby přípravkem Pemetrexed Accord a po dobu 6 měsíců po jejím skončení používat účinnou antikoncepci. Pokud během léčby tímto přípravkem nebo během 6

měsíců po ukončení této léčby chcete počít dítě, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Můžete vyhledat konzultaci ohledně uchování spermií před zahájením léčby.

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

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

### **Přípravek Pemetrexed Accord obsahuje sodík**

Přípravek Pemetrexed Accord 100 mg obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na jednu injekční lahvičku, to je v podstatě „bez obsahu sodíku“.

Pemetrexed Accord 500 mg obsahuje 54 mg sodíku (hlavní složka vaření / stolní sůl) v každé injekční lahvičce. To odpovídá 2,7% doporučené denní dávky sodíku pro dospělé.

Pemetrexed Accord 1000 mg obsahuje 108 mg sodíku (hlavní složka vaření / stolní sůl) v každé injekční lahvičce. To odpovídá 5,4% doporučené denní dávky sodíku pro dospělé.

## **3. Jak se přípravek Pemetrexed Accord používá**

Přípravek Pemetrexed Accord používejte přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nejste-li si jisti, poraďte se s lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka Pemetrexed Accord je 500 mg na jeden čtvereční metr plochy povrchu těla. Tato plocha se vypočítá z Vaší výšky a tělesné hmotnosti. Lékař poté z tohoto údaje vypočte potřebnou dávku. Tato dávka může být upravena, případně léčba může být oddálena v závislosti na počtu krvinek a celkovém zdravotním stavu. Než Vám bude přípravek podán, nemocniční lékárník, zdravotní sestra nebo lékař smísí prášek přípravku Pemetrexed Accord s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 0,9 mg/ml (0,9%).

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

Pokud dostanete přípravek Pemetrexed Accord s cisplatinou:

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

Infuze budete obvykle dostávat 1x za 3 týdny.

Další léky:

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

Doplňování léčby o vitaminy: během léčby přípravkem Pemetrexed Accord Vám Váš lékař předepíše užívat kyselinu listovou (vitamin) nebo multivitamin s obsahem kyseliny listové (350 až 1000 mikrogramů), který musíte užívat 1x denně. Během sedmi dní před první dávkou přípravku Pemetrexed Accord si musíte vzít nejméně 5 dávek kyseliny listové. Po poslední dávce přípravku Pemetrexed Accord musíte pokračovat 21 dní v užívání kyseliny listové. Dostanete rovněž injekci vitamínu B<sub>12</sub> (1000 mikrogramů), a to v týdnu před podáním přípravku Pemetrexed Accord a dále přibližně každých 9 týdnů (což odpovídá 3 cyklům léčby přípravkem Pemetrexed Accord). Vitamin B<sub>12</sub> a kyselinu listovou dostanete ke snížení možných toxických účinků protinádorové léčby.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže zaznamenáte jakýkoliv z níže uvedených nežádoucích účinků, musíte ihned kontaktovat svého lékaře:

- Horečka nebo infekce (časté nebo velmi časté, v tomto pořadí): pokud máte teplotu 38 °C nebo vyšší, pocení nebo jiné známky infekce (protože můžete mít méně bílých krvinek než je obvyklé, což je velmi časté). Infekce (sepsy) může mít závažný průběh a může vést k úmrtí.
- Pokud začnete pociťovat bolest na hrudi (časté) nebo máte rychlou srdeční frekvenci (méně časté).
- Pokud máte bolest, zarudnutí, otok nebo vřídky v ústech (velmi časté).
- Alergické reakce: pokud se vyvine kožní vyrážka (velmi časté), pocity pálení nebo brnění (časté), případně horečka (časté). Ve vzácných případech může být kožní reakce závažná a může vést k úmrtí. obraťte se na svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne závažná vyrážka nebo svědění anebo puchýře (Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza).
- Pokud pozorujete únavu, slabost, snadnější zadýchávání nebo jste bledý(á) (protože můžete mít méně krevního barviva hemoglobinu, než je obvyklé, což je velmi časté).
- Pokud pozorujete krvácení z dásní, nosu nebo úst, případně jiné krvácení, které se obtížně zastavuje, načervenalou nebo narůžovělou moč, neočekávanou tvorbu modřin (protože můžete mít nižší počet krevních destiček, než je obvyklé, což je časté).
- Pokud pozorujete náhlou dušnost, intenzivní bolest na hrudi nebo kašel s vykašláváním krve (méně časté) (může to znamenat přítomnost krevní sraženiny v plicních cévách).

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

*Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů)*

Infekce

Faryngitida (bolest v krku)

Nízký počet neutrofilních granulocytů (typ bílých krvinek)

Nízký počet bílých krvinek

Nízká hladina hemoglobinu (anémie)

Bolest, zarudnutí, otok nebo vřídky v ústech

Ztráta chuti k jídlu

Zvracení

Průjem

Pocit na zvracení

Kožní vyrážka

Odlupování kůže

Abnormální nálezy při vyšetření krve ukazující na snížení funkce ledvin

Únava

*Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob)*

Infekce krve

Horečka s nízkým počtem neutrofilních granulocytů (typ bílých krvinek)

Nízký počet krevních destiček

Alergická reakce

Ztráta tělních tekutin

Změny vnímání chuti

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

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

Závrať

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

Suchost oka



## Slzení

Suchost spojivek (membrána lemující víčka a pokrývající oční bělmo) a rohovky (průhledná vrstva před duhovkou a zornicí)

Opuchlá víčka

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

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

Nepravidelný srdeční tep

Špatné trávení

Zácpa

Bolest břicha

Játra: zvýšení množství látek vytvářených játry v krvi

Zvýšená pigmentace kůže

Svědění kůže

Vyrážka na těle, tvořící obrazce podobné volskému oku

Vypadávání vlasů

Kopřivka

Selhání ledvin

Zhoršení funkce ledvin

Horečka

Bolest

Hromadění vody v těle vedoucí k otokům

Bolest na hrudi

Zánět a tvorba vředů na sliznicích zažívacího traktu

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

Snížení počtu červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček

Mrtvice

Druh mrtvice, kdy je ucpána mozková tepna

Krvácení uvnitř lebky

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

Srdeční infarkt

Zúžení nebo ucpání některé z věnčitých tepen

Zrychlený srdeční tep

Nedostatečné zásobení končetin krví

Ucpání některé z plicních tepen

Zánět a zjizvení výstelky plic s problémy s dýcháním

Jasně červená krev vytékající z konečníku

Krvácení do zažívacího ústrojí

Protržení střeva

Zánět sliznice jícnu

Zánět výstelky tlustého střeva, který může být doprovázen krvácením ze střeva nebo konečníku (pozorován jen v kombinaci s cisplatinou)

Zánět, otok, zarudnutí a tvorba vřidků na sliznici jícnu a její rozpad, způsobené radioterapií

Zánět plic způsobený radioterapií

*Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 1000 osob)*

Rozpad červených krvinek

Anafylaktický šok (závažná alergická reakce)

Zánětlivý stav v játrech

Zarudnutí kůže

Kožní vyrážka, která se objeví na místech s předchozím ozářením

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

Infekce kůže a měkkých tkání

Stevensův-Johnsonův syndrom (typ závažných reakcí kůže a sliznic, které mohou ohrozit život)

Toxická epidermální nekrolýza (typ závažné kožní reakce, která může ohrozit život)

Autoimunitní porucha s kožní vyrážkou a puchýři na nohou, pažích a břiše

Zánět kůže s typickými puchýři naplněnými tekutinou  
Křehkost kůže, puchýře, poškození a jizvení kůže  
Zarudnutí, bolest a otok hlavně na dolních končetinách  
Zánět kůže a tukové tkáně pod kůží (pseudocelulitida)  
Zánět kůže (dermatitida)  
Zánětlivý proces v kůži, doprovázený svěděním, zčervenáním, popraskáním a hrubostí  
Intenzivně svědivá místa

*Není známo: frekvenci nelze z dostupných údajů určit*  
Forma diabetu, jehož příčinou je onemocnění ledvin  
Onemocnění ledvin s odumíráním buněk výstelky ledvinových kanálků

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

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

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Pemetrexed Accord uchovávat**

Uchovávejte tento lék mimo dohled a dosah dětí.

Tento léčivý přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na obalu za zkratkou EXP.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Rekonstituovaný a infuzní roztok: Přípravek musí být použit okamžitě. Chemická a

fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při uchovávání v chladničce, pokud byl přípravek připraven dle návodu.

Tento léčivý přípravek nepoužívejte, jestliže si povšimnete jakýchkoli známek zhoršení kvality.

Tento léčivý přípravek je určen pouze pro jednorázové podání. Žádné léčivé přípravky nelikvidujte v odpadních vodách ani s domovním odpadem. Zeptejte se svého lékárníka, jak zlikvidovat léčivé přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomohou chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Pemetrexed Accord obsahuje**

Léčivou látkou je pemetrexedum.

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

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

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

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

Pomocné látky jsou mannitol, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný (viz bod 2 „Přípravek Pemetrexed Accord obsahuje sodík“).

**Jak přípravek Pemetrexed Accord vypadá a co obsahuje toto balení**

Pemetrexed Accord je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok v injekční lahvičce. Je to bílý až buď světle žlutý nebo zelenožlutý lyofilizovaný prášek.

Jedno balení přípravku Pemetrexed Accord obsahuje 1 injekční lahvičku.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Španělsko

**Výrobce**

Wessling Hungary Kft.  
Fõti út 56., Budapest, 1047,  
Maďarsko

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polsko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.**

**Další zdroje informací**

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

---

## **Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:**

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

1. Při rekonstituci a dalším ředění pemetrexedu k podání intravenózní infuze používejte aseptickou techniku.
2. Vypočtete dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Pemetrexed Accord. Injekční lahvička obsahuje větší množství pemetrexedu k usnadnění přenosu označeného množství.
3. Pemetrexed Accord 100 mg:  
Rekonstituujte obsah 100mg injekční lahvičky se 4,2 ml 0,9 % injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) (bez konzervačních látek, čímž vznikne roztok obsahující pemetrexed o koncentraci 25 mg/ml.  
Pemetrexed Accord 500 mg:  
Rekonstituujte obsah 500mg injekční lahvičky s 20 ml 0,9 % injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez konzervačních látek, čímž vznikne roztok obsahující pemetrexed o koncentraci 25 mg/ml.  
Pemetrexed Accord 1 000 mg:  
Rekonstituujte obsah 1 000mg injekční lahvičky s 40 ml 0,9 % injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bez konzervačních látek, čímž vznikne roztok obsahující pemetrexed o koncentraci 25 mg/ml.  
  
Pohybným jemným krouživým pohybem každou injekční lahvičkou, dokud se prášek zcela nerozpustí. Výsledný roztok je čirý a jeho barva kolísá od bezbarvé po žlutou nebo žlutozelenou, aniž by byla narušena jeho kvalita. pH rekonstituovaného roztoku se pohybuje mezi 6,6 a 7,8. **Potřebné je další ředění.**
4. Náležitý objem rekonstituovaného roztoku pemetrexedu musí být dále naředěn na 100 ml 0,9 % injekčním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) bez konzervačních látek a podá se intravenózní infuzí po dobu 10 minut.
5. Infuzní roztoky pemetrexedu, připravené podle návodu, jsou kompatibilní s polyvinylchloridovými a polyolefinovými infuzními sety a infuzními vaky. Pemetrexed je inkompatibilní s rozpouštědly obsahujícími kalcium, jako je laktátový Ringerův roztok a Ringerův roztok.
6. Léčivé přípravky pro parenterální použití se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částičky a nedošlo ke změně barvy. Jestliže zpozorujete pevné částice, přípravek nepodávejte.
7. Roztok pemetrexedu je určen pouze na jedno použití. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **Uchovávání**

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím rekonstituovaného a infuzního roztoku pemetrexedu byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C –8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

**Bezpečnostní opatření při přípravě a podání přípravku Pemetrexed Accord:** Tak jako i u jiných potenciálně toxických cytostatických látek je nutné udržovat pozornost při zacházení s infuzním roztokem pemetrexedu a při jeho přípravě. Doporučuje se používat ochranné rukavice. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu s kůží, umyjte ihned a důkladně kůži mýdlem a vodou. Pokud dojde ke kontaktu roztoku pemetrexedu se sliznicemi, opláchněte je důkladně vodou. Pemetrexed není puchýřotvorná látka. V případě podání paravazálně neexistuje specifické antidotum. Bylo popsáno několik případů podání pemetrexedu paravazálně, které hodnotící lékař nepovažoval za závažné. Únik pemetrexedu mimo žílu se léčí podle místních standardních postupů jako u jiných nepuchýřotvorných látek.