

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

CIAMBRA 100 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 100 mg pemetrexedu (ako hemipentahydrát disodnej soli pemetrexedu).

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

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje približne 11 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu.

Biely až takmer biely lyofilizovaný prášok.

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

Osmolalita rekonštituovaného roztoku je 230 - 270 mOsmol/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Malígný mezotelióm pleury

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

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

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

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

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

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

#### Dávkovanie

#### CIAMBRA v kombinácii s cisplatinou

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

#### CIAMBRA v monoterapii

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

#### Režim premedikácie

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

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

#### Monitorovanie

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

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

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

#### Úprava dávok

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

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

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

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

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

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

<sup>b</sup> s výnimkou neurotoxicity

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

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

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

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

## Osobitné skupiny

### *Starší ľudia*

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

### *Pediatrická populácia*

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

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

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

### *Pacienti s poškodením funkcie pečene:*

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

### Spôsob podávania

CIAMBRA je na intravenózne použitie. CIAMBRA sa má podávať intravenóznou infúziou počas 10 minút, v prvý deň každého 21-denného cyklu.

Opatrenia pred zaobchádzaním s CIAMBROU alebo pri podaní CIAMBRY, pozri časť 6.6. Pokyny na rekonštitúciu a nariedenie CIAMBRY pred podaním, pozri časť 6.6.

## **4.3 Kontraindikácie**

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

Dojčenie (pozri časť 4.6).

Súbežná vakcinácia proti žltej zimnici (pozri časť 4.5).

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

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

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

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

Nebol študovaný dostatočný počet pacientov s klírensom kreatinínu pod 45 ml/min. Preto sa použitie pemetrexedu u pacientov s klírensom kreatinínu < 45 ml/min neodporúča (pozri časť 4.2).

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

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

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

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

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

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

Pemetrexed môže mať geneticky škodlivé účinky. Pohlavne zrelým mužom sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a do 3 mesiacov od ukončenia liečby. Odporúča sa používanie antikoncepčných metód alebo abstinencia. Vzhľadom na možnosť ireverzibilnej infertility spôsobenej liečbou pemetrexedom sa mužom odporúča, aby vyhľadali konzultáciu o možnosti trvalého uchovania spermií pred začiatkom liečby.

Ženy v plodnom veku musia počas liečby a 6 mesiacov po ukončení liečby pemetrexedom používať účinnú antikoncepčnú metódu (pozri časť 4.6).

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

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

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

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

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

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

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

#### Interakcie bežné u všetkých cytotoxických liekov

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

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

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

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v plodnom veku / Antikoncepcia u mužov a žien

Pemetrexed môže mať geneticky škodlivé účinky. Ženy v plodnom veku musia v priebehu liečby a 6 mesiacov po ukončení liečby pemetrexedom používať účinnú antikoncepciu. Pohlavne zrelým mužom sa odporúča používanie účinných antikoncepčných metód a neodporúča sa splodiť dieťa počas liečby a do 3 mesiacov od ukončenia liečby.

#### Gravidita

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

#### Doojčenie

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

#### Fertilita

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

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

Pemetrexed môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní pemetrexedu sa môže objaviť únava (pozri časť 4.8).

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

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

#### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

V tabuľke 4 sú uvedené nežiaduce účinky lieku bez ohľadu na príčinnú súvislosť s pemetrexedom používaným buď v monoterapii alebo v kombinácii s cisplatinou z pilotných registračných štúdií (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN a PARAMOUNT) a z obdobia po uvedení na trh.

NÚ sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Na klasifikáciu frekvencie sa použila táto konvencia:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov)

**Tabuľka 4. Frekvencie nežiaducich reakcií liekov všetkých stupňov bez ohľadu na príčinnú súvislosť z pilotných registračných štúdií: JMEI (Pemetrexed verzus docetaxel), JMDB (Pemetrexed a cisplatina verzus Gemzar a cisplatina, JMCH (Pemetrexed s cisplatinou verzus cisplatina), JMEN a PARAMOUNT (Pemetrexed s najlepšou podpornou starostlivosťou verzus placebo s najlepšou podpornou starostlivosťou) a z obdobia po uvedení na trh.**



<b>Trieda orgánových systémov (MedDRA)</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Veľmi zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
Infekcie a nákazy	infekcia <sup>a</sup> , faryngitída	sepsa <sup>b</sup>			dermo- hypodermati- tída	
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia, leukopénia, znížený hemoglobín,	febrilná neutropénia znížený počet krvných doštičiek	pancytopénia	autoimunitná hemolytická anémia		
Poruchy imunitného systému		hypersenziti- vita		anafylaktický šok		
Poruchy metabolizmu a výživy		dehydratácia				

Poruchy nervového systému		porucha chuti, periférna motorická neuropatia, periférna senzorická neuropatia, závrat	mozgovo-cievna príhoda, ischemická príhoda, intrakraniálna hemorágia			
Poruchy oka		konjunktivitída, suché oko, zvýšená lakrimácia, keratokonjunktivitída, opuch viečka, choroba očného povrchu				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti <sup>c</sup>		zlyhávanie srdca, arytmia	angína, infarkt myokardu, ochorenie koronárnych ciev, supraventrikulárna arytmia			
Poruchy ciev			periférna ischémia <sup>c</sup>			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			pľúcna embólia, intersticiálna <sup>bd</sup> pneumonitída			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	stomatitída, anorexia, vracanie, hnačka, nevoľnosť	dyspepsia, zápcha, bolesť brucha	rektálna hemorágia, gastrointestinálna hemorágia, intestinálna perforácia, ezofagitída, kolitída <sup>e</sup>			
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená alanín-aminotransferáza, zvýšená aspartát-aminotransferáza		hepatitída		

Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, exfoliácia kože	hyperpigmentácia, pruritus, multiformný erytém, alopecia, urtikária		erytém	Stevens-Johnsonov syndróm <sup>b</sup> , toxická epidermálna nekrolýza <sup>b</sup> , pemfigoid bulózna dermatitída, získaná epidermolytická bulóza, erytémový edém <sup>f</sup> pseudocelulitída, dermatitída, ekzém, prurigo	
Poruchy obličiek a močových ciest	znížený klírens kreatinínu, zvýšený kreatinín v krvi <sup>i</sup>	zlyhanie obličiek, znížená glomerulárna filtrácia				nefrogénna močová úplavica, renálna tubulárna nekróza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava,	horúčka, bolesť, edém, bolesť na hrudi, zápal sliznice				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená gama glutamyl transferáza				
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			radičná ezofagitída, radičná pneumonitída <sup>j</sup>	radičný fenomén		

<sup>a</sup> s a bez neutropénie

<sup>b</sup> v niektorých prípadoch fatálny

<sup>c</sup> niekedy viedli k nekróze končatín

<sup>d</sup> s respiračnou nedostatočnosťou

<sup>e</sup> pozorované len v kombinácii s cisplatinou

<sup>f</sup> najmä dolných končatín

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedeného v [Prílohe V\\*](#).

#### **4.9 Predávkovanie**

K popísaným symptómom z predávkovania patrí neutropénia, anémia, trombocytopenia, mukozitída, senzorická polyneuropatia a vyrážka. K predpokladaným komplikáciám z predávkovania patrí útlm kostnej drene manifestujúci sa neutropéniou, trombocytopéniou a anémiou. Taktiež sa môže vyskytnúť infekcia s horúčkou alebo bez nej, hnačka, a/alebo mukozitída. V prípade podozrenia na

predávkovanie, majú mať pacienti sledovaný krvný obraz a musia dostávať podpornú liečbu podľa potreby. V liečbe predávkovania pemetrexedom sa musí vziať do úvahy podávanie kalciumfolinátu / kyseliny folinovej.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

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

#### Klinická účinnosť

##### *Mezotelióm*

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

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

#### **Účinnosť pemetrexedu v kombinácii s cisplatinou oproti cisplatine pri malígnom mezotelióme pleury**

Parameter účinnosti	Randomizovaní a liečení pacienti		Plne suplementovaní pacienti	
	pemetrexed/ cisplatina (N = 226)	cisplatina (N=222)	pemetrexed/ cisplatina (N=168)	cisplatina (N=163)
Medián celkového prežívania(mesiace) (95% CI)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8- 10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4- 11,9)
Log Rank hodnota p*	0,020		0,051	
Medián času do progresie tumoru (mesiace) (95% CI)	5,7 (4,9-6,5)	3,9 (2,8-4,4)	6,1 (5,3-7,0)	3,9 (2,8-4,5)
Log Rank hodnota p*	0,001		0,008	

Čas do zlyhania liečby (mesiace) (95%CI)	4,5 (3,9-4,9)	2,7 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,6)	2,7 (2,2-3,1)
Log Rank hodnota p*	0,001		0,001	
Pomer celkovej odpovede** (95%CI)	41,3% (34,8-48,1)	16,7% (12,0-22,2)	45,5% (37,8-53,4)	19,6% (13,8-26,6)
Fisherova presná hodnota p*	<0,001		<0,001	

Skratky: CI = interval spoľahlivosti

\* hodnota p odkazuje na porovnanie medzi liečebnými ramenami.

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

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

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

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

#### NSCLC, liečba v druhej línii:

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

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

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

	<b>Pemetrexed</b>	<b>Docetaxel</b>
<b>Čas prežívania (mesiace)</b>	(n=283)	(n= 288)
▪ Medián (m)	8,3	7,9
▪ 95 % CI pre medián	(7,0- 9,4)	(6,3-9,2)
▪ HR	0,99	
▪ 95%CIpreHR	(0,82- 1,20)	
▪ hodnota p pre neinferioritu (HR)	0,226	
<b>Čas prežívania bez progresie (mesiace)</b>	(n=283)	(n=288)
▪ Medián	2,9	2,9
▪ HR (95 % CI)	0,97 (0,82– 1,16)	
<b>Čas do zlyhania liečby (TTTF – mesiace)</b>	(n=283)	(n=288)
▪ Medián	2,3	2,1
▪ HR (95 % CI)	0,84 (0,71– 0,997)	

<b>Odpoveď</b> (n: kvalifikovaný pre odpoveď)	(n=264)	(n=274)
▪ Odpoveď na liečbu (%) (95 % CI)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
▪ Stabilizácia ochorenia (%)	45,8	46,4

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

#### NSCLC, liečba v prvej línii:

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

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

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

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

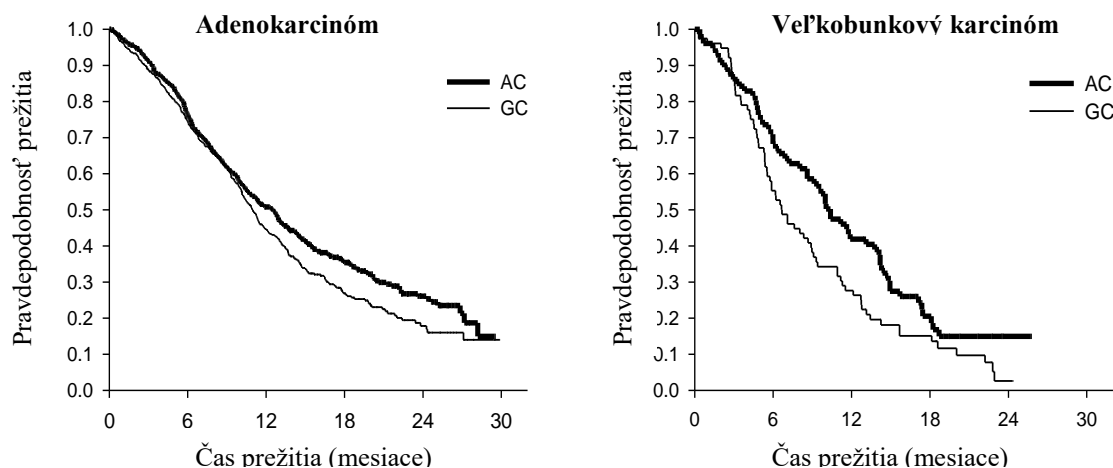
#### **Účinnosť pemetrexedu+cisplatina vs. gemcitabín+cisplatina v prvej línii nemalobunkového karcinómu pľúc – ITT populácia a histologické podskupiny.**

ITT populácia a histologické podskupiny	Medián celkového prežitia v mesiacoch (95% CI)		Adjustovaný pomer rizik (HR) (95% CI)	p-hodnota superiorit y
	Pemetrexed + cisplatina	Gemcitabín+ cisplatina		
ITT populácia (N=1725)	10,3 (9,8–11,2)	N=862 10,3 (9,6–10,9)	a 0,94	0,259
Adenokarcinóm (N=847)	12,6 (10,7–13,6)	N=436 10,9 (10,2–11,9)	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Veľkobunkový (N=153)	10,4 (8,6–14,1)	N=76 6,7 (5,5–9,0)	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Iné (N=252)	8,6 (6,8–10,2)	N=106 9,2 (8,1–10,6)	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Zo skvamóznych buniek (N=473)	9,4 (8,4–10,2)	N=244 10,8 (9,5–12,1)	1,23 (1,00–1,51)	0,050

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

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

## Kaplanova- Meierova krivka celkového prežitia podľa histológie



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

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

### NSCLC, udržiavacia liečba:

#### *JMEN*

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

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

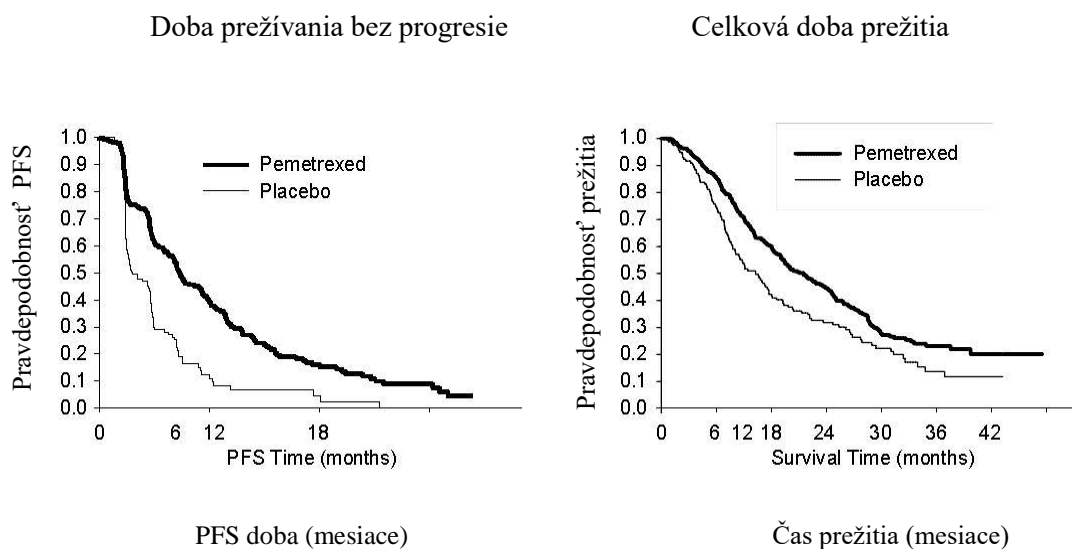
V súhlase s inými štúdiami s pemetrexedom sa v štúdiu JMEN pozoroval rozdiel účinnosti s ohľadom na histológiu NSCLC. U pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho ( $n = 430$ , nezávisle hodnotená populácia) bola stredná hodnota celkovej doby prežívania bez progresie (PFS) pri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

Stredná hodnota (OS) vrátane indukčnej fázy bola u pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho v skupine s pemetrexedom 18,6 mesiacov a skupine s placebom 13,6 mesiacov pomer rizík = 0,71 (95% CI = 0,56 - 0,88; p = 0,002).

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

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

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



**PARAMOUNT**

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

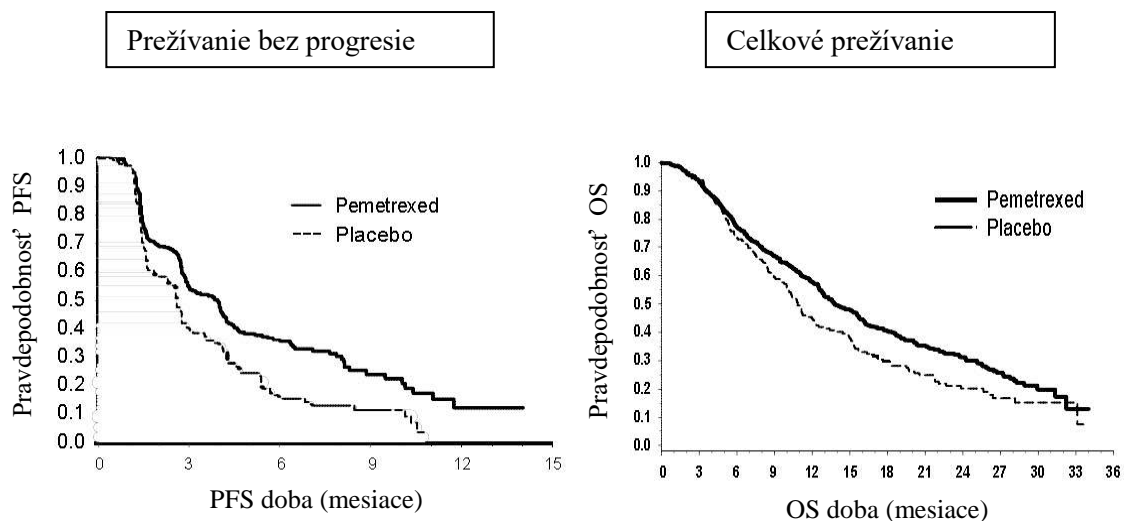
Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ a preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS v skupine s pemetrexedom oproti skupine s placebo (n = 472, nezávisle hodnotená populácia, medián 3,9 mesiacov a. 2,6 mesiaca, v danom poradí) (pomer rizík = 0,64, 95 % CI = 0,51-0,81, p < 0,0002). Nezávislé hodnotenie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

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



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

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



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

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim pemetrexed vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre schválené indikácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

medzi pacientmi je mierna, a to 19,3 %. Celková systémová expozícia pemetrexedu (AUC) a maximálna plazmatická koncentrácia sa proporcionálne zvyšujú s dávkou. Farmakokinetika pemetrexedu je rovnaká aj po viacerých liečebných cykloch.

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

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

Štúdie hodnotiace karcinogénny potenciál pemetrexedu neboli vykonané.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E421)

Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

### 6.2 Inkompatibility

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

### 6.3 Čas použiteľnosti

#### Neotvorená injekčná liekovka

2 roky

#### Rekonštituované a infúzne roztoky

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

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

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

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Balenie: 1 injekčná liekovka

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

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

### Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní lieku

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

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/15/1055/001

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

Dátum prvej registrácie: 2 december 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23 júl 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## 1. NÁZOV LIEKU

CIAMBRA 500 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 500 mg pemetrexedu (ako hemipentahydrát disodnej soli pemetrexedu).

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

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje približne 54 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu.

Biely až takmer biely lyofilizovaný prášok.

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

Osmolalita rekonštituovaného roztoku je 230 - 270 mOsmol/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Malígný mezotelióm pleury

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

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

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

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

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

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

#### Dávkovanie

#### CIAMBRA v kombinácii s cisplatinou

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

#### CIAMBRA v monoterapii

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

#### Režim premedikácie

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

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

#### Monitorovanie

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

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

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

#### Úprava dávok

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

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

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

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

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

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

<sup>b</sup> s výnimkou neurotoxicity

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

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

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

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

## Osobitné skupiny

### *Starší ľudia*

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

### *Pediatrická populácia*

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

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

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

### *Pacienti s poškodením funkcie pečene:*

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

### Spôsob podávania

CIAMBRA je na intravenózne použitie. CIAMBRA sa má podávať intravenóznou infúziou počas 10 minút, v prvý deň každého 21-denného cyklu.

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

Pokyny na rekonštitúciu a nariedenie CIAMBRY pred podaním, pozri časť 6.6.

## **4.3 Kontraindikácie**

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

Dojčenie (pozri časť 4.6).

Súbežná vakcinácia proti žltej zimnici (pozri časť 4.5).

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

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

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



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

Nebol študovaný dostatočný počet pacientov s klírensom kreatinínu pod 45 ml/min. Preto sa použitie pemetrexedu u pacientov s klírensom kreatinínu < 45 ml/min neodporúča (pozri časť 4.2).

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

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

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

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

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

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

Pemetrexed môže mať geneticky škodlivé účinky. Pohlavne zrelým mužom sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a do 3 mesiacov od ukončenia liečby. Odporúča sa používanie antikoncepčných metód alebo abstinencia. Vzhľadom na možnosť ireverzibilnej infertility spôsobenej liečbou pemetrexedom sa mužom odporúča, aby vyhľadali konzultáciu o možnosti trvalého uchovania spermií pred začiatkom liečby.

Ženy v plodnom veku musia počas liečby a 6 mesiacov po ukončení liečby pemetrexedom používať účinnú antikoncepčnú metódu (pozri časť 4.6).

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

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

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

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

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

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

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

#### Interakcie bežné u všetkých cytotoxických liekov

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

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

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

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Ženy v plodnom veku / Antikoncepcia u mužov a žien

Pemetrexed môže mať geneticky škodlivé účinky. Ženy v plodnom veku musia v priebehu liečby a 6 mesiacov po ukončení liečby pemetrexedom používať účinnú antikoncepciu. Pohlavne zrelým mužom sa odporúča používanie účinných antikoncepčných metód a neodporúča sa splodiť dieťa počas liečby a do 3 mesiacov od ukončenia liečby.

#### Gravidita

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

#### Dojčenie

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

#### Fertilita

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

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

Pemetrexed môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní pemetrexedu sa môže objaviť únava (pozri časť 4.8).

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

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

#### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

V tabuľke 4 sú uvedené nežiaduce účinky lieku bez ohľadu na príčinnú súvislosť s pemetrexedom používaným buď v monoterapii alebo v kombinácii s cisplatinou z pilotných registračných štúdií (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN a PARAMOUNT) a z obdobia po uvedení na trh.

NÚ sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Na klasifikáciu frekvencie sa použila táto konvencia:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov)

**Tabuľka 4. Frekvencie nežiaducich reakcií liekov všetkých stupňov bez ohľadu na príčinnú súvislosť z pilotných registračných štúdií: JMEI (Pemetrexed verzus docetaxel), JMBD (Pemetrexed a cisplatina verzus Gemzar a cisplatina, JMCH (Pemetrexed s cisplatinou verzus cisplatina), JMEN a PARAMOUNT (Pemetrexed) s najlepšou podpornou starostlivosťou verzus placebo s najlepšou podpornou starostlivosťou) a z obdobia po uvedení na trh.**

<b>Trieda orgánových systémov (MedDRA)</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Veľmi zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
Infekcie a nákazy	infekcia <sup>a</sup> , faryngitída	sepsa <sup>b</sup>			dermo- hypodermati- tída	
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia, leukopénia, znížený hemoglobín,	febrilná neutropénia znížený počet krvných doštičiek	pancytopénia	autoimunitná hemolytická anémia		
Poruchy imunitného systému		hypersenziti- vita		anafylaktický šok		
Poruchy metabolizmu a výživy		dehydratácia				

Poruchy nervového systému		porucha chuti, periférna motorická neuropatia, periférna senzorická neuropatia, závrat	mozgovo-cievna príhoda, ischemická príhoda, intrakraniálna hemorágia			
Poruchy oka		konjunktivitída, suché oko, zvýšená lakrimácia, keratokonjunktivitída, opuch viečka, choroba očného povrchu				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti <sup>c</sup>		zlyhávanie srdca, arytmia	angína, infarkt myokardu, ochorenie koronárnych ciev, supraventrikulárna arytmia			
Poruchy ciev			periférna ischémia <sup>c</sup>			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			pľúcna embólia, intersticiálna <sup>bd</sup> pneumonitída			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	stomatitída, anorexia, vracanie, hnačka, nevoľnosť	dyspepsia, zápcha, bolesť brucha	rektálna hemorágia, gastrointestinálna hemorágia, intestinálna perforácia, ezofagitída, kolitída <sup>e</sup>			
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená alanín-aminotransferáza, zvýšená aspartát-aminotransferáza		hepatitída		

Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, exfoliácia kože	hyperpigmentácia, pruritus, multiformný erytém, alopecia, urtikária		erytém	Stevens-Johnsonov syndróm <sup>b</sup> , toxická epidermálna nekrolýza <sup>b</sup> , pemfigoid bulózna dermatitída, získaná epidermolytická bulóza, erytémový edém <sup>f</sup> pseudoecelulitída, dermatitída, ekzém, prurigo	
Poruchy obličiek a močových ciest	znížený klírens kreatinínu, zvýšený kreatinín v krvi <sup>i</sup>	zlyhanie obličiek, znížená glomerulárna filtrácia				nefrogénna močová úplavica, renálna tubulárna nekróza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava,	horúčka, bolesť, edém, bolesť na hrudi, zápal sliznice				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená gama glutamyl transferáza				
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			radičná ezofagitída, radičná pneumonitída <sup>j</sup>	radičný fenomén		

<sup>a</sup> s a bez neutropénie

<sup>b</sup> v niektorých prípadoch fatálny

<sup>c</sup> niekedy viedli k nekróze končatín

<sup>d</sup> s respiračnou nedostatočnosťou

<sup>e</sup> pozorované len v kombinácii s cisplatinou

<sup>f</sup> najmä dolných končatín

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedeného v [Prílohe V\\*](#).

#### **4.9 Predávkovanie**

K popísaným symptómom z predávkovania patrí neutropénia, anémia, trombocytopenia, mukozitída, senzorická polyneuropatia a vyrážka. K predpokladaným komplikáciám z predávkovania patrí útlm kostnej drene manifestujúci sa neutropéniou, trombocytopeniou a anémiou. Taktiež sa môže vyskytnúť infekcia s horúčkou alebo bez nej, hnačka, a/alebo mukozitída. V prípade podozrenia na

predávkovanie, musia mať pacienti sledovaný krvný obraz a musia dostávať podpornú liečbu podľa potreby. V liečbe predávkovania pemetrexedom sa musí vziať do úvahy podávanie kalciumfolinátu / kyseliny folinovej.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

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

#### Klinická účinnosť

##### Mezotelióm

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

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

#### Účinnosť pemetrexedu v kombinácii s cisplatinou oproti cisplatine pri u malígnom mezotelióme pleury

Parameter účinnosti	Randomizovaní a liečení pacienti		Plne suplementovaní pacienti	
	pemetrexed/ cisplatina (N = 226)	cisplatina (N=222)	pemetrexed/ cisplatina (N=168)	cisplatina (N=163)
Medián celkového prežívania (mesiace) (95% CI)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8- 10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4- 11,9)
Log Rank hodnota p*	0,020		0,051	
Medián času do progresie tumoru (mesiace) (95% CI)	5,7 (4,9-6,5)	3,9 (2,8-4,4)	6,1 (5,3-7,0)	3,9 (2,8-4,5)

Log Rank hodnota p*	0,001		0,008	
Čas do zlyhania liečby (mesiace) (95% CI)	4,5 (3,9-4,9)	2,7 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,6)	2,7 (2,2-3,1)
Log Rank hodnota p*	0,001		0,001	
Pomer celkovej odpovede** (95% CI)	41,3% (34,8-48,1)	16,7% (12,0-22,2)	45,5% (37,8-53,4)	19,6% (13,8-26,6)
Fisherova presná hodnota p*	<0,001		<0,001	

Skratky: CI = interval spoľahlivosti

\* hodnota p odkazuje na porovnanie medzi liečebnými ramenami.

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

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

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

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

#### NSCLC, liečba v druhej línii:

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

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

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

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



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

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

#### NSCLC, liečba v prvej línii:

Multicentrická, randomizovaná, otvorená štúdia fázy 3 s pemetrexedom a cisplatinou verzus gemcitabínom a cisplatinou u pacientov bez predchádzajúcej liečby chemoterapiou s lokálne pokročilým alebo metastatickým (stupeň IIIb alebo IV) NSCLC ukázala, že pemetrexed spolu s cisplatinou (ITT populácia n=862) splnila primárny cieľ a preukázala rovnakú klinickú účinnosť ako gemcitabín s cisplatinou (ITT n=863) v celkovom prežívaní (adjustovaný pomer rizík 0,94; 95% CI = 0,84-1,05). Všetci pacienti zahrnutí do štúdie mali výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1. Analýza primárnej účinnosti bola založená na ITT populácii. Analýzy citlivosti hlavných cieľových parametrov účinnosti boli hodnotené na populácii kvalifikovanej protokolom (PQ). Analýzy účinnosti pre PQ populáciu boli zhodné s analýzami pre ITT populáciu a podporujú noninferioritu AC verzus GC.

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

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

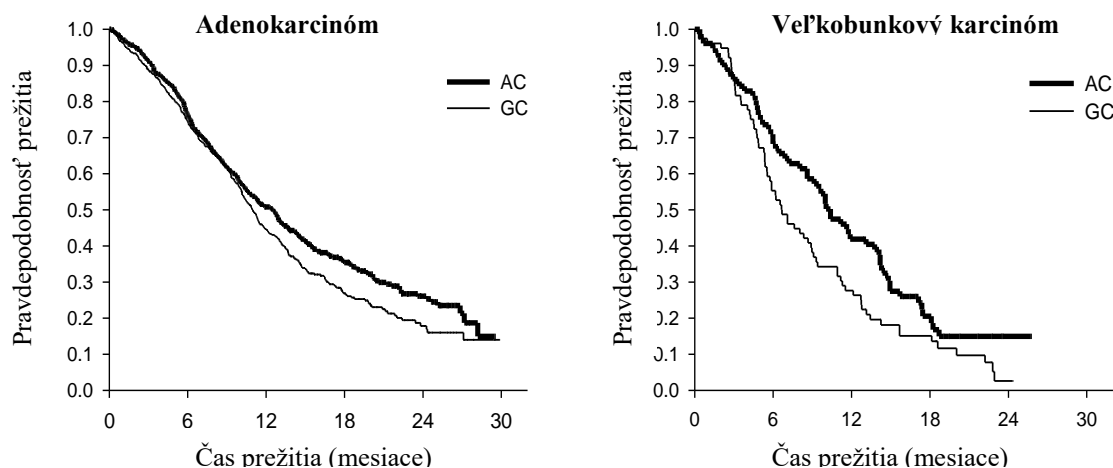
#### **Účinnosť pemetrexedu+cisplatinu vs. gemcitabín+cisplatinu v prvej línii nemalobunkového karcinómu pľúc – ITT populácia a histologické podskupiny.**

ITT populácia a histologické podskupiny	Medián celkového prežitia v mesiacoch (95% CI)				Adjustovaný pomer rizík (HR) (95% CI)	p-hodnota superiority
	Pemetrexed + cisplatinu		Gemcitabín+ cisplatinu			
ITT populácia (N=1725)	10,3 (9,8–11,2)	N=862	10,3 (9,6–10,9)	N=863	<sup>a</sup> 0,94	0,259
Adenokarcinóm (N=847)	12,6 (10,7– 13,6)	N=436	10,9 (10,2– 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Veľkobunkový (N=153)	10,4 (8,6–14,1)	N=76	6,7 (5,5–9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Iné (N=252)	8,6 (6,8–10,2)	N=106	9,2 (8,1–10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Zo skvamóznych buniek (N=473)	9,4 (8,4–10,2)	N=244	10,8 (9,5–12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

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

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

## Kaplanova-Meierova krivka celkového prežitia podľa histológie



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

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

### NSCLC, udržiavacia liečba:

#### *JMEN*

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

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

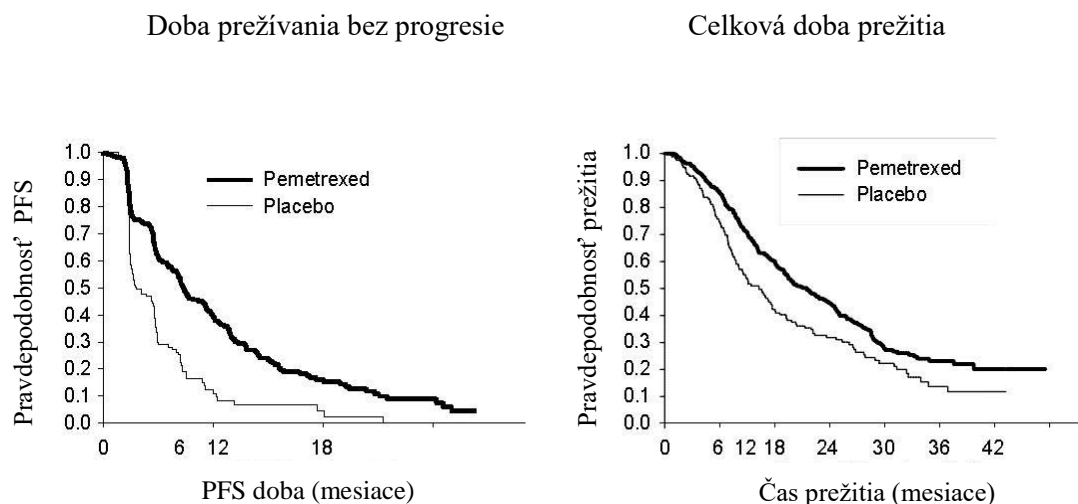
V súhlase s inými štúdiami s pemetrexedom sa v štúdiu JMEN pozoroval rozdiel účinnosti s ohľadom na histológiu NSCLC. U pacientov s NSCLC iného histologického typu ako prevažne skvamózneho ( $n = 430$ , nezávisle hodnotená populácia) bola stredná hodnota celkovej doby prežívania bez progresie (PFS) pri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

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

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

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

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



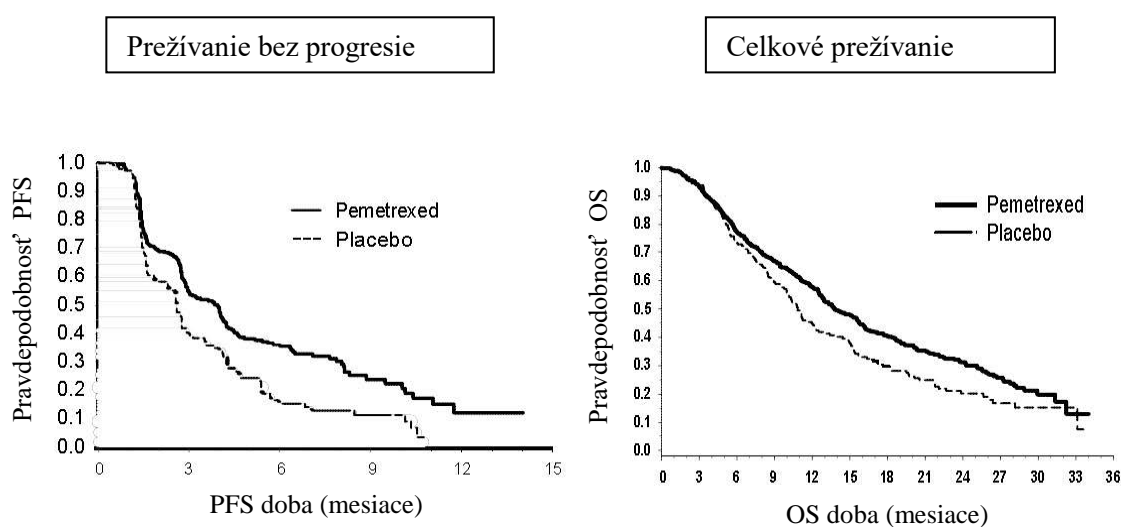
### PARAMOUNT

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

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

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

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



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

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim pemetrexed vo všetkých podskupinách populácie pre schválené indikácie (informácie o používaní v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

Štúdie hodnotiace karcinogénny potenciál pemetrexedu neboli vykonané.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

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

### 6.2 Inkompatibility

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

### 6.3 Čas použiteľnosti

#### Neotvorená injekčná liekovka

3 roky

#### Rekonštituované a infúzne roztoky

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

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

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

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Balenie: 1 injekčná liekovka

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

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

### Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní lieku

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

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1055/002

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

Dátum prvej registrácie: 2 december 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23 júl 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## **PRÍLOHA II**

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



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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Oncotec Pharma Produktion GmbH  
Am Pharmapark  
06861 Dessau-Rosslau  
Germany

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

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

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

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠÍ OBAL

#### 1. NÁZOV LIEKU

CIAMBRA 100 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu  
pemetrexed

#### 2. LIEČIVO

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

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

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu.  
1 injekčná liekovka

#### 5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Cytotoxický

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/15/1055/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

CIAMBRA 100 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN

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

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

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

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

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

100 mg

**6. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠÍ OBAL

#### 1. NÁZOV LIEKU

CIAMBRA 500 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu  
pemetrexed

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

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

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu.  
1 injekčná liekovka

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Cytotoxický

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/15/1055/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

CIAMBRA 500 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN



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

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

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

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

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

500 mg

**6. INÉ**

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

## Písomná informácia pre používateľa

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

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

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

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

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

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

CIAMBRA je liek určený na liečbu zhubných nádorov.

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

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

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

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

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

##### **Nepoužívajte CIAMBRU**

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

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

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

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

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

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

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

Oznámte svojmu lekárovi ak máte alebo ste mali choré srdce.

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

### **Deti a dospelí**

CIAMBRA sa nemá podávať deťom a dospelým, pretože sa v tejto skupine neuskutočnili žiadne štúdie.

### **Iné lieky a CIAMBRA**

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

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

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

#### **Tehotenstvo**

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, **poradte sa so svojim lekárom**. Užitiu CIAMBRY sa treba v tehotenstve vyvarovať. Váš lekár s vami preberie možné riziká používania CIAMBRY v tehotenstve. V priebehu liečby CIAMBROU a 6 mesiacov po užití poslednej dávky musia ženy používať účinnú antikoncepciu.

#### **Dojčenie**

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

#### **Plodnosť**

Muži by nemali splodiť deti počas liečby a do 3 mesiacov po liečbe CIAMBROU, a preto by mali počas liečby CIAMBROU a 3 mesiace po jej skončení používať účinnú antikoncepciu. Ak v priebehu liečby alebo v priebehu 3 mesiacov po ukončení liečby chcete splodiť dieťa, poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom. CIAMBRA môže ovplyvniť vašu schopnosť splodiť deti. Poradte sa so svojim ošetrovateľom o možnosti uchovania spermií pred začatím liečby.

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

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

### **CIAMBRA obsahuje sodík**

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

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

### 3. Ako používať CIAMBRU

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

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

Ak dostanete CIAMBRU v kombinácii s cisplatinou:

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

Infúziu máte obvykle dostávať raz za 3 týždne.

Ďalšie lieky:

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

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

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

### 4. Možné vedľajšie účinky

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

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

- Horúčka alebo infekcia: keď máte teplotu 38 °C alebo vyššiu, potenie alebo iné príznaky infekcie (pretože môžete mať menej bielych krviniek ako je normálne). Infekcia (sepsa) môže byť závažná a môže spôsobiť smrť.
- Ak začnete pociťovať bolesť na hrudníku alebo máte rýchlú srdcovú frekvenciu.
- Ak máte bolesti, začervenanie, opuch alebo afty v ústach.

- Alergická reakcia: keď sa vyvinie kožná vyrážka, pocity pálenia alebo svrbenia, prípadne horúčka. Zriedkavo môžu byť kožné reakcie závažné až smrteľné.
- Obráťte sa na svojho lekára, ak sa u vás objavia rozsiahle vyrážky, svrbenie alebo pľuzgiere (Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza).
- Ak pozorujete únavu, pociťujete mdloby, ľahko sa zadýchate alebo ste bledý (pretože môžete mať menej hemoglobínu (krvného farbiva) ako je normálne).
- Ak pozorujete krvácanie z ďasien, nosa alebo úst, prípadne akékoľvek krvácanie, ktoré sa ťažko zastavuje, červenkastý alebo ružovkastý moč, neočakávanú tvorbu modrín (pretože môžete mať nižší počet krvných doštičiek ako je normálne).
- Ak spozorujete náhlu dýchavičnosť, intenzívnu bolesť v hrudi, alebo pri kašli vykašľavate krv (môže to svedčiť o prítomnosti krvnej zrazeniny v pľúcnych cievach).

Vedľajšie účinky CIAMBRY môžu zahŕňať:

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

Infekcia

Faryngitída (bolesť hrdla)

Nízky počet neutrofilových granulocytov (druh bielych krviniek)

Nízky počet bielych krviniek

Nízka hladina hemoglobínu (anémia)

Bolesť, začervenanie, opuch alebo afty v ústach

Strata chuti do jedla

Vracanie

Hnačka

Nutkanie na vracanie/nevoľnosť

Kožná vyrážka

Odlupujúca sa koža

Nález pri vyšetrení krvi mimo normu, poukazujúce na zníženú funkčnosť obličiek

Únava (vyčerpanosť)

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

Infekcia krvi

Zvýšená telesná teplota s nízkym počtom neutrofilných granulocytov (druh bielych krviniek)

Nízky počet krvných doštičiek

Alergická reakcia

Strata telesných tekutín

Zmena vnímania chuti

Poškodenie motorických nervov, ktoré môže spôsobiť svalovú slabosť a atrofiu (zakrpatenie) najmä v ramenách a nohách

Poškodenie senzorických nervov, ktoré môže spôsobiť stratu citlivosti, pálivú bolesť a nestabilnú chôdzu

Závrat

Zápal alebo opuch spojovky (membrány, ktorá lemuje očné viečka a pokrýva očné bielka)

Suché oko

Slziace oči

Suchosť spojovky (membrány, ktorá lemuje očné viečka a pokrýva očné bielka) a rohovky (priesvitnej blany, ktorá prekrýva dúhovku a zrenicu)

Opuch očných viečok

Poruchy oka vrátane suchých očí, slzenia, podráždenia a/alebo bolesti očí

Zlyhávanie srdca (stav, ktorý ovplyvňuje čerpaciu silu srdcových svalov)

Nepravidelný rytmus srdca

Trávacie ťažkosti

Zápcha

Bolesť brucha

Pečeň: zvýšenie hladiny chemických látok v krvi prechádzajúcej pečeňou

Zvýšená pigmentácia kože (zmena farby kože)  
Svrbiaca koža  
Vyrážka na koži, kde každá pripomína volské oko  
Vypadávanie vlasov  
Žihľavka  
Náhle zlyhanie obličiek  
Znížená činnosť obličiek  
Horúčka  
Bolesť  
Nadbytočná tekutina v tkanive, spôsobujúca opuch  
Bolesť na hrudi  
Zápal a tvorba vredov na slizniciach lemujúcich tráviaci trakt

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

Znížený počet červených, bielych krviniek a krvných doštičiek  
Mozgová porážka  
Typ mŕtvice, keď je upchatá tepna do mozgu  
Vnútrolebkové krvácanie  
Angína (bolesť na hrudi spôsobená zníženým prítokom krvi do srdca)  
Infarkt  
Zúženie alebo upchatie koronárnych tepien  
Zrýchlený tlkot srdca  
Nedostatočné prekrvenie končatín  
Nepriechodnosť jednej z pľúcnych artérií  
Zápal a zjazvenie sliznice pľúc s dýchacími problémami  
Vytekajúce jasne červené krvi z konečníka  
Krvácanie v gastrointestinálnom trakte  
Roztrhnuté črevo  
Zápal výstelky pažeráka  
Zápal výstelky hrubého čreva, ktorý môže byť sprevádzaný črevným alebo rektálnym krvácaním (pozorované iba v kombinácii s cisplatinou)  
Zápal, opuch, erytém a erózia sliznicového povrchu pažeráka spôsobená ožarovaním  
Zápal pľúc spôsobený ožarovaním

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

Zničenie červených krviniek  
Anafylaktický šok (závažná alergická reakcia)  
Zápalové ochorenie pečene  
Sčervenenie kože  
Kožná vyrážka, ktorá sa vyvíja v celej predtým ožiarenej oblasti

*Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)*

Infekcie kože a mäkkých tkanív  
Stevensov-Johnsonov syndróm (druh závažnej reakcie na kožu a sliznicu, ktorá môže ohrozovať život)  
Toxická epidermálna nekrolýza (druh závažnej kožnej reakcie, ktorá môže ohrozovať život)  
Autoimunitné ochorenie, ktoré má za následok vyrážky a pľuzgier na nohách, pažiach a bruchu  
Zápal kože charakterizovaný prítomnosťou pľuzgierov, ktoré sú naplnené tekutinou  
Krehkosť kože, pľuzgier a erózie a zjazvenie kože  
Sčervenenie, bolesť a opuch hlavne dolných končatín  
Zápal kože a tuku pod kožou (pseudocelulitída)  
Zápal kože (dermatitída)  
Pokožka zapálená, svrbivá, červená, popraskaná a drsná  
Intenzívne svrbivé miesta

*Neznáme: častot sa nedá odhadnúť z dostupných údajov*

Forma diabetu spôsobená patológiou obličiek

Porucha obličiek zahŕňajúca smrť tubulárnych epitelových buniek, ktoré tvoria obličkové kanáliky

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

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

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prilohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať CIAMBRU**

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

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

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

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

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

### **Čo CIAMBRA obsahuje**

Liečivo je pemetrexed.

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

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

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

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

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

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



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

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

#### **Výrobca**

Oncotec Pharma Produktion GmbH  
Am Pharmapark  
06861 Dessau-Rosslau  
Nemecko

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

**AT** A. Menarini Pharma GmbH Tel: +43 1 879 95 85-0  
**BE** Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545  
**BG** Берлин-Хемп/А. Менарини България ЕООД Тел.: +359 2 454 0950  
**CY** MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13  
**CZ** Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o. Tel: +420 267 199 333  
**DE** Berlin-Chemie AG Tel: +49 (0) 30 67070  
**DK** Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS Tlf: +4548 217 110  
**EE** OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti Tel: +372 667 5001  
**ES** Laboratorios Menarini S.A. Tel: +34-93 462 88 00  
**FI** Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY Puh/Tel: +358 403 000 760  
**FR** MENARINI France Tél: +33 (0)1 45 60 77 20  
**GR** MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13  
**HR** Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 4821 361  
**HU** Berlin-Chemie/A. Menarini Kft. Tel.: +36 1799 7320  
**IE** A. Menarini Pharmaceuticals Ltd Tel: +353 1 284 6744  
**IS** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Sími: +352 264976  
**IT** A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Tel: +39-055 56801  
**LT** UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC” Tel: +370 52 691 947  
**LU** Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545  
**LV** SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic Tel: +371 67103210  
**MT** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976  
**NO** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tlf: +352 264976  
**NL** Menarini Benelux NV/SA Tel: +32 (0)2 721 4545  
**PL** Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 566 21 00  
**PT** A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A. Tel: +351 210 935 500  
**RO** Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L. Tel: +40 21 232 34 32  
**SE** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976  
**SK** Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 544 30 730  
**SI** Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o. Tel: +386 01 300 2160  
**UK (NI)** A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L. Tel: +44 (0)1628 856400

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

## Ďalšie zdroje informácií

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

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

<----->

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

Pokyny na použitie, zaobchádzanie s liekom a likvidáciu.

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

CIAMBRA 500 mg:

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

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

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

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