

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pemetrexed Actavis, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Pemetrexed Actavis, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Pemetrexed Actavis, 1000 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 100 mg, 500 mg lub 1000 mg pemetreksedu (w postaci pemetreksedu disodowego 2,5-wodnego).

Po rozpuszczeniu proszku (patrz punkt 6.6) każda fiolka zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawierająca 100 mg zawiera około 11,29 mg sodu.

Każda fiolka zawierająca 500 mg zawiera około 53,77 mg sodu.

Każda fiolka zawierająca 1000 mg zawiera około 107,54 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Liofilizowany proszek o barwie od białej do jasnożółtej lub zielono-żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczony do stosowania u pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, nieotrzymujących wcześniej chemioterapii.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pierwszego wyboru u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o budowie histologicznej innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (patrz punkt 5.1).

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o budowie histologicznej innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (patrz punkt 5.1).

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu drugiego wyboru u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o budowie histologicznej innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pemetreksed należy podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną

Zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.). Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² pc. Cisplatynę należy podawać we wlewie trwającym 2 godziny, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjentom 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 produktów leczniczych zawierających cisplatynę).

Pemetreksed w monoterapii

W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którym podawano wcześniej chemioterapię, zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m²pc. i należy ją podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

Premedykacja

W celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia odczynów skórnych, w dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, jak również w dniu podania leku i następnego dnia po podaniu, 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 doustnie podawać pacjentom 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 raz na 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 każdą chemioterapią 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 $\leq 1,5$ x górna granica wartości uznanych za prawidłowe; fosfataza zasadowa, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT) ≤ 3 x 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 uznanych za prawidłowe.

Dostosowanie 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, przy którym 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 pemetreksedu w monoterapii, jak i w skojarzeniu pemetreksedu z cisplatyną.

Tabela 1 – Dostosowanie dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność hematologiczna	
Najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów <math><500/\text{mm}^3</math> i najmniejsza liczba płytek $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$	75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu, jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek <math><50\ 000/\text{mm}^3</math> bez względu na to, jaka jest najmniejsza liczba neutrofilów	75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu, jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek <math><50\ 000/\text{mm}^3</math> oraz krwawienie ^a 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, v2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute.

Jeżeli wystąpi toksyczność niehematologiczna ≥ 3 . stopnia, (bez objawów toksyczności na układ nerwowy), należy przerwać stosowanie pemetreksedu aż do powrotu ocenianych parametrów do wartości sprzed leczenia lub niższych. Leczenie należy wznowić zgodnie z wytycznymi z tabeli 2.

Tabela 2 – Dostosowanie dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – Toksyczność niehematologiczna^{a, b}		
	Dawka pemetreksedu (mg/m²)	Dawka cisplatyny (mg/m²)
Toksyczność 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 v2.0; NCI 1998) wg. National Cancer Institute

^b bez objawów toksyczności na układ nerwowy

Jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej, dawkę pemetreksedu i cisplatyny należy zmodyfikować zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w tabeli 3. W przypadku wystąpienia toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4. leczenie należy przerwać.

Tabela 3 – Dostosowanie dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność neurologiczna		
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 Ogólne kryteria toksyczności (ang. Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998) wg. National Cancer Institute

Leczenie pemetreksedem należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności hematologicznej lub niehematologicznej w stopniu 3. lub 4. po dwukrotnym zmniejszeniu dawki. Leczenie należy przerwać natychmiast, jeżeli wystąpią objawy toksyczności na układ nerwowy stopnia 3. lub 4.

Pacjenci w podeszłym wieku: W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by osoby w wieku 65 lat i starsze były obciążone większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu

z osobami w wieku do 65 lat. Brak szczególnych zaleceń dotyczących zmniejszania dawki u osób w podeszłym wieku z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów.

Dzieci i młodzież

Brak wskazań do stosowania pemetreksedu u dzieci i młodzieży w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej i niedrobnokomórkowego raka płuca.

Zaburzenia czynności nerek: (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).

Zaburzenia czynności wątroby: Nie wykazano związku między aktywnością AspAT, AlAT, całkowitym stężeniem bilirubiny a farmakokinetyką pemetreksedu. Nie przeprowadzono jednak osobnych analiz dla podgrup pacjentów, u których zaburzenia czynności wątroby objawiały się zwiększeniem stężenia bilirubiny $> 1,5$ razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe i (lub) zwiększeniem 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 pemetreksedu, patrz punkt 6.6.

Pemetrexed Actavis należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Instrukcja dotycząca rozpuszczania proszku i rozcieńczania produktu Pemetrexed Actavis przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pemetreksed może wywoływać zahamowanie czynności szpiku kostnego, objawiające się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością (lub pancytopenią) (patrz punkt 4.8). Wystąpienie mielosupresji wiąże się zazwyczaj z koniecznością zmniejszenia dawki leku. Podczas leczenia należy obserwować, czy nie występują objawy zahamowania czynności szpiku kostnego. Pemetreksedu nie należy podawać aż do czasu, gdy całkowita liczba neutrofilów wzrośnie co najmniej do poziomu 1500 komórek/ mm^3 , a liczba płytek krwi wzrośnie co najmniej do poziomu $100\,000$ komórek/ mm^3 . Decyzje o zmniejszeniu dawki leku 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 osób, które przyjmowały 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 pemetreksedem należy

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 pemetreksedem nie podawano kortykosteroidów, obserwowano odczyny skórne. Częstość występowania i nasilenie odczynów skórnych może zmniejszyć premedykacja deksametazonem (lub innym równoważnym lekiem) (patrz punkt 4.2).

W badaniach leku nie uczestniczyła odpowiednio liczna grupa pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u osób z klirensiem 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 leku i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5).

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

Po podaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami 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.

Wpływ obecności płynu w trzeciej przestrzeni, np. wysięku w opłucnej lub wodobrzusza, na pemetreksed nie został w pełni określony. W badaniu II 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. Z tego względu należy rozważyć wykonanie drenażu płynu nagromadzonego w trzeciej przestrzeni przed podaniem pemetreksedu, jednak przeprowadzenie tego zabiegu może nie być 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 sercowo-naczyniowe niepożądane, w tym zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo-mózgowe obserwowano niezbyt często podczas badań klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu. Zdarzenia te występowały zwykle wówczas, gdy pemetreksed 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 zaburzenia 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 spłodzenie 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 przechowania 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 uwrażliwiających na działanie promieniowania.

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

Jedna fiolka 100 mg zawiera mniej niż 1 mmol sodu, co oznacza że jest „wolna od sodu”. Jednak Pemetrexed Actavis jest rozpuszczany w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (patrz punkt 6.6). Należy to uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie. Jedna fiolka 500 mg zawiera około 53,77 mg sodu. Dodatkowo Pemetrexed Actavis jest rozpuszczany w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (patrz punkt 6.6). Należy uwzględnić tę ilość u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Jedna fiolka 1000 mg zawiera około 107,54 mg sodu. Dodatkowo Pemetrexed Actavis jest rozpuszczany w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (patrz punkt 6.6). Należy uwzględnić tę ilość u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Równoczesne stosowanie substancji, które również są wydzielane w kanalikach nerkowych (np. probenecydu, penicyliny) może potencjalnie prowadzić do opóźnionego usuwania pemetreksedu z organizmu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z takimi lekami. 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 kwas acetylosalicylowy 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 lub 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 na 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania 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 piroksydam lub rofekoksyb, u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek należy przerwać stosowanie tych leków na co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.4). Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie NLPZ, należy uważnie kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności, zwłaszcza zahamowania czynności szpiku i toksyczności ze strony przewodu pokarmowego.

Pemetreksed podlega ograniczonemu metabolizmowi wątrobowemu. Z badań *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów z ludzkiej wątroby wynika, że nie należy oczekiwać klinicznie

istotnego hamowania przez pemetreksed klirensu metabolicznego leków metabolizowanych przez izoenzymy CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 i CYP1A2.

Interakcje typowe dla wszystkich leków cytotoksycznych:

Ze względu na zwiększone ryzyko zakrzepicy u pacjentów chorych na nowotwory złośliwe, często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. Duża zmienność wewnątrzsobnicza w zakresie działania układu krzepnięcia w różnych fazach rozwoju choroby i możliwość interakcji doustnych środków przeciwzakrzepowych i chemioterapeutyków przeciwnowotworowych wiążą się z koniecznością częstszego pomiaru wskaźnika INR (ang. International Normalised Ratio), jeżeli podjęto decyzję o podawaniu pacjentowi doustnych leków przeciwzakrzepowych.

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane: szczepionka przeciwko żółtej gorączce – możliwość wystąpienia uogólnionego odczynu poszczepiennego prowadzącego do zgonu (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie niezalecane: szczepionki żywe atenuowane (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej gorączce, 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. Zaleca się, aby mężczyźni dojrzało płciowo nie decydowali się na spłodzenie 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 toksyczność reprodukcyjną (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 kobiecego. Nie można wykluczyć występowania działań 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 przechowania 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 przypadkach zmęczenia u osób leczonych pemetreksedem. Należy ostrzec pacjentów, by nie prowadzili pojazdów mechanicznych i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu, jeżeli wystąpi u nich ten objaw.

8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii i w terapii skojarzonej należą: zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością,

neutropenią, leukopenią, trombocytopenią oraz objawy toksyczności na układ pokarmowy takie jak: jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, zapalenie gardła, zapalenie błon śluzowych i zapalenie jamy ustnej. Do innych działań niepożądanych należą: działania toksyczne na nerki, zwiększona aktywność aminotransferaz, łysienie, zmęczenie, odwodnienie, wysypka, zakażenie lub posocznica i neuropatia. Rzadko obserwowane objawy to zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W zamieszczonej poniżej tabeli przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych obserwowanych u ponad 5% pacjentów z ogólnej liczby 168 osób chorych na międzybłoniaka opłucnej, których przydzielono w sposób losowy do grupy leczonej cisplatyną w skojarzeniu z pemetrekselem i 163 pacjentów z międzybłoniakiem, których przydzielono do grupy otrzymującej cisplatynę w monoterapii. W obu grupach u wszystkich pacjentów (nie leczonych wcześniej chemioterapią) prowadzono suplementację kwasu foliowego i witaminy B₁₂.

Działania niepożądane

Ocena częstości występowania: 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 $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych ze zgłoszeń spontanicznych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie z malejącym nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Zdarzenie*	Pemetrekselem/cisplatyna		Cisplatyna	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność – stopień 34 (%)	Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność – stopień 34 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zmniejszenie liczby neutrofilów/granulocytów	56,0	23,2	13,5	3,1
		Zmniejszenie liczby leukocytów	53,0	14,9	16,6	0,6
		Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	26,2	4,2	10,4	0,0
		Zmniejszenie liczby płytek	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 czuciowa	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/ 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
	Zaparcia	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	Zwiększenie stężenia kreatyniny	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	Zmęczenie	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 (v2.0; 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 zgłaszająca 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: niewydolność nerek, zakażenie, gorączka, gorączka neutropeniczna, zwiększenie aktywności AspAT, AlAT i GGT, pokrzywka i ból w klatce piersiowej.

Klinicznie istotne objawy toksyczności wg CTC, które stwierdzono u $< 1\%$ pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej cisplatiną i pemetreksedem: arytmia i neuropatia ruchowa.

W poniższej tabeli 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.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Zdarzenie*	Pemetreksed N =265		Docetaksel N =276	
			Toksy- czność – wszystkie stopnie (%)	Toksy- czność – stopień 34 (%)	Toksy- czność – wszystkie stopnie (%)	Toksy- czność – stopień 34 (%)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zmniejszenie liczby neutrofilów/granulocytów	10,9	5,3	45,3	40,2
		Zmniejszenie liczby leukocytów	12,1	4,2	34,1	27,2
		Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	19,2	4,2	22,1	4,3
	Często	Zmniejszenie liczby płytek	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/zapalenie gardła	14,7	1,1	17,4	1,1
		Nudności	30,9	2,6	16,7	1,8
		Jadłowstret	21,9	1,9	23,9	2,5
	Często	Zaparcia	5,7	0,0	4,0	0,0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności SGPT (AlAT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Zwiększenie aktywności SGOT (AspAT)	6,8	1,1	0,7	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka/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	Zmęczenie	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 (v2.0; 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 zgłaszająca 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: zakażenie bez neutropenii, gorączka neutropeniczna, reakcja alergiczna lub nadwrażliwość, zwiększenie stężenia kreatyniny, neuropatia ruchowa, neuropatia czuciowa, rumień wielopostaciowy i ból brzucha.

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

Stwierdzono podobieństwo w zakresie istotnych klinicznie objawów toksyczności stopnia 3. i 4. obserwowanych w badaniach laboratoryjnych wykonanych podczas trzech badań II fazy z zastosowaniem pemetreksedu w monoterapii (n = 164, analiza łączna) i w opisanym wyżej badaniu III fazy, również dotyczącym zastosowania pemetreksedu w monoterapii. Różnice dotyczyły częstości występowania neutropenii (odpowiednio 12,8% względem 5,3%) i podwyższonej aktywności

aminotransferazy alaninowej (odpowiednio 15,2% względem 1,9%). Stwierdzone różnice prawdopodobnie wynikały ze zróżnicowania populacji pacjentów, ponieważ w badaniach II 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 zamieszczonej poniżej tabeli 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 pemetrekselem 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 w leczeniu pierwszego wyboru niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. W obu grupach u wszystkich pacjentów prowadzono suplementację kwasu foliowego i witaminy B₁₂.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Zdarzenie**	Pemetreksed/ cisplatyna (N = 839)		Gemcytabina/ cisplatyna (N = 830)	
			Toksy- czność – wszystkie stopnie (%)	Toksy- czność – stopień 34 (%)	Toksy- czność – wszystkie stopnie (%)	Toksy- czność – stopień 34 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Zmniejszenie liczby neutrofilów/granulocytów	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Zmniejszenie liczby leukocytów	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Zmniejszenie liczby płytek	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia czuciowa	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*
		Zaparcia	21,0	0,8	19,5	0,4
		Zapalenie jamy ustnej/zapalenie gardła	13,5	0,8	12,4	0,1
		Biegunka bez kolostomii	12,4	1,3	12,8	1,6
	Często	Niestrawność/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/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 podania	Bardzo często	Zmęczenie	42,7	6,7	44,9	4,9

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

**Definicje określające każdy stopień toksyczności można znaleźć w dokumencie National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998).

***Wg NCI CTC (v2.0; 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 zgłaszająca 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 cisplatyną i pemetreksesem: zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zakażenie, gorączka neutropeniczna, niewydolność nerek, gorączka, odwodnienie, zapalenie spojówek i zmniejszenie klirensu kreatyniny.

Klinicznie istotne objawy toksyczności, które stwierdzono u $< 1\%$ pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej cisplatyną i pemetreksesem: zwiększenie aktywności GGT, ból w klatce piersiowej, arytmia i neuropatia ruchowa.

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

W zamieszczonej poniżej tabeli przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych uznanych za potencjalnie związane ze stosowaniem leku, które zgłoszono u $> 5\%$ z 800 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pemetreksed w monoterapii i u 402 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej placebo, w badaniu poświęconym ocenie leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu w monoterapii (JMEN: N = 663) oraz badaniu poświęconym ocenie leczenia podtrzymującego pemetreksesem 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 u wszystkich pacjentów prowadzono suplementację kwasu foliowego i witaminy B₁₂.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania *	Zdarzenie**	Pemetreksed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Toksy- czność – wszystkie stopnie (%)	Toksy- czność – stopień 34 (%)	Toksy- czność – wszystkie stopnie (%)	Toksy- czność – stopień 34 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	18,0	4,5	5,2	0,5
	Często	Zmniejszenie liczby leukocytów	5,8	1,9	0,7	0,2

		Zmniejszenie liczby neutrofilów	8,4	4,4	0,2	0,0
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia czuciowa	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/ zapalenie jamy ustnej	6,8	0,8	1,7	0,0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności AlAT	6,5	0,1	2,2	0,0
		Zwiększenie aktywności AspAT	5,9	0,0	1,7	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka/łuszczenie skóry	8,1	0,1	3,7	0,0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie	24,1	5,3	10,9	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 zgłaszająca 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. Przedstawione 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 lekiem (N = 539).

**** Określenie zbiorcze obejmuje zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi 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: gorączka neutropeniczna, zakażenie, zmniejszenie liczby płytek krwi, biegunka, zaparcia, łysienie, świąd, gorączka (bez neutropenii), choroba warstwy powierzchniowej gałki ocznej (w tym zapalenie spojówek), wzmożone łzawienie, zawroty głowy i neuropatia ruchowa.

Klinicznie istotne objawy toksyczności wg CTC, które stwierdzono u $< 1\%$ pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej pemetreksedem: reakcja alergiczna lub nadwrażliwość, rumień wielopostaciowy, arytmia nadkomorowa i zatorowość płucna.

Bezpieczeństwo oceniono u pacjentów, których przydzielono w sposób losowy do grup otrzymujących pemetreksed (N = 800). Częstość występowania działań niepożądanych została określona na

podstawie zgłoszeń od pacjentów, którzy otrzymali ≤ 6 cykli leczenia podtrzymującego pemetreksesem (N = 519) i porównana z częstością obserwowaną u pacjentów, którzy otrzymali >6 cykli leczenia pemetreksesem (N = 281). Obserwowano zwiększenie częstości występowania działań 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.

W trakcie badań klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu obserwowano niezbyt częste ciężkie zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego, dusznicę bolesną, incydent mózgowo-naczyniowy i przemijający atak niedokrwienny, występujące zwykle wtedy, gdy pemetreksesem był stosowany w połączeniu z innym lekiem cytotoksycznym. U większości pacjentów, u których wystąpiły opisywane zdarzenia niepożądane, stwierdzono wcześniejszą obecność czynników ryzyka chorób układu krążenia.

Podczas badań klinicznych z pemetreksesem zgłaszano rzadkie, potencjalnie ciężkie przypadki zapalenia wątroby.

Podczas badań klinicznych z pemetreksesem niezbyt często obserwowano pancytopenię.

W trakcie 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 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 działania niepożądane:

Po zastosowaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi niezbyt często zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).

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 martwicę toksyczno-rozplywną naskórka, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu.

U pacjentów leczonych pemetreksesem zgłaszano rzadkie przypadki występowania niedokrwistości hemolitycznej o podłożu immunologicznym.

Rzadko zgłaszano przypadki wstrząsu anafilaktycznego.

Zgłaszano występowanie obrzęku rumieniowego głównie kończyn dolnych o nieznannej częstotliwości.

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 2 301, faks: +48 22 4 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Do zgłaszanych objawów przedawkowania należą: neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, zapalenie błon śluzowych, neuropatia czuciowa i wysypka. Prawdopodobne powikłania przedawkowania leku to: zahamowanie czynności szpiku, objawiające się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością. Mogą także wystąpić: zakażenie z gorączką lub bez gorączki, biegunka i (lub) zapalenie błon śluzowych. Jeżeli podejrzewane jest przedawkowanie leku, należy monitorować stan pacjenta, wykonując badania morfologii krwi, i w razie potrzeby wdrożyć leczenie podtrzymujące. Jeżeli doszło do przedawkowania pemetreksedu, należy rozważyć zastosowanie folianu wapnia lub kwasu foliowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Analogi kwasu foliowego, kod ATC: L01BA04.

Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe zależne od folianów procesy metaboliczne niezbędne do 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 zdrowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co skutkuje dłuższym działaniem leku w komórkach nowotworów złośliwych.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań pemetreksedu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w dopuszczonych wskazaniach (patrz punkt 4.2).

Skuteczność kliniczna:

Złośliwy międzybłoniak opłucnej:

Badanie EMPHACIS, wieloośrodkowe, randomizowane badanie III 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 statystycznie) w porównaniu z osobami leczonymi tylko cisplatyną. Podczas badania stosowano suplementację małymi dawkami kwasu foliowego i witaminy B₁₂ w celu ograniczenia objawów toksyczności. W analizie pierwotnej wykorzystano dane o wszystkich pacjentach przydzielonych losowo do jednej z podgrup, którzy otrzymali badany lek (pacjenci randomizowani i leczeni). Do analizy podgrup wybrano dane o pacjentach, u których prowadzono suplementację kwasu foliowego i witaminy B₁₂ przez cały okres leczenia ocenianego w badaniu (pacjenci z pełną suplementacją). Wyniki tych analiz skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli:

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

Parametr oceny skuteczności	Pacjenci randomizowani i leczeni		Pacjenci z pełną suplementacją	
	Pemetreksed/ cisplatyna (N = 226)	Cisplatyna (N = 222)	Pemetreksed/ cisplatyna (N = 168)	Cisplatyna (N = 163)
Mediana całkowitego 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	
Odsetek całkowitej 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	

Skróty: CI = przedział ufności (ang. confidence interval)

* wartość p odnosi się do porównań pomiędzy podgrupami

** w grupie otrzymującej schemat 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 statystycznie 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 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 czynności płuc w grupie kontrolnej z upływem czasu.

Istnieje niewiele danych na temat pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej leczonych wyłącznie pemetreksedem. Badano stosowanie tego leku w dawce 500 mg/m² pc. w monoterapii u 64 niepoddawanych wcześniej chemioterapii pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej. Odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie wyniósł 14,1%.

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie drugiego wyboru:

W wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym III fazy porównującym stosowanie pemetreksedu i docetakselu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub dającym przerzuty niedrobnokomórkowym rakiem płuca po wcześniejszej chemioterapii wykazano mediany czasu przeżycia wynoszące 8,3 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem (populacja Intent-To-Treat, ITT, n = 283) i 7,9 miesiąca w grupie leczonej docetakselem (populacja ITT, n = 288). Wcześniejsza chemioterapia nie obejmowała pemetreksedu. Analiza zależności między wynikami leczenia określonymi jako całkowite przeżycie (ang. overall survival – OS) a typem histologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca wykazała przewagę pemetreksedu nad docetakselem u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o budowie histologicznej innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n = 399, 9,3 względem 8,0 miesięcy, 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 budowie histologicznej płaskonabłonkowej (n = 172, 6,2 względem 7,4 miesiąca, 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 III fazy wskazują, że skuteczność pemetreksedu (mierzona jako całkowite przeżycie i przeżycie wolne od progresji choroby) u pacjentów leczonych wcześniej docetakselem (n=41) jest zbliżona do skuteczności obserwowanej u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni docetakselem (n=540).

Skuteczność pemetreksedu w porównaniu z docetakselem w niedrobnokomórkowym raku płuca – populacja ITT

	Pemetreksed	Docetaksel
Czas przeżycia (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 (HR)	0,226	
Czas wolny od progresji (miesiące)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,9	2,9
▪ HR (95% CI)	0,97 (,82–1,16)	
Czas do niepowodzenia leczenia (TTTF – 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 – intent to treat, n = całkowita liczebność populacji.

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie pierwszego wyboru:

W wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu III 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 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 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 analiz dla populacji ITT i potwierdzają nie mniejszą skuteczność (ang. non-inferiority) skojarzonej terapii pemetrekselem z cisplatiną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatiną.

Przeżycie wolne od progresji choroby nowotworowej (PFS) i całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) były podobne w obydwu grupach badania. Mediana PFS wynosiła 4,8 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania pemetreksedu z cisplatiną i 5,1 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatiną (skorygowany współczynnik ryzyka 1,04; 95% CI = 0,94–1,15). Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 30,6% (95% CI = 27,3–33,9) w przypadku skojarzonego stosowania pemetreksedu z cisplatiną i 28,2% (95% CI = 25,0–31,4) w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatiną. 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 kliniczne różnice czasu przeżycia w zależności od typu histologicznego, patrz tabela poniżej.

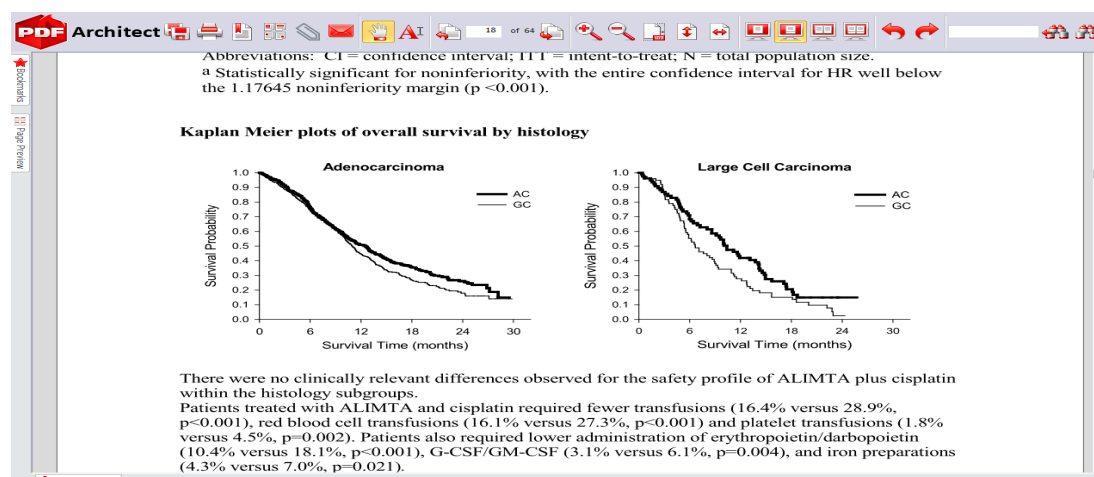
Skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatiną w leczeniu pierwszego wyboru niedrobnokomórkowego raka płuca – populacja ITT i podgrupy histologiczne.

Populacja ITT i podział na podgrupy histologiczne	Mediana całkowitego przeżycia (miesiące) (95% CI)		Skorygowany współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	Wartość p dla przewagi		
	Pemetreksed/cisplatina	Gemcytabina/cisplatina				
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 intent-to-treat, N = całkowita liczebność populacji.

^a Statystycznie 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



Adenocarcinoma
Large Cell Carcinoma

Rak gruczołowy
Rak wielkokomórkowy

Survival Probability
Survival Time (months)

Prawdopodobieństwo przeżycia
Czas przeżycia (miesiące)

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 lub darbepoetyny (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 wielośrodowym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy z podwójnie ślepą 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 wyboru zawierającej cisplatynę lub karboplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem. W dwulekowym schemacie leczenia pierwszego wyboru nie stosowano pemetreksedu. Stopień sprawności wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu oceniano 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 wyboru (indukcyjnego). 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.

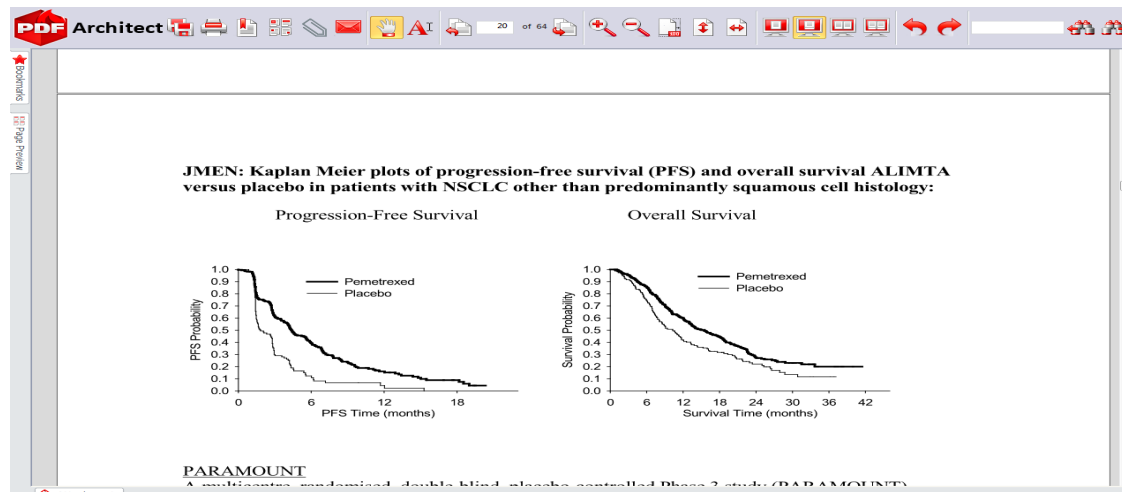
Osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej pemetreksesem w porównaniu z grupą placebo ($n = 581$, populacja poddana ocenie niezależnej; mediana wyniosła odpowiednio 4,0 miesiące i 2,0 miesiące) (współczynnik ryzyka = 0,60; 95% CI = 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 = 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 budowie histologicznej innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa ($n = 430$, populacja poddana ocenie niezależnej) mediana PFS wyniosła 4,4 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i 1,8 miesiąca w grupie placebo, współczynnik ryzyka = 0,47 (95% CI = 0,37–0,60; $p = 0,00001$). Mediana OS u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o budowie histologicznej innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa ($n = 481$) wyniosła 15,5 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i 10,3 miesiąca w grupie placebo, hazard względny = 0,70 (95% CI = 0,56–0,88; $p = 0,002$). Mediana OS łącznie z okresem leczenia indukcyjnego u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o budowie histologicznej innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa wyniosła 18,6 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i 13,6 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka = 0,71; 95% CI = 0,56–0,88; $p = 0,002$).

Wyniki oceny PFS i OS pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o budowie histologicznej 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 dla przeżycia wolnego od progresji i całkowitego przeżycia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o budowie histologicznej innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, leczonych pemetreksedem oraz pacjentów otrzymujących placebo:



Progression-Free Survival
Overall Survival
PFS Probability
Survival Probability
PFS Time (months)
Survival Time (months)

Przeżycie wolne od progresji
Całkowite przeżycie
Prawdopodobieństwo PFS
Prawdopodobieństwo przeżycia
Czas przeżycia wolnego od progresji (miesiące)
Czas przeżycia (miesiące)

PARAMOUNT

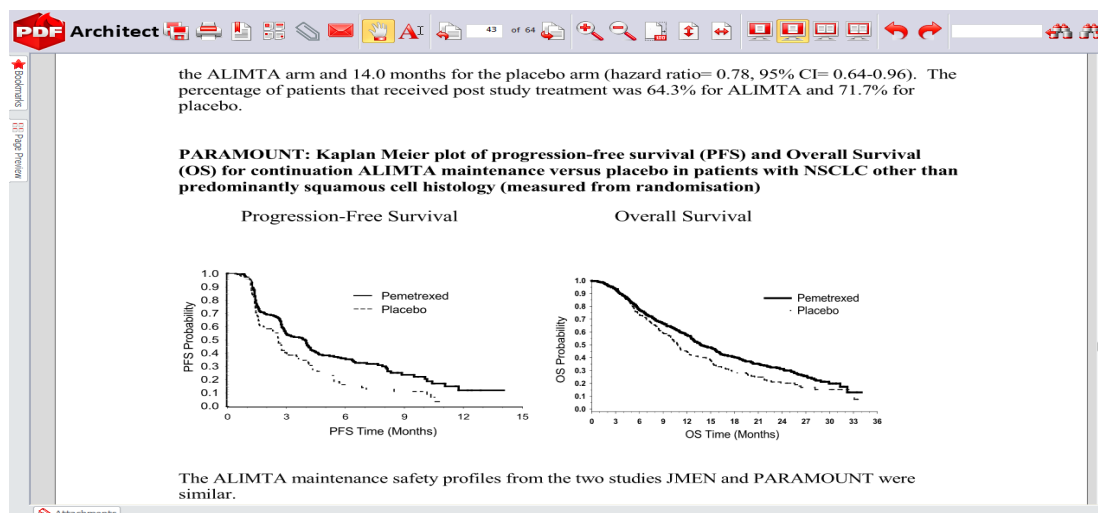
W wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy, z podwójnie ślepą próbą (PARAMOUNT) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetreksedem w ramach kontynuacji leczenia tym produktem stosowanym łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. best 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 budowie histologicznej innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii pierwszego wyboru pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną. Spośród 939 pacjentów leczonych w pierwszym rzucie pemetreksedem 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 lub częściową odpowiedź na leczenie pierwszego wyboru 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 indukcyjnego pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego wynosiła 2,96 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem i w grupie placebo. Zrandomizowani pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące do wystąpienia progresji choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia oceniano od momentu randomizacji po ukończeniu leczenia pierwszego wyboru (indukcyjnego). Mediana liczby cykli leczenia, które otrzymali pacjenci w ramach leczenia podtrzymującego pemetreksedem wyniosła odpowiednio 4 dla grupy otrzymującej pemetreksed oraz 4 dla grupy otrzymującej placebo. Łącznie 169 pacjentów (47,1%) otrzymało ≥ 6 cykli leczenia podtrzymującego pemetreksedem, co odpowiada łącznie co najmniej 10 cyklom leczenia pemetreksedem.

Osiągnięto pierwszorzędkowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej pemetreksedem w porównaniu z grupą placebo (n = 472, niezależna ocena

populacji; mediana wyniosła odpowiednio 3,9 miesiąca i 2,6 miesiąca) (współczynnik ryzyka = 0,64; 95% CI = 0,51–0,81; p = 0,0002). Niezależna analiza wyników badań obrazowych pacjentów potwierdziła wyniki PFS uzyskane na podstawie oceny dokonanej przez badaczy. Mediana PFS pacjentów zrandomizowanych do leczenia podtrzymującego oceniona przez badaczy od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego pierwszego wyboru pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną wyniosła 6,9 miesiąca w grupie leczonej pemetrekselem i 5,6 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka = 0,59 95% CI = 0,47–0,74).

Podczas kontynuacji terapii pemetrekselem po leczeniu indukcyjnym pierwszego wyboru z zastosowaniem pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną (4 cykle) wykazano istotne statystycznie wydłużenie całkowitego przeżycia (OS) w porównaniu z placebo (mediana 13,9 miesiąca względem 11,0 miesięcy, współczynnik ryzyka = 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 zostało utraconych z obserwacji względem 21,7% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Względne wyniki leczenia pemetrekselem były zgodne wśród badanych podgrup (również w podgrupach uwzględniających stopień zaawansowania choroby, odpowiedź na leczenie indukcyjne, 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%, w porównaniu z 45% i 21% w grupie. Mediana OS mierzonego od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego pierwszego wyboru z zastosowaniem pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną u pacjentów otrzymujących pemetrekselem wyniosła 16,9 miesięcy, a w grupie otrzymującej placebo 14,0 miesięcy (współczynnik ryzyka = 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 Meieraprzeżycia wolnego od progresji (PFS) i całkowitego przeżycia (OS) w przypadku leczenia podtrzymującego pemetrekselem w ramach kontynuacji leczenia tym lekiem w porównaniu z placebo, u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o budowie histologicznej innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (od czasu randomizacji)



Progression-Free Survival
Overall Survival
PFS Probability
OS Probability
PFS Time (Months)
OS Time (Months)

Przeżycie wolne od progresji
Całkowite przeżycie
Prawdopodobieństwo PFS
Prawdopodobieństwo OS
Czas przeżycia wolnego od progresji (miesiące)
Czas całkowitego przeżycia (miesiące)

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne oceniano po podaniu pemetreksedu w monoterapii u 426 pacjentów chorych na różne odmiany złośliwych guzów litych. Wielkość dawki wahała się od 0,2 do 838 mg/m² pc. Lek podawano we wlewie dożylnym przez 10 minut. Objętość dystrybucji pemetreksedu w stanie stacjonarnym wynosi 9 l/m². Z badań *in vitro* wynika, że stopień wiązania pemetreksedu z białkami osocza krwi wynosi około 81%. Nie stwierdzono znaczącego wpływu stopnia zaburzeń czynności nerek na wiązanie się leku z białkami osocza. Metabolizm pemetreksedu w wątrobie zachodzi w ograniczonym stopniu. Pemetreksed jest wydalany głównie w moczu: w ciągu pierwszej doby po podaniu leku w moczu znajduje się 70–90% dawki w postaci niezmienionej. Z badań *in vitro* wynika, że pemetreksed jest czynnie wydzielany 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) wynosi 3,5 godziny. Zmienność wartości klirensu u różnych pacjentów jest niewielka i wynosi 19,3%. Całkowita ekspozycja organizmu na pemetreksed (AUC) i maksymalne stężenie w osoczu zwiększają się proporcjonalnie do dawki. 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 rozmnażanie, objawiający się zmniejszoną płodnością i zanikiem jąder. W badaniu, w którym psom rasy beagle przez 9 miesięcy podawano lek w dożylnym bolusie, obserwowano szkodliwy wpływ na jądra (zwyrodnienie 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. W teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy wykazano klastogenność pemetreksedu.

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego pemetreksedu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas solny
Sodu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Pemetreksed jest fizycznie niezgodny z rozcieńczalnikami zawierającymi wapń, w tym z roztworem Ringera z mleczanami i roztworem Ringera. Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata.

Odtworzony i przygotowany do podania we wlewie roztwór

Gdy lek jest przygotowany zgodnie z zaleceniami, zarówno rozpuszczony proszek, jak roztwór leku Pemetrexed Actavis przygotowany do wlewu nie zawierają żadnych antybakteryjnych środków konserwujących. Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną roztworu pemetreksedu po rozpuszczeniu i przygotowaniu do wlewu przez 3 dni w temperaturze pokojowej i normalnym oświetleniu oraz przez 14 dni w lodówce (w temperaturze 2–8°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia lek powinien zostać zużyty niezwłocznie. Jeśli lek nie zostanie zużyty natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania używanego produktu odpowiada użytkownik. Produkt nie powinien być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozpuszczanie/rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarta fiolka

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu proszku, patrz punkt 6.3.

5. Rodzaj i zawartość opakowania

Pemetrexed Actavis jest pakowany w szklane, bezbarwne fiolki (typu I) zamknięte gumowym (bromobutylovym) korkiem typu I, aluminiowym wieczkiem i polipropylenową nakładką. Fiolki są pokryte ochronną folią.

Wielkości opakowań

Jedna fiolka o objętości 10 ml zawiera 100 mg pemetreksedu.

Jedna fiolka o objętości 50 ml zawiera 500 mg pemetreksedu.

Jedna fiolka o objętości 50 ml zawiera 1000 mg pemetreksedu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

1. Rozpuszczanie proszku i dalsze rozcieńczanie roztworu do wlewu dożylnego pemetreksedu należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
2. Należy obliczyć wielkość dawki i liczbę fiolek produktu Pemetrexed Actavis, jaka będzie potrzebna. Każda fiolka zawiera nieco więcej leku niż podano na opakowaniu, co ułatwia pobranie pożądanej objętości.
3. Rozpuścić zawartość fiołki 100 mg w 4,2 ml roztworu sodu chlorku do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierającego substancji konserwujących. Przygotowany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.
Rozpuścić zawartość fiołki 500 mg w 20 ml roztworu sodu chlorku do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierającym substancji konserwujących. Przygotowany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.
Rozpuścić zawartość fiołki 1000 mg w 40 ml roztworu sodu chlorku do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierającego substancji konserwujących. Przygotowany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

Każdą fiolkę należy łagodnie obracać, aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Przygotowany roztwór jest klarowny, od barwy bezbarwnej do żółtej lub zielono-żółtej (barwa nie wpływa na jakość produktu). Wartość pH przygotowanego roztworu wynosi od 6,6 do 7,8. **Roztwór należy jeszcze rozcieńczyć.**

4. Odpowiednią objętość roztworu pemetreksedu zawierającego rozpuszczony proszek należy dalej rozcieńczyć do objętości 100 ml z użyciem roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), niezawierającego substancji konserwujących. Lek należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut.
5. Roztwory pemetreksedu do wlewów przygotowane w opisany powyżej sposób wykazują zgodność z workami do wlewów i zestawami do przetoczeń, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichlorku winylu i poliolefiny.
6. Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, leku nie należy podawać.
7. Roztwory pemetreksedu są przeznaczone do jednorazowego wykorzystania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Środki ostrożności przy przygotowywaniu i podawaniu leku: Tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność podczas kontaktu z lekiem i przygotowywania roztworów pemetreksedu do wlewów. Zaleca się używanie rękawiczek. 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. Pemetreksed nie powoduje tworzenia się pęcherzy. Nie jest znana swoista odtrutka w sytuacji, gdy doszło do wynaczynienia pemetreksedu. Donoszono o nielicznych przypadkach wynaczynienia pemetreksedu, 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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pemetrexed Actavis, 100 mg: 23715
Pemetrexed Actavis, 500 mg: 23716
Pemetrexed Actavis, 1000 mg: 23717

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

07.02.2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

08.12.2017