

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pemetreksed Adamed, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Pemetreksed Adamed, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Pemetreksed Adamed, 1000 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 100, 500 lub 1000 mg pemetreksedu (w postaci pół pięciowodzianu soli dwusodowej pemetreksedu).

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda fiolka 100 mg zawiera około 11 mg sodu (<1 mmol).
Każda fiolka 500 mg zawiera około 54 mg sodu (2,35 mmol).
Każda fiolka 1000 mg zawiera około 108 mg sodu (4,70 mmol).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Proszek o kolorze od białego do jasnożółtego.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Pemetreksed Adamed w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Pemetreksed Adamed 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).

Pemetreksed Adamed 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).

Pemetreksed Adamed 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

Pemetreksed Adamed może być podawany jedynie pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Pemetreksed Adamed w skojarzeniu z cisplatyną

Zalecana dawka produktu Pemetreksed Adamed to 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.), podawane we wlewie dożylnym trwającym 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny to 75 mg/m² pc., podawane 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 Charakterystyka Produktu Leczniczego cisplatyny).

Pemetreksed Adamed w monoterapii

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka produktu Pemetreksed Adamed to 500 mg/m² pc., podawane 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 produktu leczniczego 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 $\leq 1,5$ razy górna granica normy, fosfataza zasadowa, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT) ≤ 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 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 produktu Pemetreksed Adamed 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)

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

Jeżeli wystąpią objawy toksyczności ≥ 3 . stopnia, inne niż zmiany w obrazie krwi (z wyjątkiem toksyczności neurologicznej), należy przerwać 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/m²)	Dawka cisplatyny (mg/m²)
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

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

Institute.

^bz wyjątkiem toksyczności neurologicznej

W przypadku toksyczności neurologicznej, 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/m²)	Dawka cisplatyny (mg/m²)
0 – 1	100% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki
2	100% poprzedniej dawki	50% poprzedniej dawki

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

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

Szczególne grupy pacjentów

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 poniżej 65. roku życia. Nie ma potrzeby zmniejszania dawki, z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Pemetreksed Adamed u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej 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, całkowitym stężeniem bilirubiny a farmakokinetyką pemetreksedu. Nie przeprowadzono jednak osobnych analiz dla podgrup pacjentów z objawami zaburzeń czynności wątroby jak np. zwiększenie stężenia bilirubiny $> 1,5$ razy 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 nowotworem przerzutowym wątroby).

Sposób podawania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego Pemetreksed

Adamed, patrz punkt 6.6.

Pemetreksed należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczenia produktu Pemetreksed Adamed 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, trombocytopenią 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 produktu leczniczego podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w poprzednim cyklu najmniejszych wartości liczby neutrofilów i płytek krwi i największego stopnia nasilenia objawów toksyczności niehematologicznej (patrz punkt 4.2).

U 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 klirensem kreatyniny mniejszym niż 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u osób z klirensem 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/dobę), na 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania produktu leczniczego i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z 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, w dniu podania produktu leczniczego i przez co najmniej 2 dni po podaniu

pemetreksedu (patrz punkt 4.5).

Po podaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami chemioterapeutycznymi, zgłaszano wystąpienie ciężkich zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności 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 transcelularnego, 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 transcelularnym, nie obserwowano żadnych różnic w stężeniu pemetreksedu w osoczu ani w jego klirensie (w przeliczeniu na podaną dawkę), w porównaniu z wartościami obserwowanymi u pacjentów, u których nie stwierdzono nagromadzenia płynu transcelularnego. Dlatego przed podaniem pemetreksedu należy rozważyć drenaż nagromadzonego płynu transcelularnego, chociaż może nie być to konieczne.

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

Podczas badań klinicznych pemetreksedu obserwowano ciężkie zdarzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego, w tym zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo-mózgowe. Zazwyczaj występowały one w przypadku stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z innym produktem leczniczym 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 upośledzenie 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 promieniowrażliwiające.

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

Pemetreksed Adamed 100 mg zawiera około 11 mg sodu (<1 mmol) w jednej fiolece, tzn. zasadniczo nie zawiera sodu.

Pemetreksed Adamed 500 mg zawiera około 54 mg sodu (2,35 mmol) w jednej fiolece. Powinni to uwzględnić pacjenci stosujący dietę niskosodowa.

Pemetreksed Adamed 1000 mg zawiera około 108 mg sodu (4,70 mmol) w jednej fiolece. Powinni to uwzględnić pacjenci stosujący dietę niskosodowa.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Równoczesne stosowanie substancji, które również są wydzielane w cewkach nerkowych (np. probenecyd, penicylina) może potencjalnie prowadzić do opóźnionego usuwania pemetreksedu z organizmu. Należy zachować ostrożność stosując produkty lecznicze z wyżej wymienionych grup jednocześnie z pemetreksedem. Jeżeli zachodzi taka potrzeba, 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 >1600 mg/dobę) oraz kwasu acetylosalicylowego w większych dawkach ($\geq 1,3$ g/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 równocześnie z pemetreksedem 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, w dniu 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 w okresie obejmującym co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, dzień podania produktu leczniczego i co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (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.

Pemetreksed w ograniczonym stopniu podlega biotransformacji w wątrobie. Wyniki badań *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów z ludzkiej wątroby wskazują, że nie należy oczekiwać klinicznie istotnego hamowania przez pemetreksed procesu oczyszczania metabolicznego leków metabolizowanych przez izoenzymy CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 i CYP1A2.

Interakcje typowe dla wszystkich produktów leczniczych o działaniu cytotoksycznym.

Ze względu na zwiększone ryzyko zakrzepicy u pacjentów z chorobą nowotworową, często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. Duże wahania sprawności układu krzepnięcia krwi u tego samego pacjenta w różnych

fazach rozwoju choroby i możliwość interakcji doustnych środków przeciwzakrzepowych i chemioterapeutyków przeciwnowotworowych, wiąże się z koniecznością częstszego pomiaru wskaźnika INR (ang. *International Normalised Ratio*), jeżeli podjęto decyzję o zastosowaniu doustnego leczenia przeciwzakrzepowego.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z: szczepionką przeciwko żółtej gorączce - możliwość wystąpienia uogólnionego odczynu poszczepiennego prowadzącego do zgonu (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z: szczepionkami żywymi atenuowanymi (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej gorączce, której jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane) - możliwość wystąpienia ogólnoustrojowego odczynu, mogącego prowadzić do zgonu. Ryzyko wystąpienia odczynu jest większe u pacjentów 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 pemetreksedem. 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 szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Pemetreksedu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to niezbędnie konieczne, po starannym rozważeniu potrzeb matki i 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 mlekiem matki. W okresie leczenia pemetreksedem 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 przeprowadzono badań dotyczących wpływu pemetreksedu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Istnieją jednak doniesienia, że pemetreksed może powodować uczucie zmęczenia. Dlatego należy ostrzec pacjentów, aby w przypadku wystąpienia uczucia zmęczenia nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn.

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, trombocytopenią; 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: nefrotoksyczność, zwiększona aktywność aminotransferaz, łysienie, zmęczenie, odwodnienie, wysypka, zakażenie lub sepsa i neuropatia. Rzadko obserwowane objawy to: zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych, które zostały zgłoszone u >5% ze 168 pacjentów z międzybłoniakiem, randomizowanych 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 ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Zdarzenie*	Pemetreksed/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 NCI 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, w przypadku których 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 cisplatinę i pemetreksed: niewydolność nerek, zakażenia, 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 cisplatinę i pemetreksed: arytmia i neuropatia ruchowa.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych, które wystąpiły u $> 5\%$ z 265 pacjentów, randomizowanych 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	Częstość	Zdarzenie*	Pemetreksed	Docetaksel
--------------	----------	------------	-------------	------------

układów i narządów	występowania		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
		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 stężenie 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, z wyjątkiem terminu „zmniejszenie klirensu kreatyniny”

**Wg NCI CTC (v2.0; NCI 1998) łysienie należy zgłaszać jedynie jako objawy toksyczności 1. lub 2. stopnia.

W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich zdarzeń, w przypadku których 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: 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: 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, analiza łączna) i w opisanym wyżej badaniu fazy III, dotyczącym zastosowania pemetreksedu w monoterapii. Różnice dotyczyły częstości występowania 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 produktem leczniczym, które wystąpiły u $> 5\%$ z 839 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, których randomizowano do grupy otrzymującej cisplatynę w skojarzeniu z pemetreksedem i u 830 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, randomizowanych 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 obydwóch grupach wszystkim pacjentom podawano pełną suplementację kwasu foliowego i witaminy B₁₂.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Zdarzenie*	Pemetreksed/ cisplatyna		Gemcytabina/ cisplatyna	
			(N = 839)		(N = 830)	
			Toksyczność - wszystkie stopnie (%)	Toksyczność 3. i 4. stopnia (%)	Toksyczność - wszystkie stopnie (%)	Toksyczność 3. i 4. stopnia (%)
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 pemetreksedem z cisplatyną a terapią skojarzoną gemcytabiną z cisplatyną

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

****Wg NCI CTC (v2.0; NCI 1998) zaburzenia smaku i łysienie należy zgłaszać jedynie jako objawy toksyczności 1. lub 2. stopnia.

W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich zdarzeń, w przypadku których 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: zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zakażenia, 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 otrzymującej cisplatynę i pemetreksed: 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 produktem leczniczym, które wystąpiły u >5% z 800 pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej pemetreksed w monoterapii u 402 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej placebo, w badaniu poświęconym ocenie leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu w monoterapii (JMEN: N=663) oraz badaniu poświęconym ocenie kontynuacji leczenia podtrzymującego pemetreksedem (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 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. - 4. stopnia (%)	Toksyczność - wszystkie stopnie (%)	Toksyczność 3. - 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	19	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	Podwyższone stężenie AlAT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Podwyższone stężenie AspAT (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki	Często	Wysypka/łuszczenie skóry	8,1	0,1	3,7	0,0

podskórnej						
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*; S GOT = aminotransferaza glutaminianowo-szczawiooctowa, SGPT = aminotransferaza glutaminopirogronianowa.

*Określenie częstości występowania: bardzo często >10%; często >5% i <10%. W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich zdarzeń, w przypadku których osoba je rejestrująca brała pod uwagę możliwy związek z podawaniem pemetreksedu. Prezentowane częstości występowania są zgodne z wersją 3.0 dokumentu CTCAE.

*** Zbiorcza tabela działań niepożądanych zestawia wyniki badania JMEN poświęconego ocenie leczenia podtrzymującego pemetreksedem (N=663) oraz badania PARAMOUNT poświęconego ocenie kontynuacji leczenia podtrzymującego pemetreksedem (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 stwierdzono u >1% i <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: reakcja alergiczna lub nadwrażliwość, rumień wielopostaciowy, arytmia nadkomorowa i zatorowość płucna.

W randomizowanej grupie pacjentów otrzymujących pemetreksed (N = 800) oceniano bezpieczeństwo stosowania leku. 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 (niezależnie od stopnia 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 innych poszczególnych działań niepożądanych 3., 4. lub 5. stopnia w przypadku dłuższego stosowania produktu.

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 naczyniowy mózgu, przejściowy atak niedokrwienności. 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 zgłaszano rzadkie przypadki zapalenia wątroby, o potencjalnie

ciężkim przebiegu.

W trakcie badań klinicznych pemetreksedu niezbyt często obserwowano 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).

Podczas 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.

Podczas badań klinicznych pemetreksedu niezbyt często obserwowano zapalenie przełyku lub popromienne zapalenie przełyku.

Podczas badań klinicznych pemetreksedu często zgłaszano wystąpienie posocznicy, niekiedy będącej 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 nieznanym 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 martwicę toksyczną naskórka, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu.

U pacjentów leczonych pemetreksedem rzadko zgłaszano występowanie niedokrwistości hemolitycznej.

Rzadko zgłaszano przypadki wstrząsu anafilaktycznego.

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

Zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu jest ważne. Umożliwia to stałe monitorowanie bilansu korzyści/ryzyka związanych z produktem leczniczym. Pracownicy służby zdrowia są proszeni o zgłaszanie wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych do:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL 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, trombocytopenia, zapalenie błon śluzowych, polineuropatia czuciowa i wysypka. Prawdopodobne powikłania przedawkowania to: mielosupresja, objawiająca się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością. Dodatkowo mogą także wystąpić zakażenia z gorączką lub bez gorączki, biegunka i (lub) zapalenie błon śluzowych. W przypadku podejrzewanego przedawkowania 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 jest produktem leczniczym przeciwnowotworowym o wielokierunkowym działaniu. Pemetreksed to antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe, niezbędne dla podziału komórek, procesy metaboliczne wykorzystujące foliany.

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

półtrwania wewnątrz komórki, czego skutkiem jest dłuższe działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych.

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

Skuteczność kliniczna

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

EMPHACIS, wielośrodkowe, randomizowane badanie fazy III z pojedynczą ślepą próbą, porównujące stosowanie pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną i cisplatinę u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, wykazało, że mediana czasu przeżycia pacjentów otrzymujących pemetreksed i cisplatinę była 2,8 miesiąca większa w porównaniu z osobami otrzymującymi tylko cisplatinę. Różnica ta jest klinicznie istotna.

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 wśród 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 pemetreksed + cisplatiną w porównaniu z monoterapią cisplatiną, w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej

Parametr skuteczności	Pacjenci randomizowani i leczeni		Pacjenci z pełną suplementacją	
	Pemetreksed/ cisplatiną (N=226)	Cisplatiną (N=222)	Pemetreksed/ cisplatiną (N=168)	Cisplatiną (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 pemetreksed+cisplatiną: 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 pemetreksed + 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 pemetreksed + cisplatyna, jak również pogorszenia czynności płuc z upływem czasu w grupie kontrolnej.

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej leczonych wyłącznie pemetreksedem. 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 wielośrodkowym, 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 mediany czasu przeżycia wynoszące 8,3 miesiąca w grupie otrzymującej pemetreksed (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *Intent-To-Treat*, ITT, n=283) i 7,9 miesiąca w grupie otrzymującej docetaksel (populacja ITT, n=288). W schemacie poprzedniej chemioterapii 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). W obrębie poszczególnych podgrup histologicznych nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa pemetreksedu.

Ograniczone dane kliniczne, pochodzące 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
Przeżycie (miesiące)	(n=283)	(n=288)
▪ Mediana (m)	8,3	7,9
▪ 95% CI dla mediany	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
▪ HR		0,99
▪ 95% CI dla HR		(0,82 - 1,20)
▪ wartość p dla równoważności efektu (HR)		0,226
Czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej (miesiące)	(n=283)	(n=288)
▪ Mediana	2,9	2,9
▪ HR (95% CI)		0,97 (0,82 - 1,16)
Czas do niepowodzenia leczenia (miesiące)	(n=283)	(n=288)
▪ Mediana	2,3	2,1
		0,84 (0,71 - 0,997)

▪ HR (95% CI)		
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, n = całkowita liczebność populacji

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie I rzutu

W wielośrodkowym, 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 przypadku stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ITT, n=862) osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy i uzyskano podobną skuteczność kliniczną jak w przypadku stosowania gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną (ITT n=863), w zakresie OS (skorygowany współczynnik ryzyka 0,94; 95% CI=0,84-1,05). Stopień sprawności wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu oceniano na 0 lub 1 w skali ECOG.

Pierwotną analizę skuteczności oparto na wynikach uzyskanych w populacji ITT. Analizy wrażliwości dla głównych punktów końcowych oceny skuteczności przeprowadzono 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 obydwóch grupach leczenia. Mediana PFS wynosiła 4,8 miesiąca w przypadku leczenia skojarzonego pemetreksed + cisplatyna i 5,1 miesiąca w przypadku leczenia skojarzonego gemcytabina + cisplatyna (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.

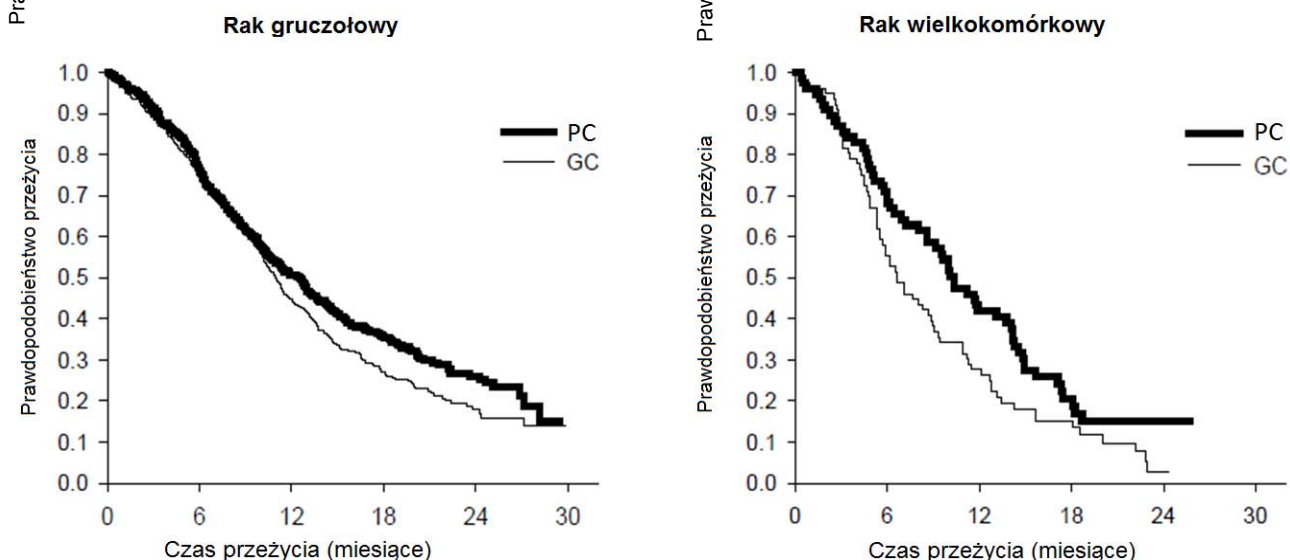
Skuteczność schematu pemetreksed + cisplatyna w porównaniu ze schematem gemcytabina + cisplatyna, jako leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca - populacja ITT i podgrupy histologiczne

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
I (52)	8,6 (6,8 - 10,2)	N=106	8,1 (6,6 - 10,6)	N=146	1,08 (0,81-1,45)	0,586
II (73)	9,4 (8,4 - 10,2)	N=244	9,5 (8,1 - 11,1)	N=229	1,23 (1,00-1,51)	0,050

Skł : CI = przedział ufności, ITT - populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, N= całkowita liczebność populacji
 a) p < 0,05 - różnica istotnie, aby wykazać nie mniejszą skuteczność, przy całkowitym przedziale ufności dla wartości ryzyka znacznie poniżej przyjętej granicy 1,1764! < 0,001).

Kliniczne przeżywalności Kaplana Meiera w zależności od typu histologicznego



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

Pacjenci otrzymujący pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatiną 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

Badanie JMEN

W wielośrodkowym randomizowanym badaniu fazy III, z podwójnie ślepą próbą i z placebo w grupie kontrolnej (JMEN) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetrekselem stosowanym łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *best supportive care*) (n=441) z terapią polegającą na podawaniu placebo łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (n=222) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub z przerzutami (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii dwulekowej pierwszego rzutu zawierającej cisplatinę 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 dla leczenia podtrzymującego pemetreksedem oraz 3,5 dla placebo. W sumie 213 pacjentów (48,3%) ukończyło ≥ 6 cykli leczenia, a 103 pacjentów ogółem (23,4%) ukończyło ≥ 10 cykli leczenia pemetreksedem.

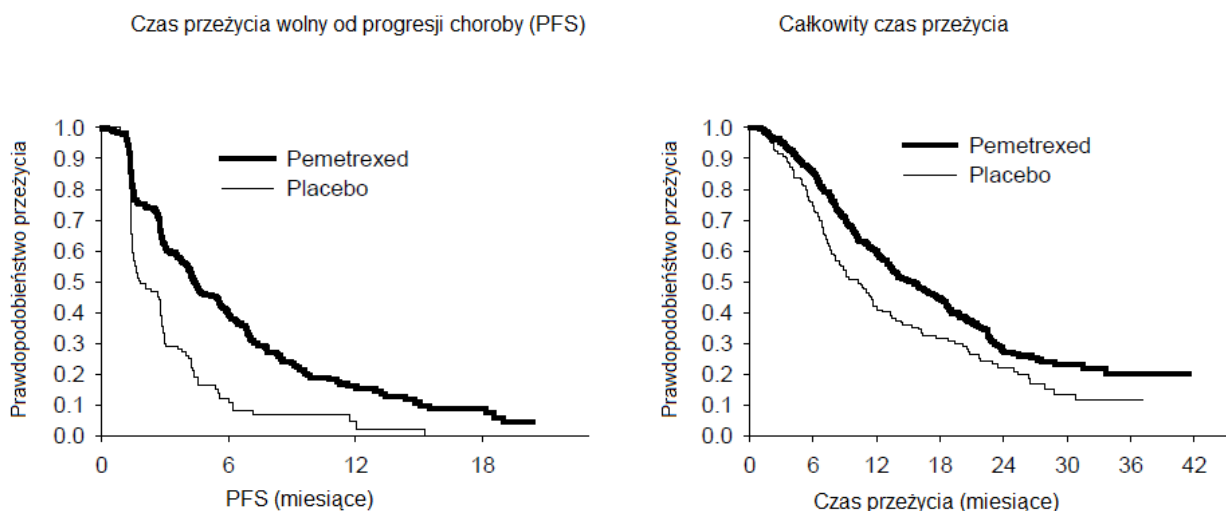
Osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie otrzymującej pemetreksed w porównaniu z grupą placebo (n=581, populacja analizowana niezależnie; mediana wyniosła odpowiednio 4,0 miesiące i 2,0 miesiące) (współczynnik ryzyka=0,60; 95% CI=0,49-0,73; 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 otrzymującej pemetreksed 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. 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 otrzymującej pemetreksed 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 pemetreksed 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 otrzymującej pemetreksed 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 pemetreksedem w porównaniu z placebo.

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

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



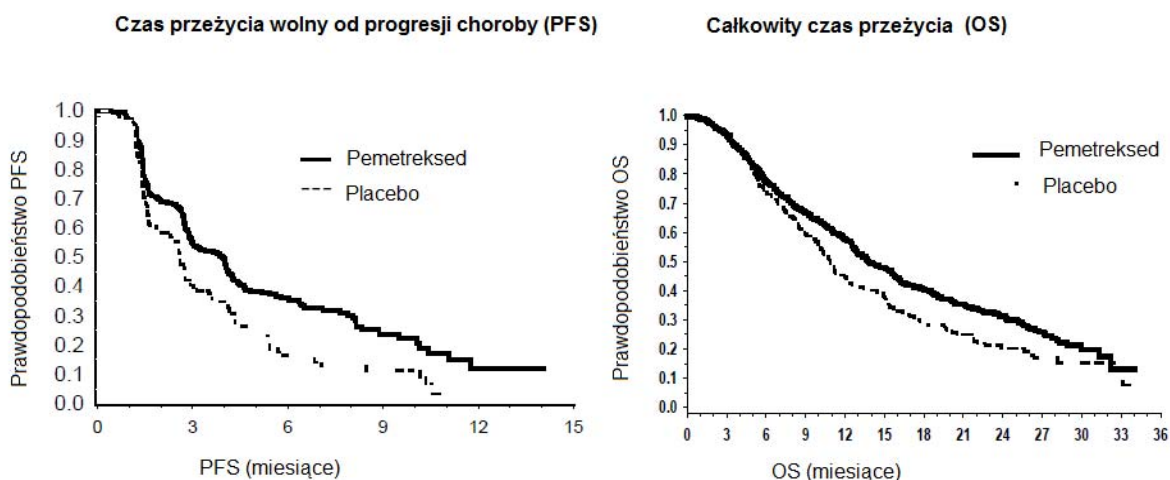
Badanie PARAMOUNT

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu fazy III, z placebo w grupie kontrolnej i z podwójnie ślepą próbą (PARAMOUNT) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo kontynuacji leczenia podtrzymującego pemetreksesem stosowanym łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*) (n=359), z terapią polegającą na podawaniu placebo łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (n=180) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub uogólnionym (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii pierwszego rzutu 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. Wymagano, aby stopień sprawności randomizowanych pacjentów wynosił 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 w grupie otrzymującej 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 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 wykonanych u pacjentów potwierdziła dokonaną przez badaczy ocenę PFS. 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 zastosowaniu terapii indukcyjnej w schemacie pemetreksed + cisplatyna (4 cykle) wykazano istotne statystycznie wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (OS) w porównaniu z placebo (mediana 13,9 miesiąca vs. 11,0 miesiące, współczynnik ryzyka=0,78; 95% CI=0,64-0,96; p=0,0195). W momencie przeprowadzania 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 pemetreksed i 21,7% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Względne wyniki leczenia pemetreksedem 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 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 mierzonego od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną u pacjentów otrzymujących pemetreksed wyniosła 16,9 miesiące 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 jedyne leku oceniano u 426 pacjentów z różnymi odmianami złośliwych guzów litych, przy zastosowaniu dawek w zakresie od 0,2 do 838 mg/m² pc., podawanych we wlewie dożylnym trwającym 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 w około 81%. Nie stwierdzono znaczącego wpływu stopnia zaburzeń czynności nerek 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, 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 organizmu na pemetreksed (AUC) i największe stężenie w osoczu rosną proporcjonalnie do dawki leku. Parametry farmakokinetyczne pemetreksedu u pacjentów poddawanych wielokrotnym cyklom leczenia są takie same.

Podawana równocześnie cisplatyna 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 osobników męskich. Nie badano płodności samic.

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

Nie przeprowadzono badań oceniających potencjalne działanie rakotwórcze pemetreksedu.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

Kwas solny (do korekty pH)

Wodorotlenek sodu (do korekty pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Pemetreksed jest fizycznie niezgodny z rozcieńczalnikami zawierającymi wapń, w tym z roztworem Ringera do wstrzykiwań z mleczanami i z roztworem Ringera do wstrzykiwań. Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, niż te opisane w punkcie 6.6, ponieważ nie przeprowadzono badań zgodności z innymi produktami.

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka

100 mg: 3 lata.

500 mg: 3 lata.

1000 mg: 3 lata.

Stabilność roztworu po rekonstytucji oraz roztworu w worku infuzyjnym

Roztwór pemetreksedu rekonstruowany i roztwór do infuzji, sporządzone zgodnie z zaleceniami, nie zawierają substancji konserwujących o działaniu przeciwbakteryjnym. Wykazano trwałość fizyczną i chemiczną rekonstruowanego roztworu i roztworu do infuzji pemetreksedu, przechowywanych w lodówce (2°C do 8°C), przez okres 24 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać bezpośrednio po sporządzeniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres przechowywania i warunki przechowywania przed użyciem ponosi 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 rekonstytucji i rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I o pojemności 10 ml, zawierająca 100 mg pemetreksedu, z gumowym korkiem (elastomer bromobutyłowy lub chlorobutyłowy, powlekany warstwą np. Teflonu), aluminiowym kapsłem i wieczkiem zabezpieczającym w kolorze kości słoniowej.

Fiolka ze szkła typu I o pojemności 25 ml, zawierająca 500 mg pemetreksedu, z gumowym korkiem (elastomer bromobutyłowy lub chlorobutyłowy, powlekany warstwą np. Teflonu), aluminiowym kapsłem i wieczkiem zabezpieczającym w kolorze niebieskim.

Fiolka ze szkła typu I o pojemności 50 ml, zawierająca 1000 mg pemetreksedu, z gumowym korkiem (elastomer bromobutyłowy lub chlorobutyłowy, powlekany warstwą np. Teflonu), aluminiowym kapsłem i wieczkiem zabezpieczającym w kolorze zielonym.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

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

1. Rekonstytucję i dalsze rozcieńczanie roztworu pemetreksedu do wlewu dożylnego należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
2. Należy obliczyć wielkość dawki i liczbę fiolek produktu Pemetreksed Adamed, jaka będzie potrzebna. Każda fiolka zawiera nieco więcej pemetreksedu niż podano, co ułatwia pobranie pożądanej ilości.
3. [fiolki 100 mg]

Odtworzyć roztwór, rozpuszczając zawartość fiolki 100 mg w 4,2 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), niezawierającego substancji konserwujących. Uzyskany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. Każdą fiolkę należy delikatnie obracać aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Przygotowany roztwór jest klarowny, bezbarwny do barwy żółtej lub żółto-zielonej (barwa nie wpływa na jakość produktu). Wartość pH odtworzonego roztworu wynosi od 6,6 do 7,8. **Roztwór należy dalej rozcieńczyć.**

W zależności od powierzchni ciała, lecz w przedziale dawek do 1700 mg, osmolalność rekonstruowanego i w dalszym etapie rozcieńczonego roztworu wynosi od 280 do 500 mOsm/kg.

[fiolki 500 mg]

Odtworzyć roztwór, rozpuszczając zawartość fiolki 500 mg w 20 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), niezawierającego substancji konserwujących. Uzyskany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. Każdą fiolkę należy delikatnie obracać aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Przygotowany roztwór jest klarowny, bezbarwny do barwy żółtej lub żółto-zielonej (barwa nie wpływa na jakość produktu). Wartość pH odtworzonego roztworu wynosi od 6,6 do 7,8. **Roztwór należy dalej rozcieńczyć.**

W zależności od powierzchni ciała, lecz w przedziale dawek do 1700 mg, osmolalność rekonstruowanego i w dalszym etapie rozcieńczonego roztworu wynosi od 280 do 500 mOsm/kg.

[fiolki 1000 mg]

Odtworzyć roztwór, rozpuszczając zawartość fiolki 1000 mg w 40 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), niezawierającego substancji konserwujących. Uzyskany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. Każdą fiolkę należy delikatnie obracać aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Przygotowany roztwór jest klarowny, bezbarwny do barwy żółtej lub żółto-zielonej (barwa nie wpływa na jakość produktu). Wartość pH odtworzonego roztworu wynosi od 6,6 do 7,8. **Roztwór należy dalej rozcieńczyć.**

W zależności od powierzchni ciała, lecz w przedziale dawek do 1700 mg, osmolalność rekonstruowanego i w dalszym etapie rozcieńczonego roztworu wynosi od 280 do 500 mOsm/kg.

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

Środki ostrożności przy przygotowywaniu i podawaniu leku: Tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność podczas kontaktu z lekiem i przygotowywania roztworów pemetreksedu do wlewów. Zaleca się używanie rękawic. W przypadku zetknięcia

się roztworu pemetreksedu ze skórą należy niezwłocznie i dokładnie umyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu pemetreksedu z błonami śluzowymi należy dokładnie spłukać wodą obszar kontaktu. Pemetreksed nie powoduje tworzenia się pęcherzy. Nie jest znana swoista odtrutka w sytuacji, gdy doszło do wynaczynienia pemetreksedu. Donoszono o nielicznych przypadkach wynaczynienia pemetreksedu, które nie zostały ocenione przez badaczy jako poważne. W przypadku wynaczynienia należy postępować zgodnie z obowiązującymi zasadami, tak jak w przypadku wynaczynienia innych substancji niepowodujących powstawania pęcherzy.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8 NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22854, 22855, 22856

**9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

15.12.2015

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

28.11.2018