

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pemetrexed Glenmark, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Pemetrexed Glenmark, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pemetrexed Glenmark, 100 mg

Każda fiolka zawiera 100 mg pemetreksedu (*Pemetrexedum*) w postaci pemetreksedu disodowego dwu i półwodnego. Po odtworzeniu, roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. Przed podaniem konieczne jest dalsze rozcieńczenie roztworu wykonane przez fachowego pracownika służby zdrowia.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda fiolka zawiera około 11 mg sodu.

Pemetrexed Glenmark, 500 mg

Każda fiolka zawiera 500 mg pemetreksedu (*Pemetrexedum*) w postaci pemetreksedu disodowego dwu i półwodnego. Po odtworzeniu, roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. Przed podaniem konieczne jest dalsze rozcieńczenie roztworu wykonane przez fachowego pracownika służby zdrowia.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda fiolka zawiera około 53 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Liofilizowany proszek, biały do jasnożółtego lub zielonożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Pemetrexed Glenmark w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Pemetrexed Glenmark w skojarzeniu z cisplatyną wskazany jest 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 Glenmark w monoterapii jest wskazany 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 Glenmark w monoterapii jest wskazany 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

Dawkowanie:

Pemetrexed Glenmark może być podawany jedynie pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Pemetrexed Glenmark w skojarzeniu z cisplatyną

Zalecana dawka pemetreksedu to 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.), podawana we wlewie dożylnym trwającym 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny to 75 mg/m² pc., podawana we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny, około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Przed i (lub) po podaniu cisplatyny pacjentom należy zapewnić stosowne leczenie przeciwwymiotne, a także odpowiednią ilość płynów (patrz również zalecenia dotyczące dawkowania w Charakterystyce Produktu Leczniczego cisplatyny).

Pemetrexed Glenmark w monoterapii

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, poddawanych wcześniej chemioterapii, zalecana dawka pemetreksedu to 500 g/m² pc., podawana we wlewie dożylnym trwającym 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

Schemat premedykacji

W celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia reakcji skórnych, w dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, jak również w dniu podania i następnego dnia, pacjentowi należy podać kortykosteroid. Dawka kortykosteroidu powinna odpowiadać dawce 4 mg deksametazonu, podawanego doustnie dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

W celu ograniczenia objawów toksyczności, pacjenci otrzymujący pemetreksed muszą również otrzymywać suplementację witaminową (patrz punkt 4.4). Pacjentom należy codziennie podawać doustnie kwas foliowy lub produkt wielowitaminowy zawierający kwas foliowy (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.

Monitorowanie stanu pacjenta

Każdorazowo przed podaniem dawki pemetreksedu należy przeprowadzić ocenę stanu pacjenta wykonując pełną morfologię krwi, w tym oznaczenie wzoru odsetkowego krwinek białych (rozmaz) i liczby płytek krwi. Przed każdym podaniem chemioterapii należy wykonać badania krwi, aby ocenić 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 powinna wynosić $\leq 1,5$ raza górna granica normy. Aktywności fosfatazy zasadowej, aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) powinny wynosić ≤ 3 razy górna granica normy. U pacjentów z przerzutami guza do wątroby dopuszczalne są wartości aktywności fosfatazy zasadowej, AspAT i AlAT ≤ 5 razy górna granica normy.

Dostosowanie dawkowania

Decyzję o dostosowaniu 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 hematologiczne. Rozpoczęcie kolejnego cyklu można opóźnić, by umożliwić poprawę stanu zdrowia pacjenta. Po uzyskaniu poprawy stanu pacjenta należy kontynuować leczenie zgodnie z zasadami przedstawionymi w tabelach 1, 2 i 3, które odnoszą się zarówno do stosowania produktu Pemetrexed Glenmark w monoterapii, jak i w skojarzeniu z cisplatyną.

Tabela 1 - Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym) i cisplatyny - zmiany w obrazie krwi	
Najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów $<500/\text{mm}^3$ i najmniejsza liczba płytek $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$.	75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek $<50\ 000/\text{mm}^3$, bez względu na to jaka jest najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów.	75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek $<50\ 000/\text{mm}^3$, której towarzyszy krwawienie ^a , bez względu na to, jaka jest najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów.	50% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu jak i cisplatyny)

^a Zgodnie z definicją krwawień 2. stopnia lub wyższego, wg ogólnych kryteriów toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria, CTC, v2.0; NCI 1998) National Cancer Institute*.

Jeśli wystąpią objawy toksyczności 3. stopnia lub wyższego, inne niż hematologiczne (z wyjątkiem toksyczności neurologicznej), należy wstrzymać stosowanie pemetreksedu, aż do powrotu ocenianych parametrów do wartości sprzed leczenia lub niższych. Leczenie należy ponownie rozpocząć zgodnie z wytycznymi w tabeli 2.

Tabela 2 - Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym) i cisplatyny - niehematologiczne objawy toksyczności ^{a,b}		
	Dawka pemetreksedu (mg/m^2)	Dawka cisplatyny (mg/m^2)
Wszelkie objawy toksyczności 3. lub 4. stopnia, z wyjątkiem zapalenia błon śluzowych.	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Biegunka wymagająca hospitalizacji (niezależnie od stopnia ciężkości) lub biegunka 3. lub 4. stopnia.	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Zapalenie błon śluzowych 3. lub 4. Stopnia.	50% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki

^a Ogólne kryteria toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria, CTC, v2.0; NCI 1998) National Cancer Institute*.

^b z wyjątkiem toksyczności neurologicznej

Jeśli wystąpi toksyczność neurologiczna, dawkę pemetreksedu i cisplatyny należy dostosować zgodnie z zaleceniami zawartymi w tabeli 3. Jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej 3. lub 4. stopnia, leczenie należy przerwać.

Tabela 3 - Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym) i cisplatyny - toksyczność neurologiczna		
Stopień nasilenia objawów wg CTC^a	Dawka pemetreksedu (mg/m^2)	Dawka cisplatyny (mg/m^2)
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) National Cancer Institute*.

Leczenie pemetreksedem należy przerwać, jeśli po dwukrotnym zmniejszeniu dawki u pacjenta wystąpią objawy toksyczności hematologicznej lub niehematologicznej 3. lub 4. stopnia. Leczenie należy przerwać natychmiast, jeśli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej 3. lub 4. stopnia.

Osoby w podeszłym wieku: Badania kliniczne nie wskazują, aby u osób w wieku 65 lat lub starszych ryzyko działań niepożądanych było większe niż u osób w wieku poniżej 65 lat. Nie ma potrzeby zmniejszania dawki, z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów.

Dzieci i młodzież: Stosowanie pemetreksedu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu złośliwego międzybłoniaka płucnej i niedrobnokomórkowego raka płuca.

Pacjenci z zaburzeniami czynności 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 dawkowania u osób z klirensem kreatyniny ≥ 45 ml/min, z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów. Dane dotyczące stosowania pemetreksedu u pacjentów z klirensem kreatyniny < 45 ml/min są niewystarczające, dlatego nie zaleca się stosowania pemetreksedu u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Nie wykazano związku między aktywnością AspAT, AlAT lub całkowitym stężeniem bilirubiny a farmakokinetyką pemetreksedu. Nie przeprowadzono jednak analiz dla podgrup pacjentów z objawami zaburzeń czynności wątroby takimi jak np. zwiększenie stężenia bilirubiny $> 1,5$ raza górna granica normy i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz > 3 razy górna granicy normy (u pacjentów bez przerzutów nowotworu do wątroby) lub > 5 razy górna granicy normy (u pacjentów z przerzutem nowotworu do wątroby).

Sposób podawania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego Pemetrexed Glenmark, patrz punkt 6.6. Pemetreksed należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Instrukcja dotycząca odtwarzania i rozcieńczania produktu leczniczego 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 hamować czynność szpiku kostnego, która objawia się neutropenią, małopłytkowością i niedokrwistością (lub pancytopenią) (patrz punkt 4.8). Mielosupresja zazwyczaj jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkę produktu leczniczego. Należy obserwować, czy podczas leczenia u pacjentów nie występują objawy mielosupresji, a pemetreksedu nie należy podawać aż do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów ponownie zwiększy się do ≥ 1500 komórek/mm³, a liczba płytek krwi do $\geq 100\,000$ komórek/mm³. Decyzje o zmniejszeniu dawki 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 przed rozpoczęciem leczenia pemetreksedem przyjmowały kwas foliowy i witaminę B₁₂ stwierdzono mniejszą toksyczność oraz zmniejszenie częstości występowania objawów toksyczności hematologicznej i niehematologicznej 3. lub 4. stopnia, np. neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażeń z neutropenią 3. lub 4. stopnia. Dlatego wszystkim pacjentom otrzymującym pemetreksed należy zalecić profilaktyczne stosowanie kwasu foliowego i witaminy B₁₂, w celu ograniczenia objawów toksyczności związanych z leczeniem (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, którym przed leczeniem pemetreksedem nie podawano kortykosteroidów, obserwowano reakcje skórne. Częstość występowania i nasilenie reakcji skórnych można zmniejszyć stosując premedykację deksametazonem (lub innym równoważnym produktem leczniczym) (patrz punkt 4.2).

W badaniach klinicznych nie uczestniczyła odpowiednio liczna grupa pacjentów z klirens kreatyniny mniejszym niż 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u osób z klirens kreatyniny <45 ml/min (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności 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, na dzień podania i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, którzy kwalifikują się do terapii pemetreksedem, stosowanie NLPZ o długim okresie półtrwania należy przerwać na co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, na dzień podania i na co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5).

Po podaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi środkami chemioterapeutycznymi, zgłaszano ciężkie zaburzenia czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek. U wielu 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 pozakomórkowego, np. wysięku do opłucnej lub wodobrzusza, na pemetreksed nie został w pełni określony. W badaniu pemetreksedu fazy II, z udziałem 31 pacjentów z guzami litymi i stabilnym płynem pozakomórkowym, nie obserwowano żadnych różnic w stężeniu pemetreksedu w osoczu, w przeliczeniu na podaną dawkę, ani różnic w jego klirensie, w porównaniu z wartościami obserwowanymi u pacjentów, u których nie stwierdzono nagromadzenia płynu pozakomórkowego. Dlatego przed podaniem pemetreksedu należy rozważyć drenaż nagromadzonego płynu pozakomórkowego, chociaż może to nie być konieczne.

Obserwowano przypadki znacznego odwodnienia związanego z toksycznym działaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną na układ pokarmowy. W związku z tym, przed i (lub) po podaniu tych produktów leczniczych pacjentom należy zapewnić stosowne leczenie przeciwwymiotne oraz dostarczyć płyny w odpowiedniej ilości.

Podczas badań klinicznych pemetreksedu obserwowano niezbyt często ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego i udar mózgowy. Zazwyczaj występowały one, jeśli pemetreksed stosowano w skojarzeniu z innym środkiem o działaniu cytotoksycznym. U większości pacjentów, u których obserwowano opisywane zdarzenia, już wcześniej występowały czynniki ryzyka chorób układu krążenia (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z chorobą nowotworową często występuje zahamowanie czynności układu odpornościowego. W związku z tym, nie zaleca się jednoczesnego stosowania 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 od jego zakończenia. 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 do ośrodka specjalizującego się w zamrażaniu nasienia.

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

U pacjentów poddawanych radioterapii, zarówno przed, w trakcie, jak i po zastosowaniu pemetreksedu zgłaszano przypadki popromiennego zapalenia płuc. Należy zwrócić szczególną uwagę na tych pacjentów oraz zachować ostrożność stosując inne środki uwrażliwiających na promieniowanie.

U pacjentów, którzy poddawani byli radioterapii na kilka tygodni lub lat przed terapią, zgłaszano przypadki nawrotu objawów popromiennych.

Pemetrexed 500 mg: produkt leczniczy zawiera około 53 mg sodu we fiole. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów, którzy kontrolują ilość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pemetrexed jest wydalany głównie w postaci niezmienionej, w wyniku wydzielania w cewkach nerkowych, a w mniejszym stopniu w wyniku przesączania kłębuszkowego. Jednoczesne podawanie leków nefrotoksycznych (np. antybiotyków aminoglikozydowych, diuretyków pętlowych, związków platyny, cyklosporyny) może potencjalnie prowadzić do wydłużenia klirensu pemetreksedu. Należy zachować ostrożność, stosując te połączenia leków. Jeśli to konieczne, należy ściśle monitorować klirens kreatyniny.

Jednoczesne stosowanie substancji, które również są wydzielane w cewkach nerkowych (np. probenecyd, penicylina) może potencjalnie prowadzić do wydłużonego klirensu pemetreksedu z organizmu. Należy zachować ostrożność stosując te leki jednocześnie z pemetrekselem. Jeśli to konieczne, należy ściśle monitorować klirens kreatyniny.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 80 ml/min), stosowanie dużych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ, takich jak ibuprofen w dawce >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. Dlatego należy zachować ostrożność stosując duże dawki NLPZ oraz kwasu acetylosalicylowego jednocześnie z pemetrekselem u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 80 ml/min).

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności 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, na dzień podania i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.4).

Ze względu na brak danych dotyczących możliwych interakcji z NLPZ o dłuższym okresie półtrwania, takimi jak piroksykam lub rofekoksyb, u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy przerwać stosowanie tych leków na co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, na dzień podania i na co najmniej 2 dni po podaniu (patrz punkt 4.4). Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie NLPZ, należy ściśle kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności, szczególnie mielosupresji i szkodliwego wpływu na przewód pokarmowy.

Pemetrexed w ograniczonym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Wyniki badań *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów z ludzkiej wątroby wskazują, że nie należy oczekiwać klinicznie istotnego hamowania przez pemetrexed 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 z chorobą nowotworową często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. Duże wahania sprawności układu krzepnięcia krwi u danego pacjenta na różnych etapach choroby i możliwość interakcji doustnych środków przeciwzakrzepowych i leków przeciwnowotworowych stosowanych w chemioterapii wymagają częstszego pomiaru wskaźnika INR (ang. *International Normalised Ratio*), jeżeli podjęto decyzję o zastosowaniu doustnego leczenia przeciwzakrzepowego.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie ze szczepionką przeciwko żółtej gorączce: ryzyko uogólnionego odczynu poszczepiennego prowadzącego do zgonu (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ze szczepionkami żywymi atenuowanymi (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej gorączce, której jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane): ryzyko ogólnoustrojowego odczynu, mogącego prowadzić do zgonu. Ryzyko odczynu jest większe u osób z zaburzeniem 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 dla mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksesem. Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Zaleca się, aby mężczyźni dojrzało płciowo nie decydowali się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 6 miesięcy od jego zakończenia. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość seksualną.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania pemetreksedu u kobiet w okresie ciąży, jednak należy przypuszczać, że pemetreksed stosowany w okresie ciąży, podobnie jak inne antymetabolity, powoduje ciężkie wady wrodzone.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Pemetreksedu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to niezbędnie konieczne, po starannym rozważeniu korzyści dla matki a ryzyka dla płodu (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pemetreksed przenika do mleka ludzkiego i nie można wykluczyć występowania objawów niepożądanych u dziecka karmionego piersią. W okresie leczenia pemetreksesem należy przerwać karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Ze względu na możliwość wywołania przez pemetreksed trwałej niepłodności zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w zamrażaniu nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzano badań dotyczących wpływu pemetreksedu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano jednak uczucie zmęczenia po zastosowaniu pemetreksedu. Dlatego należy przestrzec pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, jeśli wystąpi uczucie zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas stosowania pemetreksedu, zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym, to zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością, neutropenią, leukopenią, małopłytkowością, oraz objawy toksyczności ze strony żołądka i jelit, takie jak jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, zapalenie gardła, zapalenie błon śluzowych i zapalenie jamy ustnej. Do innych działań niepożądanych należą toksyczny wpływ na nerki, zwiększona aktywność aminotransferaz, łysienie, zmęczenie, odwodnienie, wysypka, zakażenie lub sepsa i neuropatia.

Rzadko obserwowane objawy to zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych, zgłaszanych u >5% ze 168 pacjentów z międzybłoniakiem, przydzielonych losowo do grupy otrzymującej cisplatynę i pemetreksed, oraz 163 pacjentów z międzybłoniakiem, przydzielonych losowo do grupy otrzymującej cisplatynę w monoterapii. Wszyscy pacjenci w obydwóch grupach nie byli wcześniej poddani chemioterapii i otrzymywali pełną suplementację kwasu foliowego oraz witaminy B₁₂.

Działania niepożądane

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

W każdej kategorii częstości, działania niepożądane wymienione zostały w kolejności zmniejszającego się stopnia ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Zdarzenie*	Pemetrekسد/cisplatyna		Cisplatyna	
			(N=168)		(N=163)	
			Toksyczność - wszystkie stopnie (%)	Toksyczność 3. i 4. stopnia (%)	Toksyczność - wszystkie stopnie (%)	Toksyczność 3. i 4. stopnia (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zmniejszona liczba neutrofilów/granulocytów	56,0	23,2	13,5	3,1
		Zmniejszona liczba leukocytów	53,0	14,9	16,6	0,6
		Zmniejszone stężenie hemoglobiny	26,2	4,2	10,4	0,0
		Zmniejszona liczba płytek krwi	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	Zwiększone stężenie kreatyniny	10,7	0,6	9,8	1,2
		Zmniejszony klirens 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 *National Cancer Institute* CTC (v2.0; NCI 1998) zaburzenia smaku i łysienie należy zgłaszać jedynie jako objawy toksyczności 1. lub 2. stopnia.

W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich zdarzeń, gdy osoba zgłaszająca brała pod uwagę możliwy związek z podawaniem pemetreksedu i cisplatyny.

Klinicznie istotne objawy toksyczności wg CTC, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów, przydzielonych losowo do grupy otrzymującej cisplatynę i pemetreksed to: 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 otrzymującej cisplatynę i pemetreksed to arytmia i neuropatia ruchowa.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych, które wystąpiły u $> 5\%$ z 265 pacjentów, przydzielonych losowo do grupy otrzymującej pemetreksed w monoterapii wraz z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B₁₂ oraz 276 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej docetaksel w monoterapii. U wszystkich pacjentów rozpoznano miejscowo zaawansowany lub dający przerzuty niedrobnokomórkowy rak płuca i wszyscy pacjenci byli wcześniej poddani chemioterapii.

Klasyfikacja narządów lub układów	Częstość występowania	Zdarzenie*	Pemetreksed		Docetaksel	
			N = 265		N = 276	
			Toksyczność - wszystkie stopnie (%)	Toksyczność 3. i 4. stopnia (%)	Toksyczność - wszystkie stopnie (%)	Toksyczność 3. i 4. stopnia (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo Często	Zmniejszona liczba neutrofilów/granulocytów	10,9	5,3	45,3	40,2
		Zmniejszona liczba leukocytów	12,1	4,2	34,1	27,2
		Zmniejszone stężenie hemoglobiny	19,2	4,2	22,1	4,3
	Często	Zmniejszona liczba płytek krwi	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
		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	Zwiększona aktywność AlAT (SGPT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Zwiększona aktywność AspAT (SGOT)	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 *National Cancer Institute* CTC (v2.0; NCI 1998) łysienie należy zgłaszać jedynie jako objaw toksyczności 1. lub 2. stopnia.

W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich zdarzeń, gdy osoba zgłaszająca brała pod uwagę możliwy związek z podawaniem pemetreksedu.

Klinicznie istotne objawy toksyczności wg CTC, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów, przydzielonych losowo do grupy otrzymującej pemetreksed to: 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 wg CTC, które stwierdzono u $<1\%$ pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej pemetreksed to arytmie nadkomorowe.

Stwierdzono podobieństwo istotnych klinicznie objawów toksyczności 3. i 4. stopnia, obserwowanych w badaniach laboratoryjnych wykonanych w ramach trzech badań fazy II z zastosowaniem pemetreksedu w monoterapii (n=164) i w opisanym wyżej badaniu fazy III z zastosowaniem pemetreksedu w monoterapii, z wyjątkiem neutropenii (odpowiednio 12,8% vs. 5,3%) i zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej (odpowiednio 15,2% vs. 1,9%). Różnice te prawdopodobnie wynikały ze zróżnicowania populacji pacjentów, ponieważ w badaniach fazy II 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 poniżej przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych potencjalnie związanych ze stosowanym lekiem, które wystąpiły u $>5\%$ z 839 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, których przydzielono losowo do grupy otrzymującej cisplatynę w skojarzeniu z pemetreksedem i u 830 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, których przydzielono losowo do grupy otrzymującej cisplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną. Wszyscy pacjenci otrzymali badany schemat leczenia jako pierwszy rzut leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. W obu grupach wszystkim pacjentom podawano pełną suplementację kwasu foliowego i witaminy B₁₂.

Klasyfikacja układów i	Częstość występo-	Zdarzenie**	Pemetreksed/cisplatyna	Gemcytabina/cisplatyna
			(N = 839)	(N = 830)

narządów	wania		Toksyczność - wszystkie stopnie (%)	Toksyczność 3. i 4. stopnia (%)	Toksycz- ność - wszystkie stopnie (%)	Toksyczność 3. i 4. stopnia (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zmniejszone stężenie hemoglobiny	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Zmniejszona liczba neutrofilów/ granulocytów	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Zmniejszona liczba leukocytów	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Zmniejszona liczba płytek krwi	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	Zwiększone stężenie 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 *National Cancer Institute* CTC (v2.0; NCI 1998) zaburzenia smaku i łysienie należy zgłaszać jedynie jako objawy toksyczności 1. lub 2. stopnia.

W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich zdarzeń, gdy osoba zgłaszająca brała pod uwagę możliwy związek z podawaniem pemetreksedu i cisplatyny.

Klinicznie istotne objawy toksyczności, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej cisplatynę i pemetreksed to: 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 losowo przydzielonych do grupy otrzymującej cisplatynę i pemetreksed to zwiększenie aktywności GGT, ból w klatce piersiowej, arytmia i neuropatia ruchowa.

Istotne klinicznie objawy toksyczności w grupach z podziałem według płci były podobne do tych, jakie obserwowano w całkowitej populacji pacjentów otrzymujących pemetreksed z cisplatyną.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych potencjalnie związanych ze stosowanym lekiem, które wystąpiły u $> 5\%$ z 800 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pemetreksed w monoterapii i 402 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej placebo, w badaniu dotyczącym oceny leczenia podtrzymującego pemetreksedem w monoterapii (JMEN: N=663) oraz badaniu dotyczącym oceny kontynuacji leczenia podtrzymującego pemetreksedem (PARAMOUNT: N=539). U wszystkich pacjentów rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIB lub IV i zastosowano wcześniej chemioterapię pochodnymi platyny. W obydwóch grupach wszystkim pacjentom podawano pełną suplementację kwasu foliowego i witaminy B₁₂.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania*	Zdarzenie**	Pemetreksed***		Placebo***	
			(N = 800)		(N = 402)	
			Toksyczność - wszystkie stopnie (%)	Toksyczność 3. i 4. stopnia (%)	Toksyczność - wszystkie stopnie (%)	Toksyczność 3. i 4. stopnia (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zmniejszone stężenie hemoglobiny	18,0	4,5	5,2	0,5
	Często	Zmniejszona liczba leukocytów	5,8	1,9	0,7	0,2
		Zmniejszona liczba 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 błon śluzowych/ Zapalenie jamy ustnej	6,8	0,8	1,7	0,0

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Podwyższona aktywność AlAT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Podwyższona aktywność AspAT (SGOT)	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 i dróg moczowych	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 glutaminoszczawiooctowa w surowicy, SGPT = aminotransferaza glutaminopirogronianowa w surowicy.

*Określenie częstości występowania: bardzo często >10%; często >5% i <10%. W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich zdarzeń, gdy osoba zgłaszająca brała pod uwagę możliwy związek z pemetreksedem.

** Definicje określające każdy stopień toksyczności można znaleźć w dokumencie *National Cancer Institute* CTCAE wersja 3.0.

***Tabela przedstawia łączne zestawienie działań niepożądanych z badania JMEN dotyczącego oceny leczenia podtrzymującego pemetreksedem (N=663) oraz badania PARAMOUNT dotyczącego oceny kontynuacji leczenia podtrzymującego pemetreksedem (N=539).

**** Określenie obejmuje łączne zestawienie zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi lub we krwi, zmniejszenia szybkości przesączania kłębuszkowego, niewydolności nerek i zaburzenia nerek lub zaburzenia układu moczowo-płciowego - inne.

Klinicznie istotne objawy toksyczności wg CTC, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej pemetreksed: gorączka neutropeniczna, zakażenie, zmniejszona liczba 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 losowo do grupy otrzymującej pemetreksed to: reakcja alergiczna lub nadwrażliwość, rumień wielopostaciowy, arytmia nadkomorowa i zatorowość płucna.

Bezpieczeństwo stosowania oceniano u pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pemetreksed (N = 800). Częstość występowania działań niepożądanych oceniano u pacjentów, którzy otrzymali ≤ 6 cykli leczenia podtrzymującego pemetreksedem (N = 519) i porównano z pacjentami, którzy otrzymali >6 cykli leczenia pemetreksedem (N = 281). Wraz z wydłużeniem czasu ekspozycji obserwowano zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych (wszystkie stopnie ciężkości). Przy dłuższej ekspozycji na pemetreksed obserwowano istotne zwiększenie częstości występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia, potencjalnie związanej ze stosowaniem pemetreksedu (≤ 6 cykli: 3,3%, >6 cykli: 6,4%; p=0,046). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania jakichkolwiek innych działań niepożądanych 3., 4. lub 5. stopnia w przypadku dłuższego stosowania leku.

W trakcie badań klinicznych pemetreksedu niezbyt często zgłaszano ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego i naczyniowo-mózgowego, w tym zawał mięśnia sercowego, dusznicę bolesną, udar mózgowy, przejściowe niedokrwienie. Zdarzenia te występowały zwykle wtedy, gdy pemetreksed stosowano w skojarzeniu z innym lekiem cytotoksycznym. U większości pacjentów, u których

obserwowano opisywane zdarzenia, już wcześniej występowały czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.

W trakcie badań klinicznych pemetreksedu rzadko zgłaszano zapalenie wątroby, potencjalnie o ciężkim nasileniu.

W trakcie badań klinicznych pemetreksedu niezbyt często zgłaszano pancytopenię.

W trakcie badań klinicznych, u pacjentów otrzymujących pemetreksed 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).

W trakcie badań klinicznych, u pacjentów otrzymujących pemetreksed niezbyt często zgłaszano przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc z niewydolnością oddechową, czasami prowadzące do zgonu.

U pacjentów otrzymujących pemetreksed niezbyt często zgłaszano przypadki obrzęków.

W trakcie badań klinicznych pemetreksedu niezbyt często zgłaszano zapalenie przełyku lub popromienne zapalenie przełyku.

W trakcie badań klinicznych pemetreksedu często zgłaszano posocznicę (sepsę), czasami będącą przyczyną zgonu.

Po wprowadzeniu leku do obrotu, u pacjentów otrzymujących pemetreksed zgłaszano następujące działania niepożądane:

Często zgłaszano hiperpigmentację.

Niezbyt częste przypadki ostrej niewydolności nerek zgłaszano po zastosowaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemoterapeutycznymi (patrz punkt 4.4). Po wprowadzeniu do obrotu notowano również przypadki nefrogennej moczówki prostej i martwicy cewek nerkowych o nieznanej częstości występowania.

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

U pacjentów poddanych uprzednio radioterapii rzadko zgłaszano przypadki nawrotu 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 oddzielanie się naskórka, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu.

U pacjentów leczonych pemetreksedem rzadko zgłaszano niedokrwistość hemolityczną o podłożu immunologicznym.

Rzadko zgłaszano przypadki wstrząsu anafilaktycznego.

Zgłaszano występowanie obrzęku rumieniowego głównie kończyn dolnych o nieznanej częstości. Zgłaszano występowanie zakaźnych i niezakaźnych zaburzeń skóry właściwej i (lub) tkanki podskórnej, o nieznanej 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

Do zgłaszanych objawów przedawkowania należą neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, zapalenie błon śluzowych, polineuropatia czuciowa i wysypka. Prawdopodobne powikłania przedawkowania to mielosupresja, objawiająca się neutropenią, małopłytkowością i niedokrwistością. Dodatkowo mogą także wystąpić zakażenia z gorączką lub bez gorączki, biegunka i (lub) zapalenie błon śluzowych. W razie podejrzewanego przedawkowania należy monitorować stan pacjenta wykonując badania morfologii krwi i wdrożyć leczenie podtrzymujące jeśli to konieczne. Po przedawkowaniu pemetreksedu, należy rozważyć zastosowanie folinianu wapnia lub kwasu foliowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi kwasu foliowego, kod ATC: L01BA04

Pemetreksed jest lekiem przeciwnowotworowym, antagonistą kwasu foliowego (antyfolianem) o wielokierunkowym działaniu, który zaburza podstawowe, niezbędne dla podziału komórek, procesy metaboliczne zależne od folianów.

W badaniach *in vitro* wykazano, że pemetreksed działa jako wielokierunkowy antagonistą kwasu foliowego i hamuje syntazę tymidylanową (TS), reduktazę dihydrofolianową (DHFR) i formylotransferazę rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli kluczowe enzymy wykorzystujących foliany, uczestniczące 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 do związków poliglutaminowych z udziałem enzymu syntetazy folilopoliglutaminianowej. 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, czego skutkiem jest dłuższe działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych.

Skuteczność kliniczna:

Złośliwy międzybłoniak opłucnej:

EMPHACIS, wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III 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 otrzymujących pemetreksed i cisplatynę była klinicznie istotnie dłuższa o 2,8 miesiąca w porównaniu z osobami otrzymującymi tylko cisplatynę.

W trakcie badania stosowano suplementację małymi dawkami kwasu foliowego i witaminy B₁₂ w celu ograniczenia objawów toksyczności. Analizę główną przeprowadzono na grupie wszystkich pacjentów przydzielonych losowo do jednej z grup leczenia, którzy otrzymali badany lek (pacjenci randomizowani i poddani leczeniu). Analizę podgrupy przeprowadzono u pacjentów, którzy otrzymywali kwas foliowy i witaminę B₁₂ przez cały okres leczenia ocenianego w badaniu (pacjenci z pełną suplementacją). Wyniki tych analiz skuteczności przedstawiono w tabeli poniżej:

Skuteczność schematu pemetreksedu i cisplatyna w porównaniu z cisplatyną, w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej

Parametr skuteczności	Pacjenci randomizowani i leczeni		Pacjenci z pełną suplementacją	
	Pemetreksedu/ cisplatyna (N=226)	Cisplatyna (N=222)	Pemetreksedu/ 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	

Skróty: CI - przedział ufności

*wartość p odnosi się do porównań pomiędzy podgrupami.

**w podgrupie pemetreksedu/cisplatyna: pacjenci randomizowani i leczeni (N = 225), pacjenci z pełną suplementacją (N = 167).

Stosując skalę oceny objawów raka płuca (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*) wykazano istotną statystycznie poprawę w odniesieniu do klinicznie istotnych objawów (ból i duszność) złośliwego międzybłoniaka opłucnej w grupie otrzymującej schemat pemetreksedu/cisplatyna (212 pacjentów), w porównaniu do grupy otrzymującej cisplatynę w monoterapii (218 pacjentów). Stwierdzono także istotne statystycznie różnice parametrów czynności płuc. Obserwowane różnice między grupami były wynikiem poprawy stanu czynnościowego płuc w grupie otrzymującej schemat pemetreksedu z cisplatyną, jak również pogorszenia czynności płuc z upływem czasu w grupie kontrolnej.

Istnieją ograniczone dane uzyskane u pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej leczonych pemetreksesem w monoterapii. Przeprowadzono badanie pemetreksedu stosowanego w dawce 500 mg/m² pc. w monoterapii u 64 pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, którzy wcześniej nie byli poddawani chemioterapii. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 14,1%.

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie II rzutu:

W wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym fazy III, porównującym stosowanie pemetreksedu i docetakselu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub dającym przerzuty niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których wcześniej stosowano chemioterapię, uzyskano medianę czasu przeżycia wynoszącą 8,3 miesiąca w grupie otrzymującej pemetreksedu (populacja przeznaczona do leczenia, ang. *Intent-To-Treat*, ITT, n=283) i 7,9 miesiąca w grupie otrzymującej docetaksel (populacja ITT, n=288). Przed chemioterapią 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 vs. 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 vs. 7,4 miesiące, skorygowany współczynnik ryzyka (HR)=1,56; 95% CI=1,08- 2,26, p=0,018). Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa pemetreksedu w poszczególnych podgrupach histologicznych.

Ograniczone dane kliniczne z pojedynczego randomizowanego badania fazy III z grupą kontrolną 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
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 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, n = całkowita liczebność populacji.

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie I rzutu

W wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu fazy III, z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (stopień zaawansowania IIIB lub IV), którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii, porównywano skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną oraz gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną. W grupie stosującej pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ITT, n=862) osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy i uzyskano podobną skuteczność kliniczną jak w grupie stosującej gemcytabinę 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 oceny skuteczności przeprowadzano również w populacji wyodrębnionej zgodnie z protokołem (ang. *Protocol Qualified* - PQ). Wyniki analizy oceny skuteczności oparte na danych populacji PQ są zgodne z wynikami analizy 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 obu grupach leczenia. Mediana PFS wynosiła 4,8 miesiąca w grupie pemetreksedu z cisplatyną i 5,1 miesiąca w grupie gemcytabiny z cisplatyną (skorygowany współczynnik ryzyka 1,04; 95% CI=0,94-1,15). Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 30,6% (95% CI=27,3-33,9) w grupie stosowania pemetreksedu z cisplatyną i 28,2% (95% CI=25,0-

31,4) w grupie gemcytabiny z cisplatyną. Wyniki PFS zostały częściowo 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.

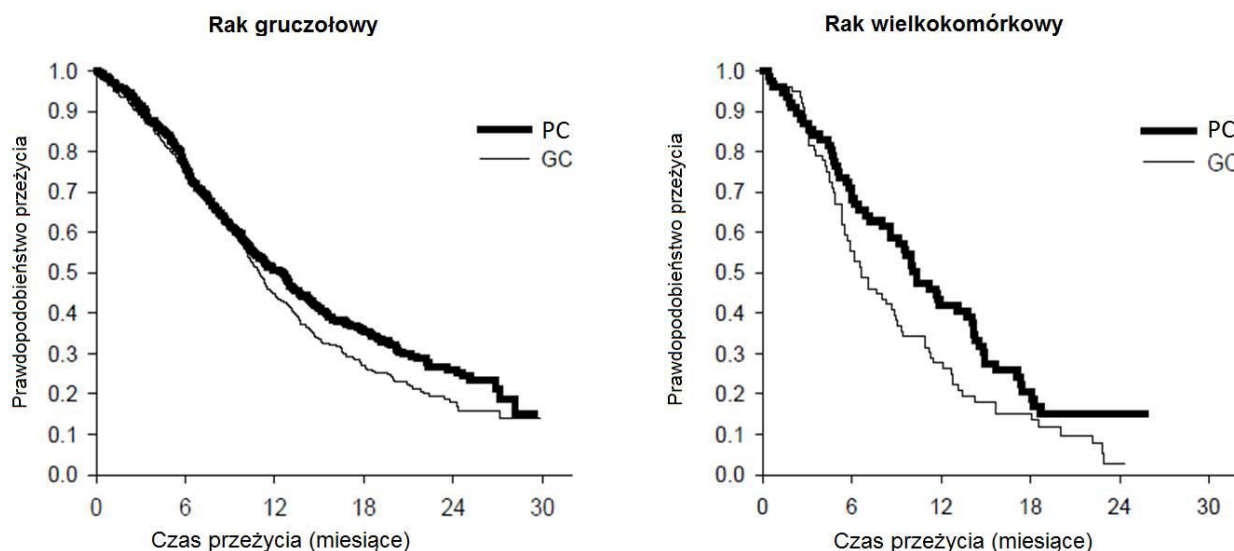
Skuteczność schematu pemetrekse z cisplatyną w porównaniu ze schematem gemcytabina z cisplatyną, jako leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca - populacja ITT i podgrupy histologiczne

Populacja ITT i podgrupy histologiczne	Mediana całkowitego czasu przeżycia w miesiącach (95% CI)				Skorygowany współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	Wartość p
	Pemetrekse + 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.

^a Statystycznie istotne, aby wykazać nie mniejszą skuteczność, przy całkowitym przedziale ufności dla współczynnika 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 pemetrekse z cisplatyną.

Pacjenci otrzymujący pemetrekse 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 przetoczenia 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

Badanie JMEN

W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu fazy III, z podwójnie ślełą próbą i kontrolowanym placebo (JMEN) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetreksesem stosowanym z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC) (n=441) z terapią polegającą na podawaniu placebo z najlepszym leczeniem wspomagającym (n=222) u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub z przerzutami (stadium zaawansowania IV), u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii dwulekowej pierwszego rzutu zawierającej cisplatynę lub karboplatinę 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 (leczenie indukcyjne). Mediana liczby cykli leczenia, jakie otrzymali pacjenci wyniosła odpowiednio 5 w leczeniu podtrzymującym pemetreksesem oraz 3,5 w grupie placebo. W sumie 213 pacjentów (48,3%) ukończyło ≥ 6 cykli leczenia, a 103 pacjentów ogółem (23,4%) ukończyło ≥ 10 cykli leczenia pemetreksesem.

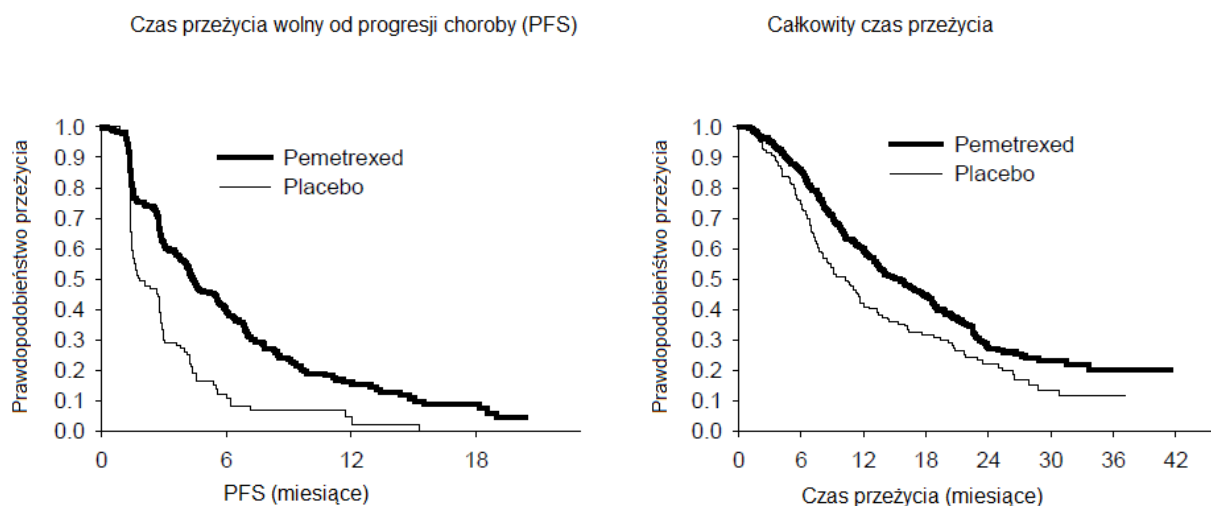
Osiągnięto pierwszorzędkowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie otrzymującej pemetreksesem w porównaniu z grupą placebo (n=581, populacja analizowana niezależnie; mediana wyniosła odpowiednio 4,0 miesiące i 2,0 miesiące) (współczynnik ryzyka=0,60; 95% CI=0,49-0,73, $p<0,00001$). Niezależna analiza wyników badań obrazowych pacjentów potwierdziła wyniki PFS. Mediana całkowitego czasu przeżycia dla całej populacji (n=663) wynosiła 13,4 miesiąca w grupie otrzymującej 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 pemetreksedu, w badaniu JMEN obserwowano różnice skuteczności leczenia zależne od typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca. U 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 otrzymującej 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 histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n=481) wyniosła 15,5 miesiąca w grupie otrzymującej pemetreksesem i 10,3 miesiąca w grupie placebo, współczynnik ryzyka=0,70 (95% CI=0,56-0,88, $p=0,002$). Mediana OS łącznie z leczeniem indukcyjnym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa wyniosła 18,6 miesiąca w grupie otrzymującej 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 rakiem o histologii płaskonabłonkowej nie wskazały przewagi leczenia pemetreksesem w porównaniu z placebo.

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa pemetreksedu w podgrupach histologicznych.

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



Badanie PARAMOUNT

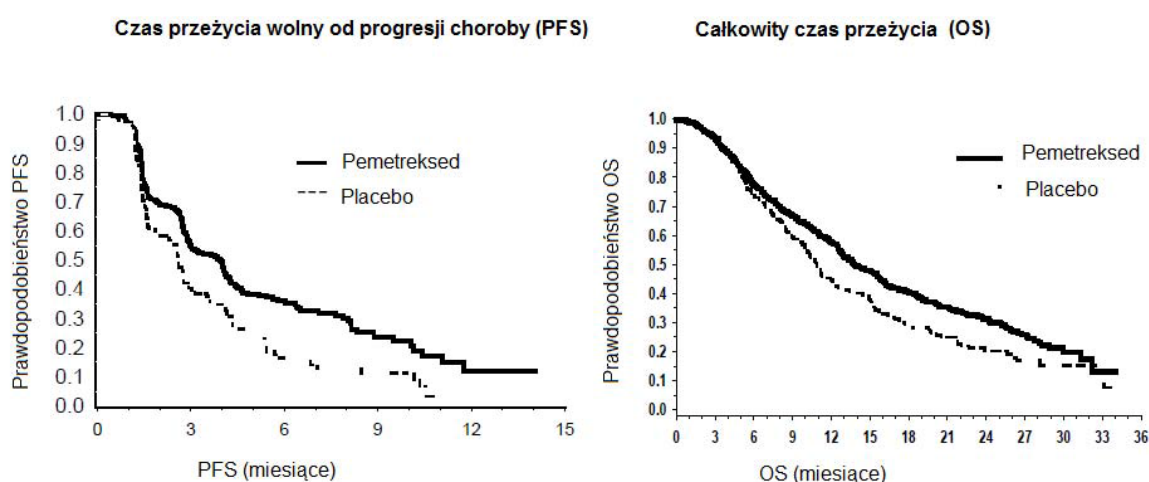
W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu fazy III, kontrolowanym placebo i z podwójnie ślełą próbą (PARAMOUNT) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo kontynuacji leczenia podtrzymującego pemetreksesem stosowanym z najlepszą terapią wspomagającą (ang. *best supportive care*, BSC) (n=359), z terapią polegającą na podawaniu placebo z najlepszą terapią wspomagającą (n=180) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub z przerzutami (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach dwulekowej terapii pierwszego rzutu pemetreksesem w skojarzeniu z cisplatyną. Spośród 939 pacjentów otrzymujących w pierwszym rzucie pemetreksesem 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 rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną, a u 51,9% stwierdzono stabilizację choroby. Warunkiem przydzielenia do leczenia podtrzymującego był stopień sprawności pacjentów określony jako 0 lub 1 w skali ECOG. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego wynosiła 2,96 miesiąca zarówno w grupie otrzymującej pemetreksesem, jak 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 (leczenie indukcyjne). Mediana liczby cykli leczenia, które otrzymali pacjenci w ramach leczenia podtrzymującego pemetreksesem wyniosła odpowiednio 4 cykle dla grupy otrzymującej pemetreksesem oraz 4 cykle dla grupy otrzymującej placebo. Łącznie 169 pacjentów (47,1%) otrzymało ≥ 6 cykli leczenia podtrzymującego pemetreksesem, co po uwzględnieniu liczby cykli leczenia w pierwszym rzucie odpowiada łącznie co najmniej 10 cyklom leczenia z zastosowaniem pemetreksedu.

Osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie otrzymującej pemetreksesem w porównaniu z grupą placebo (n=472, niezależna analiza 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 w badaniu. Mediana PFS u pacjentów randomizowanych do leczenia podtrzymującego oceniona przez badaczy od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu pemetreksesem w skojarzeniu z cisplatyną wyniosła 6,9 miesiąca w grupie otrzymującej pemetreksesem i 5,6 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka=0,59 95%CI=0,47- 0,74).

Po terapii indukcyjnej pemetreksesem z cisplatyną (4 cykle) wykazano istotne statystycznie wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (OS) w porównaniu z placebo (mediana 13,9 miesiąca vs. 11,0 miesięcy, współczynnik ryzyka=0,78, 95% CI=0,64-0,96, p=0,0195). W momencie końcowej analizy całkowitego czasu przeżycia, przy życiu pozostawało, lub nie było dalej obserwowanych pod kątem przeżycia (ang. *lost to follow-up*) 28,7% pacjentów z grupy otrzymującej pemetreksesem i 21,7% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Względne wyniki leczenia pemetreksesem były zgodne wśród badanych podgrup (w tym w

podgrupach uwzględniających stopień zaawansowania choroby, odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu, stopień sprawności w skali ECOG, palenie lub niepalenie tytoniu, płeć, typ histologiczny nowotworu oraz wiek) i podobne do wyników uzyskanych podczas analizy nieskorygowanych wartości OS i PFS. Wskaźnik przeżyć rocznych i dwuletnich w grupie pacjentów otrzymujących pemetreksed wyniósł odpowiednio 58% i 32%, a w grupie placebo 45% i 21%. Mediana OS mierzona od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną u pacjentów otrzymujących pemetreksed wyniosła 16,9 miesiąca a w grupie otrzymującej placebo 14,0 miesiące (współczynnik ryzyka=0,78, 95% CI=0,64-0,96). Odsetek pacjentów, kontynuujących leczenie po zakończeniu udziału w badaniu wyniósł 64,3% w grupie otrzymującej pemetreksed i 71,7% w grupie placebo.

PARAMOUNT: krzywe Kaplana Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej (PFS) i całkowitego czasu przeżycia (OS) w przypadku kontynuacji leczenia podtrzymującego pemetreksedem 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 po podaniu jako jedynego leku oceniano u 426 pacjentów z różnymi rodzajami guzów litych, po zastosowaniu dawek w zakresie od 0,2 do 838 mg/m² pc., podawanych we wlewie trwającym 10 minut. Objętość dystrybucji pemetreksedu w stanie stacjonarnym wynosi 9 l/m². Z badań *in vitro* wynika, że pemetreksed wiąże się z białkami osocza w około 81%. Nie stwierdzono znaczącego wpływu zaburzeń czynności nerek, niezależnie od stopnia zaawansowania, na wiązanie się z białkami osocza. Pemetreksed w ograniczonym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Lek jest wydalany głównie w moczu; w ciągu pierwszej doby po podaniu, w moczu odzyskuje się 70% - 90% dawki leku w postaci niezmienionej. Badania *in vitro* wskazują, że pemetreksed jest aktywnie wydalany przez białko transportujące aniony organiczne (OAT3).

Całkowity klirens ogólnoustrojowy pemetreksedu wynosi 91,8 ml/min, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 3,5 godziny, u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny 90 ml/min). Zmienność osobnicza pomiędzy pacjentami w zakresie wartości klirensu jest umiarkowana i wynosi 19,3%. Całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa na pemetreksed (AUC) i największe stężenie w osoczu zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Parametry farmakokinetyczne pemetreksedu u pacjentów poddawanych wielokrotnym cyklom leczenia są takie same.

Cisplatyna podawana jednocześnie nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu. Suplementacja kwasu foliowego podawanego doustnie, jak i witaminy B₁₂ podawanej domięśniowo, nie wpływa na parametry farmakokinetyczne pemetreksedu.

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 lek w dożylnym bolusie, obserwowano szkodliwy wpływ na jądra (zwyrodnienie lub martwicę nabłonka plemnikotwórczego). To wskazuje, że pemetreksed może zaburzać płodność samców. Nie badano płodności samic.

Pemetreksed nie wykazywał działania mutagennego ani w teście aberracji chromosomalnych w komórkach jajnika chomika chińskiego *in vitro*, ani w teście Amesa. W teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy wykazano działanie uszkadzające na chromosomy.

Nie przeprowadzono badań oceniających potencjalne działanie rakotwórcze pemetreksedu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

Kwas solny (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka

2 lata

Stabilność roztworu po odtworzeniu oraz roztworu do infuzji

Pemetrexed Glenmark po odtworzeniu i roztwór do infuzji, sporządzone zgodnie z zaleceniami, nie zawierają substancji konserwujących o działaniu przeciwbakteryjnym. Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną odtworzonego roztworu i roztworu do infuzji pemetreksedu, przechowywanych w lodówce przez okres 24 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po sporządzeniu. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, to za czas i warunki przechowywania przed użyciem jest odpowiedzialny użytkownik, a roztwór należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez okres nie dłuższy niż 24 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Zamknięta fiolka

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania po odtworzeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej, z uszczelnieniem aluminiowym i jasnoszarym plastikowym uszczelnieniem typu flip-off, zawierająca 100 mg pemetreksedu.
Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Fiolka ze szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutyłowej, z uszczelnieniem aluminiowym i ciemnoszarym plastikowym uszczelnieniem typu flip-off, zawierająca 500 mg pemetreksedu.
Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

1. Odtworzenie i dalsze rozcieńczanie roztworu pemetreksedu do infuzji dożyłnej należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
2. Należy obliczyć potrzebną dawkę i liczbę fiolek produktu Pemetrexed Glenmark. Każda fiolka zawiera nieco więcej pemetreksedu niż podano, co ułatwia dostarczenie ilości wymienionej na etykiecie.
3. Roztwór należy odtwarzać, rozpuszczając zawartość fiolek 100 mg w 4,2 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), niezawierającego substancji konserwujących. Uzyskany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. Każdą fiolkę należy powoli obracać aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Przygotowany roztwór jest klarowny, bezbarwny do barwy żółtej lub zielonożółtej, co nie wpływa na jakość produktu. Wartość pH roztworu po odtworzeniu wynosi od 6,6 do 7,8. **Roztwór należy dalej rozcieńczyć.**

Roztwór należy odtwarzać, rozpuszczając zawartość fiolek 500 mg w 20 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), niezawierającego substancji konserwujących. Uzyskany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. Każdą fiolkę należy powoli obracać aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Przygotowany roztwór jest klarowny, bezbarwny do barwy żółtej lub zielonożółtej, co nie wpływa na jakość produktu. Wartość pH roztworu po odtworzeniu wynosi od 6,6 do 7,8. **Roztwór należy dalej rozcieńczyć.**

4. Odpowiednią objętość odtworzonego roztworu pemetreksedu należy dalej rozcieńczyć do objętości 100 ml z użyciem roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), niezawierającego substancji konserwujących. Roztwór należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 10 minut. Osmolalność rozcieńczonego roztworu wynosi od 270 do 330 mOsm/kg.
5. Roztwory do infuzji z pemetrekselem przygotowane w sposób opisany powyżej wykazują zgodność z zestawami do infuzji i workami do infuzji, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichlorku winylu i poliolefiny.
6. Produkty lecznicze stosowane pozajelitowo należy przed podaniem ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Jeśli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, leku nie należy podawać.
7. Roztwory pemetreksedu są przeznaczone do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi leków cytotoksycznych.

Środki ostrożności podczas przygotowywania i podawania leku: Tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność podczas kontaktu z lekiem i przygotowywania roztworów do infuzji z pemetrekselem. Zaleca się używanie rękawiczek. W razie kontaktu roztworu pemetreksedu ze skórą należy niezwłocznie dokładnie umyć skórę wodą z mydłem. W razie kontaktu roztworu pemetreksedu z błonami śluzowymi należy dokładnie spłukać wodą obszar kontaktu. Pemetrexed nie powoduje tworzenia się pęcherzy. Nie jest znana swoista odtrutka w sytuacji, gdy

doszło do wynacznienia pemetreksedu. Zgłaszano nieliczne przypadki wynacznienia pemetreksedu, które nie zostały ocenione przez badaczy jako ciężkie. W razie wynacznienia 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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pemetrexed Glenmark, 100 mg: pozwolenie nr 23162
Pemetrexed Glenmark, 500 mg: pozwolenie nr 23163

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2016.04.25

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

07.02.2019