

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 25 mg pemetreksedu (*Pemetrexedum*) w postaci pemetreksedu disodowego dwu i pół wodnego.

Każda fiolka 4 ml zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci pemetreksedu disodowego dwu i pół wodnego).

Każda fiolka 20 ml zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci pemetreksedu disodowego dwu i pół wodnego).

Każda fiolka 40 ml zawiera 1000 mg pemetreksedu (w postaci pemetreksedu disodowego dwu i pół wodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji zawiera 2,78 mg (0,12 mmol) sodu.

Każdy ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji zawiera 50 mg glikolu propylenowego.

Każda fiolka 4 ml zawiera 11,12 mg (0,5 mmol) sodu, co odpowiada 0,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Każda fiolka 4 ml zawiera 200 mg glikolu propylenowego.

Każda fiolka 20 ml zawiera 55,6 mg (2,4 mmol) sodu, co odpowiada 3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Każda fiolka 20 ml zawiera 1000 mg glikolu propylenowego.

Każda fiolka 40 ml zawiera 111,2 mg (4,8 mmol) sodu, co odpowiada 6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Każda fiolka 40 ml zawiera 2000 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Roztwór przejrzysty, bezbarwny do koloru żółtego lub zielono-żółtego.

Roztwór praktycznie pozbawiony cząstek stałych.

pH koncentratu wynosi 8,0 – 9,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Pemetrexed Sandoz w skojarzeniu z cisplatiną jest przeznaczony do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

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

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

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

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania wyłącznie u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Pemetrexed Sandoz w skojarzeniu z cisplatyną

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

Pemetrexed Sandoz w monoterapii

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

Premedykacja

W celu ograniczenia częstości i nasilenia odczynów skórnych, w dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, jak również w dniu podania produktu leczniczego 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 muszą również otrzymywać suplementację witaminową (patrz punkt 4.4). Codziennie muszą przyjmować doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek (od 350 do 1000 mikrogramów). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu pacjent musi 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 (rozsmaz) i liczby płytek krwi. Przed każdym

podaniem chemioterapii 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 $\leq 1,5$ raza 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 5-krotne wartości uznane za prawidłowe.

Modyfikacja dawki

Decyzję o modyfikacji dawki na początku kolejnego cyklu chemioterapii należy podejmować na podstawie oznaczonych podczas poprzedniego cyklu najniższych wartości parametrów morfologii krwi lub największego nasilenia objawów toksyczności, przy którym nie wystąpiły zmiany w obrazie krwi. Leczenie można opóźnić, by zapewnić odpowiedni czas na 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 Pemetrexed Sandoz w monoterapii, jak i w skojarzeniu z cisplatyną.

Table 1. Modyfikacja dawki produktu Pemetrexed Sandoz (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność hematologiczna	
Najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów $< 500/\text{mm}^3$ i najmniejsza liczba płytek krwi $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$	75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu, jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek krwi $< 50\ 000/\text{mm}^3$ niezależnie od najmniejszej liczby neutrofilów	75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu, jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek krwi $< 50\ 000/\text{mm}^3$ z krwawieniem ^a , niezależnie od najmniejszej liczby 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 produktu Pemetrexed Sandoz aż do powrotu ocenianych parametrów do wartości sprzed leczenia lub niższych. Ponowne leczenie należy rozpocząć zgodnie z wytycznymi z tabeli 2.

Table 2. Modyfikacja dawki produktu Pemetrexed Sandoz (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność niehematologiczna^{a, b}		
	Dawka pemetreksedu (mg/m²)	Dawka cisplatyny (mg/m²)
Jakiegokolwiek działania niepożądane stopnia 3. lub 4. z wyjątkiem zapalenia błon śluzowych	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Biegunka wymagająca hospitalizacji (bez względu na nasilenie) lub biegunka stopnia 3. lub 4.	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Zapalenie błon śluzowych stopnia 3. lub 4.	50% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki
^a Ogólne kryteria toksyczności (ang. Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998) wg National		

Cancer Institute

^b bez objawów toksyczności neurologicznej

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

Table 3. Modyfikacja dawki produktu Pemetrexed Sandoz (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny - toksyczność neurologiczna

Nasilenie objawów wg CTC ^a	Dawka pemetreksedu (mg/m ²)	Dawka cisplatyny (mg/m ²)
0-1	100% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki
2	100% poprzedniej dawki	50% poprzedniej dawki

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

Leczenie produktem Pemetrexed Sandoz 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.

Szczególne grupy pacjentów

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 poniżej 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 zaburzeniami czynności nerek (GFR obliczane na podstawie standardowego wzoru Cockrofta i Gaulta lub przez pomiar przesączania kłębuszkowego metodą klirensu Tc99m-DPTA z surowicy)

Pemetreksed jest wydalany głównie w postaci niezmienionej przez nerki. W badaniach klinicznych nie stwierdzono konieczności zmiany dawki (z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów) u osób z klirensem kreatyniny ≥ 45 ml/min. Nie zebrano dostatecznej ilości danych na temat stosowania 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 zaburzeniami czynności wątroby

Nie wykazano związku między aktywnością AspAT, AlAT lub stężeniem bilirubiny całkowitej a farmakokinetyką pemetreksedu. Nie przeprowadzono jednak osobnych analiz dla pacjentów z objawami zaburzeń czynności wątroby, takimi jak zwiększenie stężenia bilirubiny $>1,5$ raza 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

Produkt Pemetrexed Sandoz jest przeznaczony do stosowania dożylnego po rozcieńczeniu. Pemetrexed Sandoz należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego Pemetrexed Sandoz oraz instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pemetrexed może hamować czynność szpiku kostnego, co objawia się neutropenią, małopłytkowością i niedokrwistością (lub pancytopenią) (patrz punkt 4.8). Wystąpienie mielosupresji oznacza zazwyczaj konieczność ograniczenia dawki pemetreksedu. Podczas leczenia należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy mielosupresji. Pemetreksedu nie należy podawać aż do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów (ANC) 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 pemetreksedu podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w poprzednim cyklu najmniejszych wartości ANC i liczby płytek krwi oraz największego stopnia nasilenia objawów toksyczności niehematologicznej (patrz punkt 4.2).

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

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

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

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

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek, zakwalifikowanych do terapii pemetreksedem, należy przerwać stosowanie NLPZ o długim okresie półtrwania w fazie eliminacji na co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu jego podania 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 cukrzyce. W okresie po wprowadzeniu pemetreksedu do obrotu zgłaszano również przypadki moczówki prostej nerkopochodnej i martwicy kanalików nerkowych po zastosowaniu pemetreksedu w monoterapii lub razem z innymi chemioterapeutykami. Większość z nich ustępowała po odstawieniu pemetreksedu. Należy regularnie kontrolować, czy u pacjenta nie występuje ostra martwica kanalików nerkowych, zaburzenia czynności nerek oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy moczówki prostej nerkopochodnej (np. hipernatremia).

Wpływ płynu w trzeciej przestrzeni, np. wysięku do opłucnej lub wodobrzusza, na pemetreksed nie został w pełni określony. W badaniu 2. fazy u 31 pacjentów z guzami litymi i stabilnym płynem w trzeciej przestrzeni, po podaniu dawki pemetreksedu nie obserwowano różnic w znormalizowanym stężeniu w osoczu ani w klirensie w porównaniu z wartościami obserwowanymi u pacjentów, u których nie stwierdzono nagromadzenia płynu w trzeciej przestrzeni. Dlatego 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 leczenia i (lub) po jego podaniu należy podać pacjentowi leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia, w tym zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo-mózgowe zgłaszano niezbyt często podczas badań klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu, 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 upośledzenie układu odpornościowego. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek żywych atenuowanych (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Zaleca się, aby mężczyźni dojrzało płciowo nie decydowali się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 3 miesięcy po jego zakończeniu. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość seksualną. Ze względu na możliwość wywołania przez pemetreksed trwałej niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę dotyczącą przechowywania nasienia.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksedem i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (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.

Pemetrexed Sandoz, 100 mg (fiolka 4 ml):

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w fiolce, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 200 mg glikolu propylenowego w każdej fiolce.

Pemetrexed Sandoz, 500 mg (fiolka 20 ml):

Ten produkt leczniczy zawiera 55,6 mg sodu w fiolce, co odpowiada 3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Ten produkt leczniczy zawiera 1000 mg glikolu propylenowego w każdej fiolce.

Pemetrexed Sandoz, 1000 mg (fiolka 40 ml):

Ten produkt leczniczy zawiera 111,2 mg sodu w fiolce, co odpowiada 6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Ten produkt leczniczy zawiera 2000 mg gikolu propylenowego w fiolce.

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 stosowanie nefrotoksycznych produktów leczniczych (np. aminoglikozydów, diuretyków pętlowych, związków platyny, cyklosporyny) może prowadzić do opóźnionego oczyszczania organizmu z pemetreksedu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z lekami z wyżej wymienionych grup. Jeżeli zachodzi taka potrzeba, należy ściśle kontrolować klirens kreatyniny.

Równoczesne stosowanie substancji, które również są wydzielane w cewkach nerkowych (np. probenecydu, penicyliny) może prowadzić do opóźnionego usuwania pemetreksedu z organizmu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z takimi lekami. Jeżeli zachodzi taka potrzeba, należy ściśle kontrolować klirens kreatyniny.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 80 ml/min) stosowanie dużych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ, takich jak ibuprofen > 1600 mg na dobę) oraz kwasu acetylosalicylowego w większych dawkach ($\geq 1,3$ g na dobę) może spowodować zmniejszenie wydalania pemetreksedu, a w konsekwencji zwiększenie częstości jego działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność w czasie stosowania dużych dawek NLPZ lub kwasu acetylosalicylowego równocześnie z pemetreksedem u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 80 ml/min).

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min) należy unikać równoczesnego podawania pemetreksedu z NLPZ (np. ibuprofenem) lub z kwasem acetylosalicylowym w dużej dawce 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 procesu oczyszczania metabolicznego produktów leczniczych metabolizowanych przez izoenzymy CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 i CYP1A2.

Interakcje typowe dla wszystkich leków cytotoksycznych

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepów u pacjentów chorych na nowotwory, często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. Duża wewnątrzosobnicza zmienność krzepnięcia krwi podczas chorób i możliwość interakcji doustnych leków przeciwzakrzepowych i leków przeciwnowotworowych wiążą się z koniecznością częstszego pomiaru wskaźnika INR (ang. *International Normalised Ratio*), jeżeli podjęto decyzję o podawaniu pacjentowi doustnych leków przeciwzakrzepowych.

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane: szczepionka przeciwko żółtej gorączce – ryzyko 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) – ryzyko wystąpienia układowego odczynu mogącego prowadzić do zgonu pacjenta. Ryzyko to jest większe u pacjentów z upośledzeniem układu odpornościowego spowodowanym chorobą podstawową. Należy stosować szczepionki inaktywowane, jeżeli takie istnieją (*poliomyelitis*) (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksedem i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Dojrzałym mężczyznom należy stosować skuteczne środki antykonieczne i nie powinni decydować się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 3 miesięcy po jego zakończeniu.

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 pemetreksedu na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Pemetreksedu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że po starannym rozważeniu potrzeb matki i ryzyka dla płodu okazuje się to konieczne (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pemetreksed przenika do mleka matki. 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 przechowywaniu nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano jednak, że pemetreksed może powodować zmęczenie. Dlatego należy ostrzec pacjentów, by nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, jeżeli wystąpi ten objaw.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii i w skojarzeniu są: zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością, neutropenią, leukopenią, małopłytkowością; objawy toksyczności w obrębie układu pokarmowego, takie jak: jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, zapalenie gardła, zapalenie błon śluzowych i zapalenie jamy ustnej. Do innych działań niepożądanych należą: nefrotoksyczność, zwiększona aktywność aminotransferaz, łysienie, zmęczenie, odwodnienie, wysypka, zakażenie lub sepsa i neuropatia. Rzadko obserwowane objawy to: zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 4 wymieniono działania niepożądane niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego z pemetreksedem stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną, w głównych badaniach rejestracyjnych (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN i PARAMOUNT) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Niepożądane działania leku wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Częstość występowania określono w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$)

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

Tabela 4. Częstość występowania działań niepożądanych wszystkich stopni niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego, obserwowanych w głównych badaniach rejestracyjnych: JMEI (pemetreksed w porównaniu z docetakselem), JMDB (pemetreksed i cisplatyna w porównaniu z gemcytabiną i cisplatyną), JMCH (pemetreksed łącznie z cisplatyną w porównaniu z cisplatyną), JMEN i PARAMOUNT (pemetreksed łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym w porównaniu z placebo stosowanym łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie ^a Zapalenie gardła	Sepsa ^b			Zapalenie skóry i tkanki podskórnej	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Leukopenia Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Gorączka neutropeniczna Zmniejszenie liczby płytek krwi	Pancytopenia	Niedokrwistość hemolityczna o podłożu immunologicznym		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Wstrząs anafilaktyczny		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Odwodnienie				
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenia smaku Neuropatia nerwów ruchowych Neuropatia nerwów czuciowych Zawroty głowy	Incydent naczyniowo-mózgowy Udar niedokrwienny Krwotok wewnętrzny			
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek Suchość oczu Wzmoczone łzawienie Suche zapalenie rogówki i spojówki Obrzęk powiek Choroba warstwy powierzchniowej gałki ocznej				

Zaburzenia serca		Niewydolność serca Zaburzenia rytmu serca	Dusznicza bolesna Zawał mięśnia sercowego Choroba niedokrwienna serca Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca			
Zaburzenia naczyniowe			Niedokrwienie obwodowe ^c			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zatorowość płucna Śródmiąższowe zapalenie płuc ^{bd}			
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej Jadłowstręt Wymioty Biegunka Nudności	Niestrawność Zaparcie Ból brzucha	Krwotok z odbytnicy Krwotok z przewodu pokarmowego Perforacja jelit Zapalenie błony śluzowej przełyku Zapalenie okrężnicy ^c			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		Zapalenie wątroby		

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Łuszczenie skóry	Hiperpigmentacja Świąd Rumień wielopostaciowy Łysienie Pokrzywka		Rumień	Zespół Stevensa-Johnsona ^b Toksyczna nekroliza naskórka ^b Pemfigoid Pęcherzowe zapalenie skóry Nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka Obrzęk rumieniowy ^f Rzekome zapalenie tkanki podskórnej Zapalenie skóry Wyprysk Świerzbiczka	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zmniejszenie klirensu kreatyniny Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^e	Niewydolność nerek Zmniejszenie wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej				Nefrogena moczówka prosta Martwica cewek nerkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Gorączka Ból Obrzęk Ból w klatce piersiowej Zapalenie błon śluzowych				
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy				

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Popromienne zapalenie przełyku Popromienne zapalenie płuc	Nawroty objawów popromiennych		
-------------------------------------------	--	--	--------------------------------------------------------------	-------------------------------	--	--

^a z towarzyszącą neutropenią i bez neutropenii

^b śmiertelne w niektórych przypadkach

^c czasami prowadzące do martwicy kończyny

^d z niewydolnością oddechową

^e obserwowane tylko w przypadku stosowania w skojarzeniu z cisplatyną

^f głównie kończyn dolnych

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/strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszane objawy przedawkowania obejmują: neutropenię, niedokrwistość, małopłytkowość, zapalenie błon śluzowych, polineuropatię czuciową i wysypkę. Prawdopodobne powikłania przedawkowania pemetreksedu to: mielosupresja objawiająca się neutropenią, małopłytkowością i niedokrwistością. Mogą także wystąpić zakażenia z gorączką lub bez gorączki, biegunka i (lub) zapalenie błon śluzowych. Jeżeli podejrzewane jest przedawkowanie pemetreksedu, 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: leki przeciwnowotworowe, 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 przekształcaný w poliglutaminiany przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces

poliglutaminizacji, który 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 produktu referencyjnego zawierającego pemetreksed we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zatwierdzonych wskazaniach (patrz punkt 4.2).

Skuteczność kliniczna

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

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

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

Tabela 5 Skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną w porównaniu z monoterapią cisplatiną w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej

Parametr skuteczności	Pacjenci randomizowani i leczeni		Pacjenci z pełną suplementacją	
	Pemetreksed z cisplatiną (N = 226)	Cisplatiną (N = 222)	Pemetreksed z 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 ^{a*} 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 ^{a*} 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 ^{a*} w teście log Rank	0,001		0,001	
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie ^{b**} (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 ^{a*} w teście Fisher Exact	<0,001		<0,001	

Sktót: CI = przedział ufności

^{a*} wartość p odnosi się do porównań pomiędzy podgrupami

^{b**} w podgrupie pemetrekselem z cisplatiną: 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 pemetrekselem z cisplatiną (212 pacjentów) w porównaniu z leczonymi cisplatiną w monoterapii (218 pacjentów). Stwierdzono także istotne statystycznie różnice parametrów czynności płuc. Obserwowane różnice między grupami były wynikiem poprawy czynności płuc w grupie leczonej schematem pemetrekselem z cisplatiną, jak również pogorszenia czynności płuc w grupie kontrolnej z upływem czasu.

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie drugiego rzutu:

W wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym 3 fazy porównującym stosowanie pemetrekselem i docetakselu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub dającym przerzuty niedrobnokomórkowym rakiem płuca, poddawanych wcześniej chemioterapii, wykazano mediany czasu przeżycia wynoszące 8,3 miesiąca w grupie leczonej pemetrekselem (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *Intent-To-Treat*, ITT, N = 283) i 7,9 miesiąca w grupie leczonej docetakselem (populacja ITT, N = 288). W chemioterapii pierwszego rzutu nie stosowano pemetrekselem. Analiza wpływu typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca na wyniki leczenia określone jako czas całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* – OS) wykazała przewagę pemetrekselem nad docetakselem u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (N = 399, 9,3 vs. 8,0 miesiący, skorygowany współczynnik ryzyka (HR) = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047) i przewagę docetakselu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii płaskonabłonkowej (N = 172, 6,2 vs. 7,4 miesiąca, skorygowany współczynnik ryzyka (HR) = 1,56; 95% CI = 1,08-2,26, p = 0,018). W obrębie poszczególnych podgrup histologicznych nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa pemetrekselem.

Ograniczone dane kliniczne pochodzące z pojedynczego randomizowanego, kontrolowanego badania 3 fazy wskazują, że skuteczność pemetrekselem (mierzona jako czas całkowitego przeżycia – OS i czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej - PFS) u pacjentów leczonych wcześniej docetakselem (N = 41) jest podobna do skuteczności obserwowanej u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni docetakselem (N = 540).

Tabela 6 Skuteczność pemetrekselem i docetakselu w niedrobnokomórkowym raku płuca – populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT)

	Pemetrekselem	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 (TTTF - miesiące)	(N = 283) 2,3	(N = 288) 2,1
• Mediana • HR (95% CI)	0,84 (0,71-0,997)	
Odpowiedź na leczenie (N: zakwalifikowani do analizy odpowiedzi na leczenie)	(N = 264) 9,1 (5,9-13,2)	(N = 274) 8,8 (5,7-12,8)
• Wskaźnik odpowiedzi (%) (95% CI) • Stabilizacja choroby (%)	45,8	46,4
Skróty: CI = przedział ufności; HR = współczynnik ryzyka; N = całkowita liczebność populacji.		

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie pierwszego rzutu:

W wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu 3 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 cisplatiną oraz gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatiną. W przypadku stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną (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 cisplatiną (ITT N = 863) w zakresie OS (skorygowany współczynnik ryzyka 0,94; 95% CI = 0,84-1,05). Stopień sprawności wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu oceniano na 0 lub 1 w skali ECOG.

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

Czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej (ang. *progression free survival* – PFS) i całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*, ORR) były podobne w obydwu ramionach badania. Mediana PFS wynosiła 4,8 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania pemetreksedu z cisplatiną i 5,1 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatiną (skorygowany współczynnik ryzyka 1,04; 95% CI = 0,94-1,15). Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 30,6% (95% CI = 27,3- 33,9) w przypadku skojarzonego stosowania pemetreksedu z cisplatiną i 28,2% (95% CI = 25,0-31,4) w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatiną. Wyniki PFS zostały po części potwierdzone niezależną oceną (do kontroli w sposób losowy wybrano 400 z 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.

Tabela 7 Skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatiną w pierwszym rzucie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca – populacja ITT (ang. *intent-to-treat*) i podgrupy histologiczne

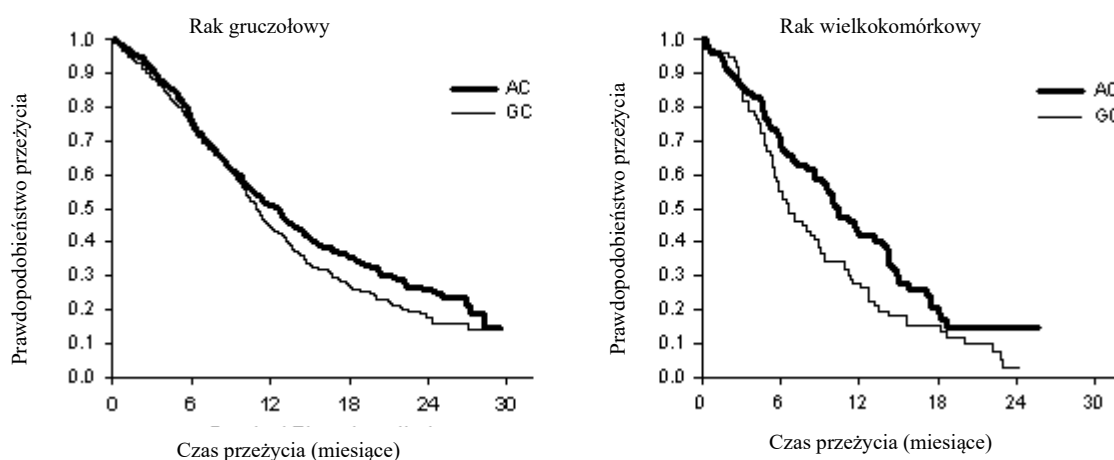
Populacja ITT i podgrupy histologiczne	Mediana przeżycia całkowitego w miesiącach (95% CI)		Skorygowany wskaźnik ryzyka (HR) (95% CI)	wartość p		
	Pemetreksed + cisplatiną	Gemcytabina + cisplatiną				
Populacja ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
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



AC: pemetreksed + cisplatyna

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), G-CSF/GM-CSF (3,1% w porównaniu z 6,1%, p=0,004), i produktów zawierających żelazo (4,3% w porównaniu z 7,0%, p=0,021).

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie podtrzymujące:

JMEN

W wielośrodkowym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu 3 fazy z podwójnie ślełą próbą (JMEN) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetreksedem stosowanym łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *best supportive care*) (N = 441) i podawania placebo łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (N = 222) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub z przerzutami (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii dwulekowej pierwszego rzutu zawierającej cisplatynę lub karboplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem. W dwulekowym schemacie leczenia pierwszego rzutu nie stosowano 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. 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.

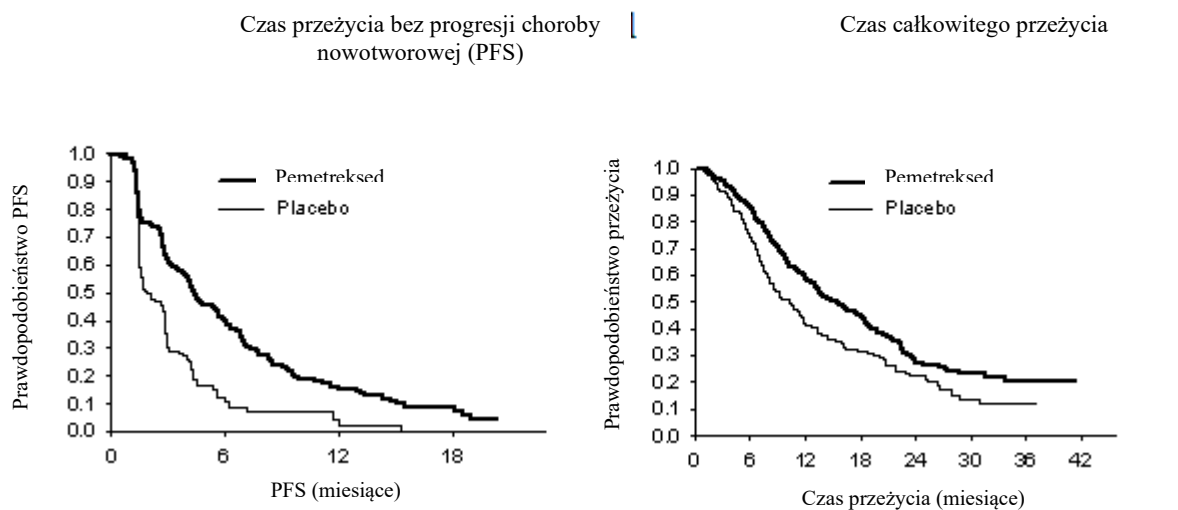
Uzyskano pierwszorzędowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej pemetreksesem w porównaniu z grupą placebo (N = 581, populacja analizowana niezależnie; mediana wyniosła odpowiednio 4,0 miesiące i 2,0 miesiące) (współczynnik ryzyka = 0,60; 95% CI = 0,49-0,73; $p < 0,00001$). Niezależna analiza wyników badań obrazowych pacjentów potwierdziła wyniki PFS uzyskane na podstawie oceny dokonanej przez badaczy. Mediana OS w całej populacji (N = 663) wyniosła 13,4 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i 10,6 miesiąca w grupie placebo, współczynnik ryzyka = 0,79 (95% CI = 0,65-0,95; $p = 0,01192$).

Podobnie jak w przypadku innych badań z zastosowaniem pemetreksedu, w badaniu JMEN obserwowano różnice skuteczności leczenia zależne od typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca. W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii 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 = 0,37-0,60; $p = 0,00001$. Mediana OS u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (N = 481) wyniosła 15,5 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i 10,3 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka = 0,70; 95% CI = 0,56-0,88; $p = 0,002$). Mediana OS łącznie z okresem leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa wyniosła 18,6 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i 13,6 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka = 0,71; 95% CI = 0,56-0,88; $p = 0,002$).

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

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

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 3 fazy z podwójnie ślepą próbą (PARAMOUNT) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego

pemetrekselem w ramach kontynuacji leczenia tym produktem stosowanym łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*) (N = 359) i podawania placebo łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (N = 180) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub z przerzutami (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii pierwszego rzutu pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną. Spośród 939 pacjentów leczonych w pierwszym rzucie pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną, 539 losowo przydzielono do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące polegające na podawaniu pemetreksedu lub placebo. Spośród 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 pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego wynosiła 2,96 miesiąca w grupie leczonej pemetrekselem 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 (indukcji). Mediana liczby cykli leczenia, które otrzymali pacjenci w ramach leczenia podtrzymującego pemetrekselem, wyniosła odpowiednio 4 dla grupy otrzymującej pemetrekselem oraz 4 dla grupy otrzymującej placebo. Łącznie 169 pacjentów (47,1%) otrzymało ≥ 6 cykli leczenia podtrzymującego pemetrekselem, co odpowiada łącznie co najmniej 10 cyklom leczenia pemetrekselem.

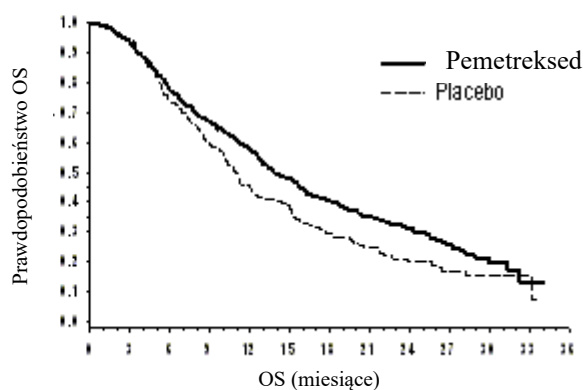
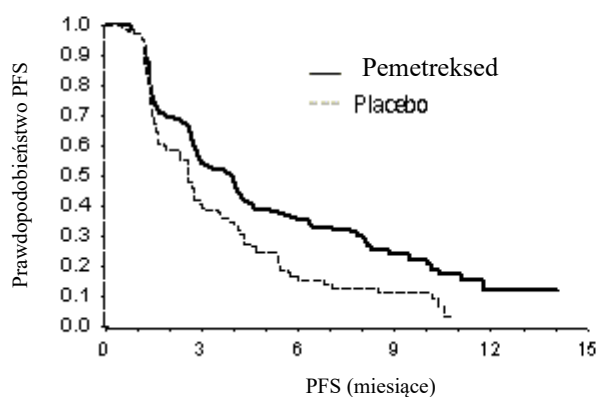
Osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej pemetrekselem w porównaniu z grupą placebo (N = 472, niezależna analiza populacji; mediana wyniosła odpowiednio 3,9 miesiąca i 2,6 miesiąca) (współczynnik ryzyka = 0,64; 95% CI = 0,51-0,81; p = 0,0002). Niezależna analiza wyników badań obrazowych wykonanych u pacjentów potwierdziła dokonaną przez badaczy ocenę PFS. Mediana PFS pacjentów zrandomizowanych do leczenia podtrzymującego oceniona przez badaczy od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną wyniosła 6,9 miesiąca w grupie leczonej pemetrekselem i 5,6 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka = 0,59 95% CI = 0,47-0,74).

Po indukcji pemetrekselem z cisplatyną (4 cykle) wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (OS) w porównaniu z placebo (mediana 13,9 miesiąca vs. 11,0 miesięcy, współczynnik ryzyka = 0,78; 95% CI=0,64-0,96; p=0,0195). W momencie przeprowadzania końcowej analizy całkowitego przeżycia 28,7% pacjentów z grupy otrzymującej pemetrekselem i 21,7% pacjentów z grupy otrzymującej placebo pozostawało przy życiu lub nie było dalej obserwowanych pod kątem przeżycia (ang. *lost to follow-up*). Obiektywne wyniki leczenia pemetrekselem były zgodne wśród badanych podgrup (również w podgrupach uwzględniających stopień zaawansowania choroby, odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu, stopień sprawności w skali ECOG, palenie tytoniu, płeć, typ histologiczny nowotworu oraz wiek) i podobne do uzyskanych podczas analizy nieskorygowanych wartości OS i PFS. Wskaźnik przeżyć rocznych i dwuletnich w grupie pacjentów otrzymujących pemetrekselem wyniósł odpowiednio 58% i 32%, 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 pemetrekselem wyniosła 16,9 miesiąca, a w grupie otrzymującej placebo 14,0 miesięcy (współczynnik ryzyka = 0,78; 95% CI= 0,64-0,96). Odsetek pacjentów, którzy otrzymali dalsze leczenie po zakończeniu udziału w badaniu wyniósł 64,3% w grupie otrzymującej pemetrekselem i 71,7% w grupie placebo.

PARAMOUNT: krzywe Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej (PFS) i czasu całkowitego przeżycia (OS) w przypadku leczenia podtrzymującego pemetrekse dem 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)

Czas przeżycia bez progresji choroby nowotworowej (PFS)

Czas całkowitego przeżycia (OS)



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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne pemetrekse du w monoterapii oceniano u 426 pacjentów z różnymi odmianami złośliwych guzów litych. Wielkość dawki leku wahała się od 0,2 do 838 mg/m² pc. Lek podawano we wlewie dożylnym przez 10 minut. Objętość dystrybucji pemetrekse du w stanie stacjonarnym wynosi 9 l/m² p.c. Z badań *in vitro* wynika, że stopień wiązania pemetrekse du z białkami osocza wynosi około 81%. Nie stwierdzono znaczącego wpływu zaburzeń czynności nerek na wiązanie się leku z białkami osocza. Pemetrexed w ograniczonym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Pemetrexed jest wydalany głównie w moczu: w ciągu pierwszej doby po podaniu leku w moczu znajduje się od 70% do 90% dawki w postaci niezmienionej. Badania *in vitro* wskazują, że pemetrexed jest czynnie wydzielany przez OAT3 (transporter anionów organicznych). Całkowity klirens układowy pemetrekse du wynosi 91,8 ml/min, a końcowy okres półtrwania u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny 90 ml/min) jest równy 3,5 godziny. Zmienność wartości klirensu oznaczanych u różnych pacjentów jest niewielka i wynosi 19,3%. Całkowita ekspozycja organizmu na pemetrexed (AUC) i największe stężenie w osoczu zwiększają się proporcjonalnie do dawki leku. Właściwości farmakokinetyczne pemetrekse du u pacjentów poddawanych wielokrotnym cyklom leczenia pozostają takie same.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podanie pemetrekse du ciężarnym samicom myszy skutkowało zmniejszoną zdolnością płodów do przeżycia, zmniejszeniem masy ciała płodów, niepełnym kostnieniem niektórych struktur kostnych i rozszczepem podniebienia.

Po podaniu pemetrekse du 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 prowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego pemetreksedu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu tiosiarczan (E 539)
Glikol propylenowy (E 1520)
Kwas solny 10% (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Pemetreksed jest fizycznie niezgodny z rozcieńczalnikami zawierającymi wapń, w tym z roztworem Ringera do wstrzykiwań z mleczanami i roztworem Ringera do wstrzykiwań.

Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

Fiolka 100 mg:

18 miesięcy

Fiolka 500 mg i 1000 mg:

2 lata

Po pierwszym otwarciu fiolki

Produkt należy zużyć natychmiast. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu należy usunąć.

Po rozcieńczeniu

Fiolka 100 mg:

Wykazano, że przygotowany roztwór do infuzji zachowuje stabilność przez 3 dni w temperaturze od 2°C do 8°C bez dostępu światła.

Fiolka 500 mg i 1000 mg:

Wykazano, że przygotowany roztwór do infuzji zachowuje stabilność przez 7 dni w temperaturze pokojowej bez dostępu światła i przez 14 dni w temperaturze od 2°C do 8°C bez dostępu światła.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać bezpośrednio po sporządzeniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczono go w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarta fiolka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu i rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysta fiolka z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta gumowym bromobutyłowym korkiem z aluminiowym kapslem i jasnoniebieskim wieczkiem typu flip-off.

Każda fiolka zawiera 4 ml, 20 ml lub 40 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę (z ochronną osłoną lub bez niej).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

1. Rozcieńczanie koncentratu pemetreksedu w celu sporządzenia roztworu do infuzji należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
2. Należy obliczyć wielkość dawki i liczbę fiolek produktu Pemetrexed Sandoz, jaka będzie potrzebna. Każda fiolka zawiera nieco więcej koncentratu pemetreksedu niż podano na opakowaniu, co ułatwia pobranie pożądanej objętości.
3. Odpowiednią objętość koncentratu pemetreksedu należy rozcieńczyć do objętości 100 ml roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) bez substancji konserwujących lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) bez substancji konserwujących. Roztwór należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut.
4. Roztwory pemetreksedu do infuzji przygotowane w opisany powyżej sposób nie wykazują niezgodności z workami do infuzji i zestawami do podawania, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z poliolefiny.
5. Przed podaniem pozajelitowo produkt leczniczy należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Nie należy podawać produktu leczniczego, jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe.

Środki ostrożności podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego

Tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych, należy zachować ostrożność podczas kontaktu z produktem leczniczym 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 przepłukać je wodą. Pemetrexed 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 wynacznienia należy postępować zgodnie z obowiązującymi zasadami, tak jak w przypadku wynacznienia innych substancji niepowodujących powstawania pęcherzy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 26101

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.11.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.06.2023 r.