

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Armisarte, 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

Każda fiolka o pojemności 4 ml zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

Każda fiolka o pojemności 20 ml zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

Każda fiolka o pojemności 34 ml zawiera 850 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

Każda fiolka o pojemności 40 ml zawiera 1000 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy)

Koncentrat jest przezroczystym, bezbarwnym, lekko żółtawym lub żółtozielonkawym roztworem o pH między 7,0 a 8,0.

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pemetreksed można podawać wyłącznie pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną

Zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² 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/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 cisplatyny można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku).

Pemetreksed w monoterapii

W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² pc. Produkt należy podawać 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 B₁₂ (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzyknięcia witaminy B₁₂ można wykonywać w dniu podania pemetreksedu.

Kontrola stanu pacjenta

Przed podaniem każdej dawki pemetreksedu należy wykonać pełną morfologię krwi, w tym oznaczenie wzoru odsetkowego krwinek białych (rozmaz) i liczby płytek krwi. Przed każdym podaniem chemioterapeutyku należy wykonać badania krwi oceniające czynności nerek i wątroby. Warunkiem umożliwiającym rozpoczęcie każdego cyklu chemioterapii są następujące wartości parametrów laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilów (ang. Absolute Neutrophil Count, ANC) ≥ 1500 komórek/mm³, a liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm³, klirens kreatyniny powinien być ≥ 45 ml/min, bilirubina całkowita powinna mieć wartość $\leq 1,5$ razy od górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe. Fosfataza zasadowa, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT) powinna być ≤ 3 razy górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe. U pacjentów z przerzutami guza do wątroby wartości aktywności fosfatazy zasadowej, AspAT i AlAT mogą mieć wartości ≤ 5 razy górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe.

Modyfikacja dawki

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

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

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

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

| Tabela 2 - Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi ^{a, b} | | |
|---|--|--|
| | Dawka pemetreksedu (mg/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 pemetreksedu i cisplatyny należy zmodyfikować zgodnie z danymi z tabeli 3. W przypadku wystąpienia toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4., leczenie należy przerwać.

| Tabela 3 - Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność neurologiczna | | |
|--|--|--|
| Nasilenie objawów wg CTC ^a | Dawka pemetreksedu (mg/m²) | Dawka cisplatyny (mg/m²) |
| 0 – 1 | 100% poprzedniej dawki | 100% poprzedniej dawki |
| 2 | 100% poprzedniej dawki | 50% poprzedniej dawki |

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

Leczenie pemetrexedem 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 pemetrexedu u dzieci i młodzieży, nie jest właściwe w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej i niedrobnokomórkowego raka płuca.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek (obniżenie GFR obliczane na podstawie standardowego wzoru Cockrofta i Gaulta lub przez pomiar przesączania kłębuszkowego metodą klirensu 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 pemetrexedu u osób z klirensem kreatyniny mniejszym niż 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetrexedu u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

Nie wykazano związku między aktywnością AspAT, AlAT, całkowitym stężeniem bilirubiny a farmakokinetyką pemetrexedu. 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

Produkt Armisarte podaje się dożylnie. Należy go podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego Armisarte 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.

Kobiety karmiące 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 leku. Podczas leczenia należy obserwować czy nie występują objawy mielosupresji. Pemetrexedu nie należy podawać aż do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów wzrośnie co najmniej do poziomu 1500 komórek/mm³, a liczba płytek krwi wzrośnie co najmniej do poziomu 100 000 komórek/mm³. Decyzje o zmniejszeniu dawki leku podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w

poprzednim cyklu najmniejszych wartości liczby neutrofilów i płytek krwi i największego stopnia nasilenia objawów toksyczności niehematologicznej (patrz punkt 4.2).

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

U pacjentów, którym przed leczeniem pemetreksesem nie podawano kortykosteroidów, obserwowano odczyny skórne. Częstość występowania i nasilenie odczynów skórnych może zmniejszyć wcześniejsze leczenie 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 przeciwzapalnych produktów leczniczych (NLPZ) takich jak ibuprofen i kwas acetylosalicylowy (> 1,3 g na dobę) na 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek, zakwalifikowanych do terapii pemetreksesem, należy przerwać stosowanie NLPZ o długim okresie półtrwania na co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5).

Po podaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, zgłaszano wystąpienie ciężkich zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek. U większości pacjentów, u których pojawiły się te zaburzenia stwierdzono obecność czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek, w tym odwodnienie, wcześniej rozpoznane nadciśnienie lub cukrzycę. 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 do opłucnej lub wodobrzusza, na pemetreksesem nie został w pełni określony. W badaniu 2. fazy, u 31 pacjentów z guzami litymi i stabilnym płynem w trzeciej przestrzeni, po podaniu dawki pemetreksedu nie obserwowano różnic w znormalizowanym stężeniu w osoczu ani w klirensie w porównaniu z wartościami obserwowanymi u pacjentów, u których nie stwierdzono nagromadzenia płynu w trzeciej przestrzeni. Dlatego też, należy rozważyć wykonanie drenażu płynu nagromadzonego w trzeciej przestrzeni przed podaniem pemetreksedu, jednak może nie być to konieczne.

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

Ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia, w tym zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo-mózgowe obserwowano niezbyt często podczas badań klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu. Zdarzenia te występowały zwykle w przypadku gdy pemetreksesem 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 przechowania 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.

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 substancji czynnych (np. antybiotyków aminoglikozydowych, diuretyków pętlowych, związków platyny, cyklosporyny) może potencjalnie prowadzić do opóźnionego oczyszczenia 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 potencjalnie prowadzić do opóźnionego usuwania pemetreksedu z organizmu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z takimi substancjami. Jeżeli zachodzi taka potrzeba, należy ściśle kontrolować klirens kreatyniny.

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

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min), należy unikać równoczesnego podawania pemetreksedu z NLPZ (np. ibuprofenem) lub z kwasem acetylosalicylowym w dużych dawkach 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku 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 substancji czynnych metabolizowanych przez izoenzymy CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 i CYP1A2.

Interakcje typowe dla wszystkich leków cytotoksycznych

Ze względu na zwiększone zagrożenie zakrzepami u pacjentów chorych na nowotwory złośliwe, często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. Duże wahania sprawności układu krzepnięcia krwi u tego samego pacjenta w różnych fazach rozwoju choroby i możliwość interakcji doustnych środków przeciwzakrzepowych i chemioterapeutyków przeciwnowotworowych wiążą się z koniecznością częstszego pomiaru wskaźnika INR (ang. International Normalised Ratio), jeżeli podjęto decyzję o podawaniu pacjentowi leków przeciwzakrzepowych.

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 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.

Dojrzała 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 poważne uszkodzenia płodu. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ leku na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Pemetreksedu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że po starannym rozważeniu potrzeb matki i ryzyka dla płodu okazuje się to konieczne (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pemetreksed przenika do mleka 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 konserwacji nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pemetreksed nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Donoszono jednak o występowaniu znużenia u osób leczonych pemetreksedem. Należy ostrzec pacjentów, by nie prowadzili pojazdów mechanicznych i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu, 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 sepsa i neuropatia. Rzadko obserwowane objawy to: zespół Stevensa-Johnsona i martwica rozplywna naskórka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 4. wymieniono niepożądane działania niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego obserwowane podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną, w głównych badaniach rejestracyjnych (JMCH, JMEI, JMDB, 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), 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 objawowym w porównaniu z placebo stosowanym łącznie z najlepszym leczeniem objawowym) 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 wewnątrzczaszkowy | | | |
| 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 ^e | | | |

| | | | | | | |
|---|--|--|--|-------------------|--|---|
| 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 martwica rozplywna naskórka ^b Pemfigoid Pęcherzowe zapalenie skóry Nabyte pęcherzowe oddzielenie się naskórka Obrzęk rumieniowy ^f Rzekome zapalenie tkanki podskórnej Zapalenie skóry Wyprysk Świerzbizka | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Zmniejszenie klirensu kreatyniny Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^e | Niewydolność nerek Zmniejszenie wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej | | | | Nefrogena a 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-glutamylotranspeptydazy | | | | |

| | | | | | | |
|---|--|--|--|-------------------------------|--|--|
| 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania, o jakich donoszono, obejmują: neutropenię, niedokrwistość, trombocytopenię, zapalenie błon śluzowych, polineuropatię czuciową i wysypkę. Prawdopodobne powikłania przedawkowania leku to: mielosupresja, objawiająca się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością. Mogą także wystąpić zakażenia z gorączką lub bez gorączki, biegunka i (lub) zapalenie błon śluzowych. Jeżeli podejrzewane jest przedawkowanie leku należy monitorować stan pacjenta, wykonując badania morfologii krwi, i w razie potrzeby wdrożyć leczenie podtrzymujące. Jeżeli doszło do przedawkowania pemetreksedu, należy rozważyć zastosowanie folianu wapnia lub kwasu foliowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi kwasu foliowego, kod ATC: L01BA04

Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące foliany niezbędne dla podziału komórek.

W badaniach *in vitro* wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących foliany, uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych.

Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folianów i białka błonowego wiążącego foliany. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminiany przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie substancji czynnej w komórkach nowotworów złośliwych.

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

Skuteczność kliniczna

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

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

Podczas 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 produkt leczniczy (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 schematu pemetrekse + cisplatyna w porównaniu z monoterapią cisplatyną w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej

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

Skróty: CI – przedział ufności

* wartość p odnosi się do porównań pomiędzy podgrupami

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

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

Istnieje niewiele danych na temat pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej leczonych wyłącznie pemetrexedem. Badano stosowanie pemetreksedu 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 II rzutu

W wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym III fazy porównującym stosowanie pemetreksedu i docetakselu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub dającym przerzuty niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazano mediany czasu przeżycia wynoszące 8,3 miesiąca w grupie leczonej pemetrexedem (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *Intent-To-Treat*, ITT, n = 283) i 7,9 miesiąca w grupie leczonej docetakselem (populacja ITT n = 288). W schemacie leczenia pierwszego rzutu nie stosowano pemetreksedu. Analiza zależności między wynikami leczenia określonymi jako czas całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* – OS) a typem histologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca wykazała przewagę pemetreksedu nad docetakselem u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n = 399, 9,3 vs. 8,0 miesięcy, 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 miesięcy, skorygowany współczynnik ryzyka (HR) = 1,56; 95% CI = 1,08-2,26, p = 0,018). W obrębie poszczególnych podgrup histologicznych nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa pemetreksedu.

Ograniczone dane kliniczne pochodzące z pojedynczego randomizowanego kontrolowanego badania 3 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 pemetreksedu i docetakselu w niedrobnokomórkowym raku płuca – populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT)

| | Pemetreksed | Docetaksel |
|---|--------------------|-------------------|
| Czas przeżycia (miesiące) | (n = 283) | (n = 288) |
| ▪ Mediana (m) | 8,3 | 7,9 |
| ▪ 95% CI dla mediany | (7,0 - 9,4) | (6,3 - 9,2) |
| ▪ HR | 0,99 | |
| ▪ 95% CI dla HR | (0,82 - 1,20) | |
| ▪ wartość p dla równoważności efektu (HR) | 0,226 | |
| Czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej (miesiące) | (n = 283) | (n = 288) |
| ▪ Mediana | 2,9 | 2,9 |
| ▪ HR (95% CI) | 0,97 (0,82 – 1,16) | |
| Czas do niepowodzenia leczenia (miesiące) | (n = 283) | (n = 288) |
| ▪ Mediana | 2,3 | 2,1 |
| ▪ HR (95% CI) | 0,84 (0,71 - ,997) | |
| Odpowiedź na leczenie (n: zakwalifikowani do analizy odpowiedzi na leczenie) | (n = 264) | (n = 274) |
| ▪ Wskaźnik odpowiedzi (%) (95% CI) | 9,1 (5,9 - 13,2) | 8,8 (5,7 - 12,8) |
| ▪ Stabilizacja choroby (%) | 45,8 | 46,4 |

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie I rzutu

W wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu III fazy z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (stopień zaawansowania IIIb lub IV) niepoddawanych wcześniej chemioterapii porównywano

skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną oraz gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatiną. W przypadku stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *Intent-To-Treat*, 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 analizami 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 (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 400/1725 pacjentów).

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

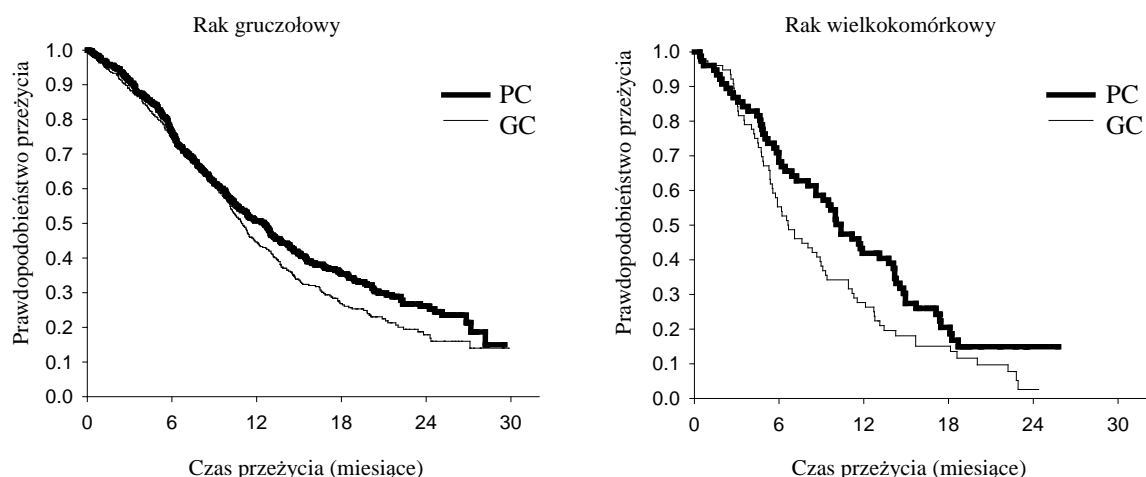
Tabela 7. Skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatiną w pierwszym rzucie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca – populacja ITT (ang. *intent-to-treat*) i podgrupy histologiczne

| Populacja ITT i podział na podgrupy histologiczne | Mediana czasu przeżycia całkowitego w miesiącach (95% CI) | | | | Skorygowany wskaźnik ryzyka (HR) (95% CI) | Wartość p |
|---|---|-------|---------------------------|-------|---|-----------|
| | pemetreksed + cisplatylna | | gemcytabina + cisplatylna | | | |
| 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



PC – Pemetreksed + Cisplatyna

GC – Gemcytabina + 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 III fazy, z podwójnie ślepą próbą (JMEN) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetreksedem stosowanym łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *best supportive care*) ($n = 441$) z terapią polegającą na podawaniu placebo łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym ($n = 222$) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub z przerzutami (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii dwulekowej pierwszego rzutu zawierającej cisplatynę lub karboplatinę w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem. W dwulekowym schemacie leczenia pierwszego rzutu nie stosowano pemetreksedu. Stopień sprawności wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu oceniono na 0 lub 1 w skali ECOG. Pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące do czasu stwierdzenia progresji choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia oceniano od momentu randomizacji po ukończeniu leczenia pierwszego rzutu. Mediana liczby cykli leczenia wyniosła odpowiednio 5 dla leczenia podtrzymującego pemetreksedem oraz 3,5 dla placebo. W sumie 213 pacjentów (48,3%) ukończyło ≥ 6 cykli leczenia, a 103 pacjentów ogółem (23,4%) ukończyło ≥ 10 cykli leczenia pemetreksedem.

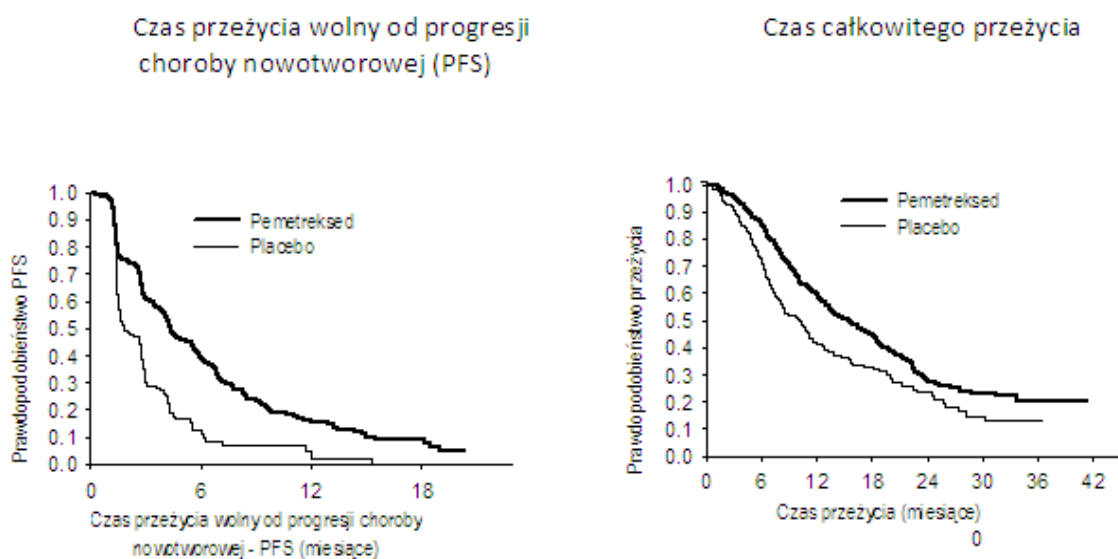
Uzyskano pierwszorzędowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej pemetreksedem w porównaniu z grupą placebo ($n = 581$, populacja analizowana niezależnie; mediana wyniosła odpowiednio 4,0 miesiące i 2,0 miesiące) (współczynnik ryzyka = 0,60; 95% CI = 0,49-0,73; $p < 0,00001$). 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 pemetreksedem 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 rzutu 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 wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy, z podwójnie ślepej próbą (PARAMOUNT) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetreksedem w ramach kontynuacji leczenia tym produktem stosowanym łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*) (n = 359), z terapią polegającą na podawaniu placebo łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (n = 180) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub uogólnionym (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii pierwszego rzutu pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatiną. Spośród 939 pacjentów leczonych

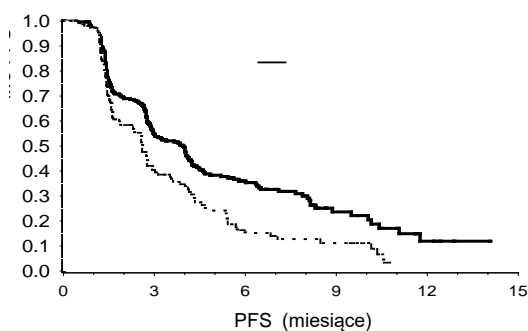
w pierwszym rzucie pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną, 539 losowo przydzielono do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące polegające na podawaniu pemetreksedu lub placebo. Wśród losowo przydzielonych pacjentów, u 44,9 % obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną a u 51,9 % stwierdzono stabilizację choroby. Wymagano, aby stopień sprawności randomizowanych pacjentów wynosił 0 lub 1 w skali ECOG. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu produktem leczniczym Armisarte 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. 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 cykle leczenia podtrzymującego pemetrekselem, co po uwzględnieniu liczby cykli leczenia w I rzucie 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).

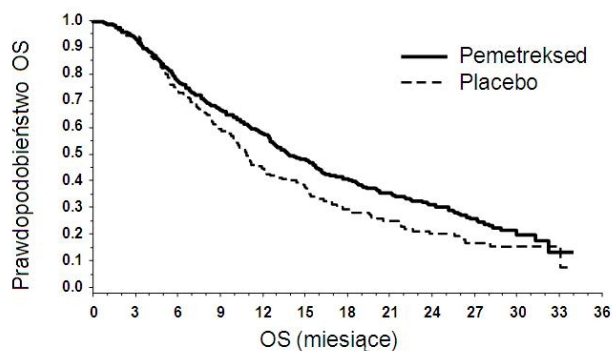
Podczas kontynuacji terapii pemetrekselem po leczeniu pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną (4 cykle) wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* – OS) w porównaniu z placebo (mediana 13,9 miesiąca vs. 11,0 miesięcy, współczynnik ryzyka = 0,78; 95% CI=0,64-0,96; p=0,0195). W momencie przeprowadzania końcowej analizy całkowitego przeżycia, 28,7% pacjentów z grupy otrzymującej pemetrekselem 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 pemetrekselem były zgodne wśród badanych podgrup (również w podgrupach uwzględniających stopień zaawansowania choroby, odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu, stopień sprawności w skali ECOG, fakt palenia lub niepalenia tytoniu, płeć, typ histologiczny nowotworu oraz wiek) i podobne do uzyskanych podczas analizy nieskorygowanych wartości OS i PFS. Wskaźnik przeżyć rocznych i dwuletnich w grupie pacjentów otrzymujących 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 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 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 pemetrekselem 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 wolny od progresji choroby nowotworowej



Czas całkowitego przeżycia



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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne pemetrexedu oceniano po leczeniu w monoterapii u 426 pacjentów chorych na różne odmiany złośliwych guzów litych. Wielkość dawki leku wahała się od 0,2 do 838 mg/m² pc. Lek podawano we wlewie dożylnym przez 10 minut. Objętość dystrybucji pemetrexedu w stanie równowagi dynamicznej wynosi 9 l/m². Z badań *in vitro* wynika, że stopień wiązania pemetrexedu z białkami osocza krwi wynosi około 81%. Nie stwierdzono znaczącego wpływu stopni zaburzeń czynności nerek na wiązanie się leku z białkami osocza. Pemetrexed w ograniczonym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Lek jest wydalany głównie w moczu: w ciągu pierwszej doby po podaniu leku w moczu znajduje się 70% - 90% dawki w postaci nie zmienionej. Całkowity klirens układu pemetrexedu wynosi 91,8 ml/min, a końcowy okres półtrwania u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny 90 ml/min) jest równy 3,5 godziny. Zmienność wartości klirensu oznaczanych u różnych pacjentów jest niewielka i wynosi 19%. Całkowita ekspozycja organizmu na pemetrexed (AUC) i największe stężenie w osoczu zmieniają się proporcjonalnie do dawki leku. Właściwości farmakokinetyczne pemetrexedu u pacjentów poddawanych wielokrotnym cyklem leczenia pozostają takie same.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Po podaniu pemetrexedu samcom myszy obserwowano szkodliwy wpływ na reprodukcję, objawiający się zmniejszoną płodnością i zanikiem jąder. W badaniu, w którym psom rasy beagle przez 9 miesięcy podawano lek w dożylnym bolusie, obserwowano szkodliwy wpływ na jądra

(zwyrodnienie lub martwicę nabłonka plemnikotwórczego). To wskazuje, że pemetreksed może zaburzać płodność osobników męskich. Nie badano płodności samic.

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

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego pemetreksedu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Trometamol (do ustalenia pH)

Kwas cytrynowy

Metionina

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, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

Armisarte zawiera trometamol jako substancję pomocniczą. Trometamol wykazuje niezgodności z cisplatyną powodując rozpad cisplatyny.

Linie do wlewów dożylnych powinny być przepłukane po podaniu produktu leczniczego Armisarte.

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka

18 miesięcy

Okres ważności po pierwszym otwarciu fiolki

Fiolka po 4 ml (100 mg/4 ml)

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną po przygotowaniu do użycia w temperaturze 2°C-8°C przez 7 dni.

Fiolki po 20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) i 40 ml (1000 mg/40 ml)

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną po przygotowaniu do użycia w temperaturze 2°C-8°C przez 14 dni.

Można maksymalnie dwa razy przekłuć gumowy korek fiolki i pobrać zawartość.

Rozcieńczony roztwór

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu do infuzji przygotowanego do użycia w 5% glukozie i 0,9% chlorku sodu przechowywanego w temperaturze pokojowej przez 24 godziny oraz przechowywanego w lodówce przez 7 dni.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać bezpośrednio po sporządzeniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres przechowywania i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik: roztwór należy przechowywać w temperaturze 2°C-8°C zwykle przez okres nie dłuższy niż 24 godziny, chyba że sposobu otwarcia/rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych a zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem i polipropylenowym wieczkiem. Fiolki mogą być zabezpieczone osłonką ochronną.

Wielkości opakowań

1 fiolka po 4 ml (100 mg/4 ml)

1 fiolka po 20 ml (500 mg/20 ml)

1 fiolka po 34 ml (850 mg/34 ml)

1 fiolka po 40 ml (1000 mg/40 ml)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

1. Przygotowywanie roztworu pemetreksedu i dalsze rozcieńczanie roztworu do wlewu dożylnego należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
2. Należy obliczyć wielkość dawki i liczbę fiolek pemetreksedu, jaka będzie potrzebna.
3. Armisarte należy rozcieńczyć tylko 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu nie zawierającego środka konserwującego. Odpowiednią objętość koncentratu pemetreksedu należy rozcieńczyć do 100 ml 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu i podawać we wlewie dożylnym przez 10 minut.
4. Roztwory pemetreksedu do wlewów przygotowane w opisany powyżej sposób nie wykazują niezgodności z workami do wlewów i zestawami do przetoczeń wykonanych z polichlorku winylu i poliolefiny.
5. Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, leku nie należy podawać.
6. Można maksymalnie dwa razy przekłuć gumowy korek fiolki i pobrać zawartość. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego, który pozostał w fiolce i przekroczył okres ważności po przygotowaniu do użycia, lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Środki ostrożności przy przygotowywaniu i podawaniu leku

Podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność podczas kontaktu z lekiem i przygotowywania roztworów pemetreksedu do wlewów. Zaleca się używanie rękawic. W przypadku zetknięcia się roztworu pemetreksedu ze skórą należy natychmiast i dokładnie umyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu pemetreksedu z błonami śluzowymi należy dokładnie spłukać wodą obszar kontaktu. Pemetreksed nie powoduje tworzenia się pęcherzy. Nie jest znana swoista odtrutka w sytuacji, gdy doszło do podania pemetreksedu poza naczynie. Donoszono o nielicznych przypadkach podania pemetreksedu poza naczynie, które nie zostały ocenione przez badaczy jako poważne. W przypadku wynaczynienia

należy postępować zgodnie z obowiązującymi zasadami, tak jak w przypadku wynacznienia innych substancji niepowodujących powstawania oparzeń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1063/001
EU/1/15/1063/002
EU/1/15/1063/003
EU/1/15/1063/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 stycznia 2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 sierpnia 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Chorwacja

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milan)
Włochy

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucharest
Rumunia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Nie dotyczy

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Nie dotyczy

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Armisarte, 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Pemetreksed

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

Każda fiolka o pojemności 4 ml zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

Każda fiolka o pojemności 20 ml zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

Każda fiolka o pojemności 34 ml zawiera 850 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

Każda fiolka o pojemności 40 ml zawiera 1000 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: trometamol, kwas cytrynowy, metionina, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka po 4 ml

1 fiolka po 20 ml

1 fiolka po 34 ml

1 fiolka po 40 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do stosowania dożylnego po rozcieńczeniu.

Rozcieńczać wyłącznie 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1063/001 (1 fiolka po 4 ml)
EU/1/15/1063/002 (1 fiolka po 20 ml)
EU/1/15/1063/004 (1 fiolka po 34 ml)
EU/1/15/1063/003 (1 fiolka po 40 ml)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Armisarte, 25 mg/ml, koncentrat jałowy
Pemetreksed
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 mg/4 ml

6. INNE

Lek cytotoksyczny

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Armisarte, 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Pemetreksed
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

500 mg/20 ml
850 mg/34 ml
1000 mg/40 ml

6. INNE

Lek cytotoksyczny

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Armisarte, 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji pemetreksed

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Armisarte i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Armisarte
3. Jak stosować lek Armisarte
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Armisarte
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Armisarte i w jakim celu się go stosuje

Armisarte jest stosowany w leczeniu raka. Zawiera substancję czynną pemetreksed, który należy do grupy leków znanych jako analogi kwasu foliowego i zakłóca procesy, które są niezbędne do podziału komórki.

Armisarte w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym, cisplatyną, jest stosowany w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej, rodzaju nowotworu atakującego błonę pokrywającą płuca, u pacjentów, którzy wcześniej nie byli poddani chemioterapii.

Armisarte w skojarzeniu z cisplatyną, jest stosowany jako początkowe leczenie u pacjentów z rakiem płuca w stadium zaawansowanym.

Armisarte może być przepisany pacjentom z rakiem płuca w stadium zaawansowanym, u których uzyskano odpowiedź na leczenie lub ich stan w dużej mierze pozostaje bez zmian po zastosowaniu chemioterapii początkowej.

Armisarte stosuje się także w leczeniu pacjentów z rakiem płuca w stadium zaawansowanym, u których nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu leczenia początkowego innymi chemioterapeutykami.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Armisarte

Kiedy nie stosować leku Armisarte

- jeśli pacjent ma uczulenie na pemetreksed lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjentka karmi piersią, należy zaprzestać karmienia piersią podczas stosowania leku Armisarte.
- jeśli pacjent został niedawno zaszczepiony lub ma zostać zaszczepiony przeciwko żółtej gorączce.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Armisarte należy omówić to z lekarzem lub szpitalnym farmaceutą.

Pacjenci, u których występują lub występowały w przeszłości zaburzenia czynności nerek, powinni poinformować o tym lekarza lub farmaceutę w szpitalu, gdyż może to oznaczać konieczność rezygnacji ze stosowania leku Armisarte.

Przed każdym wlewem personel medyczny pobierze od pacjenta próbki krwi w celu oceny, czy sprawność wątroby i nerek jest wystarczająca i czy we krwi jest odpowiednio dużo komórek krwi, by można było zastosować lek Armisarte. W zależności od ogólnego stanu pacjenta oraz w przypadku nadmiernego obniżenia liczby komórek krwi lekarz może zmienić dawkę lub odłożyć podanie leku na później. W przypadku, gdy pacjent jest równocześnie leczony cisplatyną, lekarz sprawdzi prawidłowość nawodnienia oraz zaleci właściwe leczenie w celu zapobieżenia wymiotom.

Pacjenci, którzy byli lub będą poddawani radioterapii, powinni poinformować o tym lekarza, ponieważ może wystąpić wczesna lub opóźniona reakcja popromienna po zastosowaniu leku Armisarte

Pacjenci, którzy niedawno byli szczepieni, powinni poinformować o tym lekarza, ponieważ może to wywołać działania niepożądane w skojarzeniu z lekiem Armisarte.

Pacjenci, u których występuje lub występowała choroba serca, powinni poinformować o tym lekarza.

W przypadku nagromadzenia się płynu wokół płuca pacjenta lekarz może podjąć decyzję o wykonaniu zabiegu odprowadzenia płynu przed podaniem leku Armisarte.

Dzieci i młodzież

Leku Armisarte nie można stosować u dzieci i młodzieży, ponieważ nie ma doświadczenia w stosowaniu tego leku u osób w wieku poniżej 18 lat.

Lek Armisarte a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o środkach przeciwbólowych i przeciwzapalnych (np. przeciwdziałających obrzękom), na przykład tzw. niesteroidowych przeciwzapalnych produktów leczniczych (NLPZ), w tym także o lekach wydawanych bez recepty (np. ibuprofen). Istnieje wiele rodzajów niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) o różnym czasie działania. W zależności od planowanej daty podania leku Armisarte we wlewie, i (lub) sprawności nerek pacjenta lekarz udzieli informacji o tym, jakie leki można przyjmować i kiedy. W przypadku wątpliwości, czy przyjmowane leki należą do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), należy zapytać o to lekarza lub farmaceutę.

Podobnie jak inne leki chemioterapeutyczne nie jest zalecane stosowanie leku Armisarte z żywymi atenuowanymi szczepionkami. Nieaktywne szczepionki należy stosować w miarę możliwości.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna **poinformować o tym lekarza**. Należy unikać stosowania leku Armisarte w okresie ciąży. Lekarz poinformuje pacjentkę o potencjalnym ryzyku związanym ze stosowaniem leku podczas ciąży. W okresie stosowania leku Armisarte i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki kobiety muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Karmienie piersią

Kobiety karmiące piersią powinny poinformować o tym lekarza. Podczas stosowania leku Armisarte należy zaprzestać karmienia piersią.

Wpływ na płodność

Zaleca się, aby mężczyźni nie starali się o poczęcie dziecka podczas leczenia i w ciągu 3 miesięcy po zakończeniu leczenia lekiem Armisarte, oraz stosowali w tym czasie skuteczne metody antykoncepcji. W przypadku, gdy mężczyzna będzie chciał starać się o poczęcie dziecka w trakcie leczenia lekiem Armisarte lub w ciągu 3 miesięcy po zakończeniu tego leczenia powinien zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty. Armisarte może wpływać na zdolność do posiadania dzieci. Przed rozpoczęciem stosowania leku pacjenci mogą skonsultować się z lekarzem, aby zasięgnąć porady dotyczącej przechowania nasienia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Armisarte może powodować uczucie znużenia. Należy zachować ostrożność, prowadząc pojazdy i obsługując urządzenia mechaniczne.

3. Jak stosować lek Armisarte

Armisarte 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji musi być zawsze podawany przez wykwalifikowany personel medyczny. Zalecaną dawkę leku Armisarte wynosi 500 miligramów na każdy metr kwadratowy powierzchni ciała pacjenta. Powierzchnię ciała oblicza się na podstawie pomiaru wzrostu i masy ciała pacjenta. Dawkę leku ustala lekarz w zależności od obliczonej w ten sposób powierzchni ciała. Możliwa jest zmiana dawki lub opóźnienie leczenia w zależności od wyników badania morfologii krwi i ogólnego stanu pacjenta. Przed podaniem leku Armisarte farmaceuta szpitalny, pielęgniarka lub lekarz zmiesza koncentrat Armisarte z 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań lub z 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.

Lek Armisarte zawsze podaje się we wlewie dożylnym. Wlew trwa około 10 minut.

Stosowanie leku Armisarte w połączeniu z cisplatyną:

Lekarz lub farmaceuta szpitalny obliczy dawkę na podstawie wzrostu i masy ciała pacjenta.

Cisplatyna również jest podawana we wlewie dożylnym. Wlew cisplatyny rozpoczyna się około 30 minut po zakończeniu wlewu leku Armisarte i trwa około 2 godzin.

Wlew będzie zazwyczaj wykonywany co 3 tygodnie.

Dodatkowe leki:

Kortykosteroidy: Lekarz przepisze steroidy w tabletkach (w dawce odpowiadającej 4 miligramom deksametazonu 2 razy na dobę), które należy przyjmować w dniu poprzedzającym podanie leku Armisarte, w dniu wlewu i następnego dnia. Leki te stosuje się, by zmniejszyć częstość i nasilenie odczynów (zmian) skórnych, jakie mogą wystąpić podczas leczenia lekami przeciwnowotworowymi.

Suplementacja witamin: Lekarz przepisze kwas foliowy (witaminę) lub produkt multiwitaminowy zawierający kwas foliowy (350 – 1000 mikrogramów), który należy przyjmować doustnie raz na dobę w okresie stosowania leku Armisarte. W ciągu siedmiu dni poprzedzających podanie pierwszej dawki leku Armisarte należy przyjąć co najmniej pięć dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy dalej przyjmować przez 21 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku Armisarte. W tygodniu poprzedzającym podanie leku Armisarte, a następnie w odstępach około 9 tygodni (co odpowiada trzem cyklom chemioterapii lekiem Armisarte) pacjenci otrzymają także witaminę B₁₂ (1000 mikrogramów) we wstrzyknięciach. Podawanie witaminy B₁₂ i kwasu foliowego ma na celu zmniejszenie możliwych działań niepożądanych leków przeciwnowotworowych.

Stan pacjenta podczas leczenia lekiem Armisarte będzie ściśle monitorowany. Kontrola ta rutynowo obejmuje badania krwi oraz wątroby i nerek. Dawka leku może być zmieniona lub leczenie opóźnione w zależności od wyników tych badań.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza:

- Gorączka lub zakażenie (odpowiednio, częste lub bardzo częste): jeżeli występuje gorączka 38°C lub wyższa, poty lub inne objawy zakażenia (w związku z możliwością nadmiernego zmniejszenia liczby białych krwinek, co jest bardzo częstym objawem). Zakażenie (posocznica) może być ciężkie i może prowadzić do zgonu.
- Ból w klatce piersiowej (częste) lub przyspieszenie tętna (niezbyt częste).
- Ból, zaczerwienienie, obrzęki lub ranki w jamie ustnej (bardzo częste).
- Reakcja alergiczna: wysypka na skórze (bardzo częste), uczucie palenia lub mrowienia (częste) albo gorączka (częste). W rzadkich przypadkach reakcje skórne mogą być ciężkie i prowadzić do zgonu. Należy powiadomić lekarza, w przypadku wystąpienia ciężkiej wysypki, swędzenia lub pęcherzy (objawy zespołu Stevensa-Johnsona lub martwicy rozplywnej naskórka).
- Uczucie zmęczenia, zasłabnięcie, szybko występująca zadyszka lub bledność skóry (w związku z możliwością nadmiernego obniżenia stężenia hemoglobiny, co jest bardzo częstym objawem).
- Krwawienia z dziąseł, nosa lub jamy ustnej lub inne krwawienie, którego nie można zatamować, czerwone lub różowe zabarwienie moczu, nieoczekiwane sińce na skórze (w związku z możliwością nadmiernego obniżenia liczby płytek krwi, co jest częstym objawem).
- Nagła duszność, intensywny ból w klatce piersiowej lub kaszel z odkrztuszaniem płwociny z domieszką krwi (niezbyt częste) (mogą wskazywać na obecność zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych płuc).

Inne możliwe działania niepożądane po podaniu leku Armisarte:

Bardzo częste (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- Zakażenie
- Zapalenie gardła (ból gardła)
- Mała liczba granulocytów obojętnochłonnych (rodzaj białych krwinek)
- Mała liczba białych krwinek
- Niskie stężenie hemoglobiny
- Ból, zaczerwienienie, obrzęk lub afty w jamie ustnej
- Utrata apetytu
- Wymioty
- Biegunka
- Nudności
- Wysypka na skórze
- Łuszczenie się skóry
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi wskazujące na pogorszenie czynności nerek
- Zmęczenie

Częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- Zakażenie krwi
- Gorączka ze niskim stężeniem granulocytów obojętnochłonnych (rodzaj białych krwinek)
- Mała liczba płytek krwi
- Reakcja alergiczna
- Utrata płynów ustrojowych
- Zaburzenia smaku
- Uszkodzenie nerwów ruchowych, które może prowadzić do osłabienia i zaniku mięśni, zwłaszcza ramion i nóg)

- Uszkodzenie nerwów czuciowych, które może prowadzić do utraty czucia, uczucia palącego bólu i chwiejności chodu
- Zawroty głowy
- Zapalenie lub obrzęk spojówki (błony wyściełającej powieki i pokrywającej białkawkę oka)
- Suchość oczu
- Łzawienie oczu
- Suchość spojówki (błony wyściełającej powieki i pokrywającej białko oka) i rogówki (przezroczystej warstwy przykrywającej z przodu tęczówkę i źrenicę)
- Obrzęk powiek
- Zaburzenia oka z towarzyszącą suchością, łzawieniem, podrażnieniem i (lub) bólem
- Niewydolność serca (stan powodujący osłabienie siły pompującej mięśnia sercowego)
- Nieregularny rytm serca
- Niestrawność
- Zaparcie
- Ból brzucha
- Wątroba: zwiększenie we krwi stężeń związków chemicznych wytwarzanych w wątrobie
- Zwiększenie pigmentacji skóry
- Swędzenie skóry
- Wysypka na ciele ze zmianami obrączkowatymi przypominającymi tarczę strzelniczą
- Wypadanie włosów
- Pokrzywka
- Zatrzymanie pracy nerek
- Pogorszenie pracy nerek
- Gorączka
- Ból
- Nadmierna ilość płynu w tkankach organizmu powodująca obrzęk
- Ból w klatce piersiowej
- Zapalenie i owrzodzenie błon śluzowych wyściełających przewód pokarmowy

Niezbyt częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, krwinek białych i płytek krwi
- Udar mózgu
- Rodzaj udaru, w którym dochodzi do zablokowania tętnicy doprowadzającej krew do mózgu
- Krwawienie wewnątrzczaszkowe
- Dusznica bolesna (ból w klatce piersiowej spowodowany przez zmniejszenie dopływu krwi do serca)
- Zawał serca
- Zwężenie lub niedrożność tętnic wieńcowych
- Przyspieszenie rytmu serca
- Niedostateczny dopływ krwi do kończyn
- Zablokowanie jednej z tętnic płucnych
- Stan zapalny i bliznowacenie błony wyściełającej płuca z zaburzeniami oddychania
- Upływ jasnoczerwonej krwi z odbytu
- Krwawienie z przewodu pokarmowego
- Pęknięcie ściany jelita
- Zapalenie błony wyściełającej przełyk
- Zapalenie błony wyściełającej jelita grube, któremu może towarzyszyć krwawienie z jelit lub z odbytnicy (obserwowane tylko w przypadku stosowania w skojarzeniu z cisplatyną)
- Zapalenie, obrzęk, rumień i nadżerki błony śluzowej przełyku spowodowane przez radioterapię
- Zapalenie płuc spowodowane przez radioterapię

Rzadkie (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób)

- Rozpad krwinek czerwonych
- Wstrząs anafilaktyczny (ciężka reakcja alergiczna)
- Stan zapalny wątroby

- Zaczerwienienie skóry
- Wysypka pojawiająca się na skórze w obszarze wcześniej napromienianym

Bardzo rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 000 pacjentów)

- Zakażenia skóry i tkanek miękkich
- Zespół Stevensa-Johnsona (rodzaj ciężkiej reakcji skóry i błon śluzowych, która może zagrażać życiu)
- Toksyczna martwica rozplywna naskórka (rodzaj ciężkiej reakcji skóry, która może zagrażać życiu)
- Zaburzenia autoimmunologiczne, w wyniku których pojawia się wysypka i zmiany pęcherzowe na skórze nóg, ramion i brzucha
- Zapalenie skóry charakteryzujące się obecnością pęcherzy wypełnionych płynem
- Urażliwienie skóry, obecność pęcherzy i nadżerek oraz bliznowacenie skóry
- Zaczerwienienie, ból i obrzęk, głównie kończyn dolnych
- Zapalenie skóry i podskórnej tkanki tłuszczowej (rzekome zapalenie tkanki podskórnej)
- Zapalenie skóry
- Stan zapalny, świąd, zaczerwienienie, pęknięcie i szorstkość skóry
- Silnie swędzące zmiany skórne

Częstość nieznaną: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- Rodzaj cukrzycy, której przyczyną są przeważnie nieprawidłowe zmiany w nerkach
- Zaburzenia nerek, w wyniku których dochodzi do obumarcia komórek nabłonka kanalików nerkowych

Może wystąpić dowolny z tych objawów i (lub) stanów. Jeżeli pojawią się pierwsze oznaki tych działań niepożądanych, należy poinformować o tym lekarza tak szybko, jak to tylko możliwe.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Armisarte

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Zamknięta fiolka

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym otwarciu fiolki

Fiolka po 4 ml (100 mg/4 ml)

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną po przygotowaniu do użycia w temperaturze 2°C-8°C przez 7 dni.

Fiolki po 20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) i 40 ml (1000 mg/40 ml)

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną po przygotowaniu do użycia w temperaturze 2°C-8°C przez 14 dni.

Roztworzony roztwór

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu do infuzji przygotowanego do użycia przechowywanego w temperaturze pokojowej przez 24 godziny oraz przechowywanego w lodówce przez 7 dni.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać bezpośrednio po sporządzeniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres przechowywania i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik: roztwór należy przechowywać w temperaturze 2°C-8°C zwykle przez okres nie dłuższy niż 24 godziny, chyba że sposobu otwarcia/rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych a zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Produktu Armisarte nie należy stosować jeśli zawiera cząstki stałe lub inne widoczne oznaki zepsucia.

Wszelkie niewykorzystane resztki koncentratu, który pozostał w fiolce i przekroczył okres ważności po przygotowaniu do użycia, należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Armisarte

Substancją czynną leku jest pemetreksed. Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

Każda fiolka 4 ml koncentratu zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci pemetreksedu dwukwasu).
Każda fiolka z 20 ml koncentratu zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci pemetreksedu dwukwasu).

Każda fiolka z 34 ml koncentratu zawiera 850 mg pemetreksedu (w postaci pemetreksedu dwukwasu).

Każda fiolka z 40 ml koncentratu zawiera 1000 mg pemetreksedu (w postaci pemetreksedu dwukwasu).

Pozostałe składniki to: trometamol (do ustalenia pH), kwas cytrynowy, metionina i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Armisarte i co zawiera opakowanie

Armisarte, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy) pakowany jest w fiolki z bezbarwnego szkła z gumowym korkiem z aluminiowym uszczelnieniem i polipropylenowym wieczkiem. Fiolki mogą być zabezpieczone osłonką ochronną.

Wielkości opakowań:

1 fiolka po 4 ml (100 mg/4 ml)

1 fiolka po 20 ml (500 mg/20 ml)

1 fiolka po 34 ml (850 mg/34 ml)

1 fiolka po 40 ml (1000 mg/40 ml)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Islandia

Wytwórca

PLIVA CROATIA Ltd.

10000 Zagreb

Prilaz baruna Filipovića 25

Chorwacja

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milan)
Włochy

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucharest
Rumunia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Instrukcje dotyczące przygotowania, stosowania leku oraz usuwania jego pozostałości.

1. Przygotowywanie roztworu pemetreksedu i dalsze rozcieńczanie roztworu do wlewu dożylnego należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
2. Należy obliczyć wielkość dawki i liczbę fiolek pemetreksedu, jaka będzie potrzebna.
3. Armisarte należy rozcieńczyć tylko 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu nie zawierającego środka konserwującego. Odpowiednią objętość koncentratu pemetreksedu należy rozcieńczyć do 100 ml 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu i podawać we wlewie dożylnym przez 10 minut.
4. Roztwory pemetreksedu do wlewów przygotowane w opisany powyżej sposób nie wykazują niezgodności z workami do wlewów i zestawami do przetoczeń wykonanych z polichlorku winylu i poliiolefiny.

Armisarte zawiera trometamol jako substancję pomocniczą. Trometamol wykazuje niezgodności z cisplatyną powodując rozpad cisplatyny. Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami. Linie do wlewów dożylnych powinny być przepłukane po podaniu produktu Armisarte.

5. Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, leku nie należy podawać.
6. Można maksymalnie dwa razy przekłuć gumowy korek fiolek i pobrać zawartość. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego, który pozostał w fiolce i przekroczył okres ważności po przygotowaniu do użycia, lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Środki ostrożności przy przygotowywaniu i podawaniu leku

Tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność podczas kontaktu z lekiem i przygotowywania roztworów pemetreksedu do wlewów. Zaleca się używanie rękawic. W przypadku zetknięcia się roztworu pemetreksedu ze skórą należy natychmiast i dokładnie umyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu pemetreksedu z błonami śluzowymi należy dokładnie spłukać wodą obszar kontaktu. Pemetreksed nie powoduje tworzenia się pęcherzy. Nie jest znana swoista odtrutka w sytuacji, gdy doszło do podania pemetreksedu poza naczynie. Donoszono o nielicznych przypadkach podania pemetreksedu poza naczynie, które nie zostały ocenione przez badaczy jako poważne. W przypadku wynaczynienia należy postępować zgodnie z obowiązującymi zasadami, tak jak w przypadku wynaczynienia innych substancji niepowodujących powstawania pęcherzy.

Rozcieńczony roztwór

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu do infuzji przygotowanego do użycia przechowywanego w temperaturze pokojowej przez 24 godziny oraz przechowywanego w lodówce przez 7 dni. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać bezpośrednio po sporządzeniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres przechowywania i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik: roztwór należy przechowywać w temperaturze 2°C-8°C zwykle przez okres nie dłuższy niż 24 godziny, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych a zwalidowanych warunkach aseptycznych.