

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pemetrexed STADA, 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg pemetreksedu (w postaci 30,21 mg pemetreksedu disodowego dwu i półwodnego).

Fiolka 4 ml zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci 120,83 mg pemetreksedu disodowego dwu i półwodnego).

Fiolka 20 ml zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci 604,13 mg pemetreksedu disodowego dwu i półwodnego)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 ml koncentratu zawiera około 3,18 mg sodu.

Fiolka 4 ml zawiera około 12,72 mg sodu.

Fiolka 20 ml zawiera około 63,60 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Roztwór przejrzysty, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnozielonożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pemetrexed STADA można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wyszkolonego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Pemetrexed STADA w skojarzeniu z cisplatyną

Zalecana dawka produktu leczniczego Pemetrexed STADA wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.). Produkt leczniczy należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² pc. Cisplatynę należy podawać w infuzji w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu infuzji pemetreksedu, pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjentowi należy podać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny (szczegółowe dane na temat dawkowania można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego cisplatyny).

Pemetrexed STADA w monoterapii

W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii, zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² pc. Produkt leczniczy należy podawać w infuzji dożylniej 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, w dniu podania leku oraz następnego dnia pacjent powinien otrzymać lek z grupy kortykosteroidów. Dawka kortykosteroidu powinna odpowiadać 4 mg deksametazonu, podawanego doustnie dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

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

Kontrola stanu pacjenta

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

Modyfikacja dawki

Decyzję o modyfikacji dawki przed rozpoczęciem kolejnego cyklu chemioterapii należy podejmować na podstawie najniższych wartości parametrów morfologii krwi oznaczonych podczas poprzedniego cyklu lub największego nasilenia objawów toksyczności, 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 z cisplatyną.

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

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

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

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

^a Ogólne Kryteria Toksyczności (Common Toxicity Criteria, CTC v 2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

^b Bez objawów toksyczności neurologicznej

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

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

2	100% poprzedniej dawki	50% poprzedniej dawki
---	------------------------	-----------------------

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

Leczenie pemetrekse dem należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności hematologicznej lub innego rodzaju stopnia 3. lub 4. po dwukrotnym zmniejszeniu dawki. Leczenie należy przerwać natychmiast, jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4.

Osoby w podeszłym wieku: W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by osoby w wieku 65 lat i starsze były w większym stopniu narażone na działania niepożądane w porównaniu z osobami w wieku do 65 lat. Brak zaleceń dotyczących zmniejszania dawki u osób w podeszłym wieku z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów.

Zaburzenia 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 dawki (z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów) u osób z klirensem kreatyniny ≥ 45 ml/min. Nie zebrano dostatecznej ilości danych na temat stosowania pemetrekse du u osób z klirensem kreatyniny mniejszym niż 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetrekse du u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby: Nie wykazano związku między aktywnością AspAT, AlAT lub całkowitym stężeniem bilirubiny a farmakokinetyką pemetrekse du. Nie przeprowadzono jednak osobnych analiz dla podgrup pacjentów z objawami zaburzeń czynności wątroby, jak np. zwiększenie stężenia bilirubiny $> 1,5$ razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz $> 3,0$ razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (u pacjentów bez przerzutów nowotworu do wątroby) lub $> 5,0$ razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do wątroby).

Dzieci i młodzież

Nie ma właściwego wskazania do stosowania pemetrekse du u dzieci i młodzieży w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej i niedrobnokomórkowego raka płuca.

Sposób podawania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem pemetrekse du, patrz punkt 6.6.

Pemetreksed należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Instrukcja dotycząca rozcieńczania pemetrekse du 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 mielosupresję, objawiającą się neutropenią, małopłytkowością i niedokrwistością (lub pancytopenią) (patrz punkt 4.8). Wystąpienie tego powikłania oznacza

zazwyczaj konieczność zmniejszenia dawki leku. Podczas leczenia należy obserwować, czy nie występują objawy mielosupresji. Pemetreksedu nie należy podawać aż do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów wzrosnie co najmniej do poziomu 1500 komórek/mm³, a liczba płytek krwi wzrosnie co najmniej do poziomu 100 000 komórek/mm³. 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., takich jak neutropenia, gorączka neutropeniczna i zakażenia z neutropenią stopnia 3. lub 4. Wszystkim pacjentom leczonym pemetreksedem należy zatem zalecić profilaktyczne stosowanie kwasu foliowego i witaminy B₁₂ w celu ograniczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, którym przed leczeniem 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 klirensen kreatyniny poniżej 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u osób z klirensen 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 lekami chemioterapeutycznymi, zgłaszano wystąpienie ciężkich zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek. U większości pacjentów, u których pojawiły się te zaburzenia, stwierdzono obecność czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek, w tym odwodnienie, wcześniej rozpoznane nadciśnienie lub cukrzycę. Po wprowadzeniu do obrotu, podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, notowano również występowanie nefrogennej moczówki prostej i martwicy cewek nerkowych. Większość z tych zaburzeń ustępowała pod odstawieniem pemetreksedu. Należy regularnie kontrolować, czy u pacjenta nie występują: ostra martwica cewek nerkowych, zaburzenia czynności nerek oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy nefrogennej moczówki prostej (np. hipernatremia).

Wpływ płynu w trzeciej przestrzeni, np. wysięku do opłucnej lub wodobrzusza, na pemetreksed nie został w pełni określony. W badaniu 2. fazy, u 31 pacjentów z guzami litymi i stabilnym płynem w trzeciej przestrzeni, po podaniu dawki pemetreksedu nie obserwowano różnic w znormalizowanym stężeniu w osoczu ani w klirensie, w porównaniu z wartościami obserwowanymi u pacjentów, u których nie stwierdzono nagromadzenia płynu w trzeciej przestrzeni. Dlatego też, należy rozważyć wykonanie drenażu płynu nagromadzonego w trzeciej przestrzeni przed podaniem pemetreksedu, jednak może to 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 niepożądane ze strony układu krążenia, w tym zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo-mózgowe obserwowano niezbyt często podczas badań klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu. Zdarzenia te występowały zazwyczaj, 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 upośledzenie układu odpornościowego. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek żywych atenuowanych (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Zaleca się, aby mężczyźni dojrzało płciowo nie decydowali się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 6 miesięcy po jego zakończeniu. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość seksualną. Ze względu na możliwość wywołania przez pemetreksed trwałej niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę 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 przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu zgłaszano przypadki zapalenia płuc po napromienianiu. Należy zwrócić szczególną uwagę podczas leczenia tych pacjentów oraz zachować ostrożność w przypadku stosowania innych środków promieniowrażliwiających.

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

Ten produkt leczniczy zawiera 110,66 mg sodu na dawkę [500 mg / m² powierzchni ciała (w oparciu o średnią zawartość BSA 1,73 m²)], co odpowiada 5,53% zalecanej przez WHO dziennej dawki maksymalnej 2 g sodu dla osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pemetreksed jest wydalany głównie w postaci niezmienionej przez nerki 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 usuwania 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 konieczność, należy ściśle kontrolować klirens kreatyniny.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny \geq 80 ml/min), stosowanie dużych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ, takich jak ibuprofen > 1600 mg na dobę) oraz kwasu acetylosalicylowego w większych dawkach (\geq 1,3 g na dobę) może zmniejszyć wydalanie pemetreksedu, a w konsekwencji zwiększyć częstość występowania działań niepożądanych. Należy zwrócić szczególną uwagę w czasie stosowania dużych dawek NLPZ oraz kwasu acetylosalicylowego

równocześnie z pemetreksedem u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 80 ml/min).

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

Z powodu braku informacji dotyczących możliwych interakcji z NLPZ o dłuższym okresie półtrwania, takich jak piroksykam lub rofekoksyb, u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek należy przerwać stosowanie tych leków na okres co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i 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, szczególnie zahamowania czynności szpiku i toksyczności ze strony przewodu pokarmowego.

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

Interakcje typowe dla wszystkich leków cytotoksycznych:

Ze względu na zwiększone ryzyko zakrzepów u pacjentów z nowotworami złośliwymi, często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. Uwzględniając wysoką zmienność osobniczą odpowiedzi na leczenie przeciwzakrzepowe w różnych fazach rozwoju choroby i możliwość interakcji doustnych leków przeciwzakrzepowych i chemioterapeutyków przeciwnowotworowych zaleca się częstsze kontrolowanie wskaźnika INR (ang. *International Normalised Ratio*), jeżeli podjęto decyzję o podawaniu pacjentowi leków przeciwzakrzepowych.

Przeciwwskazane skojarzenia: szczepionka przeciwko żółtej gorączce – możliwość wystąpienia uogólnionego odczynu poszczepiennego prowadzącego do zgonu (patrz punkt 4.3).

Niezalecane skojarzenia: szczepionki żywe atenuowane (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej gorączce, której jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane) – możliwość wystąpienia układowego odczynu mogącego prowadzić do zgonu pacjenta. Ryzyko jest większe u pacjentów z osłabioną czynnością układu odpornościowego wynikającą z choroby podstawowej. 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 w okresie leczenia pemetreksedem. Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Dojrzałym mężczyznom nie powinni decydować się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 6 miesięcy po jego zakończeniu. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość seksualną.

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania pemetreksedu u kobiet w ciąży, jednak należy podejrzewać, że pemetreksed, podobnie jak inne antymetabolity, powoduje poważne uszkodzenia płodu.

W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ leku na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Pemetreksedu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że po starannym rozważeniu potrzeb matki i ryzyka dla płodu okazuje się to konieczne (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pemetreksed przenika do mleka kobiecego i nie można wykluczyć występowania działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią. W okresie leczenia pemetreksedem należy zaprzestać karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano jednak występowanie zmęczenia u osób leczonych pemetrekseidem. Należy ostrzec pacjentów, by nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, jeżeli wystąpi ten objaw.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas stosowania pemetrekseidu w monoterapii i w skojarzeniu należą: zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością, neutropenią, leukopenią, małopłytkowością; objawy toksyczności w obrębie układu pokarmowego, takie jak: jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, zapalenie gardła, zapalenie błon śluzowych i zapalenie jamy ustnej. Do innych działań niepożądanych należą: nefrotoksyczność, zwiększona aktywność aminotransferaz, łysienie, zmęczenie, odwodnienie, wysypka, zakażenie lub sepsa 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 z międzybłoniakiem opłucnej, których przydzielono w sposób losowy do grupy leczonej cisplatyną w skojarzeniu z pemetrekseidem i 163 pacjentów z międzybłoniakiem, których przydzielono do grupy otrzymującej cisplatynę w monoterapii. W obu grupach wszystkim pacjentom (nieleczonym wcześniej chemioterapią) podawano w odpowiednich dawkach kwas foliowy i witaminę B₁₂.

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

Działania niepożądane występujące z tą samą częstością przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Zdarzenie niepożądane*	Pemetrekseid/cisplatyna		Cisplatyna	
			(N = 168)		(N = 168)	
			Toksy- czność – wszystkie stopnie (%)	Toksy- czność – stopień 3 – 4 (%)	Toksy- czność – wszystkie stopnie (%)	Toksy- czność – stopień 3 – 4 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutrofile/Granulocyty - zmniejszona liczba	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukocyty - zmniejszona liczba	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobina -	26,2	4,2	10,4	0,0

		zmniejszone stężenie Płytki krwi - zmniejszona liczba	23,2	5,4	8,6	0,0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Odwodnienie	6,5	4,2	0,6	0,6
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Neuropatia nerwów czuciowych	10,1	0,0	9,8	0,6
	Często	Zaburzenia smaku	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Zaburzenia oka	Często	Zapalenie spojówek	5,4	0,0	0,6	0,0
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	16,7	3,6	8,0	0,0
		Wymioty	56,5	10,7	49,7	4,3
		Zapalenie jamy ustnej/zapalenie gardła	23,2	3,0	6,1	0,0
		Nudności	82,1	11,9	76,7	5,5
		Jadłowstręt	20,2	1,2	14,1	0,6
	Zaparcie	11,9	0,6	7,4	0,6	
	Często	Niestrawność	5,4	0,6	0,6	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka	16,1	0,6	4,9	0,0
		Łysienie	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Kreatynina - zwiększenie stężenia	10,7	0,6	9,8	1,2
		Zmniejszenie klirensu kreatyniny**	16,1	0,6	17,8	1,8
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Znużenie	47,6	10,1	42,3	9,2

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

** Wywodzi się z terminu „inne nerkowe/moczowo-płciowe”.

*** Wg National Cancer Institute 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 zgłaszająca brała pod uwagę możliwość związku z podawaniem pemetreksedu i cisplatyny.

Klinicznie istotne objawy toksyczności wg CTC zgłaszane 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 zgłaszane u $< 1\%$ pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej cisplatiną i pemetreksedem: arytmia i neuropatia nerwów ruchowych.

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	Zdarzenie niepożądane*	Pemetrekseid N = 265		Docetaksel N = 276	
			Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność – stopień 3 – 4 (%)	Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność – stopień 3 – 4 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutrofile/Granulocyty - zmniejszona liczba	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukocyty - zmniejszona liczba	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobina - zmniejszone stężenie	19,2	4,2	22,1	4,3
	Często	Płytki krwi - zmniejszona liczba	8,3	1,9	1,1	0,4
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	12,8	0,4	24,3	2,5
		Wymioty	16,2	1,5	12,0	1,1
		Zapalenie jamy ustnej/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	Zaparcie	5,7	0,0	4,0	0,0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	AlAT (SGPT) – zwiększenie	7,9	1,9	1,4	0,0
		AspAT (SGOT) – zwiększenie	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	Znużenie	34,0	5,3	35,9	5,4
	Często	Gorączka	8,3	0,0	7,6	0,0

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

** Wg National Cancer Institute 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 zgłaszająca brała pod uwagę możliwość związku z podawaniem pemetrekseidu.

Klinicznie istotne objawy toksyczności zgodne z CTC, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów, przydzielonych losowo do grupy leczonej pemetrekseidem: zakażenie bez neutropenii, gorączka neutropeniczna, reakcja alergiczna lub nadwrażliwość, zwiększenie stężenia kreatyniny, neuropatia nerwów ruchowych, neuropatia nerwów czuciowych, rumień wielopostaciowy i ból brzucha.

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

Stwierdzono podobieństwo istotnych klinicznie objawów toksyczności stopnia 3. i 4. obserwowanych w badaniach laboratoryjnych wykonanych w przebiegu trzech badań II fazy z zastosowaniem pemtreksedu w monoterapii (n = 164, analiza łączna) i w opisanym wyżej badaniu III fazy, również dotyczącym zastosowania pemtreksedu w monoterapii. Różnice dotyczyły częstości występowania neutropenii (odpowiednio 12,8% *versus* 5,3%) i podwyższonej aktywności aminotransferazy alaninowej (odpowiednio 15,2% *versus* 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 pemtreksedem i u 830 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, których przydzielono w sposób losowy do grupy otrzymującej cisplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną. Wszyscy pacjenci otrzymali badaną terapię jako pierwszy rzut leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. W obu grupach wszystkim pacjentom podawano w odpowiednich dawkach kwas foliowy i witaminę B₁₂.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Zdarzenie niepożądane**	Pemtreksed/cisplatyna (N = 839)		Gemcytabina/cisplatyna (N = 830)	
			Toksy- czność – wszystkie stopnie (%)	Toksy- czność – stopień 3 – 4 (%)	Toksy- czność – wszystkie stopnie (%)	Toksy- czność – stopień 3 – 4 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Hemoglobina - zmniejszone stężenie	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutrofile/Granulocyty - zmniejszona liczba	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukocyty - zmniejszona liczba	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Płytki krwi - zmniejszona liczba	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia nerwów czuciowych	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Zaburzenia smaku	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Wymioty	39,7	6,1	35,5	6,1
		Jadłowstręt	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Zaparcie	21,0	0,8	19,5	0,4
		Zapalenie jamy ustnej/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	Kreatynina - zwiększenie stężenia	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Znużenie	42,7	6,7	44,9	4,9

* Wartość $P < 0,05$ w teście Fisher Exact odnosi się do porównań terapii skojarzonych pemetreksedu z cisplatyną i gemcytabiny 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 stopnia 1. lub 2.

W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich zdarzeń, w przypadku których osoba 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 pemetreksedem: 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 pemetreksedem: zwiększenie aktywności GGT, ból w klatce piersiowej, arytmia i neuropatia nerwów ruchowych.

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość*	Zdarzenie niepożądane**	Pemetreksed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Toksy- czność – wszystkie stopnie (%)	Toksy- czność – stopień 3 – 4 (%)	Toksy- czność – wszystkie stopnie (%)	Toksy- czność – stopień 3 – 4 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Hemoglobina - zmniejszone stężenie	18,0	4,5	5,2	0,5
	Często	Leukocyty - zmniejszona liczba	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofile -	8,4	4,4	0,2	0,0

		zmniejszona liczba				
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia nerwów czuciowych	7,4	0,6	5,0	0,2
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności	17,3	0,8	4,0	0,2
		Jadłowstręt	12,8	1,1	3,2	0,0
	Często	Wymioty	8,4	0,3	1,5	0,0
		Zapalenie jamy ustnej/zapalenie gardła	6,8	0,8	1,7	0,0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności AlAT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		zwiększenie aktywności AspAT (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka/Łuszczenie skóry	8,1	0,1	3,7	0,0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Znużenie	24,1	5,3	10,9	0,7
		Często	Ból	7,6	0,9	4,5
	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 glutaminowo-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 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. Zgłaszane częstości występowania są zgodne z wersją 3.0 dokumentu CTCAE.

*** Zbiorcza tabela działań niepożądanych zestawia wyniki badania JMEN dotyczącego leczenia podtrzymującego pemetreksedem (N = 663) oraz badania PARAMOUNT dotyczącego 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 wg CTC, które zgłaszano u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów, przydzielonych losowo do grupy leczonej pemetreksedem: gorączka neutropeniczna, zakażenie, zmniejszona liczba płytek krwi, biegunka, zaparcie, łysienie, świąd, gorączka (bez neutropenii), choroba warstwy powierzchniowej gałki ocznej (w tym zapalenie spojówek), wzmożone łzawienie, zawroty głowy i neuropatia nerwów ruchowych.

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 pemetreksedem (N = 519) i porównana z częstością obserwowaną u pacjentów, którzy otrzymali > 6 cykli leczenia pemetreksedem (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 leku.

W trakcie badań klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu niezbyt często obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia, w tym zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, incydenty naczyniowo-mózgowe oraz przemijające napady niedokrwienne mózgu występujące zwykle podczas stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z innym lekiem cytotoksycznym. U większości pacjentów, u których wystąpiły opisywane zdarzenia niepożądane, stwierdzono wcześniej obciążenie czynnikami ryzyka chorób układu krążenia.

Rzadkie przypadki zapalenia wątroby, potencjalnie ciężkie, były zgłaszane w czasie badań klinicznych z pemetreksedem.

Podczas badań klinicznych z pemetreksedem niezbyt często obserwowano pancytopenię.

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

U pacjentów leczonych pemetreksedem niezbyt często zgłaszano przypadki obrzęków.

Podczas badań klinicznych z pemetreksedem niezbyt często obserwowano zapalenie przełyku lub popromienne zapalenie przełyku.

Podczas badań klinicznych z pemetreksedem często zgłaszano występowanie posocznicy, niekiedy będącej przyczyną zgonu.

Po wprowadzeniu leku do obrotu u chorych leczonych pemetreksedem 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). Po wprowadzeniu do obrotu notowano również przypadki nefrogennej moczówki prostej i martwicy cewek nerkowych o nieznannej częstości występowania.

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

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

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

Rzadko zgłaszano skórne choroby pęcherzowe, w tym Zespół Stevensa-Johnsona i martwicę toskyczno-rozplywną naskórka, prowadzące w niektórych przypadkach do zgonu.

Rzadko u pacjentów leczonych pemetreksedem, zgłaszano występowanie niedokrwistości hemolitycznej immunologicznej.

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 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszane objawy przedawkowania obejmują: neutropenię, niedokrwistość, małopłytkowość, zapalenie błon śluzowych, polineuropatię czuciową i wysypkę. Prawdopodobne powikłania przedawkowania leku to: mielosupresja objawiająca się neutropenią, małopłytkowością i niedokrwistością. Mogą także wystąpić zakażenia z gorączką lub bez gorączki, biegunka i (lub) zapalenie błon śluzowych. Jeżeli podejrzewa się 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 procesy metaboliczne wykorzystujące foliany niezbędne dla podziału komórek.

W badaniach *in vitro* wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (ang. *thymidylate synthase*, TS), reduktazy dihydrofolanowej (ang. *dihydrofolate reductase*, DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (ang. *glycinamide ribonucleotide formyltransferase*, 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 folany. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminy przez enzym syntetazę folilopoliglutaminianową. Poliglutaminy pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych.

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

Skuteczność kliniczna

Złośliwy międzybłoniak płucnej

Badanie EMPHACIS (wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy z pojedynczą ślepą próbą, porównujące stosowanie pemetreksedu + cisplatyny i cisplatyny u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej) wykazało, że mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych pemetreksedem i cisplatiną była o 2,8 miesiąca większa (różnica istotna statystycznie) w porównaniu z osobami leczonymi tylko cisplatiną.

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

Skuteczność schematu pemetreksed + cisplatyna w porównaniu z monoterapią cisplatiną w leczeniu złośliwego międzybłoniaka płucnej

Parametr skuteczności	Pacjenci randomizowani i leczeni		Pacjenci z pełną suplementacją	
	Pemetreksed/ cisplatyna (N = 226)	Cisplatyna (N = 222)	Pemetreksed/ cisplatyna (N = 168)	Cisplatyna (N = 163)
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
wartość p* w teście Log Rank	0,020		0,051	
Mediana czasu do progresji choroby (miesiące) (95% CI)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
wartość p* w teście Log Rank	0,001		0,008	
Czas do niepowodzenia leczenia (miesiące) (95% CI)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
wartość p* w teście Log Rank	0,001		0,001	
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie ** (95% CI)	41,3 % (34,8 - 48,1)	16,7 % (12,0 - 22,2)	45,5 % (37,8 - 53,4)	19,6 % (13,8 - 26,6)
wartość p* w teście Fisher Exact	< 0,001		< 0,001	

Skróty: CI = przedział ufności

* Wartość p odnosi się do porównań pomiędzy podgrupami.

** W podgrupie pemetrekseid + 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 (ból i duszność) złośliwego międzybłoniaka opłucnej w grupie leczonej pemetrekseidem i cisplatyną w skojarzeniu (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 pemetrekseidem i cisplatyną w skojarzeniu, jak również pogorszenia czynności płuc w grupie kontrolnej z upływem czasu.

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie drugiego rzutu

W wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym, badaniu klinicznym III fazy porównującym stosowanie pemetrekseidu i docetakselu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub dającym przerzuty niedrobnokomórkowym rakiem płuca, poddawanych wcześniej chemioterapii, wykazano mediany czasu przeżycia wynoszące 8,3 miesiąca w grupie leczonej pemetrekseidem (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *Intent-To-Treat*, ITT, n = 283) i 7,9 miesiąca w grupie leczonej docetakselem (populacja ITT, n = 288). W schemacie leczenia pierwszego rzutu nie stosowano pemetrekseidu. Analiza zależności między wynikami leczenia określonymi jako czas całkowitego przeżycia (ang. *overall survival*, OS) a typem histologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca wykazała przewagę pemetrekseidu nad docetakselem u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n = 399, 9,3 vs. 8,0 miesiący, 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 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 pemetrekseidu.

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

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

	Pemetrekseid	Docetaksel
Przeżycie (miesiące)		
Mediana (m)	(n = 283) 8,3	(n = 288) 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)		
Mediana	(n = 283) 2,9	(n = 288) 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 = wskaźnik ryzyka; ITT = populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem; n = całkowita liczebność populacji.

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie pierwszego rzutu

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 wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *Intent-To-Treat*, ITT, n = 862) osiągnięto pierwszorzędowny 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 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 były podobne w obu ramionach badania. Mediana PFS wynosiła 4,8 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania pemetreksedu z cisplatyną i 5,1 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatyną (skorygowany współczynnik ryzyka 1,04; 95% CI = 0,94-1,15). Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 30,6% (95% CI = 27,3- 33,9) w przypadku skojarzonego stosowania pemetreksedu z cisplatyną i 28,2% (95% CI = 25,0-31,4) w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatyną. Wyniki PFS zostały po części potwierdzone niezależną oceną (do kontroli w sposób losowy wybrano 400/1725 pacjentów). Analiza wpływu typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca na OS wykazała istotne klinicznie różnice czasu przeżycia w zależności od typu histologicznego, patrz tabela poniżej.

Skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiny z cisplatyną w pierwszym rzucie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca – populacja ITT i podgrupy histologiczne

Populacja ITT i podział na podgrupy histologiczne	Mediana czasu przeżycia całkowitego w miesiącach (95% CI)				Skorygowany wskaźnik ryzyka (HR) (95% CI)	Wartość p
	Pemetreksed + cisplatyna		Gemcytabina + cisplatyna			
Populacja ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 - 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 - 10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84 - 1,05)	0,259
Gruzołowy (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 wskaźnika ryzyka znacznie poniżej przyjętej granicy 1,17645 ($p < 0,001$).

W obrębie poszczególnych podgrup histologicznych nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa skojarzonej terapii pemetrekselem z cisplatyną. Pacjenci leczeni pemetrekselem 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 wieloośrodkowym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy, z podwójnie ślepą próbą (JMEN) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetrekselem stosowanym łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC) ($n = 441$) z terapią polegającą na podawaniu placebo łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym ($n = 222$) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub z przerzutami (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii dwulekowej pierwszego rzutu zawierającej cisplatynę lub karboplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem. W dwulekowym schemacie leczenia pierwszego rzutu nie stosowano pemetrekselem. Stopień sprawności wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu oceniono na 0 lub 1 w skali ECOG. Pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące do czasu stwierdzenia progresji choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia oceniano od momentu randomizacji po ukończeniu leczenia pierwszego rzutu. Mediana liczby cykli leczenia wyniosła odpowiednio 5 dla leczenia podtrzymującego pemetrekselem 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 pemetrekselem.

Uzyskano pierwszorzędowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej pemetrekselem 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 uzyskane na podstawie oceny dokonanej przez badaczy. Mediana OS w całej populacji ($n = 663$) wyniosła 13,4 miesiąca w grupie leczonej pemetrekselem 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 pemetrekselem, w badaniu JMEN obserwowano różnice skuteczności leczenia zależne od typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca. W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa ($n = 430$, populacja analizowana niezależnie) mediana PFS wyniosła 4,4 miesiąca w grupie leczonej pemetrekselem 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 leczonej pemetrekselem i 10,3 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka = 0,70; 95% CI = 0,56-0,88; $p = 0,002$). Mediana OS łącznie z okresem leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa wyniosła

18,6 miesiąca w grupie leczonej 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 histologii płaskonabłonkowej wskazują na brak przewagi leczenia pemetreksesem w porównaniu z placebo.

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

PARAMOUNT

W wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy, z podwójnie ślepią próbą (PARAMOUNT) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetreksesem w ramach kontynuacji leczenia tym produktem stosowanym łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (BSC) (n = 359), z terapią polegającą na podawaniu placebo łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (n = 180) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub uogólnionym (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii pierwszego rzutu pemetreksesem w skojarzeniu z cisplatyną. Spośród 939 pacjentów leczonych 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. Wymagano, aby stopień sprawności randomizowanych pacjentów wynosił 0 lub 1 w skali ECOG. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu pemetreksesem w skojarzeniu z cisplatyną do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego wynosiła 2,96 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i w grupie placebo. Losowo przydzieleni pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące do czasu progresji choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano od czasu randomizacji po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu. Mediana liczby cykli leczenia, które otrzymali pacjenci w ramach leczenia podtrzymującego pemetreksesem wyniosła odpowiednio 4 dla grupy otrzymującej pemetreksesem oraz 4 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 pemetreksesem.

Osiągnięto pierwszorzędkowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej 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 wykonanych u pacjentów potwierdziła dokonaną przez badaczy ocenę PFS. Mediana PFS pacjentów zrandomizowanych do leczenia podtrzymującego oceniona przez badaczy od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu pemetreksesem w skojarzeniu z cisplatyną wyniosła 6,9 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i 5,6 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka = 0,59; 95% CI = 0,47-0,74).

Podczas kontynuacji terapii pemetreksesem po leczeniu pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną (4 cykle) wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu całkowitego 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 przeprowadzania końcowej analizy całkowitego przeżycia, 28,7% pacjentów z grupy otrzymującej pemetreksesem pozostawało przy życiu lub nie było dalej obserwowanych pod względem przeżycia (ang. *lost to follow-up*) i 21,7% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Obiektywne wyniki leczenia pemetreksesem były zgodne wśród badanych podgrup (również w podgrupach uwzględniających stopień zaawansowania choroby, odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu, stopień sprawności w skali ECOG, fakt palenia lub niepalenia tytoniu, płeć, typ histologiczny nowotworu oraz wiek) i podobne do uzyskanych podczas analizy nieskorygowanych wartości OS i PFS. Wskaźnik przeżyć rocznych i dwuletnich w grupie pacjentów otrzymujących pemetreksesem wyniósł odpowiednio 58% i 32%, a w grupie placebo 45% i 21%. Mediana OS mierzonego od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu

z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną u pacjentów otrzymujących 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, którzy otrzymali dalsze leczenie po zakończeniu udziału w badaniu wyniósł 64,3% w grupie otrzymującej pemetreksed i 71,7% w grupie placebo.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu oceniano po stosowaniu w monoterapii u 426 pacjentów chorych na różne odmiany złośliwych guzów litych. Wielkość dawki leku wahała się od 0,2 do 838 mg/m² pc. Lek podawano w infuzji dożylniej przez 10 minut. Objętość dystrybucji pemetreksedu w stanie równowagi dynamicznej wynosi 9 l/m². Z badań *in vitro* wynika, że pemetreksed wiąże się z białkami osocza krwi w około 81%. Stopień zaburzeń czynności nerek nie wpływał znacząco na wiązanie się leku z białkami osocza. Pemetreksed w ograniczonym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Lek jest wydalany głównie w moczu: w ciągu pierwszej doby po podaniu leku w moczu znajduje się 70% - 90% dawki w postaci niezmienionej. Badania *in vitro* wykazały, że pemetreksed jest aktywnie wydalany przy udziale transportera anionów organicznych OAT3 (ang. *organic anion transporter*). Całkowity klirens układowy pemetreksedu wynosi 91,8 ml/min, a końcowy okres półtrwania u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny 90 ml/min) jest równy 3,5 godziny. Zmienność wartości klirensu oznaczanych u różnych pacjentów jest niewielka i wynosi 19,3%. Całkowita ekspozycja organizmu na pemetreksed (AUC) i największe stężenie w osoczu zwiększają się proporcjonalnie do dawki leku. Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu u pacjentów poddawanych wielokrotnym cyklom leczenia pozostają takie same.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Po podaniu pemetreksedu samcom myszy obserwowano szkodliwy wpływ na reprodukcję, w postaci zmniejszonej płodności i zaniku 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 Ames. *In vivo* w teście mikrojądrowym u myszy wykazano klastogenność pemetreksedu.

Nie przeprowadzano badań dotyczących potencjalnego działania rakotwórczego pemetreksedu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Acetylocysteina
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

48 miesięcy.

Po pierwszym otwarciu, użyć natychmiast.

Roztwory do infuzji

Roztwory pemetreksedu sporządzone zgodnie z zaleceniami nie zawierają substancji konserwujących o działaniu przeciwbakteryjnym. Wykazano trwałość fizyczną i chemiczną sporządzonych roztworów do infuzji przechowywanych w lodówce (w temperaturze od 2°C do 8°C) przez 72 godziny.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać bezpośrednio po sporządzeniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast użyty, odpowiedzialność za okres przechowywania i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Roztwór należy przechowywać w temperaturze 2°C do 8°C nie dłużej niż 24 godziny, chyba że został przygotowany w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarta fiolka

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Koncentrat znajduje się w przezroczystej fiolce ze szkła typu I z korkiem typu I z gumy chlorobutylo/butyłowej pokrytej fluoropolimerem i z aluminiowym kapslem typu snap-off.

Każda fiolka zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę po 4 ml.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę po 20 ml.

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

1. Rozcieńczanie pemetreksedu do roztworu do infuzji dożylniej należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
2. Należy obliczyć wielkość dawki i liczbę fiolek produktu leczniczego Pemetrexed STADA, jaka będzie potrzebna. Każda fiolka zawiera nieco więcej leku niż podano na opakowaniu, co ułatwia pobranie pożądanej objętości.

3. Odpowiednią objętość roztworu pemetreksedu należy dalej rozcieńczyć do objętości 100 ml z użyciem roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), niezawierającego substancji konserwujących. Lek należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut.
4. Roztwory pemetreksedu do infuzji przygotowane w opisany powyżej sposób nie wykazują niezgodności z zestawami do przetoczeń oraz workami do infuzji, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichlorku winylu i poliolefin.
5. Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy obejrzeć w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, leku nie należy podawać.
6. 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 infuzji. Zaleca się używanie rękawic. W przypadku zetknięcia się roztworu pemetreksedu ze skórą należy natychmiast i dokładnie umyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu pemetreksedu z błonami śluzowymi należy dokładnie spłukać wodą obszar kontaktu. Pemetreksed nie powoduje tworzenia się pęcherzy. Nie jest znana swoista odtrutka w sytuacji, gdy doszło do podania pemetreksedu poza naczynie. Zgłoszono nieliczne przypadki podania pemetreksedu poza naczynie, które nie zostały ocenione przez badaczy jako poważne. W przypadku 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23039

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.03.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.11.2018