

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 100 mg, 500 mg lub 1000 mg pemetreksedu (w postaci pemetreksedu disodowego siedmiowodnego).

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól.

Każda 100 mg fiolka zawiera około 11 mg sodu (0,47 mmol).

Każda 500 mg fiolka zawiera około 54 mg sodu (2,35 mmol).

Każda 1000 mg fiolka zawiera około 108 mg sodu (4,70 mmol).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Liofilizowany proszek o barwie od białej do jasnożółtej lub zielono-żółtej.

### 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 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (patrz punkt 5.1).

Pemetreksed 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).

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

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Produkt Pemetreksed SUN musi być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

### Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatiną

Zalecana dawka produktu Pemetreksed SUN wynosi 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.). Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m<sup>2</sup>pc. Cisplatinę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu, pierwszego dnia każdego 21-dniowego 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 SUN w monoterapii

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka produktu Pemetreksed SUN wynosi 500 mg/m<sup>2</sup>pc. Produkt należy podawać we wlewie dożylnym, w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

### Premedykacja

W celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia odczynów skórnych, w dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, 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 B<sub>12</sub> (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzyknięcia witaminy B<sub>12</sub> 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)  $\geq 1500$  komórek/mm<sup>3</sup>, liczba płytek krwi  $\geq 100\ 000$  komórek/mm<sup>3</sup>, klirens kreatyniny  $\geq 45$  ml/min, bilirubina całkowita  $\leq 1,5$  razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe; fosfataza zasadowa, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT)  $\leq 3$  razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe. U pacjentów z przerzutami guza do wątroby dopuszczalne są wartości aktywności fosfatazy zasadowej, AspAT i AlAT  $\leq 5$ -krotne wartości uznane za prawidłowe.

### Modyfikacja dawki

Decyzję o modyfikacji dawki przed rozpoczęciem kolejnego cyklu chemioterapii należy podejmować na podstawie najmniejszej wartości parametrów morfologii krwi, oznaczonych podczas poprzedniego cyklu lub największego nasilenia objawów toksyczności, przy którym nie wystąpiły zmiany w obrazie krwi. Rozpoczęcie kolejnego cyklu można opóźnić, by w ten sposób umożliwić normalizację stanu zdrowia pacjenta. Po uzyskaniu odpowiedniej poprawy stanu pacjenta należy kontynuować leczenie,

zgodnie z zasadami przedstawionymi w tabelach 1, 2 i 3, które odnoszą się zarówno do stosowania produktu Pemetreksed SUN w monoterapii, jak i w skojarzeniu pemetreksedu z cisplatiną.

<b>Tabela 1 - Modyfikacja dawki produktu Pemetreksed SUN (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatiny - zmiany w obrazie krwi</b>	
Najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów < 500/mm <sup>3</sup> i najmniejsza liczba płytek ≥ 50 000/mm <sup>3</sup>	75% poprzedniej dawki (zarówno produktu Pemetreksed SUN jak i cisplatiny)
Najmniejsza liczba płytek <50 000/mm <sup>3</sup> bez względu na to, jaka jest najmniejsza liczba neutrofilów	75% poprzedniej dawki (zarówno produktu Pemetreksed SUN jak i cisplatiny)
Najmniejsza liczba płytek <50 000/mm <sup>3</sup> oraz krwawienie <sup>a</sup> bez względu na to, jaka jest najmniejsza liczba neutrofilów	50% poprzedniej dawki (zarówno produktu Pemetreksed SUN jak i cisplatiny)

<sup>a</sup> zgodnie z definicją krwawień stopnia 2. lub większego 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 Pemetreksed SUN aż do powrotu ocenianych parametrów do wartości sprzed leczenia lub mniejszych. Ponowne leczenie należy rozpocząć zgodnie z wytycznymi z tabeli 2.

<b>Tabela 2 - Modyfikacja dawki produktu Pemetreksed SUN (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatiny – działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi <sup>a, b</sup></b>		
	<b>Dawka produktu Pemetreksed SUN (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dawka cisplatiny (mg/m<sup>2</sup>)</b>
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

<sup>a</sup> Ogólne kryteria toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute*

<sup>b</sup> bez objawów toksyczności neurologicznej

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

<b>Tabela 3 - Modyfikacja dawki produktu Pemetreksed SUN (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatiny - toksyczność neurologiczna</b>		
<b>Nasilenie objawów wg CTC <sup>a</sup></b>	<b>Dawka produktu Pemetreksed SUN (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dawka cisplatiny (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0 - 1	100% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki
2	100% poprzedniej dawki	50% poprzedniej dawki

<sup>a</sup> CTC -Ogólne Kryteria Toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria*, CTC v2.0; NCI 1998) według *National Cancer Institute*

Leczenie produktem Pemetreksed SUN 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 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 produktu leczniczego Pemetreksed SUN u dzieci i młodzieży, nie jest właściwe w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej i niedrobnokomórkowego raka płuca.

*Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek:* (zmniejszenie 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  $\geq 45$  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

Pemetreksed jest przeznaczony do podawania dożylnego. Produkt 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 oraz instrukcja dotycząca rozpuszczania i rozcieńczania produktu Pemetreksed SUN przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Okres karmienia 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  $\geq 1500$  komórek/ $\text{mm}^3$ , a liczba płytek krwi wzrośnie co najmniej do  $\geq 100\,000$  komórek/ $\text{mm}^3$ . Decyzje o zmniejszeniu dawki leku podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w poprzednim cyklu, najmniejszych wartości liczby neutrofilów i płytek krwi i największego stopnia nasilenia objawów toksyczności niehematologicznej (patrz punkt 4.2).

U osób, które przyjmowały kwas foliowy i witaminę B<sub>12</sub> 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 z neutropenią stopnia 3. lub 4. Wszystkim pacjentom leczonym pemetreksedem należy zatem zalecić profilaktyczne stosowanie kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> w celu ograniczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem (patrz punkt 4.2).

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

W badaniach leku nie uczestniczyła odpowiednio liczna grupa pacjentów z 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 na co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5).

Po podaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, zgłaszano wystąpienie ciężkich zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek. U większości pacjentów, u których pojawiły się te zaburzenia stwierdzono obecność czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek, w tym odwodnienie, wcześniej rozpoznane nadciśnienie lub cukrzycę. Po wprowadzeniu do obrotu, podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, notowano również występowanie nefrogennej moczówki prostej i martwicy cewek nerkowych. Większość z tych zaburzeń ustępowała po odstawieniu pemetreksedu. Należy regularnie kontrolować, czy u pacjenta nie występują: ostra martwica cewek nerkowych, zaburzenia czynności nerek oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy nefrogennej moczówki prostej (np. hipernatremia).

Wpływ płynu w trzeciej przestrzeni, np. wysięku w 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 cisplatiną 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 naczyniowo-mózgowe 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 3 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 do ośrodka specjalizującego się w kriokonserwacji 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.

#### Substancje pomocnicze

Pemetreksed SUN 100 mg zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Pemetreksed SUN 500 mg zawiera około 54 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 2,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Pemetreksed SUN 1000 mg zawiera około 108 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 5,4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami 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 wydłużenia klirensu 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  $\geq$  80 ml/min), stosowanie dużych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ, takich jak ibuprofen > 1600 mg na dobę) oraz kwasu acetylosalicylowego w większych dawkach ( $\geq$  1,3 g na dobę) może spowodować

zmniejszenie wydalania pemetreksedu, a w konsekwencji zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych. Dlatego należy zwrócić szczególną uwagę w czasie stosowania dużych dawek NLPZ oraz kwasu acetylosalicylowego równocześnie z pemetreksedem u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny  $\geq 80$  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 ryzyko zakrzepicy 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**

##### 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 płciowo mężczyźni powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne 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 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 dziecka karmionego 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 jednak o występowaniu zmęczenia u osób leczonych pemetreksedem. Należy ostrzec pacjentów, by nie prowadzili pojazdów mechanicznych 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 martwica rozplywna naskórka.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 4 wymieniono działania niepożądane niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego obserwowane podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatiną, w głównych badaniach rejestracyjnych (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN i PARAMOUNT) oraz po wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane leku wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Częstość występowania określono w następujących kategoriach:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nie jest znana (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 cisplatina w porównaniu z gemcytabiną i cisplatiną), JMCH (pemetreksed i cisplatina w porównaniu z cisplatiną), JMEN i PARAMOUNT (pemetreksed łącznie z najlepszym leczeniem objawowym w porównaniu z placebo stosowanym łącznie z najlepszym leczeniem objawowym) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.



<b>Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Częstość nieznana</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie <sup>a</sup> Zapalenie gardła	Sepsa <sup>b</sup>			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	Dusznicza bolesna			

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
		Zaburzenia rytmu serca	Zawał mięśnia sercowego Choroba wieńcowa Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca			
Zaburzenia naczyniowe			Niedokrwienie obwodowe <sup>c</sup>			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zatorowość płucna Śródmiąższowe zapalenie płuc <sup>bd</sup>			
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 <sup>e</sup>			
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 <sup>b</sup> Toksyczna martwica rozplywna naskórka <sup>b</sup> Pemfigoid Pęcherzowe zapalenie skóry Nabyte pęcherzowe	

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
					oddzielanie się naskórka Obrzęk rumieniowy <sup>f</sup> Rzekome zapalenie tkanki podskórnej Zapalenie skóry Wyprysk Świerzb i zaka	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zmniejszenie klirensu kreatyniny Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi <sup>e</sup>	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		Zmniejszenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Popromienne zapalenie przełyku Popromienne zapalenie płuc	Nawroty objawów popromiennych		

<sup>a</sup> z towarzyszącą neutropenią i bez neutropenii

<sup>b</sup> śmiertelne w niektórych przypadkach

<sup>c</sup> czasami prowadzące do martwicy kończyn

<sup>d</sup> z niewydolnością oddechową

<sup>e</sup> obserwowane tylko w przypadku stosowania w skojarzeniu z cisplatyną

<sup>f</sup> 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 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309.

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 SUN to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, analog 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 wydłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych.

Europejska Agencja Leków uchyla obowiązek przeprowadzania badań produktu Pemetreksed SUN we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w dopuszczonych wskazaniach (patrz punkt 4.2).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania:

#### Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Badanie EMPHACIS (wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy z pojedynczą ślepą próbą, porównujące stosowanie produktu Pemetreksed SUN + cisplatyny i samej cisplatyny u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej) wykazało, że mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych produktem Pemetreksed SUN 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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> przez cały okres leczenia ocenianego w badaniu (pacjenci z pełną suplementacją). Wyniki tych analiz skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli:

**Tabela 5. Skuteczność schematu Pemetreksed SUN + cisplatyna w porównaniu z monoterapią cisplatiną w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej**

Parametr skuteczności	Pacjenci randomizowani i leczeni		Pacjenci z pełną suplementacją	
	Pemetreksed SUN/ cisplatyna (N=226)	Cisplatyna (N=222)	Pemetreksed SUN/ cisplatyna (N=168)	Cisplatyna (N=163)
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
wartość p <sup>a</sup> 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 <sup>a</sup> 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 <sup>a</sup> w teście Log Rank	0,001		0,001	
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie <sup>b</sup> (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 <sup>a</sup> w teście Fisher Exact	< 0,001		< 0,001	

Skróty: CI - przedział ufności

<sup>a</sup> wartość p odnosi się do porównań pomiędzy podgrupami

<sup>b</sup> w podgrupie Pemetreksed SUN + 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 Pemetreksed SUN + cisplatyna (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 stanu czynnościowego płuc w grupie leczonej schematem Pemetreksed SUN + cisplatyna, jak również pogorszenia czynności płuc w grupie kontrolnej z upływem czasu.

Istnieje niewiele danych na temat pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, leczonych wyłącznie produktem Pemetreksed SUN. Badano stosowanie tego leku w dawce 500 mg/m<sup>2</sup>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 II wyboru:

W wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym, badaniu klinicznym III fazy, porównującym stosowanie produktu Pemetreksed SUN i docetakselu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub dającym przerzuty niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wykazano mediany czasu przeżycia wynoszące 8,3 miesiąca w grupie leczonej produktem Pemetreksed SUN (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *Intent-To-Treat*, ITT, n = 283) i 7,9 miesiąca w grupie leczonej docetakselem (populacja ITT, n = 288). W schemacie leczenia pierwszego wyboru nie

stosowano produktu Pemetreksed SUN. Analiza zależności między wynikami leczenia określonymi jako czas całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* - OS) a typem histologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca wykazała przewagę produktu Pemetreksed SUN nad docetakselem u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n = 399, 9,3 vs. 8,0 miesiące, skorygowany współczynnik ryzyka (HR) = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047) i przewagę docetakselu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii płaskonabłonkowej (n = 172, 6,2 vs. 7,4 miesiące, skorygowany współczynnik ryzyka (HR) = 1,56; 95% CI = 1,08-2,26, p = 0,018). W obrębie poszczególnych podgrup histologicznych nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa produktu Pemetreksed SUN.

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).

**Tabela 6. Skuteczność produktu Pemetreksed SUN w porównaniu do docetakselu w niedrobnokomórkowym raku płuca – populacja ITT (ang. *intent to treat*)**

	<b>Pemetreksed</b>	<b>Docetaksel</b>
<b>Przeżycie (miesiące)</b>	(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	
<b>Czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej (miesiące)</b>	(n = 283)	(n = 288)
■ Mediana	2,9	2,9
■ HR (95% CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
<b>Czas do niepowodzenia leczenia (miesiące)</b>	(n = 283)	(n = 288)
■ Mediana	2,3	2,1
■ HR (95% CI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
<b>Odpowiedź na leczenie</b> (n: zakwalifikowani do analizy odpowiedzi na leczenie)	(n = 264)	(n = 274)
■ Wskaźnik odpowiedzi (%) (95% CI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
■ Stabilizacja choroby(%)	45,8	46,4

Skróty: CI - przedział ufności, HR - wskaźnik ryzyka, ITT - pacjenci według zamierzonego leczenia, n - całkowita liczebność populacji

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie I wyboru:

W wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu III fazy z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (stopień zaawansowania IIIb lub IV), niepoddawanych wcześniej chemioterapii porównywano skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną oraz gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną. W przypadku stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem. ang. *Intent-To-Treat*, ITT, n = 862) osiągnięto 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 = 0,84-1,05). 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 analizami dla populacji ITT i potwierdzają nie mniejszą skuteczność (ang. *non-inferiority*) skojarzonej terapii pemetrekselem 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 grupach badania. Mediana PFS wynosiła 4,8 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania pemetreksedu z cisplatyną i 5,1 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatyną (skorygowany współczynnik ryzyka 1,04; 95% CI = 0,94-1,15). Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 30,6% (95% CI = 27,3- 33,9) w przypadku skojarzonego stosowania produktu pemetreksedu z cisplatyną i 28,2% (95% CI = 25,0-31,4) w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatyną. Wyniki PFS zostały po części potwierdzone niezależną oceną (do kontroli w sposób losowy wybrano 400/1725 pacjentów).

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

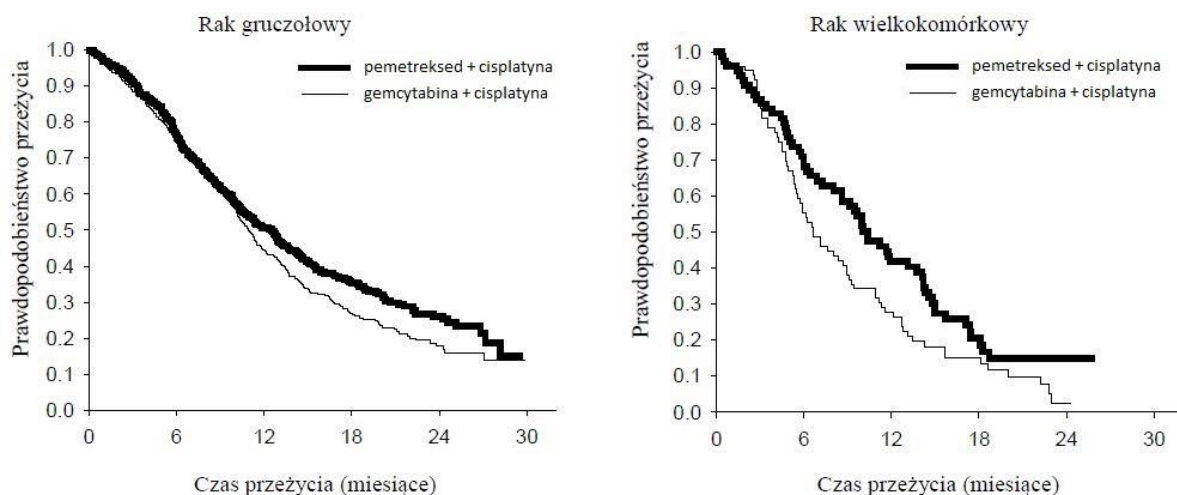
**Tabela 7. Skuteczność pemetreksedu skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatyną w leczeniu pierwszego wyboru niedrobnokomórkowego raka płuca – populacja ITT (ang: *intent-to-treat*) i podgrupy histologiczne**

Populacja ITT i podział na podgrupy histologiczne	Mediana czasu przeżycia całkowitego w miesiącach (95% CI)				Skorygowany wskaźnik ryzyka (HR) (95% CI)	Nadrzędna wartość p
	pemetreksed + cisplatyna		gemcytabina + cisplatyna			
Populacja ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 - 11,2)	N=862	10,3 (9,6 - 10,9)	N=863	0,94 <sup>a</sup> (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

<sup>a</sup> 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 produktem Pemetrekseid SUN z cisplatyną.

Pacjenci leczeni produktem Pemetrekseid SUN w skojarzeniu z cisplatyną rzadziej wymagali transfuzji (16,4% w porównaniu z 28,9%,  $p < 0,001$ ), przetoczenia masy erytrocytarnej (16,1% w porównaniu z 27,3%,  $p < 0,001$ ) i płytek krwi (1,8% w porównaniu z 4,5%,  $p = 0,002$ ). Pacjenci wymagali podania mniejszej ilości erytropoetyny lub darbepoetyny (10,4% w porównaniu z 18,1%,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1% w porównaniu z 6,1%,  $p = 0,004$ ), i produktów zawierających żelazo (4,3% w porównaniu z 7,0%,  $p = 0,021$ ).

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie podtrzymujące:

##### JMEN

W wieloośrodkowym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy, z podwójnie ślepą próbą (JMEN), porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetrekseidem, stosowanym w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *Best supportive care*) ( $n = 441$ ) z terapią polegającą na podawaniu placebo w skojarzeniu 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 karboplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem. W dwulekowym schemacie leczenia pierwszego wyboru nie stosowano pemetrekseidu. 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 (faza indukcyjnej). Mediana liczby cykli leczenia wyniosła odpowiednio 5 dla leczenia podtrzymującego pemetrekseidem oraz 3,5 dla placebo. W sumie 213 pacjentów (48,3%) ukończyło  $\geq 6$  cykli leczenia, a 103 pacjentów ogółem (23,4%) ukończyło  $\geq 10$  cykli leczenia pemetrekseidem.

Uzyskano pierwszorzędowny punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej pemetrekseidem 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 pemetrekseidem i 10,6 miesiąca w grupie placebo, współczynnik ryzyka = 0,79 (95% CI = 0,65-0,95;  $p = 0,01192$ ).

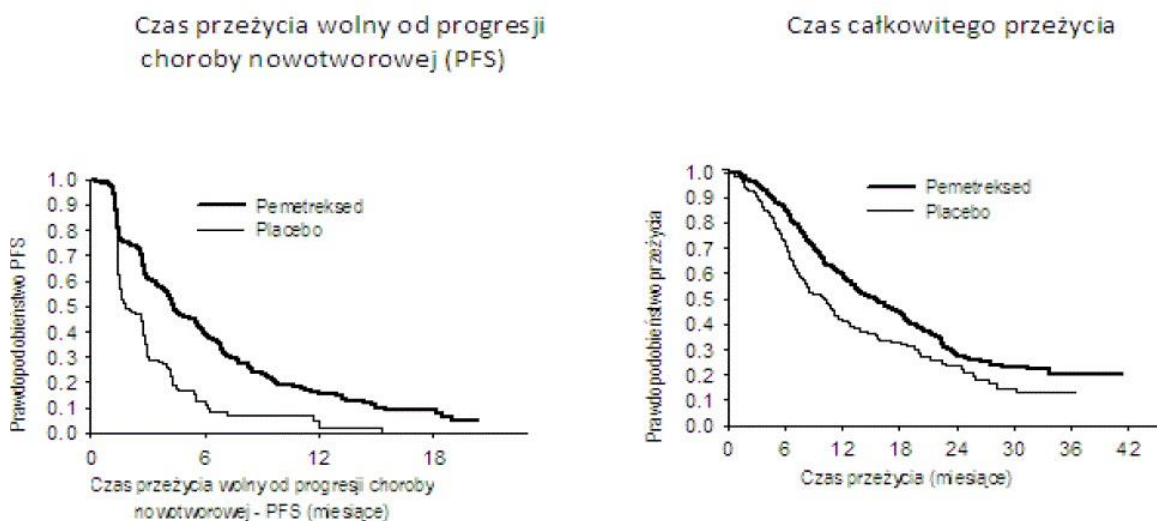


Podobnie jak w przypadku innych badań z zastosowaniem pemetreksedu, w badaniu JMEN obserwowano różnice skuteczności leczenia, zależne od typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca. W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n= 430, populacja analizowana niezależnie) mediana PFS wyniosła 4,4 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem 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 pemetreksedem 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 wyboru (faza indukcji) u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa wyniosła 18,6 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem i 13,6 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka = 0,71; 95% CI = 0,56-0,88; p = 0,002).

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

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

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



### PARAMOUNT

W wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy, z podwójnie ślepą próbą (PARAMOUNT), porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetreksedem 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 histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii pierwszego wyboru pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną. Spośród 939 pacjentów leczonych w fazie indukcji pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną, 539 losowo przydzielono do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące polegające na podawaniu pemetreksedu lub placebo. Wśród

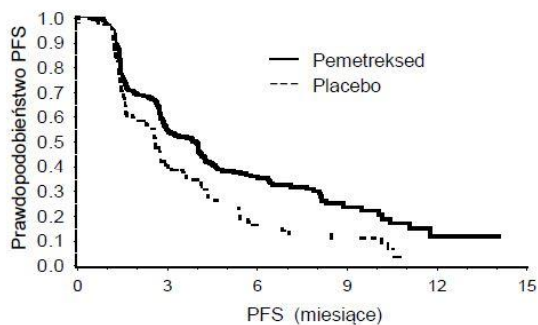
losowo przydzielonych pacjentów, u 44,9 % obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie pierwszego wyboru (faza indukcji) z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną, a u 51,9 % stwierdzono stabilizację choroby. Wymagano, aby stopień sprawności randomizowanych pacjentów wynosił 0 lub 1 w skali ECOG. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia pierwszego wyboru (indukcja) pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego wynosiła 2,96 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem 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 (fazy indukcji). Mediana liczby cykli leczenia, które otrzymali pacjenci w ramach leczenia podtrzymującego pemetreksedem wyniosła odpowiednio 4 dla grupy otrzymującej pemetreksed oraz 4 dla grupy otrzymującej placebo. Łącznie 169 pacjentów (47,1%) otrzymało  $\geq 6$  cykle leczenia podtrzymującego pemetreksedem, co odpowiada łącznie co najmniej 10 cyklom leczenia pemetreksedem.

Osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej pemetreksedem 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 wyboru pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną wyniosła 6,9 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem i 5,6 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka = 0,59 95%, CI = 0,47-0,74).

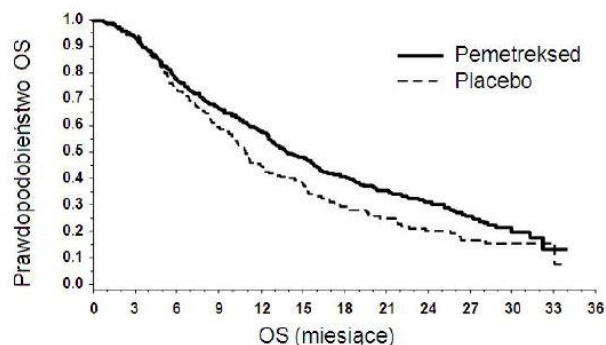
Podczas kontynuacji terapii pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną (4 cykle w fazie indukcji) wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* - OS) w porównaniu z placebo (mediana 13,9 miesiąca vs. 11,0 miesięcy, współczynnik ryzyka = 0,78; 95% CI=0,64-0,96; p=0,0195). W momencie przeprowadzania końcowej analizy całkowitego przeżycia, 28,7% pacjentów z grupy otrzymującej pemetreksed pozostawało przy życiu lub nie było dalej obserwowanych pod kątem przeżycia (ang. *lost to follow-up*) i 21,7% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Obiektywne wyniki leczenia pemetreksedem były zgodne wśród badanych podgrup (również w podgrupach uwzględniających stopień zaawansowania choroby, odpowiedź na leczenie w fazie indukcji, 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 pemetreksed 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 pemetreksed wyniosła 16,9 miesięcy 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 pemetreksed 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 pemetreksedem w porównaniu z placebo, u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (od czasu randomizacji)**

Czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej



Czas całkowitego przeżycia



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/m<sup>2</sup>pc. Lek podawano we wlewie dożylnym przez 10 minut. Objętość dystrybucji pemetreksedu w stanie równowagi dynamicznej wynosi 9 l/m<sup>2</sup>. Z badań *in vitro* wynika, że stopień wiązania pemetreksedu z białkami osocza krwi wynosi około 81%. Nie stwierdzono znaczącego wpływu stopnia ciężkości zaburzeń czynności nerek na wiązanie z białkami osocza. Pemetrexed w ograniczonym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Lek jest wydalany głównie w moczu: w ciągu pierwszej doby po podaniu w moczu znajduje się 70% - 90% dawki w postaci nie zmienionej. Całkowity klirens układowy pemetreksedu wynosi 91,8 ml/min, a okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny 90 ml/min) jest równy 3,5 godziny. Zmienność wartości klirensu oznaczanego u różnych pacjentów jest niewielka i wynosi 19,3 %. Całkowita ekspozycja organizmu na pemetrexed (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 B<sub>12</sub> (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 rozszerzenie 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 pemetrexed może zaburzać płodność osobników męskich. Nie badano płodności samic.

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

Nie badano działania rakotwórczego pemetreksedu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE:**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Kwas solny (do ustalenia pH)  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Pemetreksed jest fizycznie niezgodny z rozcieńczalnikami zawierającymi 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**

#### Zamknięta fiolka

2 lata.

#### Odtworzony i rozcieńczony roztwór do infuzji

Roztwory produktu Pemetreksed SUN przygotowane zgodnie z zaleceniami, po rozpuszczeniu proszku i rozcieńczone nie zawierają substancji konserwujących o działaniu przeciwbakteryjnym. Wykazano trwałość fizyczną i chemiczną sporządzonych roztworów pemetreksedu i rozcieńczonych roztworów do infuzji, w temperaturze 2°C do 8°C, przez okres 24 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy podać bezpośrednio po sporządzeniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast wykorzystany, odpowiedzialność za okres przechowywania i warunki przechowywania przed podaniem ponosi użytkownik: roztwór należy przechowywać w temperaturze 2°C do 8°C, prawidłowo przez okres nie dłuższy niż 24 godziny, chyba że rozpuszczenie/rozciencecie miało miejsce w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach jałowych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

#### Zamknięta fiolka

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Opakowanie Pemetreksed SUN 100 mg to podłużna fiolka z bezbarwnego szkła typu I (zasadowa) o pojemności 10 ml zamknięta korkiem z szarej gumy bromobutylowej i jasnozielonym aluminiowym uszczelnieniem.

Opakowanie Pemetreksed SUN 500 mg to zaokrąglona fiolka z bezbarwnego szkła typu I (zasadowa) o pojemności 50 ml zamknięta korkiem z szarej gumy bromobutylowej i jasnozielonym aluminiowym uszczelnieniem.

Opakowanie Pemetreksed SUN 1000 mg to zaokrąglona fiolka z bezbarwnego szkła typu I (zasadowa) o pojemności 50 ml zamknięta korkiem z szarej gumy bromobutylowej i szarym aluminiowym uszczelnieniem.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

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

1. Rozpuszczenie proszku i dalsze rozcieńczanie roztworu do infuzji dożylniej należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
2. Należy obliczyć wielkość dawki i liczbę fiolek, jaka będzie potrzebna. Każda fiołka zawiera nieco więcej leku niż podano na opakowaniu, co ułatwia pobranie potrzebnej ilości.
3. Pemetreksed SUN 100 mg:  
Rozpuścić zawartość fiołki 100 mg w 4,2 ml roztworu sodu chlorku do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), niezawierającego substancji konserwujących. Przygotowany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

Pemetreksed SUN 500 mg:

Rozpuścić zawartość fiołki 500 mg w 20 ml roztworu sodu chlorku do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), niezawierającego substancji konserwujących. Przygotowany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

Pemetreksed SUN 1000 mg:

Rozpuścić zawartość fiołki 1000 mg w 40 ml roztworu sodu chlorku do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierającego substancji konserwujących. Przygotowany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

Każdą fiołkę należy delikatnie obracać aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Przygotowany roztwór jest przejrzysty, od bezbarwnego do barwy żółtej lub żółto-zielonej (barwa nie wpływa na jakość produktu). Wartość pH przygotowanego roztworu wynosi od 6,6 do 7,8. Osmolalność roztworu wynosi od 480 do 570 mOsm/kg. **Roztwór należy dalej rozcieńczyć.**

4. Odpowiednią objętość przygotowanego roztworu należy dalej rozcieńczyć do objętości 100 ml z użyciem roztworu sodu chlorku do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), niezawierającego substancji konserwujących. Lek należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut.
5. Roztwory pemetreksedu do wlewów, przygotowane w opisany powyżej sposób nie wykazują niezgodności z workami do wlewów i zestawami do przetoczeń, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichlorku winylu i poliolefiny.
6. 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 resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami dotyczącymi leków cytotoksycznych.

#### **Środki ostrożności przy przygotowywaniu i podawaniu leku.**

Tak jak w przypadku innych, potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność podczas kontaktu z lekiem i przygotowywania roztworów pemetreksedu do infuzji. Zaleca się używanie rękawic. W przypadku zetknięcia się roztworu ze skórą należy natychmiast i dokładnie umyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu 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 krwionośne. Donoszono o nielicznych przypadkach podania pemetreksedu poza naczynie krwionośne, które nie zostały ocenione przez badaczy jako ciężkie. 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**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Holandia

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

100 mg pozwolenie nr 23364  
500 mg pozwolenie nr 23365  
1000 mg pozwolenie nr 23366

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10/08/2016  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10/08/2021

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

28.02.2024