

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pemetrexed Fresenius Kabi, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

Po rekonstytucji (patrz punkt 6.6), każda fiolka zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Biały lub prawie biały liofilizowany proszek lub zbrylony proszek

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Pemetrexed Fresenius Kabi w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany do stosowania u pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, nieleczonych wcześniej chemioterapią.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Pemetrexed Fresenius Kabi w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (patrz punkt 5.1).

Pemetrexed Fresenius Kabi w monoterapii jest wskazany do stosowania jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (patrz punkt 5.1).

Pemetrexed Fresenius Kabi w monoterapii jest wskazany do stosowania jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pemetrexed Fresenius Kabi można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wyspecjalizowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Dawkowanie

Pemetrexed Fresenius Kabi w skojarzeniu z cisplatyną

Zalecana dawka produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.) pacjenta. Produkt leczniczy należy podawać w infuzji dożyłnej w ciągu 10 minut,

w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² pc. Cisplatynę należy podawać w infuzji w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu infuzji pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjentowi należy podać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny (szczegółowe dane na temat cisplatyny można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku).

Pemetrexed Fresenius Kabi w monoterapii

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi wynosi 500 mg/m² pc. Produkt leczniczy należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

Leczenie poprzedzające

W celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia odczynów skórnych, w dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, jak również w dniu podania produktu leczniczego i następnego dnia pacjent powinien otrzymać lek z grupy kortykosteroidów. Dawka kortykosteroidu powinna odpowiadać dawce 4 mg deksametazonu, podawanego doustnie dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci leczeni pemetreksedem powinni również otrzymywać suplementację witaminową (patrz punkt 4.4). Codziennie należy podawać doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek (od 350 do 1000 mikrogramów). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu pacjent powinien przyjąć co najmniej 5 dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu. W tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia, pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo witaminę B₁₂ (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzyknięcia witaminy B₁₂ można wykonywać w dniu podania pemetreksedu.

Kontrola stanu pacjenta

Przed podaniem każdej dawki pemetreksedu należy wykonać pełną morfologię krwi, w tym oznaczenie wzoru odsetkowego krwinek białych (rozmaz) i liczby płytek krwi. Przed każdym podaniem chemioterapii należy wykonać badania krwi oceniające czynności nerek i wątroby. Warunkiem umożliwiającym rozpoczęcie każdego cyklu chemioterapii są następujące wartości parametrów laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *Absolute Neutrophil Count*, ANC) ≥ 1500 komórek/mm³, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm³, klirens kreatyniny ≥ 45 ml/min, bilirubina całkowita $\leq 1,5$ razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe; fosfataza zasadowa, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT) ≤ 3 razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe. U pacjentów z przerzutami guza do wątroby, dopuszczalne są wartości aktywności fosfatazy zasadowej, AspAT i AlAT nie większe niż 5-krotne wartości uznane za prawidłowe.

Modyfikacja dawki

Decyzję o modyfikacji dawki przed rozpoczęciem kolejnego cyklu chemioterapii należy podejmować na podstawie najniższych wartości parametrów morfologii krwi oznaczonych podczas poprzedniego cyklu lub największego nasilenia objawów toksyczności, podczas którego wystąpiły zmiany w obrazie krwi. Rozpoczęcie kolejnego cyklu można opóźnić, by w ten sposób umożliwić normalizację stanu zdrowia pacjenta. Po uzyskaniu odpowiedniej poprawy stanu pacjenta należy kontynuować leczenie zgodnie z zasadami przedstawionymi w tabelach 1, 2 i 3, które odnoszą się zarówno do stosowania produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi w monoterapii, jak i w skojarzeniu z cisplatyną.

Tabela 1 - Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – zmiany w obrazie krwi	
Najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów < 500/mm ³ i najmniejsza liczba płytek krwi ≥ 50 000/mm ³	75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek krwi < 50 000/mm ³ bez względu na to, jaka jest najmniejsza liczba neutrofilów	75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek krwi < 50 000/mm ³ oraz krwawienia bez względu na to, jaka jest najmniejsza liczba neutrofilów	50% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu jak i cisplatyny)

^a Zgodnie z definicją krwawień stopnia 2. lub wyższego wg ogólnych kryteriów toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria*, CTC, wersja 2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute.

Jeżeli wystąpią działania niepożądane ≥ 3. stopnia, inne niż zmiany w obrazie krwi (bez objawów toksyczności neurologicznej), należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi aż do powrotu ocenianych parametrów do wartości sprzed leczenia lub niższych. Ponowne leczenie należy rozpocząć zgodnie z wytycznymi z tabeli 2.

Tabela 2 - Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi ^{a, b}		
	Dawka pemetreksedu (mg/m²)	Dawka cisplatyny (mg/m²)
Jakiegokolwiek działania niepożądane stopnia 3. lub 4. z wyjątkiem zapalenia błon śluzowych	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Biegunka wymagająca hospitalizacji (bez względu na nasilenie) lub biegunka stopnia 3. lub 4.	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Zapalenie błon śluzowych stopnia 3. lub 4.	50% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki

^a Ogólne kryteria toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria*, CTC wersja 2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

^b Bez objawów toksyczności neurologicznej

Jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej, dawkę produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi i cisplatyny należy zmodyfikować zgodnie z danymi z tabeli 3. W przypadku wystąpienia toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4., leczenie należy przerwać.

Tabela 3 - Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność neurologiczna		
Nasilenie objawów wg CTC ^a	Dawka pemetreksedu (mg/m²)	Dawka cisplatyny (mg/m²)
0-1	100% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki
2	100% poprzedniej dawki	50% poprzedniej dawki

^a CTC – Ogólne Kryteria Toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria*, CTC wersja 2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

Leczenie produktem leczniczym Pemetrexed Fresenius Kabi należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności hematologicznej lub innego rodzaju stopnia 3. lub 4. po dwukrotnym zmniejszeniu dawki. Leczenie należy przerwać natychmiast, jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by pacjenci w wieku 65 lat i starsi byli w większym stopniu narażeni na działania niepożądane w porównaniu z osobami w wieku do 65 lat. Brak szczególnych zaleceń dotyczących zmniejszania dawki u pacjentów w podeszłym wieku, z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej i niedrobnokomórkowego raka płuca.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

(Obniżenie GFR obliczane na podstawie standardowego wzoru Cockrofta i Gaulta lub przez pomiar przesączania kłębuszkowego metodą klirensu Tc99m-DPTA z surowicy)

Pemetreksed jest wydalany głównie w postaci niezmienionej przez nerki. W badaniach klinicznych nie stwierdzono konieczności zmiany dawki (z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów) u osób z klirensem kreatyniny ≥ 45 ml/min. Nie zebrano dostatecznej ilości danych na temat stosowania pemetreksedu u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

Nie wykazano związku między aktywnością AspAT, AlAT, całkowitym stężeniem bilirubiny a farmakokinetyką pemetreksedu. Nie przeprowadzono jednak osobnych analiz dla podgrup pacjentów z objawami zaburzeń czynności wątroby jak np. zwiększenie stężenia bilirubiny $> 1,5$ razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz > 3 razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (u pacjentów bez przerzutów nowotworu do wątroby) lub > 5 razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do wątroby).

Sposób podawania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi, patrz punkt 6.6.

Pemetrexed Fresenius Kabi należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej febrze (żółtej gorączce) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pemetreksed może wywoływać mielosupresję, objawiającą się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością (lub pancytopenią) (patrz punkt 4.8). Wystąpienie tego powikłania oznacza zazwyczaj konieczność zmniejszenia dawki produktu leczniczego. Podczas leczenia należy obserwować, czy nie występują objawy mielosupresji. Pemetreksedu nie należy podawać aż do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów wzrośnie co najmniej do poziomu 1 500 komórek/mm³, a liczba płytek krwi wzrośnie co najmniej do poziomu 100 000 komórek/mm³. Decyzje o zmniejszeniu dawki produktu leczniczego podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w poprzednim cyklu najmniejszych wartości liczby neutrofilów i płytek krwi i największego stopnia nasilenia objawów toksyczności niehematologicznej (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, którzy przyjmowali kwas foliowy i witaminę B₁₂ przed rozpoczęciem leczenia pemetreksedem stwierdzono mniejszą toksyczność oraz zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych hematologicznych i niehematologicznych stopnia 3. lub 4., np. neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażeń z neutropenią stopnia 3. lub 4. Wszystkim pacjentom leczonym

pemetrekse dem należy zatem zalecić profilaktyczne stosowanie kwasu foliowego i witaminy B₁₂ w celu ograniczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, którym przed leczeniem pemetrekse dem nie podawano kortykosteroidów, obserwowano odczyny skórne. Częstość występowania i nasilenie odczynów skórnych może zmniejszyć wcześniejsze podanie deksametazonu (lub innego równoważnego leku) (patrz punkt 4.2).

W badaniach pemetrekse du nie uczestniczyła odpowiednio liczna grupa pacjentów z klirens em kreatyniny poniżej 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetrekse du u pacjentów z klirens em kreatyniny poniżej 45 ml/min (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min) powinni unikać przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) takich jak ibuprofen i kwas acetylosalicylowy (> 1,3 g na dobę) na 2 dni przed podaniem pemetrekse du, w dniu podania produktu leczniczego i przez 2 dni po podaniu pemetrekse du (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek, zakwalifikowanych do terapii pemetrekse dem, należy przerwać stosowanie NLPZ o długim okresie półtrwania na co najmniej 5 dni przed podaniem pemetrekse du, w dniu podania produktu leczniczego i przez co najmniej 2 dni po podaniu pemetrekse du (patrz punkt 4.5).

Po podaniu pemetrekse du w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, zgłaszano wystąpienie ciężkich zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek. U większości pacjentów, u których pojawiły się te zaburzenia stwierdzono obecność czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek, w tym odwodnienie, wcześniej rozpoznane nadciśnienie lub cukrzycę. Po wprowadzeniu do obrotu, podczas stosowania pemetrekse du w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, notowano również występowanie nefrogennej moczówki prostej i martwicy cewek nerkowych. Większość z tych zaburzeń ustępowała po odstawieniu pemetrekse du. Należy regularnie kontrolować, czy u pacjenta nie występują: ostra martwica cewek nerkowych, zaburzenia czynności nerek oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy nefrogennej moczówki prostej (np. hipernatremia).

Wpływ płynu w trzeciej przestrzeni, np. wysięku do opłucnej lub wodobrzusza, na pemetrekse d nie został w pełni określony.

W badaniu 2. fazy, u 31 pacjentów z guzami litymi i stabilnym płynem w trzeciej przestrzeni, po podaniu dawki pemetrekse du nie obserwowano różnic w znormalizowanym stężeniu w osoczu ani w klirensie w porównaniu z wartościami obserwowanymi u pacjentów, u których nie stwierdzono nagromadzenia płynu w trzeciej przestrzeni. Dlatego też, należy rozważyć wykonanie drenażu płynu nagromadzonego w trzeciej przestrzeni przed podaniem pemetrekse du, jednak może nie być to konieczne.

Obserwowano przypadki znacznego odwodnienia związanego z toksycznym działaniem pemetrekse du stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną na układ pokarmowy. W związku z tym przed podaniem leków należy podać pacjentowi leki przeciwwymiotne oraz przed i (lub) po ich podaniu płyny w odpowiedniej ilości.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia, w tym zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo-mózgowe obserwowano niezbyt często podczas badań klinicznych z zastosowaniem pemetrekse du. Zdarzenia te występowały zwykle w przypadku, gdy pemetrekse d był stosowany w skojarzeniu z innym lekiem cytotoksycznym. U większości pacjentów, u których wystąpiły opisywane zdarzenia niepożądane, występowały wcześniej czynniki ryzyka chorób układu krążenia (patrz punkt 4.8).

U pacjentów chorych na nowotwory złośliwe często stwierdza się upośledzenie układu odpornościowego. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek żywych atenuowanych (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Zaleca się, aby mężczyźni dojrzało płciowo nie decydowali się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 6 miesięcy po jego zakończeniu. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość seksualną. Ze względu na możliwość wywołania przez pemetreksed trwałej niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę dotyczącą przechowywania nasienia.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksedem (patrz punkt 4.6).

U pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu zgłaszano przypadki zapalenia płuc po napromienianiu. Należy zwrócić szczególną uwagę podczas leczenia tych pacjentów oraz zachować ostrożność w przypadku stosowania innych środków promieniowrażliwiających.

U pacjentów, którzy w ciągu poprzedzających tygodni lub lat poddawani byli radioterapii zgłaszano przypadki nawrotu objawów popromiennych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pemetreksed jest wydalany głównie w postaci niezmienionej w wyniku wydzielania w cewkach nerkowych, a w mniejszym stopniu w wyniku przesączania kłębuszkowego. Równoczesne stosowanie produktów leczniczych nefrotoksycznych (np. antybiotyków aminoglikozydowych, diuretyków pętlowych, związków platyny, cyklosporyny) może potencjalnie prowadzić do opóźnionego usuwania pemetreksedu z organizmu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z produktami leczniczymi z wyżej wymienionych grup. Jeżeli zachodzi taka potrzeba, należy ściśle kontrolować klirens kreatyniny.

Równoczesne stosowanie substancji, które również są wydzielane w cewkach nerkowych (np. probenecydu, penicyliny) może potencjalnie prowadzić do opóźnionego usuwania pemetreksedu z organizmu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z takimi produktami leczniczymi. Jeżeli zachodzi taka potrzeba, należy ściśle kontrolować klirens kreatyniny.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 80 ml/min), stosowanie dużych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ, takich jak ibuprofen > 1600 mg na dobę) oraz kwasu acetylosalicylowego w większych dawkach ($\geq 1,3$ g na dobę) może spowodować zmniejszenie wydalania pemetreksedu a w konsekwencji zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dużych dawek NLPZ oraz kwasu acetylosalicylowego równocześnie z pemetreksedem u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 80 ml/min).

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min), należy unikać równoczesnego podawania pemetreksedu z NLPZ (np. z ibuprofenem) lub z kwasem acetylosalicylowym w dużych dawkach 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania produktu leczniczego i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.4).

Z powodu braku informacji dotyczących możliwych interakcji z NLPZ o dłuższym okresie półtrwania takich jak piroksykam lub rofekoksyb, u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek należy przerwać stosowanie tych leków w okresie co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dzień podania produktu leczniczego i co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ jest konieczne, pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem toksyczności, zwłaszcza mielosupresji i toksyczności ze strony układu pokarmowego.

Metabolizm pemetreksedu w wątrobie zachodzi w ograniczonym stopniu. Z badań *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów z ludzkiej wątroby wynika, że nie należy oczekiwać klinicznie istotnego hamowania przez pemetreksed procesu oczyszczania metabolicznego produktów leczniczych metabolizowanych przez izoenzymy CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 i CYP1A2.

Interakcje typowe dla wszystkich leków cytotoksycznych

Ze względu na zwiększone zagrożenie zakrzepami u pacjentów chorych na nowotwory złośliwe, często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. Duże wahania sprawności układu krzepnięcia krwi u tego samego pacjenta w różnych fazach rozwoju choroby i możliwość interakcji doustnych środków przeciwzakrzepowych i leków przeciwnowotworowych wiążą się z koniecznością częstszego pomiaru wskaźnika INR (ang. *International Normalised Ratio*), jeżeli podjęto decyzję o podawaniu pacjentowi leków przeciwzakrzepowych.

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane

Szczepionka przeciwko żółtej febrze – możliwość wystąpienia prowadzącego do zgonu uogólnionego odczynu poszczepiennego (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Szczepionki żywe atenuowane (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej febrze, której jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane) – możliwość wystąpienia układowego odczynu mogącego prowadzić do zgonu pacjenta. Ryzyko wystąpienia odczynu jest większe u pacjentów z upośledzeniem układu odpornościowego spowodowanym chorobą podstawową. Należy stosować szczepionki inaktywowane, jeżeli takie istnieją (*poliomyelitis*) (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia pemetreksedem. Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Dojrzałym płciowo mężczyźni nie powinni decydować się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 6 miesięcy po jego zakończeniu. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość seksualną.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania pemetreksedu u kobiet w ciąży, jednak należy podejrzewać, że pemetreksed stosowany w okresie ciąży, podobnie jak inne antymetabolity, powoduje poważne uszkodzenia płodu. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ produktu leczniczego na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Pemetreksedu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że po starannym rozważeniu potrzeb matki i ryzyka dla płodu okazuje się to konieczne (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pemetreksed przenika do mleka matki. Nie można wykluczyć występowania objawów niepożądanych u dzieci karmionych mlekiem matki leczonej pemetreksedem. W okresie leczenia pemetreksedem należy zaprzestać karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Ze względu na możliwość wywołania przez pemetreksed trwałej niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę dotyczącą przechowywania nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Donoszono jednak o występowaniu znużenia u osób leczonych pemetreksedem. Należy ostrzec pacjentów, by nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, jeżeli wystąpi ten objaw.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii i w skojarzeniu należą: zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością, neutropenią, leukopenią, trombocytopenią; objawy toksyczności w obrębie układu pokarmowego takie jak: jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, zapalenie gardła, zapalenie błon śluzowych

i zapalenie jamy ustnej. Do innych działań niepożądanych należą: nefrotoksyczność, zwiększona aktywność aminotransferaz, łysienie, zmęczenie, odwodnienie, wysypka, zakażenie i (lub) sepsa i neuropatia. Rzadko obserwowane objawy to: zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych obserwowanych u ponad 5% pacjentów z ogólnej liczby 168 pacjentów chorych na międzybłoniaka opłucnej, których przydzielono w sposób losowy do grupy leczonej cisplatyną w skojarzeniu z pemetreksesem i 163 pacjentów z międzybłoniakiem, których przydzielono do grupy otrzymującej cisplatynę w monoterapii. W obu grupach wszystkim pacjentom (nie leczonym wcześniej chemioterapią) podawano w odpowiednich dawkach kwas foliowy i witaminę B₁₂.

Ocena częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane występujące z tą samą częstością są przedstawione w kolejności zmniejszającego się nasilenia objawów.

Układ, narząd	Częstość	Zdarzenie niepożądane*	Pemetreksed/Cisplatyna		Cisplatyna	
			(n = 168)		(n = 163)	
			Toksyczność wszystkie stopnie (%)	Toksyczność stopień 3-4 (%)	Toksyczność wszystkie stopnie (%)	Toksyczność stopień 3-4 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutrofile/ Granulocyty - zmniejszona liczba	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukocyty - zmniejszona liczba	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobina - zmniejszone stężenie	26,2	4,2	10,4	0,0
		Płytki krwi - zmniejszona liczba	23,2	5,4	8,6	0,0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Odwodnienie	6,5	4,2	0,6	0,6
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Neuropatia nerwów czuciowych	10,1	0,0	9,8	0,6
	Często	Zaburzenia smaku	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Zaburzenia oka	Często	Zapalenie spojówek	5,4	0,0	0,6	0,0
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	16,7	3,6	8,0	0,0
		Wymioty	56,5	10,7	49,7	4,3
		Zapalenie jamy ustnej i (lub) zapalenie gardła	23,2	3,0	6,1	0,0
		Nudności	82,1	11,9	76,7	5,5
		Jadłowstręt	20,2	1,2	14,1	0,6

		Zaparcie	11,9	0,6	7,4	0,6
	Często	Niestrawność	5,4	0,6	0,6	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka	16,1	0,6	4,9	0,0
		Łysienie	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Kreatynina – zwiększenie stężenia	10,7	0,6	9,8	1,2
		Zmniejszenie klirensu kreatyniny**	16,1	0,6	17,8	1,8
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Znużenie	47,6	10,1	42,3	9,2

*Definicje określające każdy stopień toksyczności można znaleźć w dokumencie CTC wersja 2 wg National Cancer Institute, z wyjątkiem terminu „zmniejszenie klirensu kreatyniny”

**wywodzi się od terminu „inne nerkowe/moczowo-płciowe”.

***Wg NCI CTC (wersja 2.0; NCI 1998) zaburzenia smaku i łysienie należy zgłaszać jedynie jako objawy toksyczności stopnia 1. lub 2.

W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich zdarzeń, w przypadku których osoba je rejestrująca brała pod uwagę możliwość związku z podawaniem pemetreksedu i cisplatyny.

Klinicznie istotne objawy toksyczności wg CTC, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów, przydzielonych losowo do grupy leczonej cisplatiną i pemetreksedem obejmują niewydolność nerek, zakażenia, gorączkę, gorączkę neutropeniczną, zwiększenie aktywności AspAT, AlAT i GGT, pokrzywkę i ból w klatce piersiowej.

Klinicznie istotne objawy toksyczności wg CTC, które stwierdzono u $< 1\%$ pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej cisplatiną i pemetreksedem obejmują arytmie i neuropatię nerwów ruchowych.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych, które wystąpiły u ponad 5% pacjentów z ogólnej liczby 265 osób przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej pemetreksedem w monoterapii z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B₁₂ i 276 pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej docetaksel w monoterapii. U wszystkich pacjentów rozpoznano miejscowo zaawansowany lub dający przerzuty niedrobnokomórkowy rak płuca. Wszyscy pacjenci byli wcześniej poddani chemioterapii.

Układ, narząd	Częstość	Zdarzenie niepożądane*	Pemetreksed n = 265		Docetaksel n = 276	
			Toksyczność wszystkie stopnie (%)	Toksyczność stopień 3-4 (%)	Toksyczność wszystkie stopnie (%)	Toksyczność stopień 3-4 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutrofile/ granulocyty – zmniejszona liczba	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukocyty – zmniejszona liczba	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobina – zmniejszone stężenie	19,2	4,2	22,1	4,3

	Często	Płytki krwi – zmniejszona liczba	8,3	1,9	1,1	0,4
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	12,8	0,4	24,3	2,5
		Wymioty	16,2	1,5	12,0	1,1
		Zapalenie jamy ustnej i (lub) zapalenie gardła	14,7	1,1	17,4	1,1
		Nudności	30,9	2,6	16,7	1,8
	Jadłowstręt	21,9	1,9	23,9	2,5	
	Często	Zaparcia	5,7	0,0	4,0	0,0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	AlAT – zwiększenie	7,9	1,9	1,4	0,0
		AspAT – zwiększenie	6,8	1,1	0,7	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka i (lub) łuszczenie skóry	14,0	0,0	6,2	0,0
	Często	Świąd	6,8	0,4	1,8	0,0
		Łysienie	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Znużenie	34,0	5,3	35,9	5,4
	Często	Gorączka	8,3	0,0	7,6	0,0

* Definicje określające każdy stopień toksyczności można znaleźć w dokumencie CTC wersja 2 wg National Cancer Institute

**Wg NCI CTC (wersja 2.0; NCI 1998) łysienie należy zgłaszać jedynie jako objaw toksyczności stopnia 1. lub 2.

W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich zdarzeń, w przypadku których osoba je rejestrująca brała pod uwagę możliwość związku z podawaniem pemetreksedu.

Klinicznie istotne objawy toksyczności zgodne z CTC, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów, przydzielonych losowo do grupy leczonej pemetreksedem obejmują zakażenie bez neutropenii, gorączkę neutropeniczną, reakcję alergiczną i (lub) nadwrażliwość, zwiększenie stężenia kreatyniny, neuropatię nerwów ruchowych, neuropatię nerwów czuciowych, rumień wielopostaciowy i ból brzucha.

Klinicznie istotne objawy toksyczności zgodne z CTC, które stwierdzono u $< 1\%$ pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej pemetreksedem, to arytmie nadkomorowe.

Stwierdzono podobieństwo istotnych klinicznie objawów toksyczności stopnia 3. i 4. obserwowanych w badaniach laboratoryjnych wykonanych w przebiegu trzech badań 2. fazy z zastosowaniem pemetreksedu w monoterapii (n = 164) i w opisanym wyżej badaniu 3. fazy, również dotyczącym zastosowania pemetreksedu w monoterapii. Różnice dotyczyły częstości występowania neutropenii (odpowiednio 12,8% i 5,3%) i podwyższonej aktywności aminotransferazy alaninowej (odpowiednio 15,2% i 1,9%). Stwierdzone różnice prawdopodobnie wynikały ze zróżnicowania populacji pacjentów, ponieważ w badaniach 2. fazy uczestniczyły zarówno pacjentki z rakiem piersi niepoddawane wcześniej chemioterapii, jak i pacjentki wcześniej intensywnie leczone z powodu raka piersi, z wykrytymi wcześniej przerzutami do wątroby i (lub) nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby przed rozpoczęciem badań.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych potencjalnie związanych ze stosowaniem leku jakie zgłoszono u $> 5\%$ z 839 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, których przydzielono w sposób losowy do grupy leczonej cisplatyną w skojarzeniu z pemetreksedem i u 830 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca,

których przydzielono w sposób losowy do grupy otrzymującej cisplatinę w skojarzeniu z gemcytabiną. Wszyscy pacjenci otrzymali badaną terapię jako pierwszy rzut leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. W obu grupach wszystkim pacjentom podawano w odpowiednich dawkach kwas foliowy i witaminę B₁₂.

Układ, narząd	Częstość	Zdarzenie niepożądane**	Pemetrekseid/ cisplatina (n = 839)		Gemcytabina/ cisplatina (n = 830)	
			Toksyczność wszystkie stopnie (%)	Toksyczność stopień 3-4 (%)	Toksyczność wszystkie stopnie (%)	Toksyczność stopień 3-4 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Hemoglobina – zmniejszone stężenie	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutrofile/granulocyty – zmniejszona liczba	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukocyty – zmniejszona liczba	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Płytki krwi – zmniejszona liczba	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia nerwów czuciowych	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Zaburzenia smaku	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Wymioty	39,7	6,1	35,5	6,1
		Jadłowstręt	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Zaparcie	21,0	0,8	19,5	0,4
		Zapalenie jamy ustnej i (lub) zapalenie gardła	13,5	0,8	12,4	0,1
		Biegunka bez kolostomii	12,4	1,3	12,8	1,6
	Często	Niestrawność i (lub) zgaga	5,2	0,1	5,9	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Często	Wysypka i (lub) łuszczenie skóry	6,6	0,1	8,0	0,5
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Zwiększenie stężenia kreatyniny	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu	Bardzo często	Znużenie	42,7	6,7	44,9	4,9

* wartość $P < 0,05$ w teście Fisher Exact odnosi się do porównań pomiędzy terapią skojarzoną pemetrekseidem z cisplatiną a terapią skojarzoną gemcytabiną z cisplatiną.

** Definicje określające każdy stopień toksyczności można znaleźć w dokumencie National Cancer Institute CTC (wersja 2.0; NCI 1998)

*** Wg NCI CTC (wersja 2.0; NCI 1998) zaburzenia smaku i łysienie należy zgłaszać jedynie jako objawy toksyczności stopnia 1. lub 2.

W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich zdarzeń, w przypadku których osoba je rejestrująca brała pod uwagę możliwość związku z podawaniem pemetreksedu i cisplatyny.

Klinicznie istotne objawy toksyczności, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej cisplatiną i pemetreksedem obejmują zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zakażenia, gorączkę neutropeniczną, niewydolność nerek, gorączką, odwodnienie, zapalenie spojówek i zmniejszenie klirensu kreatyniny. Klinicznie istotne objawy toksyczności, które stwierdzono u $< 1\%$ pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej cisplatiną i pemetreksedem obejmują zwiększenie aktywności GGT, ból w klatce piersiowej, arytmia i neuropatię nerwów ruchowych.

Istotne klinicznie objawy toksyczności w grupach z podziałem według płci były podobne do tych obserwowanych w całkowitej populacji pacjentów otrzymujących pemetreksed i cisplatinę.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych potencjalnie związanych ze stosowaniem leku jakie zgłoszono u $> 5\%$ z 800 pacjentów, których przydzielono w sposób losowy do grupy otrzymującej pemetreksed w monoterapii i u 402 pacjentów, których przydzielono w sposób losowy do grupy otrzymującej placebo, w badaniu poświęconym ocenie leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu w monoterapii (JMEN: n = 663) oraz badaniu poświęconym ocenie leczenia podtrzymującego pemetreksedem w ramach kontynuacji leczenia tym lekiem (PARAMOUNT: n = 539). U wszystkich pacjentów rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIB lub IV i zastosowano wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny. W obu grupach wszystkim pacjentom podawano w odpowiednich dawkach kwas foliowy i witaminę B₁₂.

Układ, narząd	Częstość*	Zdarzenie niepożądane**	Pemetreksed*** (n = 800)		Placebo*** (n = 402)	
			Toksyczność wszystkie stopnie (%)	Toksyczność stopień 3-4 (%)	Toksyczność wszystkie stopnie (%)	Toksyczność stopień 3-4 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Hemoglobina – zmniejszone	18,0	4,5	5,2	0,5
	Często	Leukocyty – zmniejszona liczba	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofile – zmniejszona liczba	8,4	4,4	0,2	0,0
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia nerwów czuciowych	7,4	0,6	5,0	0,2
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności	17,3	0,8	4,0	0,2
		Jadłowstręt	12,8	1,1	3,2	0,0
	Często	Wymioty	8,4	0,3	1,5	0,0
		Zapalenie błony śluzowej i (lub) zapalenie jamy ustnej	6,8	0,8	1,7	0,0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności AlAT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0

		Zwiększenie aktywności AspAT (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka i (lub) łuszczenie skóry	8,1	0,1	3,7	0,0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Znużenie	24,1	5,3	1,9	0,7
	Często	Ból	7,6	0,9	4,5	0,0
		Obrzęk	5,6	0,0	1,5	0,0
Zaburzenia nerek	Często	Zaburzenia nerek****	7,6	0,9	1,7	0,0

Skróty: AlAT = aminotransferaza alaninowa, AspAT = aminotransferaza asparaginowa, CTCAE = ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Event*; NCI = ang. *National Cancer Institute*; SGOT = aminotransferaza glutaminianowo-szczawiooctowa, SGPT = aminotransferaza glutaminopirogronianowa.

* Określenie częstości występowania: bardzo często $\geq 10\%$; często $> 5\%$ i $< 10\%$. W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich zdarzeń, w przypadku których osoba je rejestrująca brała pod uwagę możliwość związku z podawaniem pemetreksedu.

** Definicje określające każdy stopień toksyczności można znaleźć w dokumencie CTCAE (wersja 3.0 NCI 2003) wg National Cancer Institute. Pokazane częstości występowania są zgodne z wersją 3.0 dokumentu CTCAE.

*** Zbiorcza tabela działań niepożądanych zestawia wyniki badania JMEN poświęconego ocenie leczenia podtrzymującego pemetreksedem (n = 663) oraz badania PARAMOUNT poświęconego ocenie leczenia podtrzymującego pemetreksedem w ramach kontynuacji leczenia tym produktem leczniczym (n = 539).

**** Określenie zbiorcze obejmuje zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi i (lub) we krwi, zmniejszenie szybkości przesączania kłębuszkowego, niewydolność nerek i zaburzenia nerek lub zaburzenia układu moczowo-płciowego – inne.

Klinicznie istotne objawy toksyczności (każdego stopnia) wg CTC, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów, przydzielonych losowo do grupy leczonej pemetreksedem obejmują gorączkę neutropeniczną, zakażenie, zmniejszoną liczbę płytek krwi, biegunkę, zaparcie, łysienie, świąd, gorączkę (bez neutropenii), chorobę warstwy powierzchniowej gałki ocznej (w tym zapalenie spojówek), wzmożone łzawienie, zawroty głowy i neuropatię nerwów ruchowych.

Klinicznie istotne objawy toksyczności wg CTC, które stwierdzono u $< 1\%$ pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej pemetreksedem obejmują reakcję alergiczną i (lub) nadwrażliwość, rumień wielopostaciowy, arytmie nadkomorową i zatorowość płucną.

Bezpieczeństwo oceniono u pacjentów, którym przydzielono w sposób losowy do grup otrzymujących pemetreksed (n = 800). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych została określona na podstawie zgłoszeń od pacjentów, którzy otrzymali ≤ 6 cykli leczenia podtrzymującego pemetreksedem (n = 519) i porównana z częstością obserwowaną u pacjentów, którzy otrzymali > 6 cykli leczenia pemetreksedem (n = 281). Obserwowano zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (wszystkich stopni) wraz z wydłużeniem czasu ekspozycji. Obserwowano istotne zwiększenie częstości występowania neutropenii stopnia 3. lub 4. potencjalnie związanej ze stosowaniem leku w przypadku dłuższego stosowania pemetreksedu (≤ 6 cykli: 3,3%, > 6 cykli: 6,4%; p = 0,046). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania innych poszczególnych działań niepożądanych stopnia 3., 4. lub 5. w przypadku dłuższego stosowania produktu leczniczego.

W trakcie badań klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu obserwowano niezbyt częste ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia i zdarzenia mózgowo-naczyniowe w tym zawał mięśnia sercowego, dusznicę bolesną, udar naczyniowy mózgu i przemijający atak niedokrwienny, występujące zwykle wtedy, gdy pemetreksed był stosowany w skojarzeniu z innym lekiem cytotoksycznym. U większości pacjentów, u których wystąpiły opisywane zdarzenia niepożądane, stwierdzono wcześniej obciążenie czynnikami ryzyka chorób układu krążenia.

Rzadkie przypadki zapalenia wątroby, potencjalnie ciężkie, były zgłaszane podczas prowadzenia badań klinicznych z pemetreksedem.

Podczas badań klinicznych z pemetreksesem niezbyt często obserwowano pancytopenię.

Podczas badań klinicznych, u pacjentów leczonych pemetreksesem niezbyt często zgłaszano przypadki zapalenia okrężnicy (w tym krwawienie z jelit i odbytu, czasami prowadzące do zgonu, perforację jelit, martwicę jelit i zapalenie jelita ślepego).

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych pemetreksesem niezbyt często zgłaszano przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc z niewydolnością oddechową, czasami prowadzące do zgonu.

U pacjentów leczonych pemetreksesem niezbyt często zgłaszano przypadki obrzęków.

Podczas badań klinicznych z pemetreksesem niezbyt często obserwowano zapalenie przełyku i (lub) popromienne zapalenie przełyku.

Podczas badań klinicznych z pemetreksesem często zgłaszano wystąpienie posocznicy, niekiedy będącej przyczyną zgonu.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u chorych leczonych pemetreksesem obserwowano i zgłoszono następujące objawy niepożądane:

Często zgłaszano hiperpigmentację.

Po zastosowaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, niezbyt często zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.4). Po wprowadzeniu do obrotu notowano również przypadki nefrogennej moczówki prostej i martwicy cewek nerkowych o nieznanym częstości występowania.

U pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu niezbyt często zgłaszano przypadki popromiennego zapalenia płuc (patrz punkt 4.4).

U pacjentów poddanych uprzednio radioterapii rzadko zgłaszano przypadki nawrotów objawów popromiennych (patrz punkt 4.4).

Niezbyt często zgłaszano przypadki niedokrwienia obwodowego prowadzącego niekiedy do martwicy kończyny.

Rzadko zgłaszano skórne choroby pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu.

Rzadko u pacjentów leczonych pemetreksesem, zgłaszano występowanie immunopochodnej niedokrwistości hemolitycznej.

Rzadko zgłaszano przypadki wstrząsu anafilaktycznego.

Zgłaszano występowanie obrzęku rumieniowego głównie kończyn dolnych o nieznanym częstości.

Zgłaszano występowanie zakaźnych i niezakaźnych zaburzeń skóry właściwej i (lub) tkanki podskórnej, o nieznanym częstości (np. ostre bakteryjne zapalenie skóry i tkanki podskórnej, rzekome zapalenie tkanki łącznej, zapalenie skóry).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: +48 22 49 21 301
faks: +48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania, o jakich donoszono, obejmują: neutropenię, niedokrwistość, trombocytopenię, zapalenie błon śluzowych, polineuropatię czuciową i wysypkę. Prawdopodobne powikłania przedawkowania produktu leczniczego to mielosupresja objawiająca się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością. Mogą także wystąpić zakażenia z gorączką lub bez gorączki, biegunka i (lub) zapalenie błon śluzowych. Jeżeli podejrzewane jest przedawkowanie produktu leczniczego należy monitorować stan pacjenta, wykonując badania morfologii krwi, i w razie potrzeby wdrożyć leczenie podtrzymujące. Jeżeli doszło do przedawkowania pemetreksedu, należy rozważyć zastosowanie folinianu wapnia i (lub) kwasu folinowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, analogi kwasu foliowego, kod ATC: L01BA04

Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folany niezbędne dla podziału komórek.

W badaniach *in vitro* wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących folany uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folanów i białka błonowego wiążącego folany. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminiany przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie produktu leczniczego w komórkach złośliwych.

Skuteczność kliniczna

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Badanie EMPHACIS, wieloośrodkowe, randomizowane badanie 3. fazy z pojedynczą ślepą próbą, porównujące stosowanie pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną i cisplatyny u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej wykazało, że mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną była o 2,8 miesiąca większa (różnica istotna klinicznie) w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko cisplatyną.

W okresie trwania badania stosowano suplementację małymi dawkami kwasu foliowego i witaminy B₁₂ w celu ograniczenia objawów toksyczności. W głównej analizie wykorzystano dane o wszystkich pacjentach przydzielonych losowo do jednej z podgrup, którzy otrzymali badany produkt leczniczy

(pacjenci randomizowani i leczeni). Do analizy podgrup wybrano dane o pacjentach, którzy otrzymywali kwas foliowy i witaminę B₁₂ przez cały okres leczenia ocenianego w badaniu (pacjenci z pełną suplementacją). Wyniki analiz skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli:

Skuteczność schematu pemetrekse + cisplatyna w porównaniu z monoterapią cisplatyną w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej

Parametr skuteczności	Pacjenci randomizowani i leczeni		Pacjenci z pełną suplementacją	
	Pemetrekse/ Cisplatyna (n = 226)	Cisplatyna (n = 222)	Pemetrekse/ Cisplatyna (n = 168)	Cisplatyna (n = 163)
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (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)
wartość p* w teście Log Rank	0,020		0,051	
Mediana czasu do progresji choroby (miesiące) (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)
wartość p* w teście Log Rank	0,001		0,008	
Czas do niepowodzenia leczenia (miesiące) (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)
wartość p* w teście Log Rank	0,001		0,001	
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie** (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)
wartość p* w teście Fisher Exact	<0,001		<0,001	

Skrót: CI = przedział ufności

* wartość p odnosi się do porównań pomiędzy podgrupami

** w podgrupie pemetrekse/cisplatyna: pacjenci randomizowani i leczeni (n = 225), pacjenci z pełną suplementacją (n = 167)

Stosując Skalę Objawów Raka Płuca (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*) wykazano istotną klinicznie poprawę w odniesieniu do klinicznie istotnych objawów subiektywnych (ból i duszność) złośliwego międzybłoniaka opłucnej w grupie leczonej schematem pemetrekse/cisplatyna (212 pacjentów) w porównaniu z pacjentami leczonymi cisplatyną w monoterapii (218 pacjentów). Stwierdzono także istotne statystycznie różnice parametrów czynności płuc. Obserwowane różnice między grupami były wynikiem poprawy stanu czynnościowego płuc w grupie leczonej schematem pemetrekse/cisplatyna, jak również pogorszenia z upływem czasu czynności płuc w grupie kontrolnej.

Istnieją ograniczone dane na temat pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej leczonych wyłącznie pemetrekse. Badano stosowanie pemetrekse w dawce 500 mg/m² pc. w monoterapii u 64 niepoddawanych wcześniej chemioterapii pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 14,1%.

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie drugiego rzutu

W wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym, badaniu klinicznym 3. fazy porównującym stosowanie pemetrekse i docetakselu u pacjentów poddanych uprzednio chemioterapii z miejscowo zaawansowanym lub dającym przerzuty niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazano mediany czasu przeżycia wynoszące 8,3 miesiąca w grupie leczonej pemetrekse (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *Intent-To-Treat*, ITT, n = 283) i 7,9 miesiąca w grupie leczonej docetakselem (populacja ITT, n = 288). W schemacie leczenia pierwszego rzutu nie

stosowano pemetreksedu. Analiza zależności między wynikami leczenia określonymi jako czas całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* – OS) a typem histologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca wykazała przewagę pemetreksedu nad docetakselem u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n = 399, 9,3 w porównaniu z 8,0 miesiące, skorygowany współczynnik ryzyka HR = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047) i przewagę docetakselu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii płaskonabłonkowej (n = 172, 6,2 w porównaniu z 7,4 miesiące, skorygowany współczynnik ryzyka HR = 1,56; 95% CI = 1,08-2,26, p = 0,018). W obrębie poszczególnych podgrup histologicznych nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa pemetreksedu.

Ograniczone dane kliniczne pochodzące z pojedynczego randomizowanego kontrolowanego badania 3. fazy wskazują, że skuteczność pemetreksedu (mierzona jako czas całkowitego przeżycia – OS i czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej - PFS) u pacjentów leczonych wcześniej docetakselem (n = 41) jest zbliżona do skuteczności obserwowanej u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni docetakselem (n = 540).

Skuteczność pemetreksedu i docetakselu w niedrobnokomórkowym raku płuca – populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT)

	Pemetreksed	Docetaksel
Przeżycie (miesiące)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana (m)	8,3	7,9
▪ 95% CI dla mediany	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
▪ HR	0,99	
▪ 95% CI dla HR	(0,82-1,20)	
▪ wartość p dla równoważności efektu (HR)	0,226	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej (miesiące)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,9	2,9
▪ HR (95% CI)	0,97 (0,82-1,16)	
Czas do niepowodzenia leczenia (miesiące)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,3	2,1
▪ HR (95% CI)	0,84 (0,71-0,997)	
Odpowiedź na leczenie (n: zakwalifikowani do analizy odpowiedzi na leczenie)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Wskaźnik odpowiedzi (%) (95% CI)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
▪ Stabilizacja choroby (%)	45,8	46,4

Skróty: CI = przedział ufności, HR = współczynnik ryzyka, ITT = populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *Intent-To-Treat*, ITT, n = całkowita liczebność populacji

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLS), leczenie pierwszego rzutu

W wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu 3. fazy z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (stopień zaawansowania IIIb lub IV), niepoddawanych wcześniej chemioterapii porównywano skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną oraz gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną. W przypadku stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *Intent-To-Treat*, ITT, n = 862) osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy i uzyskano podobną skuteczność kliniczną jak w przypadku stosowania gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną (ITT n = 863), w zakresie OS (skorygowany współczynnik ryzyka HR 0,94; 95% CI = 0,84-1,05). Stopień sprawności wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu oceniano na 0 lub 1 w skali ECOG.

Pierwotną analizę skuteczności oparto na wynikach uzyskanych w populacji ITT. Analizy wrażliwości dla głównych punktów końcowych związanych ze skutecznością oceniano też w populacji wyodrębnionej zgodnie z protokołem (ang. *Protocol Qualified* - PQ). Analizy skuteczności oparte na wynikach uzyskanych w populacji PQ są zgodne z wynikami analizami dla populacji ITT i potwierdzają nie mniejszą skuteczność (ang. *non-inferiority*) skojarzonej terapii pemetreksedem z cisplatyną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatyną.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej (ang. *Progression free survival* – PFS) i całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) były podobne w obydwu ramionach badania. Mediana PFS wynosiła 4,8 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania pemetreksedu z cisplatyną i 5,1 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatyną (skorygowany współczynnik ryzyka HR = 1,04; 95% CI = 0,94-1,15). Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 30,6% (95% CI = 27,3-33,9) w przypadku skojarzonego stosowania pemetreksedu z cisplatyną i 28,2% (95% CI = 25,0-31,4) w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatyną. Wyniki PFS zostały po części potwierdzone niezależną oceną (do kontroli w sposób losowy wybrano 400/1725 pacjentów).

Analiza wpływu typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca na OS wykazała istotne klinicznie różnice czasu przeżycia w zależności od typu histologicznego, patrz tabela poniżej.

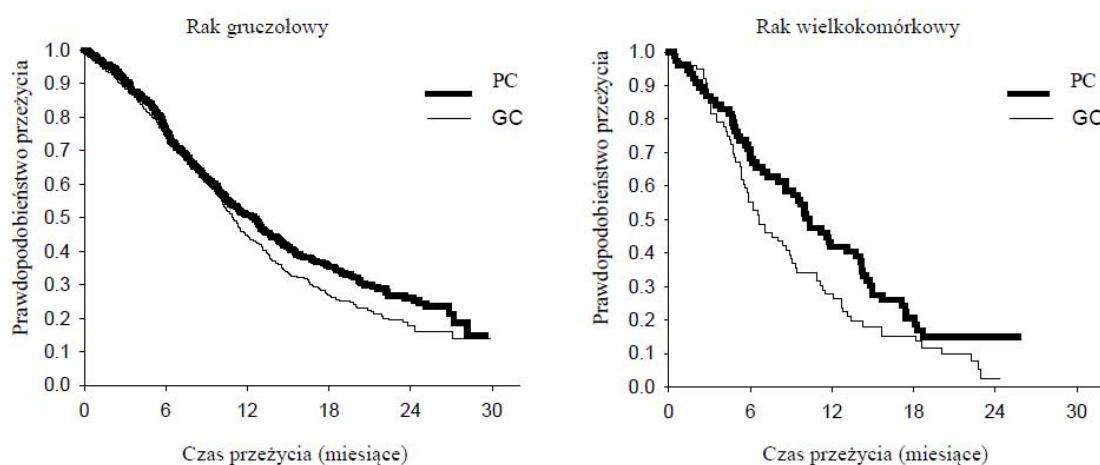
Skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatyną w pierwszym rzucie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca – populacja ITT (ang. *intent-to-treat*) i podgrupy histologiczne

Populacja ITT i podział na podgrupy histologiczne	Mediana przeżycia całkowitego w miesiącach (95% CI)				Skorygowany współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	Wartość p
	Pemetreksed + cisplatyna		Gemcytabina + cisplatyna			
Populacja ITT (n=1725)	10,3 (9,8-11,2)	n=862	10,3 (9,6-10,9)	n=863	0,94 ^a (0,84-1,05)	0,259
Gruczołowy (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
Wielkokomórkowy (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
Inne (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
Płaskonabłonkowy (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

Skróty: CI = przedział ufności, ITT - populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, n = całkowita liczebność populacji

^aStatystycznie istotne aby wykazać nie mniejszą skuteczność, przy całkowitym przedziale ufności dla wskaźnika ryzyka znacznie poniżej przyjętej granicy 1,17645 (p <0,001).

Krzywe przeżywalności Kaplana Meiera w zależności od typu histologicznego



PC: Pemetreksed + cisplatyna

GC: gemcytabina + cisplatyna

W obrębie poszczególnych podgrup histologicznych nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa skojarzonej terapii pemetreksesem z cisplatyną.

Pacjenci leczeni pemetreksesem w skojarzeniu z cisplatyną rzadziej wymagali transfuzji (16,4% w porównaniu z 28,9%, $p < 0,001$), przetoczenia krwinek czerwonych (16,1% w porównaniu z 27,3%, $p < 0,001$) i płytek krwi (1,8% w porównaniu z 4,5%, $p = 0,002$). Pacjenci wymagali podania mniejszej ilości erytropoetyny i (lub) darbopoetyny (10,4% w porównaniu z 18,1%, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% w porównaniu z 6,1%, $p = 0,004$) i produktów zawierających żelazo (4,3% w porównaniu z 7,0%, $p = 0,021$).

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie podtrzymujące

JMEN

W wieloośrodkowym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu 3. fazy, z podwójnie ślełą próbą (JMEN) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetreksesem stosowanym łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *best supportive care*) ($n = 441$) z terapią polegającą na podawaniu placebo łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym ($n = 222$) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub z przerzutami (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii dwulekowej pierwszego rzutu zawierającej cisplatynę lub karboplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem. W dwulekowym schemacie leczenia pierwszego rzutu nie stosowano pemetreksedu. Stopień sprawności wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu oceniono na 0 lub 1 w skali ECOG. Pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące do czasu stwierdzenia progresji choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia oceniano od momentu randomizacji po ukończeniu leczenia pierwszego rzutu. Mediana liczby cykli leczenia wyniosła odpowiednio 5 dla leczenia podtrzymującego pemetreksesem oraz 3,5 dla placebo. W sumie 213 pacjentów (48,3%) ukończyło ≥ 6 cykli leczenia, a 103 pacjentów ogółem (23,4%) ukończyło ≥ 10 cykli leczenia pemetreksesem.

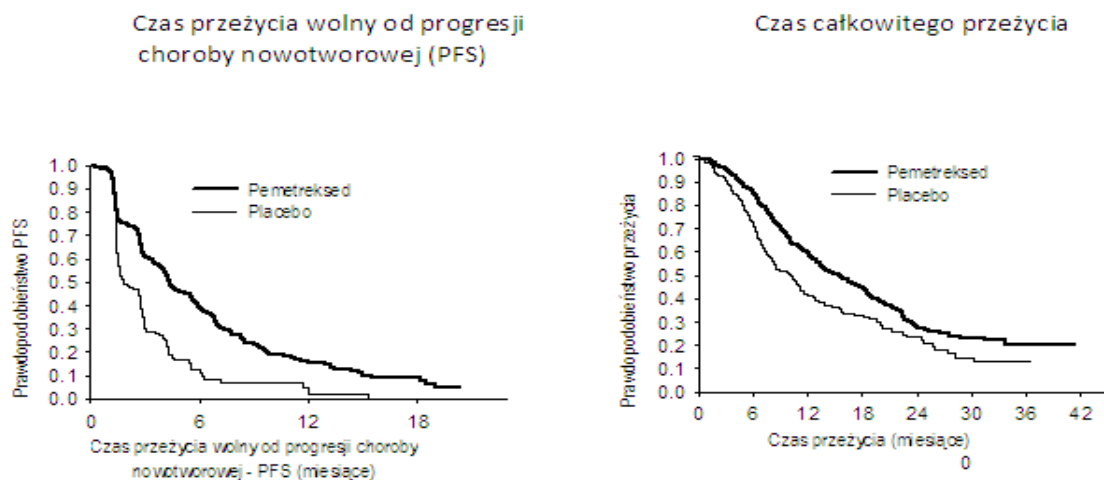
Uzyskano pierwszorzędowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej pemetreksesem w porównaniu z grupą placebo ($n = 581$, populacja analizowana niezależnie; mediana wyniosła odpowiednio 4,0 miesiące i 2,0 miesiące) (współczynnik ryzyka HR = 0,60; 95% CI = 0,49-0,73; $p < 0,00001$). Niezależna analiza wyników badań obrazowych pacjentów potwierdziła wyniki PFS uzyskane na podstawie oceny dokonanej przez badaczy. Mediana OS w całej populacji ($n = 663$) wyniosła 13,4 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i 10,6 miesiąca w grupie placebo, współczynnik ryzyka HR = 0,79 (95% CI = 0,65-0,95; $p = 0,01192$).

Podobnie jak w przypadku innych badań z zastosowaniem pemetreksedu, w badaniu JMEN obserwowano różnice skuteczności leczenia zależne od typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca. W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa ($n = 430$, populacja analizowana niezależnie) mediana PFS wyniosła 4,4 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i 1,8 miesiąca w grupie placebo, współczynnik ryzyka HR = 0,47; 95% CI = 0,37-0,60; $p = 0,00001$. Mediana OS u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa ($n = 481$) wyniosła 15,5 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i 10,3 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka HR = 0,70; 95% CI = 0,56-0,88; $p = 0,002$). Mediana OS łącznie z okresem leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa wyniosła 18,6 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i 13,6 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka HR = 0,71; 95% CI = 0,56-0,88; $p = 0,002$).

Wyniki oceny PFS i OS pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii płaskonabłonkowej wskazują na brak przewagi leczenia pemetreksesem w porównaniu z placebo.

W obrębie poszczególnych podgrup histologicznych nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa pemetreksedu.

JMEN: Krzywe Kaplana Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej i czasu przeżycia całkowitego pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, leczonych pemetrekselem oraz pacjentów otrzymujących placebo:



PARAMOUNT

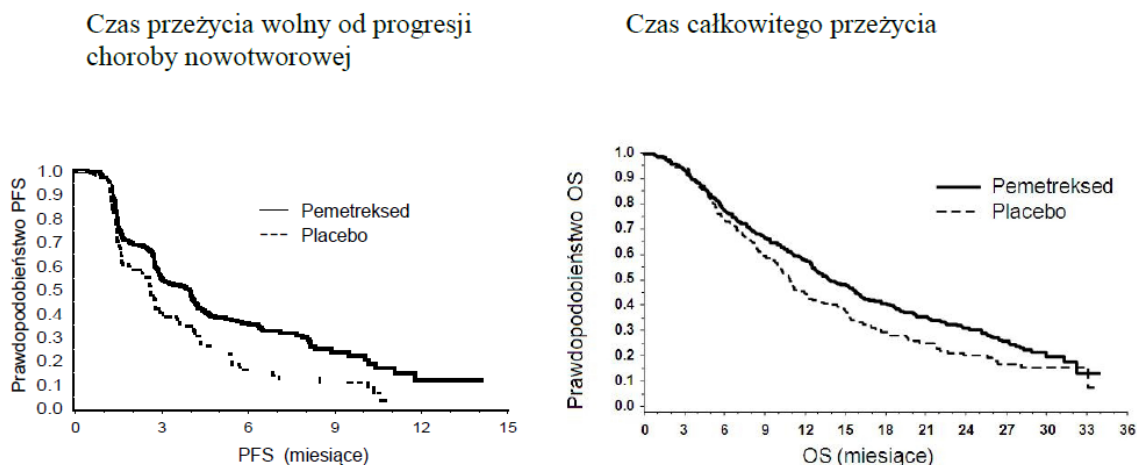
W wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu 3. fazy, z podwójnie ślepą próbą (PARAMOUNT) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetrekselem w ramach kontynuacji leczenia tym produktem leczniczym stosowanym łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*) (n = 359) z terapią polegającą na podawaniu placebo łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (n = 180) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub uogólnionym (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii pierwszego rzutu pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną. Spośród 939 pacjentów leczonych w pierwszym rzucie pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną, 539 losowo przydzielono do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące polegające na podawaniu pemetreksedu lub placebo. Wśród losowo przydzielonych pacjentów, u 44,9% obserwowano całkowitą i (lub) częściową odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną a u 51,9% stwierdzono stabilizację choroby. Wymagano, aby stopień sprawności randomizowanych pacjentów wynosił 0 lub 1 w skali ECOG. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego wynosiła 2,96 miesiąca w grupie leczonej pemetrekselem i w grupie placebo. Losowo przydzieleni pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące do czasu progresji choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano od czasu randomizacji po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu. Mediana liczby cykli leczenia, które otrzymali pacjenci w ramach leczenia podtrzymującego pemetrekselem wyniosła odpowiednio 4 dla grupy otrzymującej pemetrekselem oraz 4 dla grupy otrzymującej placebo. Łącznie 169 pacjentów (47,1%) otrzymało ≥ 6 cykli leczenia podtrzymującego pemetrekselem, co po uwzględnieniu liczby cykli leczenia w I rzucie odpowiada łącznie co najmniej 10 cyklom leczenia pemetrekselem.

Osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej pemetrekselem w porównaniu z grupą placebo (n = 472, niezależna analiza populacji; mediana wyniosła odpowiednio 3,9 miesiąca i 2,6 miesiąca) (współczynnik ryzyka HR = 0,64; 95% CI = 0,51-0,81; p = 0,0002). Niezależna analiza wyników badań obrazowych wykonanych u pacjentów potwierdziła dokonaną przez badaczy ocenę PFS. Mediana PFS pacjentów zrandomizowanych do leczenia podtrzymującego oceniona przez badaczy od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną wyniosła 6,9 miesiąca w grupie leczonej

pemetrekselem i 5,6 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka HR = 0,59; 95% CI = 0,47-0,74).

Podczas kontynuacji terapii pemetrekselem po leczeniu pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną (4 cykle) wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* – OS) w porównaniu z placebo (mediana 13,9 miesiąca w porównaniu z 11,0 miesiący, współczynnik ryzyka HR = 0,78; 95% CI=0,64-0,96; p=0,0195). W momencie przeprowadzania końcowej analizy całkowitego przeżycia, 28,7% pacjentów z grupy otrzymującej pemetrekselem pozostawało przy życiu lub nie było dalej obserwowanych pod kątem przeżycia (ang. *lost to follow-up*) w porównaniu z 21,7% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Obiektywne wyniki leczenia pemetrekselem były zgodne wśród badanych podgrup (również w podgrupach uwzględniających stopień zaawansowania choroby, odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu, stopień sprawności w skali ECOG, fakt palenia lub niepalenia tytoniu, płeć, typ histologiczny nowotworu oraz wiek) i podobne do uzyskanych podczas analizy nieskorygowanych wartości OS i PFS. Wskaźnik przeżyć rocznych i dwuletnich w grupie pacjentów otrzymujących pemetrekselem wyniósł odpowiednio 58% i 32%, a w grupie placebo 45% i 21%. Mediana OS mierzonego od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną u pacjentów otrzymujących pemetrekselem wyniosła 16,9 miesiący a w grupie otrzymującej placebo 14,0 miesiący (współczynnik ryzyka HR = 0,78; 95% CI= 0,64-0,96). Odsetek pacjentów, którzy otrzymali dalsze leczenie po zakończeniu udziału w badaniu wyniósł 64,3% w grupie otrzymującej pemetrekselem i 71,7% w grupie placebo.

PARAMOUNT: krzywe Kaplana Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej (PFS) i czasu całkowitego przeżycia (OS) w przypadku leczenia podtrzymującego pemetrekselem w ramach kontynuacji leczenia tym produktem leczniczym w porównaniu z placebo, u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (od czasu randomizacji)



Profil bezpieczeństwa pemetrekselem stosowanego w leczeniu podtrzymującym w badaniach JMEN i PARAMOUNT był podobny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne pemetrekselem oceniano po leczeniu w monoterapii u 426 pacjentów chorych na różne odmiany złośliwych guzów litych. Wielkość dawki produktu leczniczego wahała się od 0,2 do 838 mg/m² pc. Produkt leczniczy podawano w infuzji dożylny przez 10 minut. Objętość dystrybucji pemetrekselem w stanie równowagi dynamicznej wynosi 9 l/m². Z badań *in vitro* wynika, że stopień wiązania pemetrekselem z białkami osocza krwi wynosi około 81%. Nie stwierdzono znaczącego wpływu stopni zaburzeń czynności nerek na wiązanie się pemetrekselem z białkami osocza. Pemetrekselem w ograniczonym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Pemetrekselem jest wydalany głównie w moczu w ciągu pierwszej doby po podaniu produktu leczniczego w moczu znajduje się

70% - 90% dawki w postaci niezmienionej. Badania *in vitro* wskazują, że pemetreksed jest aktywnie wydalany przez OAT3 (transporter anionów organicznych). Całkowity klirens układowy pemetreksedu wynosi 91,8 ml/min, a końcowy okres półtrwania u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny 90 ml/min) jest równy 3,5 godziny. Zmienność wartości klirensu oznaczanych u różnych pacjentów jest niewielka i wynosi 19,3%. Całkowita ekspozycja organizmu na pemetreksed (AUC) i największe stężenie w osoczu zmieniają się proporcjonalnie do dawki produktu leczniczego. Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu u pacjentów poddawanych wielokrotnym cyklom leczenia pozostają takie same.

Podawana równocześnie cisplatyna nie zmienia właściwości farmakokinetycznych pemetreksedu, podobnie jak suplementacja kwasu foliowego (doustnie) i witaminy B12 (domięśniowo).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po podaniu pemetreksedu ciężarnym samicom myszy obserwowano zmniejszoną zdolność płodów do życia, zmniejszenie masy ciała płodów, niepełne kostnienie niektórych struktur kostnych i rozszczep podniebienia.

Po podaniu pemetreksedu samcom myszy obserwowano szkodliwy wpływ na reprodukcję, objawiający się zmniejszoną płodnością i zanikiem jąder. W badaniu, w którym psom rasy beagle przez 9 miesięcy podawano pemetreksed w dożylnym bolusie, obserwowano szkodliwy wpływ na jądra (zwyrodnienie i (lub) martwicę nabłonka plemnikotwórczego). To wskazuje, że pemetreksed może zaburzać płodność osobników męskich. Nie badano płodności samic.

Pemetreksed nie wykazywał działania mutagennego ani w teście aberracji chromosomalnych w komórkach jajnika chomika chińskiego *in vitro*, ani w teście Ames. *In vivo* w teście mikrojądrowym u myszy wykazano klastogenność pemetreksedu.

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego pemetreksedu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)

Kwas solny (do ustalenia pH)

Trometamol (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Pemetreksed jest fizycznie niezgodny z rozcieńczalnikami zawierającymi wapń, w tym z roztworem Ringera do wstrzykiwań z mleczanami i roztworem Ringera do wstrzykiwań. Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka

2 lata

Roztwory po rekonstytucji i rozcieńczeniu

Przygotowany zgodnie z zaleceniami roztwór produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi po rekonstytucji i rozcieńczeniu nie zawiera substancji konserwujących o działaniu przeciwbakteryjnym. Wykazano fizyczną i chemiczną stabilność roztworów po rekonstytucji, przechowywanych w lodówce przez 24 godziny.

Wykazano fizyczną i chemiczną stabilność roztworów po rozcieńczeniu przechowywanych w lodówce przez 21 dni oraz przechowywanych w temperaturze pokojowej przez 7 dni. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny, w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z chlorobutyłowym, gumowym korkiem o średnicy 20 mm z zielonym aluminiowym uszczelnieniem z zamknięciem typu „flip-off”.
Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

1. Rekonstytucję i dalsze rozcieńczanie roztworu do infuzji należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
2. Należy obliczyć wielkość dawki i liczbę fiolek produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi, jaka będzie potrzebna. Każda fiolka zawiera nieco więcej produktu leczniczego niż podano na opakowaniu, co ułatwia pobranie pożądanej ilości.
3. Zawartość 100 mg fiołki należy rozpuścić w 4,2 ml 5% roztworu glukozy do infuzji. Przygotowany roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. Każdą fiolkę należy łagodnie obracać aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Przygotowany roztwór jest klarowny, bezbarwny do żółty lub żółtozielony (barwa nie wpływa na jakość produktu leczniczego). Wartość pH roztworu wynosi od 6,6 do 7,8. Roztwór należy dalej rozcieńczyć.
4. Odpowiednią objętość roztworu pemetreksedu po rekonstytucji należy dalej rozcieńczyć do objętości 100 ml z użyciem 5% roztworu glukozy do infuzji. Produkt leczniczy należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut.
5. Roztwory pemetreksedu do infuzji przygotowane w opisany powyżej sposób nie wykazują niezgodności z workami do infuzji i zestawami do transfuzji, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichlorku winylu i poliolefiny.
6. Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić w celu wykrycia widocznych cząstek stałych i zmiany barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, produktu leczniczego nie należy podawać.
7. Roztwory pemetreksedu są przeznaczone do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Środki ostrożności podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego:

Tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność podczas kontaktu z produktem leczniczym Pemetrexed Fresenius Kabi i przygotowywania roztworów pemetreksedu do infuzji. Zaleca się używanie rękawic. W przypadku zetknięcia się roztworu pemetreksedu ze skórą należy natychmiast i dokładnie umyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu pemetreksedu z błonami śluzowymi należy dokładnie spłukać wodą obszar kontaktu. Kobiety w okresie ciąży muszą unikać kontaktu z lekami

cytostatycznymi. Pemetreksed nie powoduje tworzenia się pęcherzy. Nie jest znana swoista odtrutka w sytuacji, gdy doszło do wynaczynienia. Donoszono o nielicznych przypadkach wynaczynienia, które nie zostały ocenione przez badaczy jako poważne. W przypadku wynaczynienia należy postępować zgodnie z obowiązującymi zasadami, tak jak w przypadku wynaczynienia innych substancji niepowodujących powstawania pęcherzy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1115/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 lipiec 2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.04.2019 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pemetrexed Fresenius Kabi, 500, mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

Po rekonstytucji (patrz punkt 6.6), każda fiolka zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Biały lub prawie biały liofilizowany proszek lub zbrylony proszek

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Pemetrexed Fresenius Kabi w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany do stosowania u pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, nieleczonych wcześniej chemioterapią

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Pemetrexed Fresenius Kabi w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (patrz punkt 5.1).

Pemetrexed Fresenius Kabi w monoterapii jest wskazany do stosowania jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (patrz punkt 5.1).

Pemetrexed Fresenius Kabi w monoterapii jest wskazany do stosowania jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pemetrexed Fresenius Kabi można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wyspecjalizowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Dawkowanie

Pemetrexed Fresenius Kabi w skojarzeniu z cisplatyną

Zalecana dawka produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.) pacjenta. Produkt leczniczy należy podawać w infuzji dożyłnej w ciągu 10 minut,

w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² pc. Cisplatynę należy podawać w infuzji w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu infuzji pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjentowi należy podać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny (szczegółowe dane na temat cisplatyny można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku).

Pemetrexed Fresenius Kabi w monoterapii

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi wynosi 500 mg/m² pc. Produkt leczniczy należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

Leczenie poprzedzające

W celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia odczynów skórnych, w dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, jak również w dniu podania produktu leczniczego i następnego dnia pacjent powinien otrzymać lek z grupy kortykosteroidów. Dawka kortykosteroidu powinna odpowiadać dawce 4 mg deksametazonu, podawanego doustnie dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci leczeni pemetreksedem powinni również otrzymywać suplementację witaminową (patrz punkt 4.4). Codziennie należy podawać doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek (od 350 do 1000 mikrogramów). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu pacjent powinien przyjąć co najmniej 5 dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu. W tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia, pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo witaminę B₁₂ (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzyknięcia witaminy B₁₂ można wykonywać w dniu podania pemetreksedu.

Kontrola stanu pacjenta

Przed podaniem każdej dawki pemetreksedu należy wykonać pełną morfologię krwi, w tym oznaczenie wzoru odsetkowego krwinek białych (rozmaz) i liczby płytek krwi. Przed każdym podaniem chemioterapii należy wykonać badania krwi oceniające czynności nerek i wątroby. Warunkiem umożliwiającym rozpoczęcie każdego cyklu chemioterapii są następujące wartości parametrów laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *Absolute Neutrophil Count*, ANC) ≥ 1500 komórek/mm³, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm³, klirens kreatyniny ≥ 45 ml/min, bilirubina całkowita $\leq 1,5$ razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe; fosfataza zasadowa, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT) ≤ 3 razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe. U pacjentów z przerzutami guza do wątroby, dopuszczalne są wartości aktywności fosfatazy zasadowej, AspAT i AlAT nie większe niż 5-krotne wartości uznane za prawidłowe.

Modyfikacja dawki

Decyzję o modyfikacji dawki przed rozpoczęciem kolejnego cyklu chemioterapii należy podejmować na podstawie najniższych wartości parametrów morfologii krwi oznaczonych podczas poprzedniego cyklu lub największego nasilenia objawów toksyczności, podczas którego nie wystąpiły zmiany w obrazie krwi. Rozpoczęcie kolejnego cyklu można opóźnić, by w ten sposób umożliwić normalizację stanu zdrowia pacjenta. Po uzyskaniu odpowiedniej poprawy stanu pacjenta należy kontynuować leczenie zgodnie z zasadami przedstawionymi w tabelach 1, 2 i 3, które odnoszą się zarówno do stosowania produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi w monoterapii, jak i w skojarzeniu z cisplatyną.

Tabela 1 - Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – zmiany w obrazie krwi	
Najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów < 500/mm ³ i najmniejsza liczba płytek krwi ≥ 50 000/mm ³	75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek krwi <50 000/mm ³ bez względu na to, jaka jest najmniejsza liczba neutrofilów	75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek krwi <50 000/mm ³ oraz krwawienia bez względu na to, jaka jest najmniejsza liczba neutrofilów	50% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu jak i cisplatyny)

^a Zgodnie z definicją krwawień stopnia 2. lub wyższego wg ogólnych kryteriów toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria*, CTC, wersja 2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute.

Jeżeli wystąpią działania niepożądane ≥ 3. stopnia, inne niż zmiany w obrazie krwi (bez objawów toksyczności neurologicznej), należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi aż do powrotu ocenianych parametrów do wartości sprzed leczenia lub niższych. Ponowne leczenie należy rozpocząć zgodnie z wytycznymi z tabeli 2.

Tabela 2 - Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi ^{a, b}		
	Dawka pemetreksedu (mg/m²)	Dawka cisplatyny (mg/m²)
Jakiegokolwiek działania niepożądane stopnia 3. lub 4. z wyjątkiem zapalenia błon śluzowych	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Biegunka wymagająca hospitalizacji (bez względu na nasilenie) lub biegunka stopnia 3. lub 4.	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Zapalenie błon śluzowych stopnia 3. lub 4.	50% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki

^a Ogólne kryteria toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria*, CTC wersja 2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

^b Bez objawów toksyczności neurologicznej

Jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej, dawkę produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi i cisplatyny należy zmodyfikować zgodnie z danymi z tabeli 3. W przypadku wystąpienia toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4., leczenie należy przerwać.

Tabela 3 - Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność neurologiczna		
Nasilenie objawów wg CTC ^a	Dawka pemetreksedu (mg/m²)	Dawka cisplatyny (mg/m²)
0-1	100% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki
2	100% poprzedniej dawki	50% poprzedniej dawki

^a CTC – Ogólne Kryteria Toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria*, CTC wersja 2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

Leczenie produktem leczniczym Pemetrexed Fresenius Kabi należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności hematologicznej lub innego rodzaju stopnia 3. lub 4. po dwukrotnym zmniejszeniu dawki. Leczenie należy przerwać natychmiast, jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by pacjenci w wieku 65 lat i starsi byli w większym stopniu narażeni na działania niepożądane w porównaniu z pacjentami w wieku do 65 lat. Brak szczególnych zaleceń dotyczących zmniejszania dawki u pacjentów w podeszłym wieku z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej i niedrobnokomórkowego raka płuca.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

(Obniżenie GFR obliczane na podstawie standardowego wzoru Cockrofta i Gaulta lub przez pomiar przesączania kłębuszkowego metodą klirensu Tc99m-DPTA z surowicy)

Pemetreksed jest wydalany głównie w postaci niezmienionej przez nerki. W badaniach klinicznych nie stwierdzono konieczności zmiany dawki (z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów) u osób z klirensem kreatyniny ≥ 45 ml/min. Nie zebrano dostatecznej ilości danych na temat stosowania pemetreksedu u osób z klirensem kreatyniny mniejszym niż 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

Nie wykazano związku między aktywnością AspAT, AlAT, całkowitym stężeniem bilirubiny a farmakokinetyką pemetreksedu. Nie przeprowadzono jednak osobnych analiz dla podgrup pacjentów z objawami zaburzeń czynności wątroby jak np. zwiększenie stężenia bilirubiny $> 1,5$ razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz > 3 razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (u pacjentów bez przerzutów nowotworu do wątroby) lub > 5 razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do wątroby).

Sposób podawania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi, patrz punkt 6.6.

Pemetrexed Fresenius Kabi należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej febrze (żółtej gorączce) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pemetreksed może wywoływać mielosupresję, objawiającą się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością (lub pancytopenią) (patrz punkt 4.8). Wystąpienie tego powikłania oznacza zazwyczaj konieczność zmniejszenia dawki produktu leczniczego. Podczas leczenia należy obserwować, czy nie występują objawy mielosupresji. Pemetreksedu nie należy podawać aż do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów wzrośnie co najmniej do poziomu 1 500 komórek/mm³, a liczba płytek krwi wzrośnie co najmniej do poziomu 100 000 komórek/mm³. Decyzje o zmniejszeniu dawki produktu leczniczego podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w poprzednim cyklu najmniejszych wartości liczby neutrofilów i płytek krwi i największego stopnia nasilenia objawów toksyczności niehematologicznej (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, którzy przyjmowali kwas foliowy i witaminę B₁₂ przed rozpoczęciem leczenia pemetreksedem stwierdzono mniejszą toksyczność oraz zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych hematologicznych i niehematologicznych stopnia 3. lub 4., np. neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażeń z neutropenią stopnia 3. lub 4. Wszystkim pacjentom leczonym

pemetrekselem należy zatem zalecić profilaktyczne stosowanie kwasu foliowego i witaminy B₁₂ w celu ograniczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, którym przed leczeniem pemetrekselem nie podawano kortykosteroidów, obserwowano odczyny skórne. Częstość występowania i nasilenie odczynów skórnych może zmniejszyć wcześniejsze podanie deksametazonu (lub innego równoważnego leku) (patrz punkt 4.2).

W badaniach pemetreksedu nie uczestniczyła odpowiednio liczna grupa pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 45 ml/min (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min) powinni unikać przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) takich jak ibuprofen i kwas acetylosalicylowy (> 1,3 g na dobę) na 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania produktu leczniczego i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek, zakwalifikowanych do terapii pemetrekselem, należy przerwać stosowanie NLPZ o długim okresie półtrwania na co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania produktu leczniczego i przez co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5).

Po podaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, zgłaszano wystąpienie ciężkich zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek. U większości pacjentów, u których pojawiły się te zaburzenia stwierdzono obecność czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek, w tym odwodnienie, wcześniej rozpoznane nadciśnienie lub cukrzycę. Po wprowadzeniu do obrotu, podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, notowano również występowanie nefrogennej moczówki prostej i martwicy cewek nerkowych. Większość z tych zaburzeń ustępowała po odstawieniu pemetreksedu. Należy regularnie kontrolować, czy u pacjenta nie występują: ostra martwica cewek nerkowych, zaburzenia czynności nerek oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy nefrogennej moczówki prostej (np. hipernatremia).

Wpływ płynu w trzeciej przestrzeni, np. wysięku do opłucnej lub wodobrzusza, na pemetrekselem nie został w pełni określony.

W badaniu 2. fazy, u 31 pacjentów z guzami litymi i stabilnym płynem w trzeciej przestrzeni, po podaniu dawki pemetreksedu nie obserwowano różnic w znormalizowanym stężeniu w osoczu ani w klirensie w porównaniu z wartościami obserwowanymi u pacjentów, u których nie stwierdzono nagromadzenia płynu w trzeciej przestrzeni. Dlatego też, należy rozważyć wykonanie drenażu płynu nagromadzonego w trzeciej przestrzeni przed podaniem pemetreksedu, jednak może nie być to konieczne.

Obserwowano przypadki znacznego odwodnienia związanego z toksycznym działaniem pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną na układ pokarmowy. W związku z tym przed podaniem leków należy podać pacjentowi leki przeciwwymiotne oraz przed i (lub) po ich podaniu płyny w odpowiedniej ilości.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia, w tym zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo-mózgowe obserwowano niezbyt często podczas badań klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu. Zdarzenia te występowały zwykle w przypadku, gdy pemetrekselem był stosowany w skojarzeniu z innym lekiem cytotoksycznym. U większości pacjentów, u których wystąpiły opisywane zdarzenia niepożądane, występowały wcześniej czynniki ryzyka chorób układu krążenia (patrz punkt 4.8).

U pacjentów chorych na nowotwory złośliwe często stwierdza się upośledzenie układu odpornościowego. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek żywych atenuowanych (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Zaleca się, aby mężczyźni dojrzało płciowo nie decydowali się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 6 miesięcy po jego zakończeniu. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość seksualną. Ze względu na możliwość wywołania przez pemetreksed trwałej niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę dotyczącą przechowywania nasienia.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksedem (patrz punkt 4.6).

U pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu zgłaszano przypadki zapalenia płuc po napromienianiu. Należy zwrócić szczególną uwagę podczas leczenia tych pacjentów oraz zachować ostrożność w przypadku stosowania innych środków promieniowrażliwiających.

U pacjentów, którzy w ciągu poprzedzających tygodni lub lat poddawani byli radioterapii zgłaszano przypadki nawrotu objawów popromiennych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pemetreksed jest wydalany głównie w postaci niezmienionej w wyniku wydzielania w cewkach nerkowych, a w mniejszym stopniu w wyniku przesączania kłębuszkowego. Równoczesne stosowanie produktów leczniczych nefrotoksycznych (np. antybiotyków aminoglikozydowych, diuretyków pętlowych, związków platyny, cyklosporyny) może potencjalnie prowadzić do opóźnionego usuwania pemetreksedu z organizmu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z produktami leczniczymi z wyżej wymienionych grup. Jeżeli zachodzi taka potrzeba, należy ściśle kontrolować klirens kreatyniny.

Równoczesne stosowanie substancji, które również są wydzielane w cewkach nerkowych (np. probenecydu, penicyliny) może potencjalnie prowadzić do opóźnionego usuwania pemetreksedu z organizmu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z takimi produktami leczniczymi. Jeżeli zachodzi taka potrzeba, należy ściśle kontrolować klirens kreatyniny.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 80 ml/min), stosowanie dużych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ, takich jak ibuprofen > 1600 mg na dobę) oraz kwasu acetylosalicylowego w większych dawkach ($\geq 1,3$ g na dobę) może spowodować zmniejszenie wydalania pemetreksedu a w konsekwencji zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dużych dawek NLPZ oraz kwasu acetylosalicylowego równocześnie z pemetreksedem u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 80 ml/min).

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min), należy unikać równoczesnego podawania pemetreksedu z NLPZ (np. ibuprofenem) lub z kwasem acetylosalicylowym w dużych dawkach 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania produktu leczniczego i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.4).

Z powodu braku informacji dotyczących możliwych interakcji z NLPZ o dłuższym okresie półtrwania takich jak piroksykam lub rofekoksyb, u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek należy przerwać stosowanie tych leków w okresie co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dzień podania produktu leczniczego i co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ jest konieczne, pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem toksyczności, zwłaszcza mielosupresji i toksyczności ze strony układu pokarmowego.

Metabolizm pemetreksedu w wątrobie zachodzi w ograniczonym stopniu. Z badań *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów z ludzkiej wątroby wynika, że nie należy oczekiwać klinicznie istotnego hamowania przez pemetreksed procesu oczyszczania metabolicznego produktów leczniczych metabolizowanych przez izoenzymy CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 i CYP1A2.

Interakcje typowe dla wszystkich leków cytotoksycznych

Ze względu na zwiększone zagrożenie zakrzepami u pacjentów chorych na nowotwory złośliwe, często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. Duże wahania sprawności układu krzepnięcia krwi u tego samego pacjenta w różnych fazach rozwoju choroby i możliwość interakcji doustnych środków przeciwzakrzepowych i leków przeciwnowotworowych wiążą się z koniecznością częstszego pomiaru wskaźnika INR (ang. *International Normalised Ratio*), jeżeli podjęto decyzję o podawaniu pacjentowi leków przeciwzakrzepowych.

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane

Szczepionka przeciwko żółtej febrze – możliwość wystąpienia prowadzącego do zgonu uogólnionego odczynu poszczepiennego (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Szczepionki żywe atenuowane (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej febrze, której jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane) – możliwość wystąpienia układowego odczynu mogącego prowadzić do zgonu pacjenta. Ryzyko wystąpienia odczynu jest większe u pacjentów z upośledzeniem układu odpornościowego spowodowanym chorobą podstawową. Należy stosować szczepionki inaktywowane, jeżeli takie istnieją (*poliomyelitis*) (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia pemetreksedem. Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Dojrzałym płciowo mężczyźni nie powinni decydować się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 6 miesięcy po jego zakończeniu. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość seksualną.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania pemetreksedu u kobiet w ciąży, jednak należy podejrzewać, że pemetreksed stosowany w okresie ciąży, podobnie jak inne antymetabolity, powoduje poważne uszkodzenia płodu. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ produktu leczniczego na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Pemetreksedu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że po starannym rozważeniu potrzeb matki i ryzyka dla płodu okazuje się to konieczne (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pemetreksed przenika do mleka matki. Nie można wykluczyć występowania objawów niepożądanych u dzieci karmionych mlekiem matki leczonej pemetreksedem. W okresie leczenia pemetreksedem należy zaprzestać karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Ze względu na możliwość wywołania przez pemetreksed trwałej niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę dotyczącą przechowywania nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Donoszono jednak o występowaniu znużenia u osób leczonych pemetreksedem. Należy ostrzec pacjentów, by nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, jeżeli wystąpi ten objaw.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii i w skojarzeniu należą: zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością, neutropenią, leukopenią, trombocytopenią; objawy toksyczności w obrębie układu pokarmowego takie jak: jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, zapalenie gardła, zapalenie błon śluzowych

i zapalenie jamy ustnej. Do innych działań niepożądanych należą: nefrotoksyczność, zwiększona aktywność aminotransferaz, łysienie, zmęczenie, odwodnienie, wysypka, zakażenie i (lub) sepsa i neuropatia. Rzadko obserwowane objawy to: zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych obserwowanych u ponad 5% pacjentów z ogólnej liczby 168 pacjentów chorych na międzybłoniaka opłucnej, których przydzielono w sposób losowy do grupy leczonej cisplatyną w skojarzeniu z pemetreksesem i 163 pacjentów z międzybłoniakiem, których przydzielono do grupy otrzymującej cisplatynę w monoterapii. W obu grupach wszystkim pacjentom (nie leczonym wcześniej chemioterapią) podawano w odpowiednich dawkach kwas foliowy i witaminę B₁₂.

Ocena częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane występujące z tą samą częstością są przedstawione w kolejności zmniejszającego się nasilenia objawów.

Układ, narząd	Częstość	Zdarzenie niepożądane*	Pemetreksed/Cisplatyna (n = 168)		Cisplatyna (n = 163)	
			Toksyczność wszystkie stopnie (%)	Toksyczność stopień 3-4 (%)	Toksyczność wszystkie stopnie (%)	Toksyczność stopień 3-4 (%)
			Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutrofile/ Granulocyty - zmniejszona liczba	56,0
		Leukocyty - zmniejszona liczba	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobina - zmniejszone stężenie	26,2	4,2	10,4	0,0
		Płytki krwi - zmniejszona liczba	23,2	5,4	8,6	0,0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Odwodnienie	6,5	4,2	0,6	0,6
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Neuropatia nerwów czuciowych	10,1	0,0	9,8	0,6
	Często	Zaburzenia smaku	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Zaburzenia oka	Często	Zapalenie spojówek	5,4	0,0	0,6	0,0
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	16,7	3,6	8,0	0,0
		Wymioty	56,5	10,7	49,7	4,3
		Zapalenie jamy ustnej i (lub) zapalenie gardła	23,2	3,0	6,1	0,0
		Nudności	82,1	11,9	76,7	5,5
		Jadłowstręt	20,2	1,2	14,1	0,6
		Zaparcie	11,9	0,6	7,4	0,6

	Często	Niestrawność	5,4	0,6	0,6	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka	16,1	0,6	4,9	0,0
		Łysienie	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Kreatynina – zwiększenie stężenia	10,7	0,6	9,8	1,2
		Zmniejszenie klirensu kreatyniny**	16,1	0,6	17,8	1,8
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Znużenie	47,6	10,1	42,3	9,2

*Definicje określające każdy stopień toksyczności można znaleźć w dokumencie CTC wersja 2 wg National Cancer Institute, z wyjątkiem terminu „zmniejszenie klirensu kreatyniny”

** wywodzi się od terminu „inne nerkowe/moczowo-płciowe”.

***Wg NCI CTC (wersja 2.0; NCI 1998) zaburzenia smaku i łysienie należy zgłaszać jedynie jako objawy toksyczności stopnia 1. lub 2.

W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich zdarzeń, w przypadku których osoba je rejestrująca brała pod uwagę możliwość związku z podawaniem pemetreksedu i cisplatyny.

Klinicznie istotne objawy toksyczności wg CTC, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów, przydzielonych losowo do grupy leczonej cisplatiną i pemetreksedem obejmują niewydolność nerek, zakażenia, gorączkę, gorączkę neutropeniczną, zwiększenie aktywności AspAT, AlAT i GGT, pokrzywkę i ból w klatce piersiowej.

Klinicznie istotne objawy toksyczności wg CTC, które stwierdzono u $< 1\%$ pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej cisplatiną i pemetreksedem obejmują arytmie i neuropatię nerwów ruchowych.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych, które wystąpiły u ponad 5% pacjentów z ogólnej liczby 265 osób przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej pemetreksedem w monoterapii z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B₁₂ i 276 pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej docetaksel w monoterapii. U wszystkich pacjentów rozpoznano miejscowo zaawansowany lub dający przerzuty niedrobnokomórkowy rak płuca. Wszyscy pacjenci byli wcześniej poddani chemioterapii.

Układ, narząd	Częstość	Zdarzenie niepożądane*	Pemetreksed n = 265		Docetaksel n = 276	
			Toksyczność wszystkie stopnie (%)	Toksyczność stopień 3-4 (%)	Toksyczność wszystkie stopnie (%)	Toksyczność stopień 3-4 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutrofile/ granulocyty – zmniejszona liczba	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukocyty – zmniejszona liczba	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobina – zmniejszone stężenie	19,2	4,2	22,1	4,3

	Często	Płytki krwi – zmniejszona liczba	8,3	1,9	1,1	0,4
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	12,8	0,4	24,3	2,5
		Wymioty	16,2	1,5	12,0	1,1
		Zapalenie jamy ustnej i (lub) zapalenie gardła	14,7	1,1	17,4	1,1
		Nudności	30,9	2,6	16,7	1,8
	Jadłowstręt	21,9	1,9	23,9	2,5	
	Często	Zaparcia	5,7	0,0	4,0	0,0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	AlAT – zwiększenie	7,9	1,9	1,4	0,0
		AspAT – zwiększenie	6,8	1,1	0,7	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka i (lub) łuszczenie skóry	14,0	0,0	6,2	0,0
	Często	Świąd	6,8	0,4	1,8	0,0
		Łysienie	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Znużenie	34,0	5,3	35,9	5,4
	Często	Gorączka	8,3	0,0	7,6	0,0

* Definicje określające każdy stopień toksyczności można znaleźć w dokumencie CTC wersja 2 wg National Cancer Institute

** Wg NCI CTC (wersja 2.0; NCI 1998) łysienie należy zgłaszać jedynie jako objaw toksyczności stopnia 1. lub 2.

W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich zdarzeń, w przypadku których osoba je rejestrująca brała pod uwagę możliwość związku z podawaniem pemetreksedu.

Klinicznie istotne objawy toksyczności zgodne z CTC, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów, przydzielonych losowo do grupy leczonej pemetreksedem obejmują zakażenie bez neutropenii, gorączkę neutropeniczną, reakcję alergiczną i (lub) nadwrażliwość, zwiększenie stężenia kreatyniny, neuropatię nerwów ruchowych, neuropatię nerwów czuciowych, rumień wielopostaciowy i ból brzucha.

Klinicznie istotne objawy toksyczności zgodne z CTC, które stwierdzono u $< 1\%$ pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej pemetreksedem, to arytmie nadkomorowe.

Stwierdzono podobieństwo istotnych klinicznie objawów toksyczności stopnia 3. i 4. obserwowanych w badaniach laboratoryjnych wykonanych w przebiegu trzech badań 2. fazy z zastosowaniem pemetreksedu w monoterapii (n = 164) i w opisanym wyżej badaniu 3. fazy, również dotyczącym zastosowania pemetreksedu w monoterapii. Różnice dotyczyły częstości występowania neutropenii (odpowiednio 12,8% i 5,3%) i podwyższonej aktywności aminotransferazy alaninowej (odpowiednio 15,2% i 1,9%). Stwierdzone różnice prawdopodobnie wynikały ze zróżnicowania populacji pacjentów, ponieważ w badaniach 2. fazy uczestniczyły zarówno pacjentki z rakiem piersi niepoddawane wcześniej chemioterapii, jak i pacjentki wcześniej intensywnie leczone z powodu raka piersi, z wykrytymi wcześniej przerzutami do wątroby i (lub) nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby przed rozpoczęciem badań.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych potencjalnie związanych ze stosowaniem leku jakie zgłoszono u $> 5\%$ z 839 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, których przydzielono w sposób losowy do grupy leczonej cisplatyną w skojarzeniu z pemetreksedem i u 830 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca,

których przydzielono w sposób losowy do grupy otrzymującej cisplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną. Wszyscy pacjenci otrzymali badaną terapię jako pierwszy rzut leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. W obu grupach wszystkim pacjentom podawano w odpowiednich dawkach kwas foliowy i witaminę B₁₂.

Układ, narząd	Częstość	Zdarzenie niepożądane**	Pemetrekseid/ cisplatyna (n = 839)		Gemcytabina/ cisplatyna (n = 830)	
			Toksyczność wszystkie stopnie (%)	Toksyczność stopień 3-4 (%)	Toksyczność wszystkie stopnie (%)	Toksyczność stopień 3-4 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Hemoglobina – zmniejszone stężenie	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutrofile/granulocyty – zmniejszona liczba	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukocyty – zmniejszona liczba	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Płytki krwi – zmniejszona liczba	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia nerwów czuciowych	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Zaburzenia smaku	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Wymioty	39,7	6,1	35,5	6,1
		Jadłowstręt	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Zaparcie	21,0	0,8	19,5	0,4
		Zapalenie jamy ustnej i (lub) zapalenie gardła	13,5	0,8	12,4	0,1
		Biegunka bez kolostomii	12,4	1,3	12,8	1,6
	Często	Niestrawność i (lub) zgaga	5,2	0,1	5,9	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Często	Wysypka i (lub) łuszczenie skóry	6,6	0,1	8,0	0,5
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Zwiększenie stężenia kreatyniny	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu	Bardzo często	Znużenie	42,7	6,7	44,9	4,9

* wartość P < 0,05 w teście Fisher Exact odnosi się do porównań pomiędzy terapią skojarzoną pemetrekseidem z cisplatyną a terapią skojarzoną gemcytabiną z cisplatyną.

** Definicje określające każdy stopień toksyczności można znaleźć w dokumencie National Cancer Institute CTC (wersja 2.0; NCI 1998)

*** Wg NCI CTC (wersja 2.0; NCI 1998) zaburzenia smaku i łysienie należy zgłaszać jedynie jako objawy toksyczności stopnia 1. lub 2.

W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich zdarzeń, w przypadku których osoba je rejestrująca brała pod uwagę możliwość związku z podawaniem pemetreksedu i cisplatyny.

Klinicznie istotne objawy toksyczności, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej cisplatiną i pemetreksedem obejmują zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zakażenia, gorączkę neutropeniczną, niewydolność nerek, gorączką, odwodnienie, zapalenie spojówek i zmniejszenie klirensu kreatyniny. Klinicznie istotne objawy toksyczności, które stwierdzono u $< 1\%$ pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej cisplatiną i pemetreksedem obejmują zwiększenie aktywności GGT, ból w klatce piersiowej, arytmia i neuropatię nerwów ruchowych.

Istotne klinicznie objawy toksyczności w grupach z podziałem według płci były podobne do tych obserwowanych w całkowitej populacji pacjentów otrzymujących pemetreksed i cisplatinę.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych potencjalnie związanych ze stosowaniem leku jakie zgłoszono u $> 5\%$ z 800 pacjentów, których przydzielono w sposób losowy do grupy otrzymującej pemetreksed w monoterapii i u 402 pacjentów, których przydzielono w sposób losowy do grupy otrzymującej placebo, w badaniu poświęconym ocenie leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu w monoterapii (JMEN: n = 663) oraz badaniu poświęconym ocenie leczenia podtrzymującego pemetreksedem w ramach kontynuacji leczenia tym lekiem (PARAMOUNT: n = 539). U wszystkich pacjentów rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIB lub IV i zastosowano wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny. W obu grupach wszystkim pacjentom podawano w odpowiednich dawkach kwas foliowy i witaminę B₁₂.

Układ, narząd	Częstość*	Zdarzenie niepożądane**	Pemetreksed*** (n = 800)		Placebo*** (n = 402)	
			Toksyczność wszystkie stopnie (%)	Toksyczność stopień 3-4 (%)	Toksyczność wszystkie stopnie (%)	Toksyczność stopień 3-4 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Hemoglobina – zmniejszone	18,0	4,5	5,2	0,5
	Często	Leukocyty – zmniejszona liczba	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofile – zmniejszona liczba	8,4	4,4	0,2	0,0
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia nerwów czuciowych	7,4	0,6	5,0	0,2
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności	17,3	0,8	4,0	0,2
		Jadłowstręt	12,8	1,1	3,2	0,0
	Często	Wymioty	8,4	0,3	1,5	0,0
		Zapalenie błony śluzowej i (lub) zapalenie jamy ustnej	6,8	0,8	1,7	0,0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności AlAT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0

		Zwiększenie aktywności AspAT (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka i (lub) łuszczenie skóry	8,1	0,1	3,7	0,0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Znużenie	24,1	5,3	1,9	0,7
	Często	Ból	7,6	0,9	4,5	0,0
		Obrzęk	5,6	0,0	1,5	0,0
Zaburzenia nerek	Często	Zaburzenia nerek****	7,6	0,9	1,7	0,0

Skróty: AlAT = aminotransferaza alaninowa, AspAT = aminotransferaza asparaginowa, CTCAE = ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Event*; NCI = ang. *National Cancer Institute*; SGOT = aminotransferaza glutaminianowo-szczawiooctowa, SGPT = aminotransferaza glutaminopirogronianowa.

* Określenie częstości występowania: bardzo często $\geq 10\%$; często $> 5\%$ i $< 10\%$. W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich zdarzeń, w przypadku których osoba je rejestrująca brała pod uwagę możliwość związku z podawaniem pemetreksedu.

** Definicje określające każdy stopień toksyczności można znaleźć w dokumencie CTCAE (wersja 3.0 NCI 2003) wg National Cancer Institute. Pokazane częstości występowania są zgodne z wersją 3.0 dokumentu CTCAE.

*** Zbiorcza tabela działań niepożądanych zestawia wyniki badania JMEN poświęconego ocenie leczenia podtrzymującego pemetreksedem (n = 663) oraz badania PARAMOUNT poświęconego ocenie leczenia podtrzymującego pemetreksedem w ramach kontynuacji leczenia tym produktem leczniczym (n = 539).

**** Określenie zbiorcze obejmuje zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi i (lub) we krwi, zmniejszenie szybkości przesączania kłębuszkowego, niewydolność nerek i zaburzenia nerek lub zaburzenia układu moczowo-płciowego – inne.

Klinicznie istotne objawy toksyczności (każdego stopnia) wg CTC, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów, przydzielonych losowo do grupy leczonej pemetreksedem obejmują gorączkę neutropeniczną, zakażenie, zmniejszoną liczbę płytek krwi, biegunkę, zaparcie, łysienie, świąd, gorączkę (bez neutropenii), chorobę warstwy powierzchniowej gałki ocznej (w tym zapalenie spojówek), wzmożone łzawienie, zawroty głowy i neuropatię nerwów ruchowych.

Klinicznie istotne objawy toksyczności wg CTC, które stwierdzono u $< 1\%$ pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej pemetreksedem obejmują reakcję alergiczną i (lub) nadwrażliwość, rumień wielopostaciowy, arytmie nadkomorową i zatorowość płucną.

Bezpieczeństwo oceniono u pacjentów, którym przydzielono w sposób losowy do grup otrzymujących pemetreksed (n = 800). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych została określona na podstawie zgłoszeń od pacjentów, którzy otrzymali ≤ 6 cykli leczenia podtrzymującego pemetreksedem (n = 519) i porównana z częstością obserwowaną u pacjentów, którzy otrzymali > 6 cykli leczenia pemetreksedem (n = 281). Obserwowano zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (wszystkich stopni) wraz z wydłużeniem czasu ekspozycji. Obserwowano istotne zwiększenie częstości występowania neutropenii stopnia 3. lub 4. potencjalnie związanej ze stosowaniem leku w przypadku dłuższego stosowania pemetreksedu (≤ 6 cykli: 3,3%, > 6 cykli: 6,4%; p = 0,046). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania innych poszczególnych działań niepożądanych stopnia 3., 4. lub 5. w przypadku dłuższego stosowania produktu leczniczego.

W trakcie badań klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu obserwowano niezbyt częste ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia i zdarzenia mózgowo-naczyniowe w tym zawał mięśnia sercowego, dusznicę bolesną, udar naczyniowy mózgu i przemijający atak niedokrwienny, występujące zwykle wtedy, gdy pemetreksed był stosowany w skojarzeniu z innym lekiem cytotoksycznym. U większości pacjentów, u których wystąpiły opisywane zdarzenia niepożądane, stwierdzono wcześniej obciążenie czynnikami ryzyka chorób układu krążenia.

Rzadkie przypadki zapalenia wątroby, potencjalnie ciężkie, były zgłaszane podczas prowadzenia badań klinicznych z pemetreksedem.

Podczas badań klinicznych z pemetreksesem niezbyt często obserwowano pancytopenię. Podczas badań klinicznych, u pacjentów leczonych pemetreksesem niezbyt często zgłaszano przypadki zapalenia okrężnicy (w tym krwawienie z jelit i odbytu, czasami prowadzące do zgonu, perforację jelit, martwicę jelit i zapalenie jelita ślepego).

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych pemetreksesem niezbyt często zgłaszano przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc z niewydolnością oddechową, czasami prowadzące do zgonu. U pacjentów leczonych pemetreksesem niezbyt często zgłaszano przypadki obrzęków. Podczas badań klinicznych z pemetreksesem niezbyt często obserwowano zapalenie przełyku i (lub) popromienne zapalenie przełyku.

Podczas badań klinicznych z pemetreksesem często zgłaszano wystąpienie posocznicy, niekiedy będącej przyczyną zgonu.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u chorych leczonych pemetreksesem obserwowano i zgłoszono następujące objawy niepożądane:

Często zgłaszano hiperpigmentację.

Po zastosowaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, niezbyt często zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.4). Po wprowadzeniu do obrotu notowano również przypadki nefrogennej moczówki prostej i martwicy cewek nerkowych o nieznannej częstości występowania.

U pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu niezbyt często zgłaszano przypadki popromiennego zapalenia płuc (patrz punkt 4.4).

U pacjentów poddanych uprzednio radioterapii rzadko zgłaszano przypadki nawrotów objawów popromiennych (patrz punkt 4.4).

Niezbyt często zgłaszano przypadki niedokrwienia obwodowego prowadzącego niekiedy do martwicy kończyny.

Rzadko zgłaszano skórne choroby pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu.

Rzadko u pacjentów leczonych pemetreksesem, zgłaszano występowanie immunopochodnej niedokrwistości hemolitycznej.

Rzadko zgłaszano przypadki wstrząsu anafilaktycznego.

Zgłaszano występowanie obrzęku rumieniowego głównie kończyn dolnych o nieznannej częstości.

Zgłaszano występowanie zakaźnych i niezakaźnych zaburzeń skóry właściwej i (lub) tkanki podskórnej, o nieznannej częstości (np. ostre bakteryjne zapalenie skóry i tkanki podskórnej, rzekome zapalenie tkanki łącznej, zapalenie skóry).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania, o jakich donoszono, obejmują: neutropenię, niedokrwistość, trombocytopenię, zapalenie błon śluzowych, polineuropatię czuciową i wysypkę. Prawdopodobne powikłania przedawkowania produktu leczniczego to mielosupresja objawiająca się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością. Mogą także wystąpić zakażenia z gorączką lub bez gorączki, biegunka i (lub) zapalenie błon śluzowych. Jeżeli podejrzewane jest przedawkowanie produktu leczniczego należy monitorować stan pacjenta, wykonując badania morfologii krwi, i w razie potrzeby wdrożyć leczenie podtrzymujące. Jeżeli doszło do przedawkowania pemetreksedu, należy rozważyć zastosowanie folinianu wapnia i (lub) kwasu folinowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, analogi kwasu foliowego, kod ATC: L01BA04

Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące foliany niezbędne dla podziału komórek.

W badaniach *in vitro* wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących foliany uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folianów i białka błonowego wiążącego foliany. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminiany przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie produktu leczniczego w komórkach nowotworów złośliwych.

Skuteczność kliniczna

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Badanie EMPHACIS, wieloośrodkowe, randomizowane badanie 3. fazy z pojedynczą ślepą próbą, porównujące stosowanie pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną i cisplatinę u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej wykazało, że mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatiną była o 2,8 miesiąca większa (różnica istotna klinicznie) w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko cisplatiną.

W okresie trwania badania stosowano suplementację małymi dawkami kwasu foliowego i witaminy B₁₂ w celu ograniczenia objawów toksyczności. W głównej analizie wykorzystano dane o wszystkich pacjentach przydzielonych losowo do jednej z podgrup, którzy otrzymali badany produkt leczniczy (pacjenci randomizowani i leczeni). Do analizy podgrup wybrano dane o pacjentach, którzy otrzymywali kwas foliowy i witaminę B₁₂ przez cały okres leczenia ocenianego w badaniu (pacjenci z pełną suplementacją). Wyniki analiz skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli:

Skuteczność schematu pemetreksed + cisplatyna w porównaniu z monoterapią cisplatyną w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej

Parametr skuteczności	Pacjenci randomizowani i leczeni		Pacjenci z pełną suplementacją	
	Pemetreksed/ Cisplatyna (n = 226)	Cisplatyna (n = 222)	Pemetreksed/ Cisplatyna (n = 168)	Cisplatyna (n = 163)
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (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)
wartość p* w teście Log Rank	0,020		0,051	
Mediana czasu do progresji choroby (miesiące) (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)
wartość p* w teście Log Rank	0,001		0,008	
Czas do niepowodzenia leczenia (miesiące) (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)
wartość p* w teście Log Rank	0,001		0,001	
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie** (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)
wartość p* w teście Fisher Exact	<0,001		<0,001	

Skrót: CI = przedział ufności

* wartość p odnosi się do porównań pomiędzy podgrupami

** w podgrupie pemetreksed/cisplatyna: pacjenci randomizowani i leczeni (n = 225), pacjenci z pełną suplementacją (n = 167)

Stosując Skalę Objawów Raka Płuca (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*) wykazano istotną klinicznie poprawę w odniesieniu do klinicznie istotnych objawów subiektywnych (ból i duszność) złośliwego międzybłoniaka opłucnej w grupie leczonej schematem pemetreksed/cisplatyna (212 pacjentów) w porównaniu z pacjentami leczonymi cisplatyną w monoterapii (218 pacjentów). Stwierdzono także istotne statystycznie różnice parametrów czynności płuc. Obserwowane różnice między grupami były wynikiem poprawy stanu czynnościowego płuc w grupie leczonej schematem pemetreksed/cisplatyna, jak również pogorszenia z upływem czasu czynności płuc w grupie kontrolnej.

Istnieją ograniczone dane na temat pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej leczonych wyłącznie pemetreksedem. Badano stosowanie pemetreksedu w dawce 500 mg/m² pc. w monoterapii u 64 niepoddawanych wcześniej chemioterapii pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 14,1%.

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie drugiego rzutu

W wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym, badaniu klinicznym 3. fazy porównującym stosowanie pemetreksedu i docetakselu u pacjentów poddanych uprzednio chemioterapii z miejscowo zaawansowanym lub dającym przerzuty niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazano mediany czasu przeżycia wynoszące 8,3 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *Intent-To-Treat*, ITT, n = 283) i 7,9 miesiąca w grupie leczonej docetakselem (populacja ITT, n = 288). W schemacie leczenia pierwszego rzutu nie stosowano pemetreksedu. Analiza zależności między wynikami leczenia określonymi jako czas całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* – OS) a typem histologicznym niedrobnokomórkowego

raka płuca wykazała przewagę pemetreksedu nad docetakselem u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n = 399, 9,3 w porównaniu z 8,0 miesiące, skorygowany współczynnik ryzyka HR = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047) i przewagę docetakselu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii płaskonabłonkowej (n = 172, 6,2 w porównaniu z 7,4 miesiące, skorygowany współczynnik ryzyka HR = 1,56; 95% CI = 1,08-2,26, p = 0,018). W obrębie poszczególnych podgrup histologicznych nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa pemetreksedu.

Ograniczone dane kliniczne pochodzące z pojedynczego randomizowanego kontrolowanego badania 3. fazy wskazują, że skuteczność pemetreksedu (mierzona jako czas całkowitego przeżycia – OS i czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej - PFS) u pacjentów leczonych wcześniej docetakselem (n=41) jest zbliżona do skuteczności obserwowanej u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni docetakselem (n=540).

Skuteczność pemetreksedu i docetakselu w niedrobnokomórkowym raku płuca – populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT)

	Pemetreksed	Docetaksel
Przeżycie (miesiące)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana (m)	8,3	7,9
▪ 95% CI dla mediany	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
▪ HR	0,99	
▪ 95% CI dla HR	(0,82-1,20)	
▪ wartość p dla równoważności efektu (HR)	0,226	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej (miesiące)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,9	2,9
▪ HR (95% CI)	0,97 (0,82-1,16)	
Czas do niepowodzenia leczenia (miesiące)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,3	2,1
▪ HR (95% CI)	0,84 (0,71-0,997)	
Odpowiedź na leczenie (n: zakwalifikowani do analizy odpowiedzi na leczenie)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Wskaźnik odpowiedzi (%) (95% CI)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
▪ Stabilizacja choroby (%)	45,8	46,4

Skróty: CI = przedział ufności, HR = współczynnik ryzyka, ITT = populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *Intent-To-Treat*, ITT, n = całkowita liczebność populacji

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLS), leczenie pierwszego rzutu

W wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu 3. fazy z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (stopień zaawansowania IIIb lub IV) niepoddawanych wcześniej chemioterapii porównywano skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną oraz gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną. W przypadku stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *Intent-To-Treat*, ITT, n = 862) osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy i uzyskano podobną skuteczność kliniczną jak w przypadku stosowania gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną (ITT n = 863), w zakresie OS (skorygowany współczynnik ryzyka HR 0,94; 95% CI = 0,84-1,05). Stopień sprawności wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu oceniano na 0 lub 1 w skali ECOG.

Pierwotną analizę skuteczności oparto na wynikach uzyskanych w populacji ITT. Analizy wrażliwości dla głównych punktów końcowych związanych ze skutecznością oceniano też w populacji wyodrębnionej zgodnie z protokołem (ang. *Protocol Qualified* - PQ). Analizy skuteczności oparte na wynikach uzyskanych w populacji PQ są zgodne z wynikami analizami dla populacji ITT i potwierdzają nie mniejszą skuteczność (ang. *non-inferiority*) skojarzonej terapii pemetreksedem z cisplatyną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatyną.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej (ang. *Progression free survival* – PFS) i całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) były podobne w obydwu ramionach badania.

Mediana PFS wynosiła 4,8 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania pemetreksedu z cisplatyną i 5,1 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatyną (skorygowany współczynnik ryzyka HR = 1,04; 95% CI = 0,94-1,15). Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 30,6% (95% CI = 27,3-33,9) w przypadku skojarzonego stosowania pemetreksedu z cisplatyną i 28,2% (95% CI = 25,0-31,4) w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatyną. Wyniki PFS zostały po części potwierdzone niezależną oceną (do kontroli w sposób losowy wybrano 400/1725 pacjentów).

Analiza wpływu typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca na OS wykazała istotne klinicznie różnice czasu przeżycia w zależności od typu histologicznego, patrz tabela poniżej.

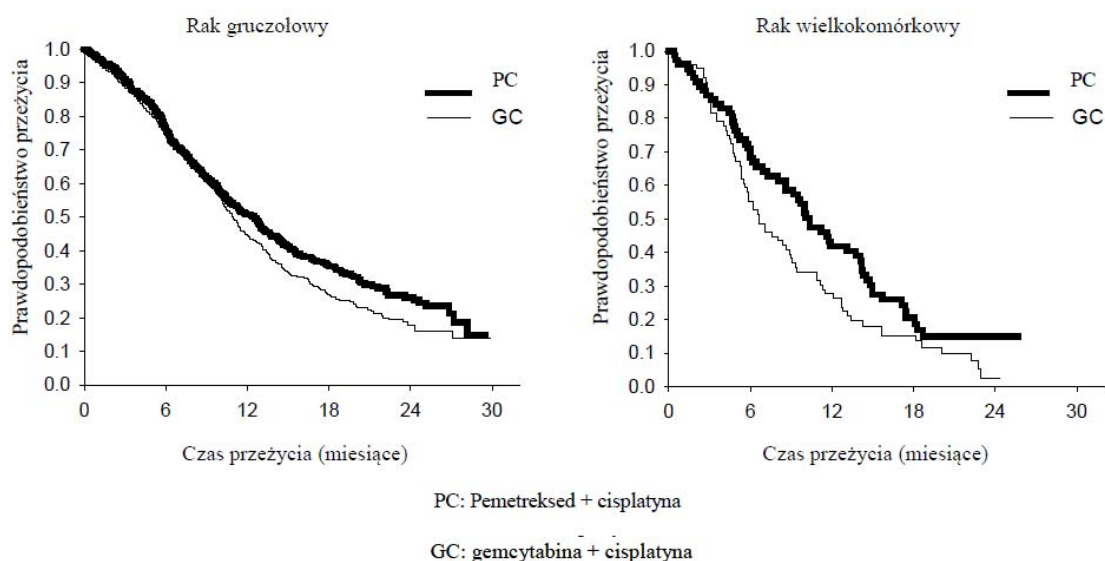
Skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatyną w pierwszym rzucie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca – populacja ITT (ang. *intent-to-treat*) i podgrupy histologiczne

Populacja ITT i podział na podgrupy histologiczne	Mediana przeżycia całkowitego w miesiącach (95% CI)				Skorygowany współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	Wartość p
	Pemetreksed + cisplatyna		Gemcytabina + cisplatyna			
Populacja ITT (n=1725)	10,3 (9,8-11,2)	n=862	10,3 (9,6-10,9)	n=863	0,94 ^a (0,84-1,05)	0,259
Gruczołowy (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
Wielkokomórkowy (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
Inne (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
Płaskonabłonkowy (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

Skróty: CI = przedział ufności, ITT - populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, n = całkowita liczebność populacji

^aStatystycznie istotne aby wykazać nie mniejszą skuteczność, przy całkowitym przedziale ufności dla wskaźnika ryzyka znacznie poniżej przyjętej granicy 1,17645 (p <0,001).

Krzywe przeżywalności Kaplana Meiera w zależności od typu histologicznego



W obrębie poszczególnych podgrup histologicznych nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa skojarzonej terapii pemetreksedem z cisplatyną.

Pacjenci leczeni pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną rzadziej wymagali transfuzji (16,4% w porównaniu z 28,9%, $p < 0,001$), przetoczenia krwinek czerwonych (16,1% w porównaniu z 27,3%, $p < 0,001$) i płytek krwi (1,8% w porównaniu z 4,5%, $p = 0,002$). Pacjenci wymagali podania mniejszej ilości erytropoetyny i (lub) darbopoetyny (10,4% w porównaniu z 18,1%, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% w porównaniu z 6,1%, $p = 0,004$) i produktów zawierających żelazo (4,3% w porównaniu z 7,0%, $p = 0,021$).

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie podtrzymujące

JMEN

W wielośrodkowym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu 3. fazy, z podwójnie ślepą próbą (JMEN) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetreksedem stosowanym łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *best supportive care*) ($n = 441$) z terapią polegającą na podawaniu placebo łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym ($n = 222$) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub z przerzutami (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii dwulekowej pierwszego rzutu zawierającej cisplatynę lub karboplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitaksellem lub docetaksellem. W dwulekowym schemacie leczenia pierwszego rzutu nie stosowano pemetreksedu. Stopień sprawności wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu oceniono na 0 lub 1 w skali ECOG. Pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące do czasu stwierdzenia progresji choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia oceniano od momentu randomizacji po ukończeniu leczenia pierwszego rzutu. Mediana liczby cykli leczenia wyniosła odpowiednio 5 dla leczenia podtrzymującego pemetreksedem oraz 3,5 dla placebo. W sumie 213 pacjentów (48,3%) ukończyło ≥ 6 cykli leczenia, a 103 pacjentów ogółem (23,4%) ukończyło ≥ 10 cykli leczenia pemetreksedem.

Uzyskano pierwszorzędowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej pemetreksedem w porównaniu z grupą placebo ($n = 581$, populacja analizowana niezależnie; mediana wyniosła odpowiednio 4,0 miesiące i 2,0 miesiące) (współczynnik ryzyka $HR = 0,60$; 95% CI = 0,49-0,73; $p < 0,00001$). Niezależna analiza wyników badań obrazowych pacjentów potwierdziła wyniki PFS uzyskane na podstawie oceny dokonanej przez badaczy. Mediana OS w całej populacji ($n = 663$) wyniosła 13,4 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem i 10,6 miesiąca w grupie placebo, współczynnik ryzyka $HR = 0,79$ (95% CI = 0,65-0,95; $p = 0,01192$).

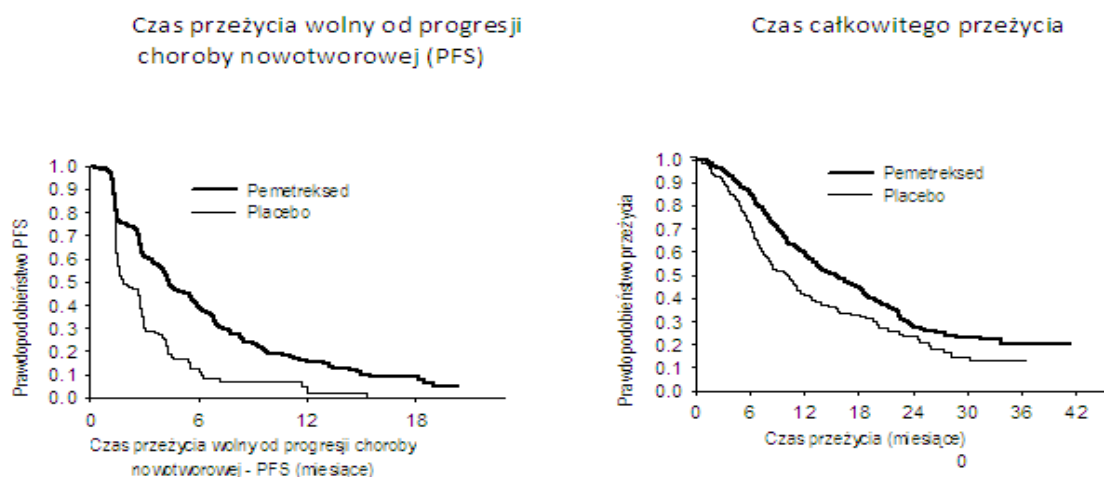
Podobnie jak w przypadku innych badań z zastosowaniem pemetreksedu, w badaniu JMEN obserwowano różnice skuteczności leczenia zależne od typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca. W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa ($n = 430$, populacja analizowana niezależnie) mediana PFS wyniosła 4,4 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem i 1,8 miesiąca w grupie placebo, współczynnik ryzyka $HR = 0,47$; 95% CI = 0,37-0,60; $p = 0,00001$. Mediana OS u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa ($n = 481$) wyniosła 15,5 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem i 10,3 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka = 0,70; 95% CI = 0,56-0,88; $p = 0,002$). Mediana OS łącznie z okresem leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa wyniosła 18,6 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem i 13,6 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka $HR = 0,71$; 95% CI = 0,56-0,88; $p = 0,002$).

Wyniki oceny PFS i OS pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii płaskonabłonkowej wskazują na brak przewagi leczenia pemetreksedem w porównaniu z placebo.

W obrębie poszczególnych podgrup histologicznych nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa pemetreksedu.

JMEN: Krzywe Kaplana Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej i czasu przeżycia całkowitego pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii

innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, leczonych pemetrekselem oraz pacjentów otrzymujących placebo:



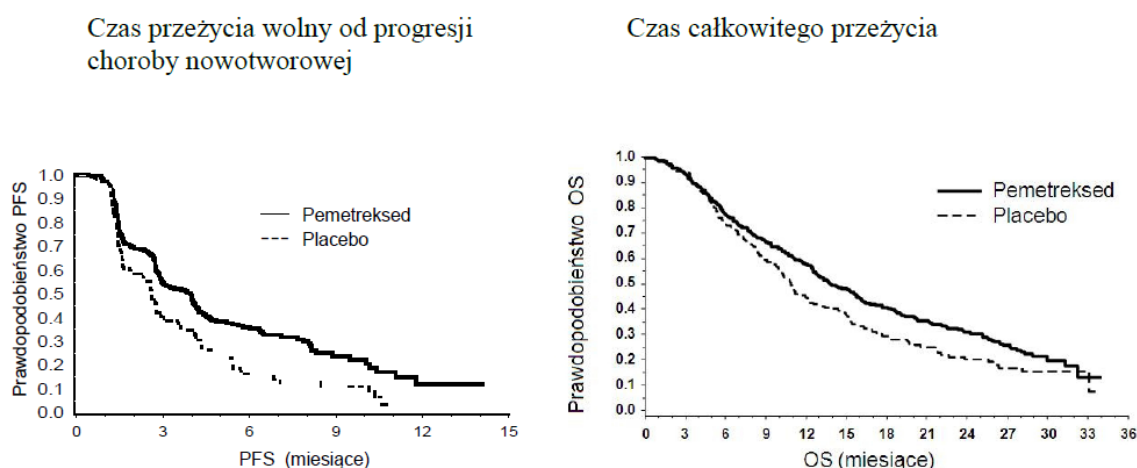
PARAMOUNT

W wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu 3. fazy, z podwójnie ślepą próbą (PARAMOUNT) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetrekselem w ramach kontynuacji leczenia tym produktem leczniczym stosowanym łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*) (n = 359) z terapią polegającą na podawaniu placebo łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (n = 180) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub uogólnionym (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii pierwszego rzutu pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatiną. Spośród 939 pacjentów leczonych w pierwszym rzucie pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatiną, 539 losowo przydzielono do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące polegające na podawaniu pemetreksedu lub placebo. Wśród losowo przydzielonych pacjentów, u 44,9% obserwowano całkowitą i (lub) częściową odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną a u 51,9% stwierdzono stabilizację choroby. Wymagano, aby stopień sprawności randomizowanych pacjentów wynosił 0 lub 1 w skali ECOG. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatiną do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego wyniosła 2,96 miesiąca w grupie leczonej pemetrekselem i w grupie placebo. Losowo przydzieleni pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące do czasu progresji choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano od czasu randomizacji po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu. Mediana liczby cykli leczenia, które otrzymali pacjenci w ramach leczenia podtrzymującego pemetrekselem wyniosła odpowiednio 4 dla grupy otrzymującej pemetrekselem oraz 4 dla grupy otrzymującej placebo. Łącznie 169 pacjentów (47,1%) otrzymało ≥ 6 cykli leczenia podtrzymującego pemetrekselem, co po uwzględnieniu liczby cykli leczenia w I rzucie odpowiada łącznie co najmniej 10 cyklom leczenia pemetrekselem.

Osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej pemetrekselem w porównaniu z grupą placebo (n = 472, niezależna analiza populacji; mediana wyniosła odpowiednio 3,9 miesiąca i 2,6 miesiąca) (współczynnik ryzyka HR = 0,64; 95% CI = 0,51-0,81; p = 0,0002). Niezależna analiza wyników badań obrazowych wykonanych u pacjentów potwierdziła dokonaną przez badaczy ocenę PFS. Mediana PFS pacjentów zrandomizowanych do leczenia podtrzymującego oceniona przez badaczy od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatiną wyniosła 6,9 miesiąca w grupie leczonej pemetrekselem i 5,6 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka HR = 0,59; 95% CI = 0,47-0,74).

Podczas kontynuacji terapii pemetrekselem po leczeniu pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną (4 cykle) wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* – OS) w porównaniu z placebo (mediana 13,9 miesiąca w porównaniu z 11,0 miesiący, współczynnik ryzyka HR = 0,78; 95% CI=0,64-0,96; p=0,0195). W momencie przeprowadzania końcowej analizy całkowitego przeżycia, 28,7% pacjentów z grupy otrzymującej pemetrekselem pozostawało przy życiu lub nie było dalej obserwowanych pod kątem przeżycia (ang. *lost to follow-up*) w porównaniu z 21,7% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Obiektywne wyniki leczenia pemetrekselem były zgodne wśród badanych podgrup (również w podgrupach uwzględniających stopień zaawansowania choroby, odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu, stopień sprawności w skali ECOG, fakt palenia lub niepalenia tytoniu, płeć, typ histologiczny nowotworu oraz wiek) i podobne do uzyskanych podczas analizy nieskorygowanych wartości OS i PFS. Wskaźnik przeżyć rocznych i dwuletnich w grupie pacjentów otrzymujących pemetrekselem wyniósł odpowiednio 58% i 32%, a w grupie placebo 45% i 21%. Mediana OS mierzonego od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną u pacjentów otrzymujących pemetrekselem wyniosła 16,9 miesiący a w grupie otrzymującej placebo 14,0 miesiący (współczynnik ryzyka HR = 0,78; 95% CI= 0,64-0,96). Odsetek pacjentów, którzy otrzymali dalsze leczenie po zakończeniu udziału w badaniu wyniósł 64,3% w grupie otrzymującej pemetrekselem i 71,7% w grupie placebo.

PARAMOUNT: krzywe Kaplana Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej (PFS) i czasu całkowitego przeżycia (OS) w przypadku leczenia podtrzymującego pemetrekselem w ramach kontynuacji leczenia tym produktem leczniczym w porównaniu z placebo, u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (od czasu randomizacji)



Profil bezpieczeństwa pemetreksedu stosowanego w leczeniu podtrzymującym w badaniach JMEN i PARAMOUNT był podobny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu oceniano po leczeniu w monoterapii u 426 pacjentów z różnymi odmianami złośliwych guzów litych. Wielkość dawki produktu leczniczego wahała się od 0,2 do 838 mg/m² pc. Produkt leczniczy podawano w infuzji dożyłnej przez 10 minut. Objętość dystrybucji pemetreksedu w stanie równowagi dynamicznej wynosi 9 l/m². Z badań *in vitro* wynika, że stopień wiązania pemetreksedu z białkami osocza krwi wynosi około 81%. Nie stwierdzono znaczącego wpływu stopni zaburzeń czynności nerek na wiązanie się pemetreksedu z białkami osocza. Pemetrekselem w ograniczonym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Pemetrekselem jest wydalany głównie w moczu w ciągu pierwszej doby po podaniu produktu leczniczego w moczu znajduje się 70% - 90% dawki w postaci niezmienionej. Badania *in vitro* wskazują, że pemetrekselem jest aktywnie wydalany przez OAT3 (transporter anionów organicznych). Całkowity klirens układowy pemetreksedu wynosi 91,8 ml/min, a końcowy okres półtrwania u pacjentów z prawidłową czynnością

nerek (klirens kreatyniny 90 ml/min) jest równy 3,5 godziny. Zmienność wartości klirensu oznaczanych u różnych pacjentów jest niewielka i wynosi 19,3%. Całkowita ekspozycja organizmu na pemetreksed (AUC) i największe stężenie w osoczu zmieniają się proporcjonalnie do dawki produktu leczniczego. Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu u pacjentów poddawanych wielokrotnym cyklom leczenia pozostają takie same.

Podawana równocześnie cisplatyna nie zmienia właściwości farmakokinetycznych pemetreksedu, podobnie jak suplementacja kwasu foliowego (doustnie) i witaminy B12 (domięśniowo).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po podaniu pemetreksedu ciężarnym samicom myszy obserwowano zmniejszoną zdolność płodów do życia, zmniejszenie masy ciała płodów, niepełne kostnienie niektórych struktur kostnych i rozszczep podniebienia.

Po podaniu pemetreksedu samcom myszy obserwowano szkodliwy wpływ na reprodukcję, objawiający się zmniejszoną płodnością i zanikiem jąder. W badaniu, w którym psom rasy beagle przez 9 miesięcy podawano pemetreksed w dożylnym bolusie, obserwowano szkodliwy wpływ na jądra (zwyrodnienie i (lub) martwicę nabłonka plemnikotwórczego). To wskazuje, że pemetreksed może zaburzać płodność osobników męskich. Nie badano płodności samic.

Pemetreksed nie wykazywał działania mutagennego ani w teście aberracji chromosomalnych w komórkach jajnika chomika chińskiego *in vitro*, ani w teście Ames. *In vivo* w teście mikrojądrowym u myszy wykazano klastogenność pemetreksedu.

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego pemetreksedu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)

Kwas solny (do ustalenia pH)

Trometamol (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Pemetreksed jest fizycznie niezgodny z rozcieńczalnikami zawierającymi wapń, w tym z roztworem Ringera do wstrzykiwań z mleczanami i roztworem Ringera do wstrzykiwań. Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka

2 lata

Roztwory po rekonstytucji i rozcieńczeniu

Przygotowany zgodnie z zaleceniami roztwór produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi po rekonstytucji i rozcieńczeniu nie zawiera substancji konserwujących o działaniu przeciwbakteryjnym. Wykazano fizyczną i chemiczną stabilność roztworów po rekonstytucji, przechowywanych w lodówce przez 24 godziny.

Wykazano fizyczną i chemiczną stabilność roztworów po rozcieńczeniu przechowywanych w lodówce przez 21 dni oraz przechowywanych w temperaturze pokojowej przez 7 dni. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi

użytkownik. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny, w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z chlorobutyłowym, gumowym korkiem o średnicy 20 mm z niebieskim aluminiowym uszczelnieniem z zamknięciem typu „flip-off”.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

1. Rekonstytucję i dalsze rozcieńczanie roztworu do infuzji należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
2. Należy obliczyć wielkość dawki i liczbę fiolek produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi, jaka będzie potrzebna. Każda fiolka zawiera nieco więcej produktu leczniczego niż podano na opakowaniu, co ułatwia pobranie pożądanej ilości.
3. Zawartość 500 mg fiołki należy rozpuścić w 20 ml 5% roztworu glukozy do infuzji. Przygotowany roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. Każdą fiolkę należy łagodnie obracać aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Przygotowany roztwór jest klarowny, bezbarwny do żółty lub żółtozielony (barwa nie wpływa na jakość produktu leczniczego). Wartość pH roztworu wynosi od 6,6 do 7,8. Roztwór należy dalej rozcieńczyć.
4. Odpowiednią objętość roztworu pemetreksedu po rekonstytucji należy dalej rozcieńczyć do objętości 100 ml z użyciem 5% roztworu glukozy do infuzji. Produkt leczniczy należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut.
5. Roztwory pemetreksedu do infuzji przygotowane w opisany powyżej sposób nie wykazują niezgodności z workami do infuzji i zestawami do transfuzji, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichloroku winylu i poliolefiny.
6. Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić w celu wykrycia widocznych cząstek stałych i zmiany barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, produktu leczniczego nie należy podawać.
7. Roztwory pemetreksedu są przeznaczone do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Środki ostrożności podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego:

Tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność podczas kontaktu z produktem leczniczym Pemetrexed Fresenius Kabi i przygotowywania roztworów pemetreksedu do infuzji. Zaleca się używanie rękawic. W przypadku zetknięcia się roztworu pemetreksedu ze skórą należy natychmiast i dokładnie umyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu pemetreksedu z błonami śluzowymi należy dokładnie spłukać wodą obszar kontaktu. Kobiety w okresie ciąży muszą unikać kontaktu z lekami cytostatycznymi. Pemetreksed nie powoduje tworzenia się pęcherzy. Nie jest znana swoista odtrutka w sytuacji, gdy doszło do wynaczynienia. Donoszono o nielicznych przypadkach wynaczynienia, które nie zostały ocenione przez badaczy jako poważne. W przypadku wynaczynienia należy

postępować zgodnie z obowiązującymi zasadami, tak jak w przypadku wynacznienia innych substancji niepowodujących powstawania pęcherzy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1115/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 lipiec 2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.04.2019 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Niemcy

Lub

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road
Bordon, Hampshire, GU35 0NF
Wielka Brytania

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pemetrexed Fresenius Kabi, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Pemetrexed

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).
Po rekonstytucji, każda fiolka zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, stężony kwas solny, trometamol.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka 5909991289393

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Do podawania dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1115/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp – lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
Pemetrexed

Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pemetrexed Fresenius Kabi, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
Pemetrexed

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).
Po rekonstytucji, każda fiolka zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, stężony kwas solny, trometamol.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka 5909991289409

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Do podawania dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1115/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp – lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
Pemetrexed

Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

500 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Pemetrexed Fresenius Kabi, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Pemetrexed Fresenius Kabi, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Pemetrexed

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Pemetrexed Fresenius Kabi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pemetrexed Fresenius Kabi
3. Jak stosować Pemetrexed Fresenius Kabi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Pemetrexed Fresenius Kabi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Pemetrexed Fresenius Kabi i w jakim celu się go stosuje

Pemetrexed Fresenius Kabi to lek stosowany w leczeniu nowotworów złośliwych.

Pemetrexed Fresenius Kabi w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym, cisplatiną, jest stosowany w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej, rodzaju nowotworu atakującego błonę pokrywającą płuca u pacjentów, którzy wcześniej nie byli poddani chemioterapii.

Pemetrexed Fresenius Kabi w skojarzeniu z cisplatiną jest stosowany jako początkowe leczenie u pacjentów z rakiem płuca w stadium zaawansowanym.

Pemetrexed Fresenius Kabi może być przepisany pacjentom z rakiem płuca w stadium zaawansowanym, u których uzyskano odpowiedź na leczenie lub ich stan w dużej mierze pozostaje bez zmian po zastosowaniu chemioterapii początkowej.

Pemetrexed Fresenius Kabi stosuje się także w leczeniu pacjentów z rakiem płuca w stadium zaawansowanym, u których nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu chemioterapii początkowej innymi lekami.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pemetrexed Fresenius Kabi

Kiedy nie stosować leku Pemetrexed Fresenius Kabi

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka karmi piersią; należy zaprzestać karmienia piersią w okresie stosowania leku Pemetrexed Fresenius Kabi;
- u pacjentów, którzy niedawno zostali zaszczepieni lub mają zostać zaszczepieni przeciwko żółtej febrze (żółtej gorączce).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Pemetrexed Fresenius Kabi należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty szpitalnego.

Pacjenci, u których występują lub występowały w przeszłości zaburzenia czynności nerek, powinni poinformować o tym lekarza lub farmaceutę, gdyż może to oznaczać konieczność rezygnacji ze stosowania leku.

Przed każdą infuzją od pacjenta będą pobrane próbki krwi w celu oceny, czy sprawność wątroby i nerek jest wystarczająca i czy we krwi jest odpowiednio dużo komórek krwi, by można było zastosować Pemetrexed Fresenius Kabi. W zależności od ogólnego stanu pacjenta oraz w przypadku nadmiernego obniżenia liczby komórek krwi, lekarz może zmienić dawkę lub odłożyć podanie leku na później. W przypadku, gdy pacjent jest równocześnie leczony cisplatiną, lekarz sprawdzi prawidłowość nawodnienia oraz zaleci właściwe leczenie w celu zapobieżenia wymiotom.

Jeśli pacjent był lub będzie poddawany radioterapii, powinien poinformować o tym lekarza, ponieważ może wystąpić wczesna lub opóźniona reakcja popromienna po zastosowaniu leku Pemetrexed Fresenius Kabi.

Jeśli pacjent był niedawno szczepiony, powinien poinformować o tym lekarza, ponieważ może to wywołać działania niepożądane w skojarzeniu z lekiem Pemetrexed Fresenius Kabi.

Jeśli u pacjenta występuje lub występowała choroba serca, powinien poinformować o tym lekarza.

W przypadku nagromadzenia się płynu wokół płuca pacjenta lekarz może podjąć decyzję o wykonaniu zabiegu odprowadzenia płynu przed podaniem leku Pemetrexed Fresenius Kabi.

Dzieci i młodzież

Nie ma odpowiedniego doświadczenia w stosowaniu leku Pemetrexed Fresenius Kabi u dzieci i młodzieży.

Pemetrexed Fresenius Kabi i inne leki

Należy poinformować lekarza o przyjmowanych lekach przeciwbólowych i przeciwzapalnych (np. przeciwdziałających obrzękom), takich jak tzw. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym także o lekach wydawanych bez recepty (np. ibuprofen). Istnieje wiele rodzajów niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) o różnym czasie działania. W zależności od planowanej daty podania leku Pemetrexed Fresenius Kabi w infuzji i (lub) sprawności nerek pacjenta lekarz udzieli informacji o tym, jakie leki można przyjmować i kiedy. W przypadku wątpliwości, czy przyjmowane leki należą do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), należy zapytać o to lekarza lub farmaceutę.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie szpitalnemu o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna **poinformować o tym lekarza**. Należy unikać stosowania leku Pemetrexed Fresenius Kabi w okresie ciąży. Lekarz informuje pacjentkę o potencjalnym ryzyku związanym ze stosowaniem leku w okresie ciąży. Podczas stosowania leku Pemetrexed Fresenius Kabi kobiety muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Karmienie piersią

Kobiety karmiące piersią powinny poinformować o tym lekarza. Podczas stosowania leku Pemetrexed Fresenius Kabi należy zaprzestać karmienia piersią.

Wpływ na płodność

Zaleca się, aby mężczyźni nie starali się o poczęcie dziecka podczas leczenia i w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia lekiem Pemetrexed Fresenius Kabi, oraz stosowali w tym czasie skuteczne metody antykoncepcji. W przypadku, gdy mężczyzna będzie chciał starać się o poczęcie dziecka w trakcie leczenia lekiem Pemetrexed Fresenius Kabi lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu tego leczenia powinien zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty. Przed rozpoczęciem stosowania leku pacjenci mogą zwrócić się o poradę dotyczącą przechowywania nasienia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pemetrexed Fresenius Kabi może powodować uczucie zmęczenia. Należy zachować ostrożność prowadząc pojazdy i obsługując urządzenia mechaniczne.

3. Jak stosować Pemetrexed Fresenius Kabi

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawka leku Pemetrexed Fresenius Kabi wynosi 500 miligramów na każdy metr kwadratowy powierzchni ciała pacjenta. Powierzchnię ciała oblicza się na podstawie pomiaru wzrostu i masy ciała pacjenta. Dawkę leku ustala się w zależności od obliczonej w ten sposób powierzchni ciała. Możliwa jest zmiana dawki lub opóźnienie leczenia w zależności od wyników badania morfologii krwi i ogólnego stanu pacjenta. Przed podaniem leku Pemetrexed Fresenius Kabi farmaceuta szpitalny, pielęgniarka lub lekarz rozpuści proszek w 5% roztworze glukozy do infuzji.

Pemetrexed Fresenius Kabi zawsze podaje się w infuzji dożylniej. Infuzja trwa około 10 minut.

Stosowanie leku Pemetrexed Fresenius Kabi w połączeniu z cisplatyną:

Lekarz lub farmaceuta szpitalny obliczy dawkę na podstawie wzrostu i masy ciała pacjenta. Cisplatyna również jest podawana w infuzji dożylniej. Infuzja cisplatyny rozpoczyna się około 30 minut po zakończeniu infuzji leku Pemetrexed Fresenius Kabi i trwa około dwóch godzin.

Infuzja będzie zazwyczaj wykonywana co 3 tygodnie.

Dodatkowe leki:

Kortykosteroidy: lekarz przepisze sterydy w tabletkach (w dawce odpowiadającej 4 miligramom deksametazonu 2 razy na dobę), które należy przyjmować w dniu poprzedzającym podanie leku Pemetrexed Fresenius Kabi, w dniu infuzji i następnego dnia. Leki te stosuje się, by zmniejszyć częstość i nasilenie odczynów (zmian) skórnych, jakie mogą wystąpić podczas leczenia lekami przeciwnowotworowymi.

Suplementacja witamin: lekarz przepisze kwas foliowy (witaminę) lub produkt multiwitaminowy zawierający kwas foliowy (350-1000 mikrogramów), który należy przyjmować doustnie raz na dobę w okresie stosowania leku Pemetrexed Fresenius Kabi. W ciągu siedmiu dni poprzedzających podanie pierwszej dawki leku Pemetrexed Fresenius Kabi należy przyjąć co najmniej pięć dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy dalej przyjmować przez 21 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku Pemetrexed Fresenius Kabi. W tygodniu poprzedzającym podanie leku Pemetrexed Fresenius Kabi, a następnie w odstępach około 9 tygodni (co odpowiada trzem cyklom chemioterapii lekiem Pemetrexed Fresenius Kabi) pacjenci otrzymają także witaminę B₁₂ (1000 mikrogramów) we wstrzyknięciach dożylnych. Podawanie witaminy B₁₂ i kwasu foliowego ma na celu zmniejszenie możliwych działań niepożądanych leków przeciwnowotworowych.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza:

- gorączka lub zakażenie (częste): jeżeli występuje gorączka 38°C lub wyższa, poty lub inne objawy zakażenia (w związku z możliwością nadmiernego zmniejszenia liczby białych krwinek, co jest bardzo częstym objawem), zakażenie (posocznica) może być ciężkie i może prowadzić do zgonu;
- ból w klatce piersiowej (częste) lub przyspieszenie tętna (niezbyt częste);
- ból, zaczerwienienie, obrzęki lub owrzodzenie w jamie ustnej (bardzo częste);
- reakcja alergiczna: wysypka na skórze (bardzo częste) i (lub) uczucie palenia lub mrowienia (częste) lub gorączka (częste). W rzadkich przypadkach reakcje skórne mogą być ciężkie i prowadzić do zgonu. Należy powiadomić lekarza, w przypadku wystąpienia ciężkiej wysypki lub swędzenia, lub pęcherzy (objawy zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka);
- uczucie zmęczenia, zasłabnięcie, szybko występująca zadyszka lub błądność skóry (w związku z możliwością nadmiernego obniżenia stężenia hemoglobiny, co jest bardzo częste);
- krwawienia z dziąseł, nosa lub jamy ustnej, lub inne krwawienie, którego nie można zatamować, czerwone lub różowe zabarwienie moczu, nieoczekiwane sińce na skórze (w związku z możliwością nadmiernego obniżenia liczby płytek krwi, co jest bardzo częste);
- nagła duszność, intensywny ból w klatce piersiowej lub kaszel z odkrztuszaniem płwociny z domieszką krwi (niezbyt częste) (mogą wskazywać na obecność zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych płuc).

Możliwe działania niepożądane po podaniu leku Pemetrexed Fresenius Kabi:

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- mała liczba białych krwinek;
- niski poziom hemoglobiny (anemia);
- mała liczba płytek krwi;
- biegunka;
- wymioty;
- ból, zaczerwienienie, obrzęk lub owrzodzenie w jamie ustnej;
- nudności;
- utrata apetytu;
- zmęczenie;
- wysypka na skórze;
- wypadanie włosów;
- zaparcie;
- zaburzenia czucia;
- nerki: nieprawidłowe wyniki badania krwi.

Częste (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- reakcje uczuleniowe: wysypka na skórze i (lub) uczucie palenia lub mrowienia;
- zakażenie, w tym posocznica;
- gorączka;
- odwodnienie;
- niewydolność nerek;
- podrażnienie skóry i świąd;
- ból w klatce piersiowej;
- osłabienie mięśni;
- zapalenie spojówek;
- dolegliwości żołądkowe;

- ból brzucha;
- zmiana smaku potraw;
- wątroba: nieprawidłowe wyniki badania krwi;
- łzawienie oczu;
- zwiększona pigmentacja skóry.

Niezbyt częste (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- ostra niewydolność nerek;
- szybkie bicie serca;
- zapalenie błony śluzowej przełyku podczas jednoczesnego stosowania pemetreksedu i radioterapii;
- zapalenie okrężnicy (zapalenie błony śluzowej jelita grubego, któremu może towarzyszyć krwawienie z jelit i odbytu);
- śródmiąższowe zapalenie płuc (bliznowacenie pęcherzyków płucnych);
- obrzęk (nadmiar płynu w tkance powodujący opuchliznę);
- odnotowano niezbyt częste przypadki zawału serca, udarów lub „mini-udarów” podczas stosowania leku Pemetrexed Fresenius Kabi, zazwyczaj w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi;
- pancytopenia – zmniejszenie liczby krwinek białych, krwinek czerwonych i płytek krwi;
- u pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu leku Pemetrexed Fresenius Kabi, może wystąpić popromienne zapalenie płuc (bliznowacenie pęcherzyków płucnych związane z radioterapią);
- zgłaszano ból, oziębienie i bladość kończyn;
- zakrzepy krwi w naczyniach krwionośnych płuc (zatorowość płucna).

Rzadkie (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób):

- na obszarze skóry, który w ciągu poprzedzających dni lub lat był poddany naswietlaniu może wystąpić nawrót objawów popromiennych (wysypka podobna do ciężkiego oparzenia słonecznego);
- zmiany pęcherzowe (pęcherzowe choroby skóry), w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka;
- niedokrwistość hemolityczna (niedokrwistość spowodowana niszczeniem krwinek czerwonych);
- zapalenie wątroby;
- wstrząs anafilaktyczny (ciężka reakcja alergiczna).

Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- obrzęki kończyn dolnych z towarzyszącym bólem i zaczerwienieniem;
- zwiększone wydalanie moczu;
- odczuwanie pragnienia i zwiększone picie wody;
- hipernatremia – zwiększone stężenie sodu we krwi;
- zapalenie skóry, głównie kończyny dolnej z obrzękiem, bólem i zaczerwienieniem.

Może wystąpić dowolny z tych objawów i (lub) stanów. Jeżeli pojawią się pierwsze objawy tych działań niepożądanych, należy poinformować o tym lekarza tak szybko, jak to tylko możliwe.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent obawia się któregośkolwiek z tych objawów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Pemetrexed Fresenius Kabi

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po EXP.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Roztwory po rekonstytucji i rozcieńczeniu: lek należy zużyć natychmiast. Po przygotowaniu zgodnie z zaleceniami, wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworów po rekonstytucji i przechowywanych w lodówce przez 24 godziny. Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworów po rozcieńczeniu, przechowywanych w lodówce przez 21 dni oraz przechowywanych w temperaturze pokojowej przez 7 dni.

Leku Pemetrexed Fresenius Kabi nie należy stosować jeśli zawiera widoczne cząstki stałe.

Lek wyłącznie do jednorazowego użycia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Pemetrexed Fresenius Kabi

Substancją czynną leku jest pemetreksed.

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg: każda fiolka zawiera 100 miligramów pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg: każda fiolka zawiera 500 miligramów pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

Roztwór po rekonstytucji zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. Przed podaniem lek należy dalej rozcieńczyć. Tę czynność wykona pracownik opieki zdrowotnej.

Pozostałe składniki to mannitol, stężony kwas solny i trometamol.

Jak wygląda Pemetrexed Fresenius Kabi i co zawiera opakowanie

Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji to biały lub prawie biały liofilizowany proszek lub zbrylony proszek w szklanej fiolce.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1,

61352 Bad Homburg v.d.Höhe

Niemcy

Wytwórca

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Niemcy

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road, Bordon
Hampshire, GU35 0NF
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 67 89

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 26.04.2019 r.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego lub pracowników opieki zdrowotnej:

Instrukcje dotyczące przygotowania, stosowania leku oraz usuwania jego pozostałości.

1. Rekonstytucję pemetreksedu i dalsze rozcieńczanie roztworu do infuzji dożylniej należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
2. Należy obliczyć wielkość dawki i liczbę fiolek leku Pemetrexed Fresenius Kabi, jaka będzie potrzebna. Każda fiołka zawiera nieco więcej leku niż podano na opakowaniu, co ułatwia pobranie pożądanej ilości.
3. **Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg:**
Zawartość 100 mg fiołki należy rozpuścić w 4,2 ml 5% roztworu glukozy do infuzji. Przygotowany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.
Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg:
Zawartość 500 mg fiołki należy rozpuścić w 20 ml 5% roztworu glukozy do infuzji. Przygotowany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

Każdą fiołkę należy łagodnie obracać aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Przygotowany roztwór jest klarowny, bezbarwny do żółtawego lub żółtozielonego (barwa nie wpływa na jakość leku). Wartość pH roztworu wynosi od 6,6 do 7,8. Roztwór należy dalej rozcieńczyć.

4. Odpowiednią objętość roztworu pemetreksedu po rekonstytucji należy dalej rozcieńczyć do objętości 100 ml z użyciem 5% roztworu glukozy do infuzji. Lek należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut.
5. Roztwory pemetreksedu do infuzji przygotowane w opisany powyżej sposób nie wykazują niezgodności z workami do infuzji i zestawami do transfuzji, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichloroku winylu i poliolefiny.
6. Przed pozajelitowym podaniem leku roztwór należy ocenić w celu wykrycia widocznych cząstek stałych i zmiany barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, leku nie należy podawać.
7. Roztwory pemetreksedu są przeznaczone do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Środki ostrożności podczas przygotowywania i podawania leku: Tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność podczas kontaktu z lekiem Pemetrexed Fresenius Kabi i przygotowywania roztworów pemetreksedu do infuzji. Zaleca się używanie rękawic. W przypadku zetknięcia się roztworu pemetreksedu ze skórą należy natychmiast i dokładnie umyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu pemetreksedu z błonami śluzowymi należy dokładnie spłukać wodą obszar kontaktu. Kobiety w okresie ciąży muszą unikać kontaktu z lekami cytostatycznymi. Pemetrexed nie powoduje tworzenia się pęcherzy. Nie jest znana swoista odtrutka w sytuacji, gdy doszło do wynaczynienia. Donoszono o nielicznych przypadkach wynaczynienia, które nie zostały ocenione przez badaczy jako poważne. W przypadku wynaczynienia należy postępować zgodnie z obowiązującymi zasadami, tak jak w przypadku wynaczynienia innych substancji niepowodujących powstawania pęcherzy.