

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Baxter 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
Pemetrexed Baxter 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pemetrexed Baxter 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg pemetrexedu (ve formě disodné soli pemetrexedu).

*Pomocná látka se známým účinkem:*

Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 11 mg sodíku.

Pemetrexed Baxter 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg pemetrexedu (ve formě disodné soli pemetrexedu).

*Pomocná látka se známým účinkem:*

Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 54 mg sodíku.

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Bílý až světle žlutý nebo zelenožlutý lyofilizovaný prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Maligní mezoteliom pleury

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

Nemalobuněčný karcinom plic

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

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

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

## 4.2 Dávkování a způsob podání

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

### Dávkování

#### *Pemetrexed Baxter v kombinaci s cisplatinou*

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

#### *Pemetrexed Baxter v monoterapii*

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

#### *Režim premedikace*

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

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

#### *Monitorování*

Pacienti používající pemetrexed musejí mít před každou dávkou monitorovaný celý krevní obraz, včetně diferenciálu a počtu trombocytů. Před každým podáním chemoterapie musí být provedeno biochemické vyšetření krve za účelem vyhodnocení funkce ledvin a jater. Před zahájením každého cyklu chemoterapie je nutné, aby pacienti měli následující výsledky vyšetření: absolutní počet neutrofilů musí být  $\geq 1\,500$  buněk/mm<sup>3</sup> a počet trombocytů musí být  $\geq 100\,000$  buněk/mm<sup>3</sup>.

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

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

#### *Úprava dávek*

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

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

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

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

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

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

<sup>b</sup> S výjimkou neurotoxicity

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

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

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

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

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

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

### *Pediatrická populace*

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

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

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

### *Pacienti s poruchou funkce jater*

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

### Způsob podání

Přípravek Pemetrexed Baxter je určen k intravenóznímu podání. Pemetrexed Baxter má být podáván intravenózní infuzí po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem Pemetrexed Baxter a před jeho podáním a pokyny pro rekonstituci a nařazení přípravku Pemetrexed Baxter před jeho podáním, naleznete v bodě 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

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

Kojení (viz bod 4.6).

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

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

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

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

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

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

Pacienti s lehkou až středně těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu 45-79 ml/min) se mají vyvarovat užívání nesteroidních protizánětlivých přípravků (NSAID), jako je ibuprofen a kyselina acetylsalicylová (> 1,3 g denně) dva dny před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a dva dny po podání pemetrexedu (viz bod 4.5).

U pacientů s lehkou až středně těžkou renální insuficiencí, u kterých je terapie pemetrexedem vhodná, má být přerušeno užívání NSAID s dlouhým eliminačním poločasem nejméně pět dnů před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a nejméně dva dny po podání pemetrexedu (viz bod 4.5).

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

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

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

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

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

Pemetrexed může mít geneticky škodlivé účinky. Pohlavně zralým mužům se doporučuje, aby během léčby a až 3 měsíce po jejím ukončení nepočali dítě. Doporučuje se používat antikoncepční metody nebo abstinenci. Vzhledem k možnosti, že by pemetrexed způsobil ireverzibilní neplodnost, se mužům doporučuje, aby před zahájením léčby vyhledali konzultaci o možnosti uchování spermatu.

Ženy ve fertilním věku musejí během léčby pemetrexedem a 6 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepční metodu (viz bod 4.6).

U pacientů léčených ozařováním před léčbou, v průběhu nebo následovně po léčbě pemetrexedem byly hlášeny případy postradiační pneumonitidy. Těmto pacientům má být věnována zvýšená pozornost a opatrnost je také zapotřebí při použití dalších radiosenzibilizujících látek. Byly hlášeny případy kožní reakce v místě předchozího ozařování (radiation recall) u pacientů ozařovaných před delší dobou – před týdny až roky.

## Pomocné látky

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

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

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

Tento léčivý přípravek obsahuje 54 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 2,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

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

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

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

U pacientů s normální renální funkcí (clearance kreatininu  $\geq 80$  ml/min) mohou vysoké dávky nesteroidních protizánětlivých přípravků (NSAID, jako je ibuprofen  $> 1\ 600$  mg denně) a vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové ( $> 1,3$  g denně) snížit eliminaci pemetrexedu a tím zvýšit výskyt nežádoucích účinků. Proto je zapotřebí při současném podávání vyšších dávek NSAID nebo kyseliny acetylsalicylové společně s pemetrexedem u pacientů s normální renální funkcí (clearance kreatininu  $\geq 80$  ml/min) zvýšené opatrnosti.

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

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

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

### Interakce běžné u všech cytotoxických látek

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

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

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

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

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

Pemetrexed může mít geneticky škodlivé účinky. Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby pemetrexedem a 6 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Pohlavně zralým mužům se doporučuje používat účinné antikoncepční metody a nedoporučuje se, aby během léčby a až 3 měsíce po jejím ukončení počali dítě.

##### Těhotenství

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

##### Kojení

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

##### Fertilita

Vzhledem k tomu, že léčba pemetrexedem může způsobit ireverzibilní neplodnost, doporučuje se, aby muži před zahájením léčby konzultovali možnost uchování spermatu.

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

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Bylo však popsáno, že pemetrexed může způsobovat únavu. Pacienti proto mají být upozorněni, aby neřídili nebo neobsluhovali stroje v případě, že se tento nežádoucí účinek objeví.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

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

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v systému tříd orgánových systémů databáze MedDRA. Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté:  $\geq 1/10$ ; časté:  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ; méně časté:  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ; vzácné:  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ; velmi vzácné:  $< 1/10\ 000$  a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.



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

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	infekce <sup>a</sup> faryngitida	seps <sup>b</sup>			dermo-hypodermatida	
Poruchy krve a lymfatického systému	neutropenie leukopenie snížený hemoglobin	febrilní neutropenie snížený počet trombocytů	pancytopenie	autoimunitní hemolytická anémie		
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivita		anafylaktický šok		
Poruchy metabolismu a výživy		dehydratace				
Poruchy nervového systému		periferní motorická neuropatie periferní senzorní neuropatie závrať porucha chuti	cerebrovaskulární příhoda ischemická cévní mozková příhoda intrakraniální krvácení			
Poruchy oka		konjunktivitida suché oko zvýšené slzení suchá keratokonjunktivitida edém očního víčka onemocnění očního povrchu				
Srdeční poruchy		srdeční selhání arytmie	infarkt myokardu onemocnění koronárních cév angina pectoris supraventrikulární arytmie			
Cévní poruchy			periferní ischemie <sup>c</sup>			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			plicní embolie intersticiální pneumonitida <sup>b d</sup>			
Gastrointestinální poruchy	stomatitida anorexie zvracení průjem nauzea	dyspepsie zácpa bolest břicha	gastrointestinální krvácení intestinální perforace kolitida <sup>e</sup> rektální krvácení ezofagitida			

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest		zvýšená alaninaminotransferáza zvýšená aspartátaminotransferáza		hepatitida		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	vyrážka odlupování kůže	erythema multiforme kopřivka hyperpigmentace pruritus alopecie		erytém	toxická epidermální nekrolýza <sup>b</sup> Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>b</sup> pemfigoid bulózní dermatitida získaná bulózní epidermolýza erytematózní edém <sup>f</sup> pseudocelulitida dermatitida ekzém prurigo	
Poruchy ledvin a močových cest	snížená clearance kreatininu zvýšený sérový kreatinin <sup>e</sup>	renální selhání snížená glomerulární filtrace				nefrogenní diabetes insipidus renální tubulární nekróza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	bolest na hrudi pyrexie bolest edém zánět sliznice				
Vyšetření		zvýšená gammaglutamyltransferáza				
Poranění, otravy a procedurální komplikace			radiační pneumonitida radiační ezofagitida	radiační recall		

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

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

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

<sup>d</sup> s respirační insuficiencí

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

<sup>f</sup> převážně dolních končetin

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## 4.9 Předávkování

K popsáním symptomům předávkování patří neutropenie, anémie, trombocytopenie, mukozitida, senzorická polyneuropatie a vyrážka. K předpokládaným komplikacím předávkování patří útlum kostní dřeně, který se manifestuje neutropenií, trombocytopenií a anémií. Kromě toho lze pozorovat infekce s horečkou nebo bez ní, průjem, případně mukozitidu. V případě podezření na předávkování musí být u pacientů sledován krevní obraz a pacienti mají dostávat podle potřeby podpůrnou léčbu. V léčbě předávkování pemetrexedem se má zvážit podávání kalcium-folinátu nebo kyseliny folinové.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Studie *in vitro* prokázaly, že pemetrexed se chová jako „multi-targeted“ antifolikum tím, že inhibuje thymidylátsyntázu (TS), dihydrofolátreduktázu (DHFR) a glycinamid ribonukleotid formyltransferázu (GARFT), které jsou klíčové enzymy závislé na folátu pro biosyntézu thymidinu a purinových nukleotidů *de novo*. Pemetrexed je transportován do buněk redukováným nosičem folátu a membránovým folátovým vazebným proteinovým transportním systémem. Jakmile je pemetrexed v buňce, přeměňuje se rychle a efektivně na polyglutamátové formy pomocí enzymu folylpolyglutamátsyntetáza. Polyglutamátové formy se zadržují v buňkách a jsou ještě silnějšími inhibitory TS a GARFT. Polyglutamace je proces závislý na čase a koncentraci, ke kterému dochází v nádorových buňkách a v menší míře i v normálních tkáních. Polyglutamátové metabolity mají zvýšený intracelulární poločas, což vede k protražovanému účinku léku v maligních buňkách.

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

### Klinická účinnost

#### *Mezoteliom*

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

Během studie byla k léčbě zavedena dlouhodobá suplementace nízkými dávkami kyseliny listové a vitamínu B12 s cílem snížit toxicitu. Primární analýza této studie byla provedena na populaci všech pacientů randomizovaně přidělených do léčebného ramene, kteří dostávali hodnocený lék (randomizovaní a léčení). Byla provedena analýza podskupin u pacientů, kteří dostávali suplementaci kyselinou listovou a vitamínem B12 v průběhu celé léčebné kúry hodnoceným lékem (úplná suplementace). Výsledky těchto analýz účinnosti jsou shrnuty v tabulce níže:

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

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

Zkratky: CI = interval spolehlivosti

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

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

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

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

#### *NSCLC (nemalobuněčný karcinom plic), léčba v druhé linii*

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

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

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

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

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

#### *NSCLC, léčba v první linii*

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

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

Doba přežití bez progresse (progression free survival, PFS) a výskyt celkové odpovědi byly podobné v obou ramenech léčby: medián PFS byl 4,8 měsíců pro pemetrexed v kombinaci s cisplatinou oproti 5,1 měsíců pro gemcitabin v kombinaci s cisplatinou (adjustovaný poměr rizik 1,04; 95% CI 0,94- 1,15) a četnost celkové odpovědi byla 30,6 % (95% CI 27,3- 33,9) pro pemetrexed s cisplatinou oproti 28,2 % (95% CI 25,0-31,4) pro gemcitabin s cisplatinou. Údaje o PFS byly částečně potvrzeny nezávislým přezkoumáním (pro přezkoumání bylo náhodně vybráno 400/1 725 pacientů).

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

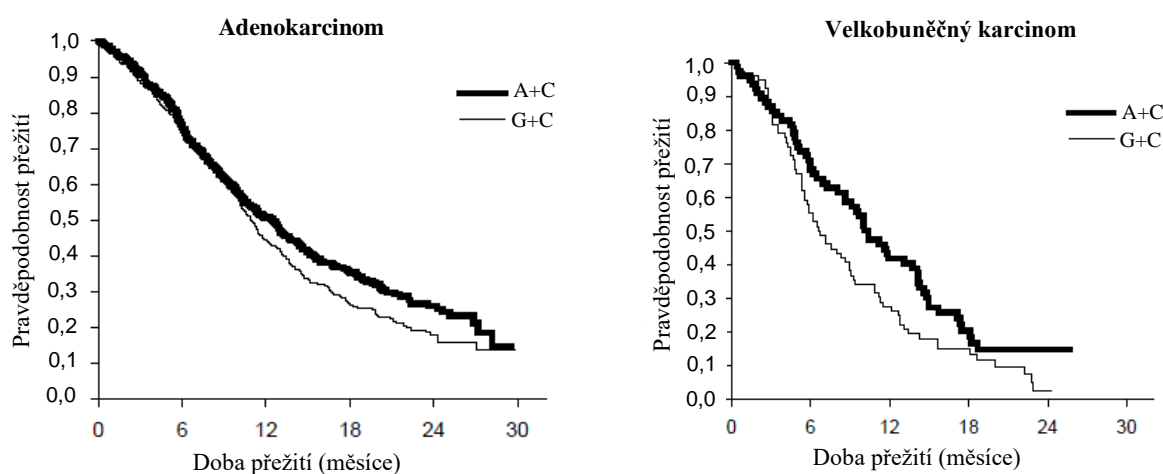
**Tabulka 7. Účinnost kombinace pemetrexed + cisplatina oproti kombinaci gemcitabin + cisplatina v první linii nemalobuněčného karcinomu plic – ITT populace a histologické podskupiny.**

ITT populace a histologické podskupiny	Medián celkové doby přežití v měsících (95% CI)				Adjustovaný poměr rizik (HR) (95% CI)	Superiorita hodnota p
	pemetrexed + cisplatina		gemcitabin + cisplatina			
ITT populace (n = 1 725)	10,3 (9,8 – 11,2)	n = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	n = 863	0,94 <sup>a</sup> (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarcinom (n = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	n = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	n = 411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Velkobuněčný (n = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	n = 76	6,7 (5,5 – 9,0)	n = 77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Jiný (n = 252)	8,6 (6,8 – 10,2)	n = 106	9,2 (8,1 – 10,6)	n = 146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Dlaždicobuněčný (n = 473)	9,4 (8,4 – 10,2)	n = 244	10,8 (9,5 – 12,1)	n = 229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

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

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

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



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

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

#### NSCLC, udržovací léčba

##### JMEN

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze 3 kontrovaná placebem (JMEN), srovnávala účinnost a bezpečnost udržovací léčby pemetrexedem spolu s nejlepší možnou podpůrnou léčbou (best supportive care, BSC) (n = 441) a podávání placeba spolu s BSC (n = 222) u pacientů s

lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) (NSCLC), u kterých nedošlo k progresi po 4 cyklech terapie první linie dvojkombinací obsahující cisplatinu nebo karboplatinu v kombinaci s gemcitabinem, paklitaxelem nebo docetaxelem. Kombinovaná léčba obsahující v první linii v dvojkombinaci pemetrexed nebyla zahrnuta. Všichni pacienti účastníci se této studie měli ECOG výkonnostní stav 0 nebo 1. Udržovací léčba byla pacientům podávána do doby progresse nemoci. Účinnost a bezpečnost byly měřeny od doby randomizace po dokončení (indukční) terapie první linie. Medián počtu cyklů podaných pacientům byl 5 cyklů udržovací léčby pemetrexedu a 3,5 cyklů podávání placebo. Celkem 213 pacientů (48,3 %) dokončilo  $\geq 6$  cyklů a 103 pacientů (23,4 %)  $\geq 10$  cyklů léčby pemetrexedem.

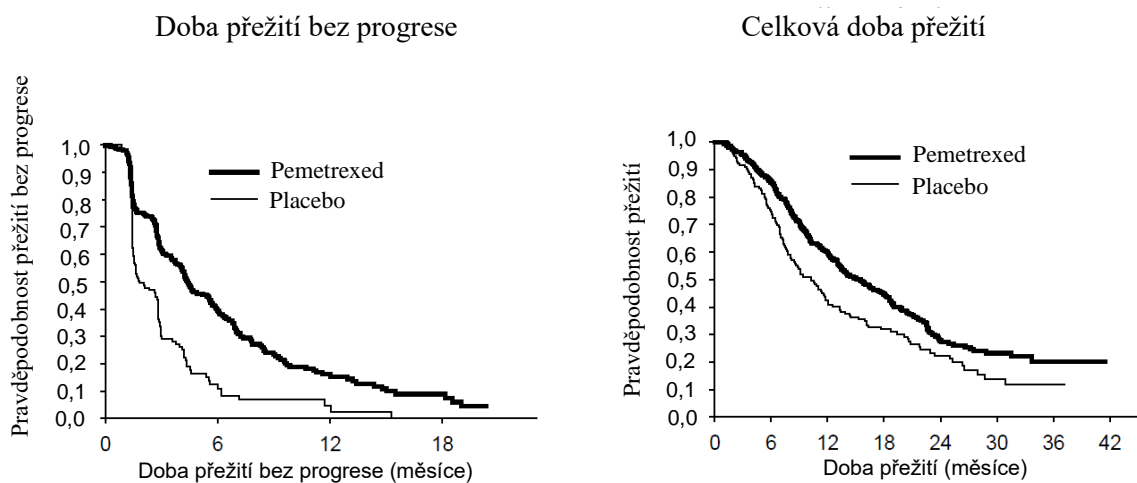
Studie dosáhla primárního cílového parametru a prokázala statisticky významné zlepšení PFS v ramenu pemetrexedu oproti ramenu s placebem (n = 581, nezávisle hodnocená populace, medián 4,0 měsíce, resp. 2,0 měsíce) (poměr rizika = 0,60, 95% CI: 0,49-0,73, p < 0,00001). Nezávislé hodnocení patientských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

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

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

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

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



### PARAMOUNT

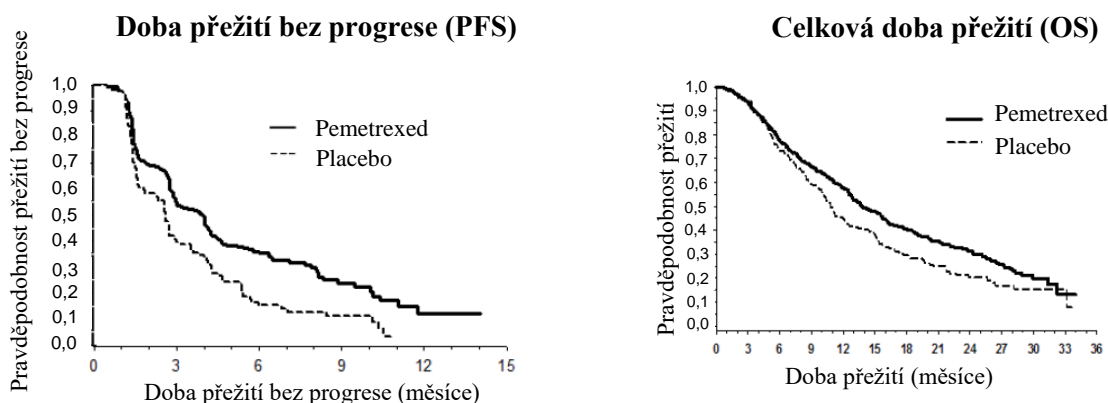
Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 (PARAMOUNT) porovnávala účinnost a bezpečnost pokračující udržovací léčby pemetrexedem plus BSC (n = 359) s léčbou placebem plus BSC (n = 180) u pacientů s lokálně

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

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

Po indukci pemetrexedem s cisplatinou (4 cykly) byla léčba pemetrexedem statisticky lepší než placebo z hlediska celkového přežití (medián 13,9 měsíce versus 11,0 měsíců, poměr rizik = 0,78, 95% CI = 0,64-0,96, p = 0,0195). V době, kdy byla tato finální analýza doby přežití provedena, bylo v rameni s pemetrexedem 28,7 % pacientů naživu nebo byl kontakt s nimi ztracen oproti 21,7 % pacientům v rameni s placebem. Relativní léčebný účinek pemetrexedu byl napříč podskupinami (včetně stadia nemoci, odpovědi na indukci, ECOG PS, kuřáckého statusu, pohlaví, histologie a věku) vnitřně konzistentní a podobný tomu, který byl pozorován v neadjustovaných analýzách OS a PFS. Jednoletý a 2letý výskyt přežití pacientů s pemetrexedem byl 58 % a 32 % dle uvedeného pořadí, ve srovnání s 45 % a 21 % u pacientů s placebem. Od začátku indukční léčby pemetrexedem s cisplatinou v první linii byl medián OS pacientů 16,9 měsíce u ramene s pemetrexedem a 14,0 měsíců u ramene s placebem (poměr rizik = 0,78, 95% CI = 0,64-0,96). Procento pacientů, kteří dostali po studii léčbu, bylo, 64,3 % u pemetrexedu a 71,7 % u placeba.

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



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



## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

Studie hodnotící kancerogenní potenciál pemetrexedu nebyly provedeny.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol  
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)  
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

### 6.2 Inkompatibility

Pemetrexed je fyzikálně inkompatibilní s ředidly obsahujícími kalcium, jako je laktátový Ringerův roztok a Ringerův roztok. Léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### 6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička

Pemetrexed Baxter 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
18 měsíců

Pemetrexed Baxter 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
2 roky

Rekonstituované a infuzní roztoky

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím připraveného rekonstituovaného a infuzního roztoku byla prokázána na dobu 24 hodin při uchování v chladničce (2 °C až 8 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstrukci jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Pemetrexed Baxter 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

10ml injekční lahvička ze skla třídy I s chlorobutylovou pryžovou zátkou obsahující 100 mg pemetrexedu

Balení: 1 lahvička

Pemetrexed Baxter 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

50ml injekční lahvička ze skla třídy I s chlorobutylovou pryžovou zátkou obsahující 500 mg pemetrexedu

Balení: 1 lahvička

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

1. Při rekonstrukci a dalším ředění pemetrexedu k podání intravenózní infuze použijte aseptickou techniku.
2. Vypočítejte dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Pemetrexed Baxter. Injekční lahvička obsahuje větší množství pemetrexedu k usnadnění přenosu označeného množství.
3. Pemetrexed Baxter 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
Rekonstruuje obsah 100mg injekční lahvičky se 4,2 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek, čímž vznikne roztok obsahující 25 mg/ml pemetrexedu.

Pemetrexed Baxter 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

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

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

5. Infuzní roztoky pemetrexedu, připravené podle návodu, jsou kompatibilní s polyolefinovými infuzními sety a infuzními vaky.
6. Léčivé přípravky pro parenterální použití se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice a nedošlo ke změně barvy. Jestliže zpozorujete pevné částice, přípravek nepodávejte.
7. Roztok pemetrexedu je určen pouze na jednorázové použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### Bezpečnostní opatření při přípravě a podání přípravku

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

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

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49, 3542 CE Utrecht  
Nizozemsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/22/1705/001  
EU/1/22/1705/002

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

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

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

## **PŘÍLOHA II**

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

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Baxter Oncology GmbH

Kantstrasse 2

33790 Halle/Westfalen

Německo

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

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

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

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

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

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

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Baxter 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
pemetrexed

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg pemetrexedu (ve formě disodné soli pemetrexedu)  
Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička 25 mg/ml pemetrexedu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.  
1 injekční lahvička

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

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

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

Cytotoxické

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ



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

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

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49, 3542 CE  
Utrecht, Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1705/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

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

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

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

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY 100mg balení**

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

Pemetrexed Baxter 100 mg prášek pro koncentrát  
pemetrexed  
i.v. podání po rekonstituci a naředění

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

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

100 mg

**6. JINÉ**

Cytotoxické

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pemetrexed Baxter 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
pemetrexed

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg pemetrexedu (ve formě disodné soli pemetrexedu)  
Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička 25 mg/ml pemetrexedu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.  
1 injekční lahvička

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

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

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

Cytotoxické

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49, 3542 CE  
Utrecht, Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1705/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

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

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

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

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY 500mg balení**

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

Pemetrexed Baxter 500 mg prášek pro  
pemetrexed  
i.v. podání po rekonstituci a naředění

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot:

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

500 mg

**6. JINÉ**

Cytotoxické

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

**Příbalová informace: informace pro uživatele**  
**Pemetrexed Baxter 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok**  
**Pemetrexed Baxter 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok**  
pemetrexed

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

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci**

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

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

Pemetrexed Baxter je léčivý přípravek používaný k léčbě zhoubných nádorů.

Přípravek Pemetrexed Baxter se podává pacientům bez předchozí chemoterapie v kombinaci s dalším protinádorovým lékem cisplatinou k léčbě maligního mezoteliomu pleury, což je forma nádoru postihující plicní výstelku.

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

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

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

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

**Nepoužívejte přípravek Pemetrexed Baxter:**

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

**Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Pemetrexed Baxter se poraďte se svým lékařem nebo nemocničním lékárníkem.

Pokud máte nebo jste měl(a) problémy s ledvinami, oznamte to svému lékaři nebo nemocničnímu

lékárníkovi, protože by nemuselo být vhodné, abyste dostával(a) přípravek Pemetrexed Baxter.

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

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

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

Oznamte svému lékaři, jestliže máte nebo jste měl(a) onemocnění srdce.

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

### **Děti a dospívající**

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

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

Oznamte svému lékaři, pokud užíváte nějaké léky proti bolesti nebo zánětu (otokům), jako jsou tzv. nesteroidní protizánětlivé léky (NSA), včetně léků, které jsou volně prodejné bez lékařského předpisu (jako je např. ibuprofen). Existuje mnoho druhů NSA s různou délkou účinnosti. Na základě plánovaného data infuze přípravku Pemetrexed Baxter a stavu funkce ledvin Vám lékař doporučí, které léky smíte užívat a kdy je smíte užívat. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, zda některý z Vašich léků není NSA.

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

### **Těhotenství**

Pokud jste těhotná, domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, **oznamte to svému lékaři**. Přípravku Pemetrexed Baxter je třeba se v těhotenství vyvarovat. Lékař s Vámi probere možná rizika používání přípravku Pemetrexed Baxter během těhotenství. Během léčby přípravkem Pemetrexed Baxter a po dobu 6 měsíců po poslední dávce musejí ženy používat vhodnou antikoncepci.

### **Kojení**

Pokud kojíte, oznamte to svému lékaři.

Během léčby přípravkem Pemetrexed Baxter se musí kojení přerušit.

### **Plodnost**

Muži nemají během léčby a po dobu 3 měsíců po skončení léčby přípravkem Pemetrexed Baxter počít dítě a z těchto důvodů mají během léčby přípravkem Pemetrexed Baxter a po dobu 3 měsíců po jejím skončení používat účinnou antikoncepci. Pokud během léčby tímto přípravkem nebo během 3 měsíců po ukončení této léčby chcete počít dítě, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Přípravek Pemetrexed Baxter může ovlivnit Vaši schopnost mít děti. Před zahájením léčby si promluvte se svým lékařem ohledně možnosti uchování spermatu.

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

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



### **Přípravek Pemetrexed Baxter obsahuje sodík**

#### *Pemetrexed Baxter 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok*

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

#### *Pemetrexed Baxter 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok*

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

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

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

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

Pokud dostanete přípravek Pemetrexed Baxter v kombinaci s cisplatinou:

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

Infuze budete obvykle dostávat jedenkrát za 3 týdny.

Další přípravky:

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

Doplňování léčby o vitaminy: během léčby přípravkem Pemetrexed Baxter Vám lékař předepíše kyselinu listovou (vitamin) nebo multivitamin s obsahem kyseliny listové (350 až 1000 mikrogramů), kterou musíte užívat 1x denně. Během sedmi dní před první dávkou přípravku Pemetrexed Baxter si musíte vzít nejméně 5 dávek kyseliny listové. Po poslední dávce přípravku Pemetrexed Baxter musíte pokračovat 21 dní v užívání kyseliny listové. Dostanete rovněž injekci vitamínu B<sub>12</sub> (1 000 mikrogramů), a to v týdnu před podáním přípravku Pemetrexed Baxter a dále přibližně každých 9 týdnů (což odpovídá 3 cyklům léčby přípravkem Pemetrexed Baxter). Vitamin B<sub>12</sub> a kyselinu listovou dostanete ke snížení možných toxických účinků protinádorové léčby.

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

### **4. Možné nežádoucí účinky**

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

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

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

Ostatní nežádoucí účinky přípravku Pemetrexed Baxter mohou zahrnovat:

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

Infekce

Faryngitida (bolest v krku)

Nízký počet neutrofilních granulocytů (druh bílých krvinek)

Nízký počet bílých krvinek

Nízká hladina hemoglobinu

Bolest, zarudnutí, otok nebo boláky v ústech

Ztráta chuti k jídlu

Zvracení

Průjem

Pocit na zvracení

Kožní vyrážka

Odlupování kůže

Abnormální nálezy při vyšetření krve ukazující na snížení funkce ledvin

Únava

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

Infekce krve

Horečka s nízkým počtem neutrofilních granulocytů (druh bílých krvinek)

Nízký počet krevních destiček

Alergická reakce

Ztráta tělních tekutin

Změna vnímání chuti

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

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

Závrať

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

Suché oko

Slzení

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

Otok víček

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

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

Nepravidelný srdeční tep

Špatné trávení

Zácpa

Bolest břicha

Játra: zvýšení množství látek v krvi, které se tvoří v játrech

Zvýšená pigmentace kůže

Svědění kůže

Vyrážka na těle, která připomíná terč

Vypadávání vlasů

Kopřivka

Selhání ledvin

Zhoršení funkce ledvin

Horečka

Bolest

Hromadění vody v těle vedoucí k otokům

Bolest na hrudi

Zánět a tvorba vředů na sliznicích zažívacího traktu

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

Snížení počtu červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček

Cévní mozková příhoda

Druh cévní mozkové příhody, kdy je ucpana mozková tepna

Krvácení uvnitř lebky

Bolest na hrudi způsobená sníženým přítokem krve do srdce (angina pectoris)

Srdeční příhoda (infarkt)

Zúžení nebo ucpaní některé z věnčitých tepen

Zrychlený srdeční tep

Nedostatečné zásobení končetin krví

Ucpaní některé z plicních tepen

Zánět a zjizvení výstelky plic s problémy s dýcháním

Jasně červená krev vytékající z konečníku

Krvácení do zažívacího ústrojí

Protržení střeva

Zánět sliznice jícnu

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

Zánět, otok, zarudnutí a tvorba oděrek na sliznici jícnu, způsobené radioterapií (ozařováním)

Zánět plic způsobený radioterapií

*Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 osob)*

Rozpad červených krvinek

Anafylaktický šok (závažná alergická reakce)

Zánětlivý stav v játrech

Zarudnutí kůže

Kožní vyrážka, která se objeví na místech s předchozím ozařováním

*Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob)*

Infekce kůže a měkkých tkání

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

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

Autoimunitní porucha, která má za následek kožní vyrážku a puchýře na nohou, rukou a břiše

Zánět kůže s typickými puchýři naplněnými tekutinou

Křehkost kůže, puchýře, poškození a jizvení kůže

Zarudnutí, bolest a otok hlavně na dolních končetinách

Zánět kůže a tukové tkáně pod kůží (pseudocelulitida)

Zánět kůže (dermatitida)

Zánětlivý proces v kůži, doprovázený svěděním, zrudnutím, popraskáním a hrubostí  
Intenzivně svědivá místa

*Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)*

Forma diabetu, jehož příčinou je onemocnění ledvin

Onemocnění ledvin s odumíráním buněk výstelky ledvinových kanálků

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

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

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

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

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Rekonstituovaný a infuzní roztok: přípravek se musí použít okamžitě. Pokud je připraven podle návodu, pak chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím připraveného rekonstituovaného a infuzního roztoku pemetrexedu byla prokázána na dobu 24 hodin při uchování v chladničce (2 °C až 8 °C).

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

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

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

### **Co přípravek Pemetrexed Baxter obsahuje**

Léčivou látkou je pemetrexed.

Dalšími složkami jsou mannitol, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný (viz bod 2 „Přípravek Pemetrexed Baxter obsahuje sodík“).

Pemetrexed Baxter 100 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg pemetrexedu (ve formě disodné soli pemetrexedu).

Pemetrexed Baxter 500 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg pemetrexedu (ve formě disodné soli pemetrexedu).

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

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

Pemetrexed Baxter je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok v 10ml nebo 50ml skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou. Je to bílý až světle žlutý nebo zelenožlutý lyofilizovaný prášek.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49, 3542 CE  
Utrecht  
Nizozemsko

### **Výrobce**

Baxter Oncology GmbH  
Kantstraße 2  
33790 Halle/Westfalen  
Německo

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Baxter Belgium SPRL/BVBA  
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00  
braine\_reception@baxter.com

#### **Lietuva**

UAB „Baxter Lithuania“  
Tel: +37052527100

#### **България**

Baxter Holding B.V.  
Тел.: +31 (0)30 2488 911

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Baxter Belgium SPRL/BVBA  
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00  
braine\_reception@baxter.com

#### **Česká republika**

BAXTER CZECH spol. s.r.o.  
Tel: +420 225 774 111

#### **Magyarország**

Baxter Hungary Kft.  
Tel: +36 1 202 1980

#### **Danmark**

Baxter A/S  
Tlf: +45 4816 6400

#### **Malta**

Baxter Holding B.V.  
Tel: +44 (0)1635 206345

#### **Deutschland**

Baxter Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 31701-0  
info\_de@baxter.com

#### **Nederland**

Baxter B.V.  
Tel: +31 (0)30 2488 911  
utrecht\_reception@baxter.com

#### **Eesti**

OÜ Baxter Estonia  
Tel: +372 651 5120

#### **Norge**

Baxter AS  
Tlf: +47 22 58 48 00

#### **Ελλάδα**

Baxter (Hellas) E.P.E.,  
Τηλ: +30 210 28 80 000

#### **Österreich**

Baxter Healthcare GmbH  
Tel: +43 1 71120 0  
austria\_office\_healthcare@baxter.com

#### **España**

Baxter S.L.  
Tel: +34 91 678 93 00

#### **Polska**

Baxter Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 488 37 77

**France**

Baxter SAS  
Tél: +33 1 9 34 61 50 50

**Portugal**

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 925 25 00

**Hrvatska**

Baxter Healthcare d.o.o.  
Tel: +385 1 6610314

**România**

BAXTER HEALTHCARE SRL  
Tel: +40 372 302 053

**Ireland**

Baxter Holding B.V.  
Tel: +44 (0)1635 206345

**Slovenija**

Baxter d.o.o.  
Tel: +386 1 420 16 80

**Ísland**

Baxter Medical AB  
Sími: +46 8 632 64 00

**Slovenská republika**

Baxter Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 2 32 10 11 50

**Italia**

Baxter S.p.A.  
Tel: +390632491233

**Suomi/Finland**

Baxter Oy  
Puh/Tel: +358 (09) 862 111

**Κύπρος**

P.T. Hadjigeorgiou Co Ltd  
Τηλ: +357 25 37 24 25

**Sverige**

Baxter Medical AB  
Tel: +46 (0)8 632 64 00

**Latvija**

Baxter Latvia SIA  
Tel: +371 677 84784

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Baxter Holding B.V.  
Tel: +44 (0)1635 206345

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

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

---

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

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

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

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