

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda 100 mg fiolka zawiera około 11,29 mg sodu.
 Każda 500 mg fiolka zawiera około 53,77 mg sodu.
 Każda 1000 mg fiolka zawiera około 107,54 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Liofilizowany proszek o barwie od białej do jasnożółtej lub zielonożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pemetreksed można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Dawkowanie

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną

Zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.). Produkt należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21dniowego 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 21dniowego cyklu leczenia. Pacjent musi otrzymać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości, przed i (lub) po podaniu cisplatyny (szczegółowe dane na temat cisplatyny można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku).

Pemetreksed w monoterapii

W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, poddawanych wcześniej chemioterapii, zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² pc. Produkt należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21dniowego cyklu leczenia.

Premedykacja

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

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

Kontrola stanu pacjenta

Przed podaniem każdej dawki pemetreksedu należy wykonać pełną morfologię krwi, w tym oznaczenie wzoru odsetkowego krwinek białych (rozmaz) i liczby płytek krwi. Przed każdym podaniem 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, 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 5krotne wartości uznane za prawidłowe.

Modyfikacja dawki

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

Tabela 1 Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny zmiany w obrazie krwi

Najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów < 500/mm ³ i najmniejsza liczba płytek ≥ 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 neutrofilów	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 neutrofilów	50% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu jak i cisplatyny)

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

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 mniejszych. Ponowne leczenie należy rozpocząć zgodnie z wytycznymi z tabeli 2.

Tabela 2 Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny działania toksyczne inne, niż zmiany w obrazie krwi^{a, b}

	Dawka pemetreksedu (mg/m ²)	Dawka cisplatyny (mg/m ²)
Jakiegokolwiek działania niepożądane stopnia 3. lub 4. z wyjątkiem zapalenia błon śluzowych	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Biegunka wymagająca hospitalizacji (bez względu na nasilenie) lub biegunka stopnia 3. lub 4.	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Zapalenie błon śluzowych stopnia 3. lub 4.	50% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki

^a Ogólne kryteria toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria*, CTC v2.0; 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., leczenie należy przerwać.

Tabela 3 Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność neurologiczna

Nasilenie objawów wg CTC ^a	Dawka pemetreksedu (mg/m ²)	Dawka cisplatyny (mg/m ²)
01	100% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki
2	100% poprzedniej dawki	50% poprzedniej dawki

^a CTC –Ogólne Kryteria Toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria*, CTC v2.0; NCI 1998) wg *National Cancer Institute*

Leczenie pemetreksedem należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności hematologicznej lub 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 szczególnych zaleceń dotyczących zmniejszania dawki u osób w podeszłym wieku, z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów.

Dzieci i młodzież

Stosowanie pemetreksedu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej i niedrobnokomórkowego raka płuca.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek (obniżenie GFR obliczane na podstawie standardowego wzoru Cockrofta i Gaulta lub przez pomiar przesączania kłębuszkowego metodą klirensu Tc99mDPTA z surowicy)

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

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

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

Sposób podawania

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

Pemetrexed Sigillata należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21dniowego cyklu. Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu Pemetrexed Sigillata 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). Wystąpienie tego powikłania oznacza zazwyczaj konieczność zmniejszenia dawki. Podczas leczenia należy obserwować, czy nie występują objawy mielosupresji. Pemetreksedu nie należy podawać aż do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów wzrośnie co najmniej do poziomu 1500 komórek/mm³, a liczba płytek krwi wzrośnie co najmniej do poziomu 100 000 komórek/mm³. Decyzje o zmniejszeniu dawki podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w poprzednim cyklu najmniejszych wartości liczby neutrofilów i płytek krwi i największego stopnia nasilenia objawów toksyczności niehematologicznej (patrz punkt 4.2).

U osób, które przyjmowały kwas foliowy i witaminę B₁₂ przed rozpoczęciem leczenia pemetrekselem stwierdzono mniejszą toksyczność oraz zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych hematologicznych i niehematologicznych stopnia 3. lub 4., np. neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażeń z neutropenią stopnia 3. lub 4. Wszystkim pacjentom leczonym pemetrekselem należy zatem zalecić profilaktyczne stosowanie kwasu foliowego i witaminy B₁₂, w celu ograniczenia działań niepożądanych, związanych z leczeniem (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, którym przed leczeniem pemetreksesem nie podawano kortykosteroidów, obserwowano odczyny skórne. Częstość występowania i nasilenie odczynów skórnych może zmniejszyć premedykacja deksametazonem (lub innym równoważnym lekiem) (patrz punkt 4.2).

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

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

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek, zakwalifikowanych do terapii pemetreksesem, 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.

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 stabilną objętością płynu w trzeciej przestrzeni, po podaniu dawki pemetreksedu nie obserwowano różnic w znormalizowanym stężeniu w osoczu ani w klirensie, w porównaniu z wartościami obserwowanymi u pacjentów, u których nie stwierdzono nagromadzenia płynu w trzeciej przestrzeni. Dlatego też, należy rozważyć wykonanie drenażu płynu nagromadzonego w trzeciej przestrzeni przed podaniem pemetreksedu, jednak może nie być to konieczne.

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

Ciężkie, sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane, w tym zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniomózgowe obserwowano niezbyt często podczas badań klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu. Zdarzenia te występowały zwykle w przypadku, 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 osłabienie czynności 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 płciową. Ze względu na możliwość wywołania przez pemetreksed trwałej niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę dotyczącą kriokonserwacji nasienia.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksesem (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.

Jedna 500 mg fiolka zawiera około 53,77 mg sodu na fiolkę. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Jedna 1000 mg fiolka zawiera około 107,54 mg sodu na fiolkę. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pemetreksed jest wydalany głównie w postaci niezmienionej w wyniku wydzielania w kanalikach nerkowych, a w mniejszym stopniu w wyniku przesączania kłębuszkowego. Równoczesne stosowanie leków nefrotoksycznych (np. antybiotyków aminoglikozydowych, diuretyków pętlowych, związków platyny, cyklosporyny) może potencjalnie prowadzić do opóźnionego oczyszczania organizmu z pemetreksedu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z lekami z wyżej wymienionych grup. Jeżeli zachodzi taka konieczność, 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 ≥ 80 ml/min), stosowanie dużych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ, takich jak ibuprofen > 1600 mg na dobę) oraz kwasu acetylosalicylowego w większych dawkach ($\geq 1,3$ g na dobę) może spowodować zmniejszenie wydalania pemetreksedu, a w konsekwencji zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych. Należy 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 w okresie co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dzień 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 metabolizmu leków z udziałem izoenzymów CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 i CYP1A2.

Interakcje typowe dla wszystkich leków cytotoksycznych

Ze względu na zwiększone zagrożenie zakrzepami u pacjentów chorych na nowotwory złośliwe, często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. Jeżeli podjęto decyzję o podawaniu pacjentowi leków przeciwzakrzepowych, ze względu na dużą zmienność osobniczą w czynności układu krzepnięcia, u tego samego pacjenta, w różnych fazach choroby i możliwość interakcji doustnych leków przeciwzakrzepowych i chemioterapeutyków przeciwnowotworowych, konieczne jest częstsze oznaczanie wskaźnika INR (ang. *International Normalised Ratio*).

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane: *Szczepionka przeciwko żółtej gorączce*: możliwość wystąpienia prowadzącego do zgonu uogólnionego odczynu poszczepiennego (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie niezalecane: *Szczepionki żywe atenuowane (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej gorączce, której jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane)*: możliwość wystąpienia układowego odczynu, mogącego prowadzić do zgonu pacjenta. Ryzyko wystąpienia odczynu jest większe u pacjentów ze zmniejszoną odpornością, spowodowaną chorobą podstawową. Należy stosować szczepionki inaktywowane, jeżeli takie istnieją (*poliomyelitis*) (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania pemetreksedu u kobiet w ciąży, jednak należy podejrzewać, że pemetreksed stosowany w okresie ciąży, podobnie jak inne antymetabolity, powoduje ciężkie 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 konieczności leczenia matki i ryzyka dla płodu (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

aktywność aminotransferaz, łysienie, zmęczenie, odwodnienie, wysypka, zakażenie lub posocznica i neuropatia. Rzadko obserwowane objawy to: zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Ocena częstości: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Klasyfikacja układów i narządów a	Częstość	Zdarzenie niepożądane*	Pemetreksed/ Cisplatyna (N = 168)		Cisplatyna (N = 163)	
			Toksy- czność	Toksy- czność	Toksy- czność	Toksy- czność
			Wszystkie stopnie (%)	Stopień 3 – 4 (%)	wszystkie stopnie (%)	Stopień 3 4 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutrofile/ Granulocyty – zmniejszona liczba	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukocyty – zmniejszona liczba	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobina – zmniejszone stężenie	26,2	4,2	10,4	0,0
		Płytki krwi – zmniejszona liczba	23,2	5,4	8,6	0,0
		Odwodnienie	6,5	4,2	0,6	0,6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często					
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 od terminu „inne nerkowe/moczowopłciowe”.

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

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

Klinicznie istotne objawy toksyczności wg CTC, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów, przydzielonych losowo do grupy leczonej cisplatyną i pemetreksedem: 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 leczonej cisplatyną 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 zaawansowanego lub dającego przerzuty niedrobnokomórkowego raka płuca. Wszyscy pacjenci byli wcześniej poddani chemioterapii.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Zdarzenie niepożądane*	Pemetreksed (N = 265)		Docetaksel (N = 276)	
			Toksy czność	Toksy czność	Toksy czność	Toksyczność
			wszystkie stopnie	stopień	wszystkie stopnie	stopień
			(%)	3 4 (%)	(%)	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
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zaparcie	5,7	0,0	4,0	0,0
	Często	AlATzwiększenie	7,9	1,9	1,4	0,0
		AspAT– zwiększenie	6,8	1,1	0,7	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka	14,0	0,0	6,2	0,0
	Często	/łuszczenie skóry				
		Świąd	6,8	0,4	1,8	0,0
		Łysienie	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Znużenie	34,0	5,3	35,9	5,4
	Często	Gorączka	8,3	0,0	7,6	0,0

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

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

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

Klinicznie istotne objawy toksyczności zgodne z CTC, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów, przydzielonych losowo do grupy leczonej pemetreksedem: 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, które stwierdzono u $< 1\%$ pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej pemetreksedem: 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 pemetreksedu w monoterapii (n = 164, analiza łączna) i w opisanym wyżej badaniu III fazy, również dotyczącym zastosowania pemetreksedu w monoterapii. Różnice dotyczyły częstości występowania neutropenii (odpowiednio 12,8% 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 pemetreksedem i u 830 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, których przydzielono w sposób losowy do grupy otrzymującej cisplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną. Wszyscy pacjenci otrzymali badaną terapię jako leczenie pierwszego wyboru 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	Częstość	Zdarzenie	Pemetreksed/	Gemcytabina/
--------------	----------	-----------	--------------	--------------

układów i narządów		niepożądane*	Cisplatyna (N = 839)		Cisplatyna (N = 830)	
			Toksy czność	Toksy czność	Toksy czność	Toksy czność
			wszystkie stopnie (%)	stopień 3 4 (%)	wszystkie stopnie (%)	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 żołądka i jelit	Bardzo często	Zaburzenia smaku	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Biegunka		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	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Niestrawność/Zgaga	5,2	0,1	5,9	0,0
	Bardzo często	Łysienie	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Często	Wysypka/Łuszczenie skóry	6,6	0,1	8,0	0,5
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Zwiększenie stężenia kreatyniny	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Znużenie	42,7	6,7	44,9	4,9

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

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

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

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

Klinicznie istotne objawy toksyczności, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej cisplatyną i pemetreksesem: 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 leczonej cisplatyną i pemetrekselem: 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 pemetrekselem i cisplatynę.

W zamieszczonej poniżej tabeli przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych, potencjalnie związanych ze stosowaniem leku, jakie zgłoszono u >5% z 800 pacjentów, których przydzielono w sposób losowy do grupy otrzymującej pemetrekselem w monoterapii i u 402 pacjentów, których przydzielono w sposób losowy do grupy otrzymującej placebo, w badaniu poświęconym ocenie leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetrekselem w monoterapii (JMEN: N = 663) oraz badaniu poświęconym ocenie leczenia podtrzymującego pemetrekselem 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 ^a	Częstość	Zdarzenie niepożądane*	Pemetrekselem*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Toksy czność	Toksy czność	Toksy czność	Toksy czność
			wszystkie stopnie (%)	stopień 3 4 (%)	wszystkie stopnie (%)	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 – zmniejszona liczba	8,4	4,4	0,2	0,0
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia nerwów czuciowych	7,4	0,6	5,0	0,2
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności	17,3	0,8	4,0	0,2
	Często	Jadłowstręt	12,8	1,1	3,2	0,0
		Wymioty	8,4	0,3	1,5	0,0
		Zapalenie błony śluzowej/ Zapalenie jamy ustnej	6,8	0,8	1,7	0,0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności AlAT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Zwiększenie aktywności AspAT(SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
		Wysypka/ Łuszczenie skóry	8,1	0,1	3,7	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Znużenie	24,1	5,3	10,9	0,7
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu	Często	Ból	7,6	0,9	4,5	0,0

podania		Obrzęk	5,6	0,0	1,5	0,0
Zaburzenia nerek	Często	Zaburzenia nerek****	7,6	0,9	1,7	0,0

Skróty: AlAT = aminotransferaza alaninowa, AspAT = aminotransferaza asparaginowa, CTCAE = ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Event*; NCI = ang. *National Cancer Institute*; SGOT = aminotransferaza glutaminianowoszczawiooctowa, SGPT = aminotransferaza glutamino pirogronianowa.

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

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

*** Zbiorcza tabela działań niepożądanych zestawia wyniki badania JMEN poświęconego ocenie leczenia podtrzymującego pemetreksedem (N = 663) oraz badania PARAMOUNT poświęconego ocenie leczenia podtrzymującego pemetreksedem w ramach kontynuacji leczenia tym 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 moczowopłciowego inne.

Klinicznie istotne objawy toksyczności wg CTC, które stwierdzono 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), nasilone 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 zdarzeń niepożądanych została określona na podstawie zgłoszeń od pacjentów, którzy otrzymali ≤ 6 cykli leczenia podtrzymującego pemetreksedem (N = 519) i porównana z częstością obserwowaną u pacjentów, którzy otrzymali > 6 cykli leczenia pemetreksedem (N = 281). Obserwowano zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (wszystkich stopni) wraz z wydłużeniem czasu ekspozycji. Obserwowano istotne zwiększenie częstości występowania neutropenii stopnia 3. lub 4., potencjalnie związanej ze stosowaniem leku, w przypadku dłuższego stosowania pemetreksedu (≤ 6 cykli: 3,3%, > 6 cykli: 6,4%; $p=0,046$). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania innych poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia 3., 4. lub 5. w przypadku dłuższego stosowania produktu.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu obserwowano niezbyt często, ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące naczyń serca oraz mózgu, w tym zawał mięśnia sercowego, dławicę piersiową, incydenty mózgowo – naczyniowe i przemijające napady, występujące zwykle wtedy, gdy pemetreksed był stosowany jednocześnie 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 prowadzenia 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 wystąpienie posocznicy, niekiedy będącej przyczyną zgonu.

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

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

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

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

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

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

Rzadko u pacjentów leczonych pemetreksedem, zgłaszano występowanie niedokrwistości hemolitycznej.

Rzadko zgłaszano przypadki wstrząsu anafilaktycznego.

Zgłaszano występowanie obrzęku rumieniowego głównie kończyn dolnych o nieznanym częstości.

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 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania, o jakich donoszono, obejmują: neutropenię, niedokrwistość, trombocytopenię, zapalenie błon śluzowych, polineuropatię czuciową i wysypkę. Prawdopodobne powikłania przedawkowania leku to: mielosupresja, objawiająca się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością. Mogą także wystąpić zakażenia z gorączką lub bez gorączki, biegunka i (lub) zapalenie błon śluzowych. Jeżeli podejrzewane jest przedawkowanie 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 (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących foliany, uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folianów i białka błonowego wiążącego foliany. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminiany przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz, w mniejszym stopniu, w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych.

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

Skuteczność kliniczna

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

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

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

Parametr skuteczności	Pacjenci randomizowani i leczeni		Pacjenci z pełną suplementacją	
	Pemetreksed/ Cisplatyna (N = 226)	Cisplatyna (N = 222)	Pemetreksed / Cisplatyna (N = 168)	Cisplatyna (N = 163)

Mediana czasu przeżycia (miesiące)	12,1	9,3	13,3	10,0
(95% CI)	(10,014,4)	(7,810,7)	(11,414,9)	(8,411,9)
wartość p* w teście Log Rank	0,020		0,051	
Mediana czasu do progresji choroby (miesiące)	5,7	3,9	6,1	3,9
(95% CI)	(4,96,5)	(2,84,4)	(5,37,0)	(2,84,5)
wartość p* w teście Log Rank	0,001		0,008	
Czas do niepowodzenia leczenia (miesiące)	4,5	2,7	4,7	2,7
(95% CI)	(3,94,9)	(2,12,9)	(4,35,6)	(2,23,1)
wartość p* w teście Log Rank	0,001		0,001	
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie**	41,3%	16,7%	45,5%	19,6%
(95% CI)	(34,848,1)	(12,022,2)	(37,853,4)	(13,826,6)
wartość p* w teście Fisher Exact	<0,001		<0,001	

Skróty: CI – przedział ufności

* wartość p odnosi się do porównań pomiędzy podgrupami

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

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

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie II rzutu

W wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym, badaniu klinicznym III fazy porównującym stosowanie pemetrekse + docetakselu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub dającym przerzuty niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazano mediany czasu przeżycia wynoszące 8,3 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *IntentToTreat*, ITT, n = 283) i 7,9 miesiąca w grupie leczonej docetakselem (populacja ITT, n = 288). W schemacie leczenia pierwszego rzutu nie stosowano pemetrekse + docetakselu. Analiza zależności między wynikami leczenia, określonymi jako czas całkowitego przeżycia (ang. *Overall survival* – OS), a typem histologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca wykazała przewagę pemetrekse + docetakselu 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 = 0,611,00, 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 = 1,082,26, p = 0,018). W obrębie poszczególnych podgrup histologicznych nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa pemetrekse + docetakselu.

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

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

	Pemetreksed (N = 283)	Docetaksel (N = 288)
Przeżycie (miesiące)		
• Mediana (m)	8,3	7,9
• 95% CI dla mediany	(7,09,4)	(6,39,2)
• HR		0,99
• 95% CI dla HR		(0,821,20)
• wartość p dla równoważności efektu (HR)		0,226
Czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej (miesiące)	(N = 283)	(N = 288)
	2,9	2,9
• Mediana		0,97 (0,821,16)
• HR (95% CI)		
Czas do niepowodzenia leczenia (miesiące)	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana	2,3	2,1
• HR (95% CI)		0,84 (0,710,997)
Odpowiedź na leczenie (n: zakwalifikowani do analizy odpowiedzi na leczenie)	(N = 264)	(N = 274)
	9,1 (5,913,2)	8,8 (5,712,8)
• Wskaźnik odpowiedzi (%) (95% CI)	45,8	46,4
• Stabilizacja choroby (%)		

Skróty: CI = przedział ufności, HR – wskaźnik ryzyka, n = całkowita liczebność populacji

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie I wyboru

W wieloośrodkowym, 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. *IntentToTreat*, ITT, n = 862) osiągnięto pierwszorzędkowy 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 = 0,841,05). Stopień sprawności wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu oceniano na 0 lub 1 w skali ECOG.

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

Czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej (ang. *Progression free survival*– PFS) i całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) były podobne w obydwu ramionach badania. Mediana PFS wynosiła 4,8 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania pemetreksedu z cisplatyną i 5,1 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatyną (skorygowany współczynnik ryzyka 1,04; 95% CI = 0,941,15). 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 = 25,031,4) w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatyną. Wyniki PFS zostały po części potwierdzone niezależną oceną (do kontroli w sposób losowy wybrano 400/1725 pacjentów).

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

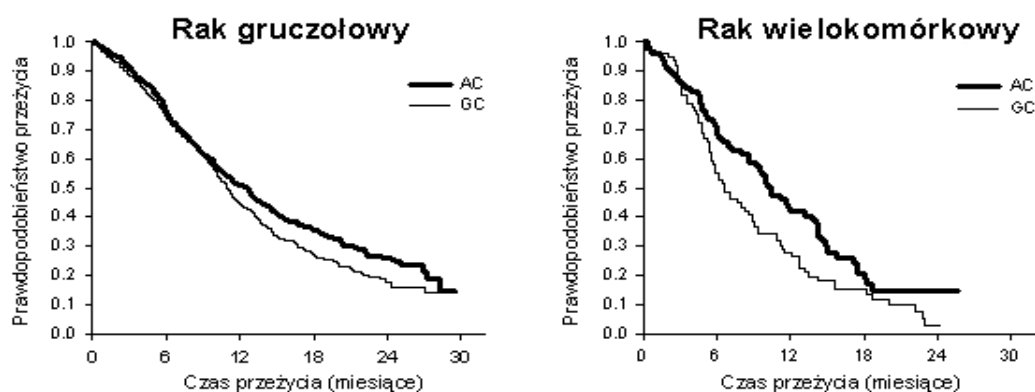
Skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatyną w leczeniu pierwszego wyboru niedrobnokomórkowego raka płuca – populacja ITT (ang. *intentiontotreat*) i podgrupy histologiczne

Populacja ITT i podział na podgrupy histologiczne	Mediana czasu przeżycia całkowitego w miesiącach (95% CI)		Mediana czasu przeżycia całkowitego w miesiącach (95% CI)		Skorygowany wskaźnik ryzyka (HR) (95% CI)	Wartość p
	Pemetreksed + Cisplatyna	N	Gemcytabina+ Cisplatyna	N		
Populacja ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Gruczołowy (N=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	N = 411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Wielkokomórkowy (N=153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 – 9,0)	N = 77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Inne (N=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N = 106	9,2 (8,1 – 10,6)	N = 146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Płaskonabłonkowy (N=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N = 244	10,8 (9,5 – 12,1)	N = 229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

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

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

Krzywe przeżywalności Kaplana Meiera w zależności od typu histologicznego



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

Pacjenci leczeni pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną rzadziej wymagali transfuzji (16,4% w porównaniu z 28,9%, p<0,001), przetoczenia krwinek czerwonych (16,1% w porównaniu z 27,3%, p< 0,001) i płytek krwi (1,8% w porównaniu z 4,5%, p=0,002). Pacjenci wymagali podania mniejszej ilości erytropoetyny lub darbepoetyny (10,4% w porównaniu z 18,1%, p<0,001),

GCSF/GMCSF(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 pemetreksesem, stosowanym jednocześnie z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *Best supportive care*) ($n = 441$) z terapią polegającą na podawaniu placebo, jednocześnie z najlepszym leczeniem wspomagającym ($n = 222$) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub z przerzutami (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii dwulekowej pierwszego wyboru, zawierającej cisplatynę lub karboplatinę w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitaksem lub docetakselem.

W dwulekowym schemacie leczenia pierwszego wyboru 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 wyboru. Mediana liczby cykli leczenia wyniosła odpowiednio 5 dla leczenia podtrzymującego pemetreksesem oraz 3,5 dla placebo. W sumie 213 pacjentów (48,3%) ukończyło ≥ 6 cykli leczenia, a 103 pacjentów ogółem (23,4%) ukończyło ≥ 10 cykli leczenia pemetreksesem.

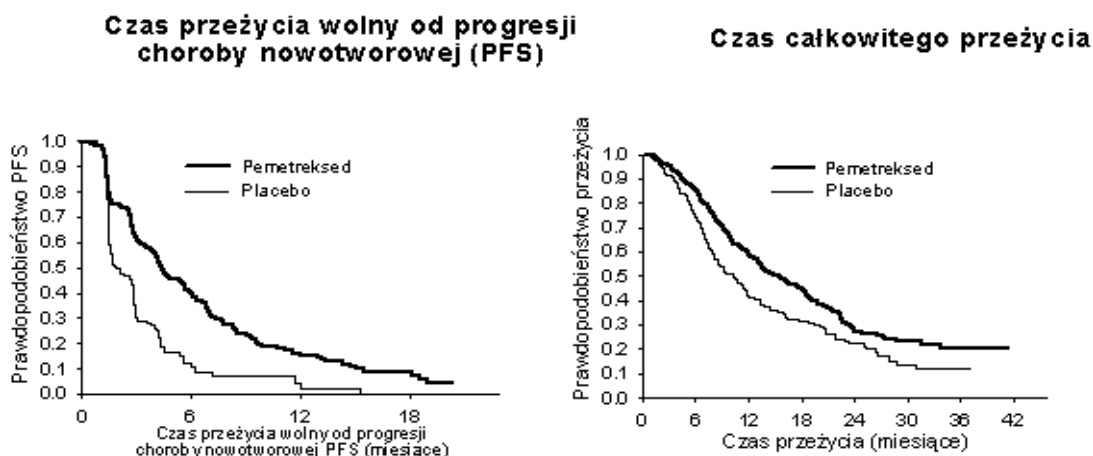
Uzyskano pierwszorzędowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej pemetreksesem w porównaniu z grupą placebo ($n = 581$, populacja analizowana niezależnie; mediana wyniosła odpowiednio 4,0 miesiące i 2,0 miesiące) (współczynnik ryzyka = 0,60; 95% CI = 0,490,73; $p < 0,00001$). Niezależna analiza wyników badań obrazowych pacjentów potwierdziła wyniki PFS uzyskane na podstawie oceny dokonanej przez badaczy. Mediana OS w całej populacji ($n = 663$) wyniosła 13,4 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i 10,6 miesiąca w grupie placebo, współczynnik ryzyka = 0,79 (95% CI = 0,650,95; $p = 0,01192$).

Podobnie jak w przypadku innych badań z zastosowaniem pemetreksedu, w badaniu JMEN obserwowano różnice skuteczności leczenia zależne od typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca. W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o budowie histologicznej innej, niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa ($n= 430$, populacja analizowana niezależnie), mediana PFS wyniosła 4,4 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i 1,8 miesiąca w grupie placebo, współczynnik ryzyka = 0,47; 95% CI = 0,370,60; $p = 0,00001$. Mediana OS u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej, niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa ($n = 481$), wyniosła 15,5 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i 10,3 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka = 0,70; 95% CI = 0,560,88; $p = 0,002$). Mediana OS łącznie z okresem leczenia pierwszego wyboru 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 = 0,560,88; $p = 0,002$).

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

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

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



PARAMOUNT

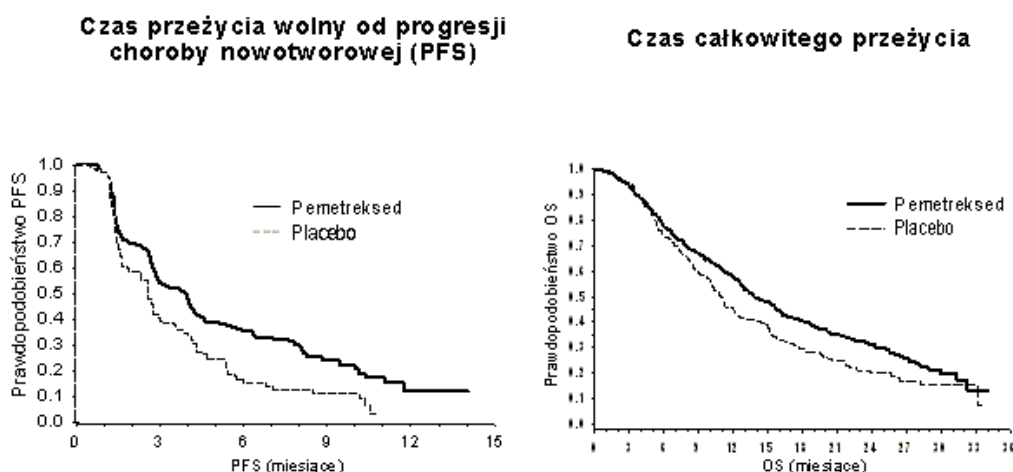
W wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy, z podwójnie ślepą próbą (PARAMOUNT) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetreksesem w ramach kontynuacji leczenia tym produktem, stosowanym w skojarzeniu z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*) (n = 359), z terapią polegającą na podawaniu placebo w skojarzeniu z najlepszą terapią wspomagającą (n = 180) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub uogólnionym (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca o budowie histologicznej innej, niż przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii pierwszego wyboru pemetreksesem w skojarzeniu z cisplatyną. Spośród 939 pacjentów leczonych w fazie indukcji 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 wyboru (w fazie indukcji) 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 wyboru (indukcja) 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 wyboru. 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 cykle leczenia podtrzymującego pemetreksesem, co po uwzględnieniu fazy indukcji odpowiada łącznie co najmniej 10 cyklom leczenia pemetreksesem.

Osiągnięto pierwszorzędowy 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 = 0,510,81; 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 wyboru 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 = 0,470,74).

Podczas kontynuacji terapii pemetreksesem po fazie indukcji z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną (4 cykle) wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (ang. *Overall survival*– OS) w porównaniu z placebo (mediana 13,9 miesiąca vs. 11,0 miesięcy, współczynnik ryzyka = 0,78; 95% CI=0,640,96; 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 kątem przeżycia (ang. *lost to followup*).

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 wyboru, 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 wyboru z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną u pacjentów otrzymujących pemetreksesem, wyniosła 16,9 miesięcy, a w grupie otrzymującej placebo 14,0 miesięcy (współczynnik ryzyka = 0,78; 95% CI= 0,640,96). Odsetek pacjentów, którzy otrzymali dalsze leczenie po zakończeniu udziału w badaniu wyniósł 64,3% w grupie otrzymującej pemetreksesem i 71,7% w grupie placebo.

PARAMOUNT: krzywe Kaplana Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej (PFS) i czasu całkowitego przeżycia (OS) w przypadku leczenia podtrzymującego pemetreksesem w ramach kontynuacji leczenia tym lekiem w porównaniu z placebo, u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej, niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (od czasu randomizacji)



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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu oceniano po leczeniu w monoterapii u 426 pacjentów chorych na różne rodzaje złośliwych guzów litych. Wielkość dawki 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 stopień wiązania pemetreksedu z białkami osocza krwi wynosi około 81%. Nie stwierdzono znaczącego wpływu stopnia zaburzeń czynności nerek na wiązanie się leku z białkami osocza. Pemetreksesem 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 nie zmienionej. Z badań *in vitro* wynika, że pemetreksesem jest czynnie wydzielany za pośrednictwem transportera anionów organicznych-3 (OAT3, ang. *organic anion transporter 3*). 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%. Całkowita ekspozycja organizmu na pemetreksesem (AUC) i największe stężenie w osoczu zmieniają 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 podawanie kwasu foliowego (doustnie) i witaminy B₁₂ (domięśniowo).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego pemetreksedu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas solny
Sodu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nie otwarta fiolka
3 lata.

Rekonstytucja i rozcieńczenie roztworu do infuzji

Roztwory produktu Pemetrexed Sigillata przygotowane zgodnie z zaleceniami, po rozpuszczeniu proszku i rozcieńczone, nie zawierają substancji konserwujących o działaniu przeciwbakteryjnym. Po rekonstytucji wykazano trwałość fizyczną i chemiczną sporządzonych roztworów i rozcieńczonych roztworów do infuzji pemetreksedu przez 3 dni, przechowywanych w temperaturze pokojowej i zwykłych warunkach oświetlenia oraz przez 14 dni, przechowywanych w lodówce (2°C do 8°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy podać bezpośrednio po sporządzeniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast wykorzystany, odpowiedzialność za okres przechowywania i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik: roztwór należy przechowywać w temperaturze 2°C do 8°C przez okres nie dłuższy niż 24 godziny, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarta fiolka

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Pemetrexed Sigillata pakowany jest w fiolki z bezbarwnego szkła (typu I), zamknięte gumowym, bromo-butylovym korkiem typu I, aluminiowym wieczkiem i polipropylenową nakładką. Fiolki są pokryte ochronną folią.

Wielkość opakowań

Jedna 10 ml fiolka zawiera 100 mg pemetreksedu.

Jedna 50 ml fiolka zawiera 500 mg pemetreksedu.

Jedna 50 ml fiolka zawiera 1000 mg pemetreksedu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Każdą fiolkę należy delikatnie obracać aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Przygotowany roztwór jest przejrzysty, od bezbarwnego do barwy żółtej lub żółtozielonej (barwa nie wpływa na jakość produktu). Wartość pH odtworzonego roztworu wynosi od 6,6 do 7,8. **Roztwór należy dalej rozcieńczyć.**

4. Odpowiednią objętość odtworzonego roztworu pemetreksedu należy dalej rozcieńczyć do objętości 100 ml z użyciem roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), nie zawierającego substancji konserwujących. Lek należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut.
5. Roztwory pemetreksedu do infuzji przygotowane w opisany powyżej sposób wykazują zgodność z workami do infuzji i zestawami do przetoczeń, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichlorku winylu i poliolefiny.
6. 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.

7. Roztwory pemetreksedu są przeznaczone do jednorazowego wykorzystania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Środki ostrożności przy przygotowywaniu i podawaniu produktu leczniczego

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. Donoszono o nielicznych przypadkach podania pemetreksedu poza naczynie, 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

Sigillata Limited
Fourth Floor
20 Margaret Street
W1W 8RS Londyn
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

100 mg- 23468, 500 mg- 23469, 1000 mg-23470

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.10.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2017