

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pemetrexed Fresenius Kabi, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z proszkiem zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały liofilizowany proszek lub zbrylony proszek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Pemetrexed Fresenius Kabi w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany do stosowania u pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, nieleczonych wcześniej chemioterapią.

##### Niedrobnokomórkowy rak płuca

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

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

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pemetrexed Fresenius Kabi można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wyspecjalizowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

##### Dawkowanie

##### *Pemetrexed Fresenius Kabi w skojarzeniu z cisplatyną*

Zalecana dawka produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi wynosi 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.) pacjenta. Produkt leczniczy należy podawać w infuzji dożylną w ciągu 10 minut,

w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. Cisplatynę należy podawać w infuzji w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu infuzji pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjentowi należy podać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny (szczegółowe dane na temat dawkowania, patrz punkt 6.2 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego cisplatyny).

#### *Pemetrexed Fresenius Kabi w monoterapii*

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi wynosi 500 mg/m<sup>2</sup> pc. Produkt leczniczy należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

#### *Leczenie poprzedzające*

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

W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci leczeni pemetreksedem 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 chemioterapii należy wykonać badania krwi oceniające czynności nerek i wątroby. Warunkiem umożliwiającym rozpoczęcie każdego cyklu chemioterapii są następujące wartości parametrów laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilów (ang. Absolute Neutrophil Count, ANC)  $\geq 1500$  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 nie większe niż 5-krotne wartości uznane 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, podczas którego 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 leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi w monoterapii, jak i w skojarzeniu z cisplatyną.

<b>Tabela 1 - Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – zmiany w obrazie krwi</b>	
Najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów <math><500/\text{mm}^3</math> i najmniejsza liczba płytek krwi $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$	75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek krwi <math><50\ 000/\text{mm}^3</math> bez względu na to, jaka jest najmniejsza liczba neutrofilów	75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek krwi <math><50\ 000/\text{mm}^3</math> oraz krwawienia <sup>a</sup> bez względu na to, jaka jest najmniejsza liczba neutrofilów	50% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu jak i cisplatyny)

<sup>a</sup> Zgodnie z definicją krwawień stopnia 2. lub wyższego wg ogólnych kryteriów toksyczności (ang. Common Toxicity Criteria, CTC, wersja 2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

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

<b>Tabela 2 - Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi <sup>a, b</sup></b>		
	<b>Dawka pemetreksedu (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dawka cisplatyny (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 wersja 2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

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

Jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej, dawkę produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi i cisplatyny 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 pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność neurologiczna</b>		
Nasilenie objawów wg CTC <sup>a</sup>	<b>Dawka pemetreksedu (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dawka cisplatyny (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 wersja 2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

Leczenie produktem leczniczym Pemetrexed Fresenius Kabi 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

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by pacjenci w wieku 65 lat i starsi byli w większym stopniu narażeni na działania niepożądane w porównaniu z osobami w wieku do 65 lat. Brak szczególnych zaleceń dotyczących zmniejszania dawki u pacjentów w podeszłym wieku, z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów.

### *Dzieci i młodzież*

Stosowanie produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi 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  $\geq 45$  ml/min. Nie zebrano dostatecznej ilości danych na temat stosowania pemetreksedu u pacjentów 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

Pemetrexed Fresenius Kabi podaje się dożylnie. Pemetrexed Fresenius Kabi należy podawać w infuzji dożylnej w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi oraz instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej febrze (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 produktu leczniczego. Podczas leczenia należy obserwować, czy nie występują objawy mielosupresji. Pemetreksedu nie należy podawać aż do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów wzrośnie co najmniej do poziomu 1 500 komórek/mm<sup>3</sup>, a liczba płytek krwi wzrośnie co najmniej do poziomu 100 000 komórek/mm<sup>3</sup>. Decyzje o zmniejszeniu dawki produktu leczniczego podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w poprzednim cyklu najmniejszych wartości liczby neutrofilów i płytek krwi i największego stopnia nasilenia objawów toksyczności niehematologicznej (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, którzy przyjmowali kwas foliowy i witaminę B<sub>12</sub> przed rozpoczęciem leczenia pemetreksedem stwierdzono mniejszą toksyczność oraz zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych hematologicznych i niehematologicznych stopnia 3. lub 4., np. neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażeń z neutropenią stopnia 3. lub 4. Wszystkim pacjentom leczonym 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 pemetreksesem nie podawano kortykosteroidów, obserwowano odczyny skórne. Częstość występowania i nasilenie odczynów skórnych może zmniejszyć wcześniejsze podanie deksametazonu (lub innego równoważnego produktu leczniczego) (patrz punkt 4.2).

W badaniach pemetreksedu nie uczestniczyła odpowiednio liczna grupa pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u pacjentów 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 produktu leczniczego 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 produktu leczniczego i przez co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5).

Po podaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi 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).

Pemetreksesem może uszkadzać materiał genetyczny. Zaleca się, aby mężczyźni dojrzało płciowo nie decydowali się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 3 miesięcy po jego zakończeniu. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość seksualną. Ze względu na

możliwość wywołania przez pemetreksed trwałej niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę dotyczącą przechowywania nasienia.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksedem i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

U pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu zgłaszano przypadki zapalenia płuc po napromienianiu. Należy zwrócić szczególną uwagę podczas leczenia tych pacjentów oraz zachować ostrożność w przypadku stosowania innych środków promieniowrażliwiających.

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

#### **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 przesączenia kłębuszkowego. Równoczesne stosowanie produktów leczniczych nefrotoksycznych (np. antybiotyków aminoglikozydowych, diuretyków pętlowych, związków platyny, cyklosporyny) może potencjalnie prowadzić do opóźnionego usuwania pemetreksedu z organizmu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z produktami leczniczymi 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 produktami leczniczymi. Jeżeli zachodzi taka potrzeba, 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. Należy zachować ostrożność podczas 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. z ibuprofenem) lub z kwasem acetylosalicylowym w dużych dawkach 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania produktu leczniczego 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 produktu leczniczego i co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ jest konieczne, pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem toksyczności, zwłaszcza mielosupresji i toksyczności ze strony układu pokarmowego.

Metabolizm pemetreksedu w wątrobie zachodzi w ograniczonym stopniu. Z badań *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów z ludzkiej wątroby wynika, że nie należy oczekiwać klinicznie istotnego hamowania przez pemetreksed procesu oczyszczania metabolicznego produktów leczniczych metabolizowanych przez izoenzymy CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 i CYP1A2.

Interakcje typowe dla wszystkich leków cytotoksycznych

Ze względu na zwiększone zagrożenie zakrzepami u pacjentów z nowotworami złośliwymi, 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 leków 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 febrze – możliwość wystąpienia prowadzącego do zgonu uogólnionego odczynu poszczepiennego (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie niezalecane: szczepionki żywe atenuowane (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej febrze, 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 podczas 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

Brak danych dotyczących stosowania pemetreksedu u kobiet w ciąży, jednak należy podejrzewać, że pemetreksed stosowany w ciąży, podobnie jak inne antymetabolity, powoduje poważne uszkodzenia płodu. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ pemetreksedu na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Pemetreksedu nie należy stosować w 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 ludzkiego. 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 dotyczącą przechowywania nasienia.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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



i zapalenie jamy ustnej. Do innych działań niepożądanych należą: nefrotoksyczność, zwiększona aktywność aminotransferaz, łysienie, zmęczenie, odwodnienie, wysypka, zakażenie i (lub) sepsa i neuropatia. Rzadko obserwowane objawy to: zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Częstość występowania określono w następujących kategoriach:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**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 do obrotu.**

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
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 niedokrwieny, krwotok wewnątrzczaszkowy.			
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek, suchość oczu, wzmożone 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 <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 oddzielanie się naskórka, obrzęk rumieniowy <sup>f</sup> , rzekome zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie skóry, wyprysk, świerzbiączka.	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zmniejszenie klirensu kreatyniny, zwiększenie	Niewydolność nerek, zmniejszenie wartości				Nefrogena moczówka prosta, martwica

	stężenia kreatyniny we krwi <sup>e</sup> .	wskaźnika filtracji kłębuszkowej.				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 przelyku, 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 kończyny,

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

## 4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano następujące objawy przedawkowania: neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, zapalenie błon śluzowych, polineuropatia czuciowa i wysypka. Prawdopodobne powikłania przedawkowania produktu leczniczego 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 produktu leczniczego należy monitorować stan pacjenta, wykonując badania morfologii krwi i w razie potrzeby wdrożyć leczenie podtrzymujące. Jeżeli doszło do przedawkowania pemetreksedu, należy rozważyć zastosowanie folinianu wapnia i (lub) kwasu folinowego.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, analogi kwasu foliowego, kod ATC: L01BA04

Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folany 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 folany uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folanów

i białka błonowego wiążącego folany. 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 produktu leczniczego w komórkach nowotworów złośliwych.

### Skuteczność kliniczna

#### *Złośliwy międzybłoniak opłucnej*

Badanie EMPHACIS, wieloośrodkowe, randomizowane badanie 3. fazy z pojedynczą ślełą próbą, porównujące stosowanie pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną i cisplatyny u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej wykazało, że mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną była o 2,8 miesiąca większa (różnica istotna klinicznie) w porównaniu z pacjentami 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 produkt leczniczy (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 analiz skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli:

**Tabela 5. Skuteczność schematu pemetreksed + cisplatyna w porównaniu z monoterapią cisplatyną w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej**

Parametr skuteczności	Pacjenci randomizowani i leczeni		Pacjenci z pełną suplementacją	
	Pemetreksed/ cisplatyna (n = 226)	Cisplatyna (n = 222)	Pemetreksed/ cisplatyna (n = 168)	Cisplatyna (n = 163)
Mediana czasu przeżycia (OS) (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	

Skrót: CI = przedział ufności

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

<sup>b</sup> w podgrupie pemetreksed/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 klinicznie poprawę w odniesieniu do klinicznie istotnych objawów subiektywnych (ból i duszność) złośliwego międzybłoniaka opłucnej w grupie leczonej schematem pemetreksed/cisplatyna (212 pacjentów) w porównaniu z pacjentami 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 pemetreksed/cisplatyna, jak również pogorszenia z upływem czasu czynności płuc w grupie kontrolnej.

Istnieją ograniczone dane na temat pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej leczonych wyłącznie pemetreksedem. Badano stosowanie pemetreksedu 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 (NDRP), leczenie drugiego rzutu*

W wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym, badaniu klinicznym 3. fazy porównującym stosowanie pemetreksedu i docetakselu u pacjentów poddanych uprzednio chemioterapii z miejscowo zaawansowanym lub dającym przerzuty niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazano mediany czasu przeżycia wynoszące 8,3 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem (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 w porównaniu z 8,0 miesiący, skorygowany współczynnik ryzyka HR = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047) i przewagę docetakselu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii płaskonabłonkowej (n = 172, 6,2 w porównaniu z 7,4 miesiący, 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 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)**

	<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 (n: zakwalifikowani do analizy odpowiedzi na leczenie)</b>	(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 = współczynnik ryzyka, ITT = populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. Intent to Treat, ITT, n = całkowita liczebność populacji

### *Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), leczenie pierwszego rzutu*

W wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu 3. fazy z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (stopień zaawansowania IIIB lub IV), niepoddawanych wcześniej chemioterapii porównywano skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z 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 pierwszorzędowy punkt końcowy i uzyskano podobną skuteczność kliniczną jak w przypadku stosowania gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną (ITT n = 863), w zakresie OS (skorygowany współczynnik ryzyka HR 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 dla populacji ITT i potwierdzają nie mniejszą skuteczność (ang. non-inferiority) skojarzonej terapii pemetreksedem z cisplatyną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatyną.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) i całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) były podobne w obydwu ramionach badania. Mediana PFS wynosiła 4,8 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania pemetreksedu z cisplatyną i 5,1 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatyną (skorygowany współczynnik ryzyka HR = 1,04; 95% CI = 0,94-1,15). Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 30,6% (95% CI = 27,3-33,9) w przypadku skojarzonego stosowania pemetreksedu z cisplatyną i 28,2% (95% CI = 25,0-31,4) w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatyną. Wyniki PFS zostały po części potwierdzone niezależną oceną (do kontroli w sposób losowy wybrano 400/1725 pacjentów).

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

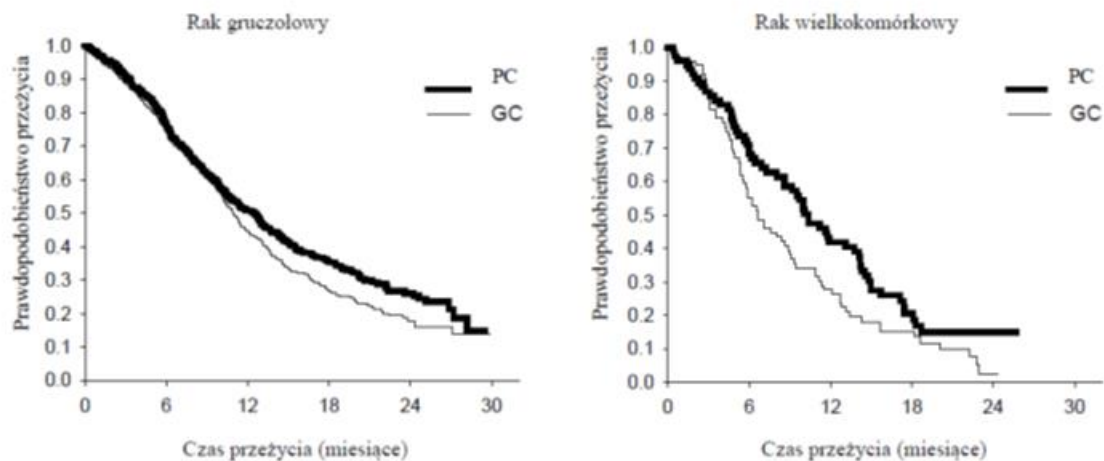
**Tabela 7. Skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatyną w pierwszym rzucie leczenia NDRP – populacja ITT i podgrupy histologiczne**

Populacja ITT i podział na podgrupy histologiczne	Mediana przeżycia całkowitego w miesiącach (95% CI)				Skorygowany współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	Wartość p
	Pemetreksed + Cisplatyna		Gemcytabina + Cisplatyna			
Populacja ITT (n=1725)	10,3 (9,8-11,2)	n=862	10,3 (9,6-10,9)	n=863	0,94 <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



Skróty: 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 i (lub) darbopoetyny (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 3. 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) NDRP, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii dwulekowej pierwszego rzutu zawierającej cisplatynę lub karboplatinę w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitaksellem lub docetaksellem. 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  $\geq 6$  cykli leczenia, a 103 pacjentów ogółem (23,4%) ukończyło  $\geq 10$  cykli leczenia pemetreksedem.

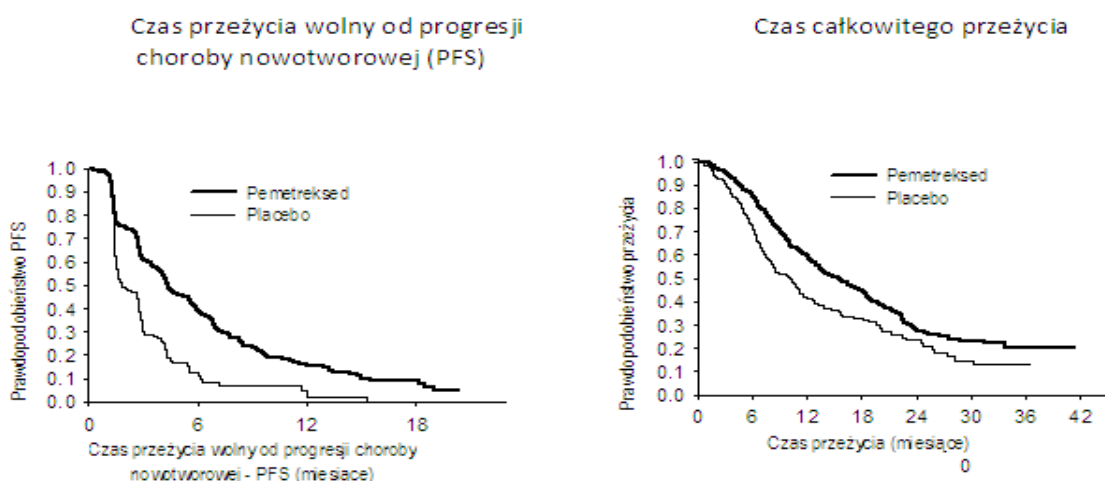
Uzyskano pierwszorzędkowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej pemetreksedem w porównaniu z grupą placebo ( $n = 581$ , populacja analizowana niezależnie; mediana wyniosła odpowiednio 4,0 miesiące i 2,0 miesiące) (współczynnik ryzyka  $HR = 0,60$ ; 95% 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  $HR = 0,79$  (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 HR = 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 HR = 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 HR = 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 (PFS) i czasu całkowitego przeżycia (OS) 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 3. fazy, z podwójnie ślepą próbą (PARAMOUNT) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetreksedem w ramach kontynuacji leczenia tym produktem leczniczym 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 cisplatyną. Spośród 939 pacjentów leczonych w pierwszym rzucie 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 i (lub) częściową odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną a u 51,9% stwierdzono stabilizację

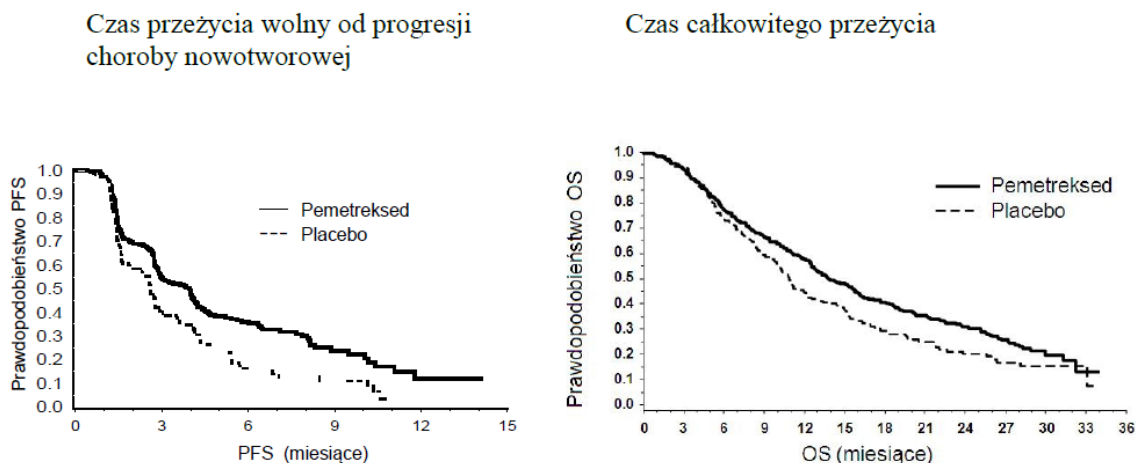


choroby. Wymagano, aby stopień sprawności randomizowanych pacjentów wynosił 0 lub 1 w skali ECOG. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego wynosiła 2,96 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem i w grupie placebo. Losowo przydzieleni pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące do czasu progresji choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano od czasu randomizacji po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu. 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  $\geq 6$  cykli leczenia podtrzymującego pemetreksedem, co po uwzględnieniu liczby cykli leczenia w I rzucie 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  $HR = 0,64$ ; 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 pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną wyniosła 6,9 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem i 5,6 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka  $HR = 0,59$ ; 95%  $CI = 0,47-0,74$ ).

Podczas kontynuacji terapii pemetreksedem po leczeniu pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną (4 cykle) wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (ang. overall survival – OS) w porównaniu z placebo (mediana 13,9 miesiąca w porównaniu z 11,0 miesiący, współczynnik ryzyka  $HR = 0,78$ ; 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) w porównaniu z 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 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 pemetreksed wyniósł odpowiednio 58% i 32%, a w grupie placebo 45% i 21%. Mediana OS mierzonego od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną u pacjentów otrzymujących pemetreksed wyniosła 16,9 miesiący a w grupie otrzymującej placebo 14,0 miesiący (współczynnik ryzyka  $HR = 0,78$ ; 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 pemetrekselem w ramach kontynuacji leczenia tym produktem leczniczym w porównaniu z placebo, u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (od czasu randomizacji)**



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

#### Dzieci i młodzież

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu oceniano po leczeniu w monoterapii u 426 pacjentów chorych na różne odmiany złośliwych guzów litych. Wielkość dawki pemetreksedu wahała się od 0,2 do 838 mg/m<sup>2</sup> pc. Pemetrexed podawano w infuzji dożyłnej przez 10 minut.

#### Dystrybucja

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 stopni zaburzeń czynności nerek na wiązanie się pemetreksedu z białkami osocza.

#### Metabolizm

Pemetrexed w ograniczonym stopniu jest metabolizowany w wątrobie.

#### Eliminacja

Pemetrexed jest wydalany głównie w moczu, w ciągu pierwszej doby po podaniu produktu leczniczego w moczu znajduje się 70% - 90% dawki w postaci niezmienionej. Badania *in vitro* wskazują, że pemetrexed jest aktywnie wydalany przez OAT3 (transporter anionów organicznych). Całkowity klirens układowy pemetreksedu wynosi 91,8 ml/min, a końcowy okres półtrwania u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny 90 ml/min) jest równy 3,5 godziny. Zmienność wartości klirensu oznaczanych u różnych pacjentów jest niewielka i wynosi 19,3%.

Podawana równocześnie cisplatyna nie zmienia właściwości farmakokinetycznych pemetreksedu, podobnie jak suplementacja kwasu foliowego (doustnie) i witaminy B<sub>12</sub> (domięśniowo).

### Liniowość lub nieliniowość

Całkowita ekspozycja organizmu na pemetreksed (AUC) i największe stężenie w osoczu zmieniają się proporcjonalnie do dawki produktu leczniczego. Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu u pacjentów poddawanych wielokrotnym cyklom leczenia pozostają takie same.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

Po podaniu pemetreksedu samcom myszy obserwowano szkodliwy wpływ na reprodukcję, objawiający się zmniejszoną płodnością i zanikiem jąder. W badaniu, w którym psom rasy beagle przez 9 miesięcy podawano pemetreksed w dożylnym bolusie, obserwowano szkodliwy wpływ na jądra (zwyrodnienie i (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 mikrodrowym u myszy wykazano klastogenność pemetreksedu.

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego pemetreksedu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol (E421)

Kwas solny (do ustalenia pH)

Trometamol (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.

Pemetrexed Fresenius Kabi zawiera trometamol jako substancję pomocniczą. Trometamol wykazuje niezgodność z cisplatyną powodując jej rozpad. Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi. Zestawy do infuzji dożylnych należy przepłukać po podaniu produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi.

### **6.3 Okres ważności**

#### Zamknięta fiolka

2 lata

#### Roztwory po rekonstytucji i rozcieńczeniu

Przygotowany zgodnie z zaleceniami roztwór produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi po rekonstytucji i rozcieńczeniu nie zawiera substancji konserwujących o działaniu przeciwbakteryjnym. Wykazano fizyczną i chemiczną stabilność roztworów po rekonstytucji, przechowywanych w lodówce przez 24 godziny.

Wykazano fizyczną i chemiczną stabilność roztworów po rozcieńczeniu przechowywanych w lodówce przez 21 dni oraz przechowywanych w temperaturze 25°C przez 7 dni. Z mikrobiologicznego punktu

widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny, w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.  
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

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

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z chlorobutylovym, gumowym korkiem o średnicy 20 mm z zielonym aluminiowym uszczelnieniem z zamknięciem typu „flip-off”, zawierająca 100 mg pemetreksedu.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

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

- Rekonstytucję i dalsze rozcieńczanie roztworu do infuzji dożylniej należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
- Należy obliczyć potrzebną wielkość dawki i liczbę fiolek produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi. Każda fiolka zawiera nieco więcej produktu leczniczego niż podano na opakowaniu, co ułatwia pobranie pożądanej ilości.
- Zawartość 100 mg fiolek należy rozpuścić w 4,2 ml 5% roztworu glukozy do infuzji dożylniej. Przygotowany roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. Każdą fiolkę należy łagodnie obracać aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Przygotowany roztwór jest klarowny, bezbarwny do żółtego lub żółtozielony (barwa nie wpływa na jakość produktu leczniczego). Wartość pH roztworu wynosi od 6,6 do 7,8. Roztwór należy dalej rozcieńczyć.
- Odpowiednią objętość roztworu pemetreksedu po rekonstytucji należy dalej rozcieńczyć do objętości 100 ml z użyciem 5% roztworu glukozy do infuzji. Produkt leczniczy należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut.
- Roztwory pemetreksedu do infuzji przygotowane w opisany powyżej sposób nie wykazują niezgodności z workami do infuzji i zestawami do infuzji, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichlorku winylu i poliolefiny.
- Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić w celu wykrycia widocznych cząstek stałych i zmiany barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, produktu leczniczego nie należy podawać.
- Roztwory pemetreksedu są przeznaczone do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Środki ostrożności podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego:

Tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność podczas kontaktu z produktem leczniczym Pemetrexed Fresenius Kabi i przygotowywania roztworów pemetreksedu do infuzji. Zaleca się używanie rękawic. W przypadku zetknięcia się roztworu pemetreksedu ze skórą należy natychmiast i dokładnie umyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu pemetreksedu z błonami śluzowymi należy dokładnie spłukać wodą obszar kontaktu. Kobiety w ciąży muszą unikać kontaktu z lekami cytotatycznymi.

Pemetreksed nie powoduje tworzenia się pęcherzy. Nie jest znana swoista odtrutka w sytuacji, gdy doszło do wynaczynienia. Zgłoszono kilka przypadków wynaczynienia, które nie zostały ocenione przez badaczy jako ciężkie. W przypadku wynaczynienia należy postępować zgodnie z obowiązującymi zasadami, tak jak w przypadku wynaczynienia innych substancji niepowodujących powstawania pęcherzy.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Niemcy

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/16/1115/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 lipiec 2016 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 kwietnia 2021 r.

**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>.

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pemetrexed Fresenius Kabi, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z proszkiem zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały liofilizowany proszek lub zbrylony proszek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Pemetrexed Fresenius Kabi w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany do stosowania u pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, nieleczonych wcześniej chemioterapią.

##### Niedrobnokomórkowy rak płuca

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

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

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pemetrexed Fresenius Kabi można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wyspecjalizowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

##### Dawkowanie

##### *Pemetrexed Fresenius Kabi w skojarzeniu z cisplatyną*

Zalecana dawka produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi wynosi 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.) pacjenta. Produkt leczniczy należy podawać w infuzji dożyłnej w ciągu 10 minut,

w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. Cisplatynę należy podawać w infuzji w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu infuzji pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjentowi należy podać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny (szczegółowe dane na temat dawkowania, patrz punkt 6.2 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego cisplatyny).

#### *Pemetrexed Fresenius Kabi w monoterapii*

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi wynosi 500 mg/m<sup>2</sup> pc. Produkt leczniczy należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

#### *Leczenie poprzedzające*

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

W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci leczeni pemetreksedem 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 chemioterapii należy wykonać badania krwi oceniające czynności nerek i wątroby. Warunkiem umożliwiającym rozpoczęcie każdego cyklu chemioterapii są następujące wartości parametrów laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilów (ang. Absolute Neutrophil Count, ANC)  $\geq 1500$  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 nie większe niż 5-krotne wartości uznane 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, podczas którego 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 leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi w monoterapii, jak i w skojarzeniu z cisplatyną.

<b>Tabela 1 - Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – zmiany w obrazie krwi</b>	
Najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów <math><500/\text{mm}^3</math> i najmniejsza liczba płytek krwi $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$	75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek krwi <math><50\ 000/\text{mm}^3</math> bez względu na to, jaka jest najmniejsza liczba neutrofilów	75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek krwi <math><50\ 000/\text{mm}^3</math> oraz krwawienia <sup>a</sup> bez względu na to, jaka jest najmniejsza liczba neutrofilów	50% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu jak i cisplatyny)

<sup>a</sup> Zgodnie z definicją krwawień stopnia 2. lub wyższego wg ogólnych kryteriów toksyczności (ang. Common Toxicity Criteria, CTC, wersja 2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

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

<b>Tabela 2 - Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi <sup>a, b</sup></b>		
	<b>Dawka pemetreksedu (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dawka cisplatyny (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 wersja 2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

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

Jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej, dawkę produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi i cisplatyny 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 pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność neurologiczna</b>		
Nasilenie objawów wg CTC <sup>a</sup>	<b>Dawka pemetreksedu (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dawka cisplatyny (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 wersja 2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

Leczenie produktem leczniczym Pemetrexed Fresenius Kabi 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

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by pacjenci w wieku 65 lat i starsi byli w większym stopniu narażeni na działania niepożądane w porównaniu z pacjentami w wieku do 65 lat. Brak szczególnych zaleceń dotyczących zmniejszania dawki u pacjentów w podeszłym wieku z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów.



### *Dzieci i młodzież*

Stosowanie produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi 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  $\geq 45$  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

Pemetrexed Fresenius Kabi podaje się dożylnie. Pemetrexed Fresenius Kabi należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi oraz instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej febrze (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 produktu leczniczego. Podczas leczenia należy obserwować, czy nie występują objawy mielosupresji. Pemetreksedu nie należy podawać aż do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów wzrośnie co najmniej do poziomu 1 500 komórek/mm<sup>3</sup>, a liczba płytek krwi wzrośnie co najmniej do poziomu 100 000 komórek/mm<sup>3</sup>. Decyzje o zmniejszeniu dawki produktu leczniczego podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w poprzednim cyklu najmniejszych wartości liczby neutrofilów i płytek krwi i największego stopnia nasilenia objawów toksyczności niehematologicznej (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, którzy przyjmowali kwas foliowy i witaminę B<sub>12</sub> przed rozpoczęciem leczenia pemetreksedem stwierdzono mniejszą toksyczność oraz zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych hematologicznych i niehematologicznych stopnia 3. lub 4., np. neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażeń z neutropenią stopnia 3. lub 4. Wszystkim pacjentom leczonym 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 pemetrekselem nie podawano kortykosteroidów, obserwowano odczyny skórne. Częstość występowania i nasilenie odczynów skórnych może zmniejszyć wcześniejsze podanie deksametazonu (lub innego równoważnego produktu leczniczego) (patrz punkt 4.2).

W badaniach pemetreksedu nie uczestniczyła odpowiednio liczna grupa pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u pacjentów 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 produktu leczniczego i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5).

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

Po podaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi 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 pemetrekselem 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 pemetrekselem 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).

Pemetrekselem może uszkadzać materiał genetyczny. Zaleca się, aby mężczyźni dojrzało płciowo nie decydowali się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 3 miesięcy po jego zakończeniu.

Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość seksualną. Ze względu na możliwość wywołania przez pemetreksed trwałej niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę dotyczącą przechowywania nasienia.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksedem i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

U pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu zgłaszano przypadki zapalenia płuc po napromienianiu. Należy zwrócić szczególną uwagę podczas leczenia tych pacjentów oraz zachować ostrożność w przypadku stosowania innych środków promieniowrażliwiających.

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

#### **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 produktów leczniczych nefrotoksycznych (np. antybiotyków aminoglikozydowych, diuretyków pętlowych, związków platyny, cyklosporyny) może potencjalnie prowadzić do opóźnionego usuwania pemetreksedu z organizmu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z produktami leczniczymi 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 produktami leczniczymi. Jeżeli zachodzi taka potrzeba, 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. Należy zachować ostrożność podczas 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 produktu leczniczego 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 produktu leczniczego i co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ jest konieczne, pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem toksyczności, zwłaszcza mielosupresji i toksyczności ze strony układu pokarmowego.

Metabolizm pemetreksedu w wątrobie zachodzi w ograniczonym stopniu. Z badań *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów z ludzkiej wątroby wynika, że nie należy oczekiwać klinicznie istotnego hamowania przez pemetreksed procesu oczyszczania metabolicznego produktów leczniczych metabolizowanych przez izoenzymy CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 i CYP1A2.

Interakcje typowe dla wszystkich leków cytotoksycznych

Ze względu na zwiększone zagrożenie zakrzepami u pacjentów z nowotworami złośliwymi, 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 leków 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 febrze – możliwość wystąpienia prowadzącego do zgonu uogólnionego odczynu poszczepiennego (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie niezalecane: szczepionki żywe atenuowane (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej febrze, 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 podczas 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

Brak danych dotyczących stosowania pemetreksedu u kobiet w ciąży, jednak należy podejrzewać, że pemetreksed stosowany w ciąży, podobnie jak inne antymetabolity, powoduje poważne uszkodzenia płodu. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ pemetreksedu na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Pemetreksedu nie należy stosować w 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 ludzkiego. 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 dotyczącą przechowywania nasienia.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

i zapalenie jamy ustnej. Do innych działań niepożądanych należą: nefrotoksyczność, zwiększona aktywność aminotransferaz, łysienie, zmęczenie, odwodnienie, wysypka, zakażenie i (lub) sepsa i neuropatia. Rzadko obserwowane objawy to: zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 4. wymieniono działania niepożądane, niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego, 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 wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Częstość występowania określono w następujących kategoriach:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**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 łącznie z cisplatiną 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 do obrotu.**

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
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 niedokrwieny, krwotok wewnątrz-czaszkowy.			
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek, suchość oczu, wzmożone 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 <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 oddzielanie się naskórka, obrzęk rumieniowy <sup>f</sup> , rzekome zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie skóry, wyprysk, świerzbiączka.	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zmniejszenie klirensu kreatyniny, zwiększenie stężenia	Niewydolność nerek, zmniejszenie wartości wskaźnika filtracji				Nefrogena moczówka prosta, martwica cewek nerkowych.

	kreatyniny we krwi <sup>e</sup> .	kłębuszkowej.				
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 przelyku, 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 kończyny,

<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 **krajowego systemu zgłaszania** wymienionego w [załączniku V](#).

## 4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano następujące objawy przedawkowania: neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, zapalenie błon śluzowych, polineuropatia czuciowa i wysypka. Prawdopodobne powikłania przedawkowania produktu leczniczego 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 produktu leczniczego należy monitorować stan pacjenta, wykonując badania morfologii krwi i w razie potrzeby wdrożyć leczenie podtrzymujące. Jeżeli doszło do przedawkowania pemetreksedu, należy rozważyć zastosowanie folinianu wapnia i (lub) kwasu folinowego.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, analogi kwasu foliowego, kod ATC: L01BA04

Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folany 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 folany uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folanów i białka błonowego wiążącego folany. 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 produktu leczniczego w komórkach nowotworów złośliwych.

### Skuteczność kliniczna

#### *Złośliwy międzybłoniak opłucnej*

Badanie EMPHACIS, wieloośrodkowe, randomizowane badanie 3. fazy z pojedynczą ślepą próbą, porównujące stosowanie pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną i cisplatyny u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej wykazało, że mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną była o 2,8 miesiąca większa (różnica istotna klinicznie) w porównaniu z pacjentami 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 produkt leczniczy (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 analiz skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli:

**Tabela 5. Skuteczność schematu pemetreksed + cisplatyna w porównaniu z monoterapią cisplatyną w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej**

Parametr skuteczności	Pacjenci randomizowani i leczeni		Pacjenci z pełną suplementacją	
	Pemetreksed/ cisplatyna (n = 226)	Cisplatyna (n = 222)	Pemetreksed/ cisplatyna (n = 168)	Cisplatyna (n = 163)
Mediana czasu przeżycia (OS) (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	

Skrót: CI = przedział ufności

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

<sup>b</sup> w podgrupie pemetreksed/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 klinicznie poprawę w odniesieniu do klinicznie istotnych objawów subiektywnych (ból i duszność)



złośliwego międzybłoniaka opłucnej w grupie leczonej schematem pemtreksed/cisplatyna (212 pacjentów) w porównaniu z pacjentami 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 pemtreksed/cisplatyna, jak również pogorszenia z upływem czasu czynności płuc w grupie kontrolnej.

Istnieją ograniczone dane na temat pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej leczonych wyłącznie pemtreksedem. Badano stosowanie pemtreksedu 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 (NDRP), leczenie drugiego rzutu*

W wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym, badaniu klinicznym 3. Fazy porównującym stosowanie pemtreksedu i docetakselu u pacjentów poddanych uprzednio chemioterapii z miejscowo zaawansowanym lub dającym przerzuty niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazano mediany czasu przeżycia wynoszące 8,3 miesiąca w grupie leczonej pemtreksedem (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. Intent to Treat, ITT, n = 283) i 7,9 miesiąca w grupie leczonej docetaksem (populacja ITT, n = 288). W schemacie leczenia pierwszego rzutu nie stosowano pemtreksedu. Analiza zależności między wynikami leczenia określonymi jako czas całkowitego przeżycia (ang. Overall survival, OS), a typem histologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca wykazała przewagę pemtreksedu nad docetaksem u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n = 399, 9,3 w porównaniu z 8,0 miesiący, skorygowany współczynnik ryzyka HR = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047) i przewagę docetakselu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii płaskonabłonkowej (n = 172, 6,2 w porównaniu z 7,4 miesiący, 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 pemtreksedu.

Ograniczone dane kliniczne pochodzące z pojedynczego, randomizowanego, kontrolowanego badania 3. Fazy wskazują, że skuteczność pemtreksedu (mierzona jako OS i czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej, PFS) u pacjentów leczonych wcześniej docetaksem (n=41) jest zbliżona do skuteczności obserwowanej u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni docetaksem (n=540).

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

	<b>Pemtreksed</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 (n: zakwalifikowani do analizy odpowiedzi na leczenie)</b>	(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 = współczynnik ryzyka, ITT = populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. Intent to Treat, ITT, n = całkowita liczebność populacji

### *Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), leczenie pierwszego rzutu*

W wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu 3. fazy z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (stopień zaawansowania IIIB lub IV) niepoddawanych wcześniej chemioterapii porównywano skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną oraz gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatiną. W przypadku stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, 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 HR 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 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 (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 HR = 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 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.

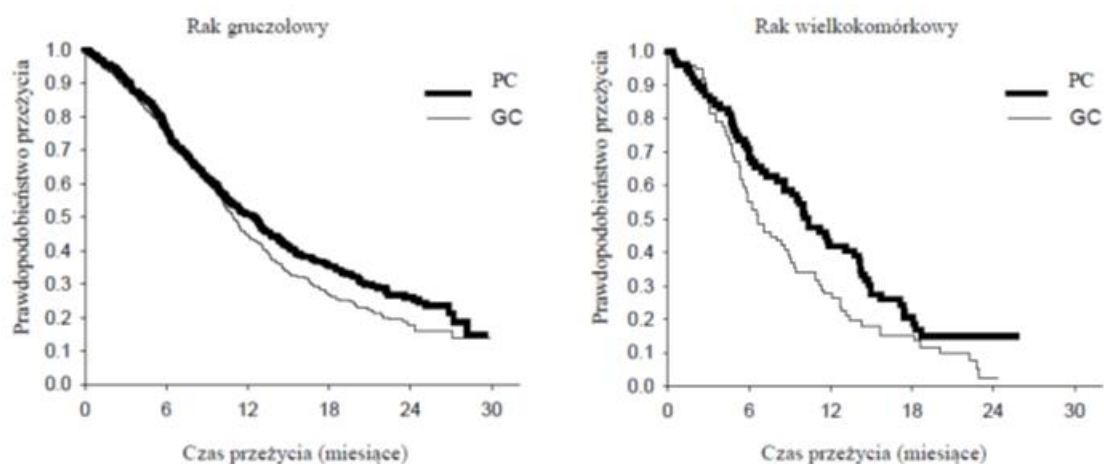
**Tabela 7. Skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatiną w pierwszym rzucie leczenia NDRP – populacja ITT i podgrupy histologiczne**

Populacja ITT i podział na podgrupy histologiczne	Mediana przeżycia całkowitego w miesiącach (95% CI)				Skorygowany współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	Wartość p
	Pemetreksed + Cisplatina		Gemcytabina + Cisplatina			
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



Skróty: 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 i (lub) darbopoetyny (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 3. 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) NDRP, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii dwulekowej pierwszego rzutu zawierającej cisplatynę lub karboplatinę w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitaksellem lub docetaksellem. 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  $\geq 6$  cykli leczenia, a 103 pacjentów ogółem (23,4%) ukończyło  $\geq 10$  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  $HR = 0,60$ ; 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  $HR = 0,79$  (95% CI = 0,65-0,95;  $p = 0,01192$ ).

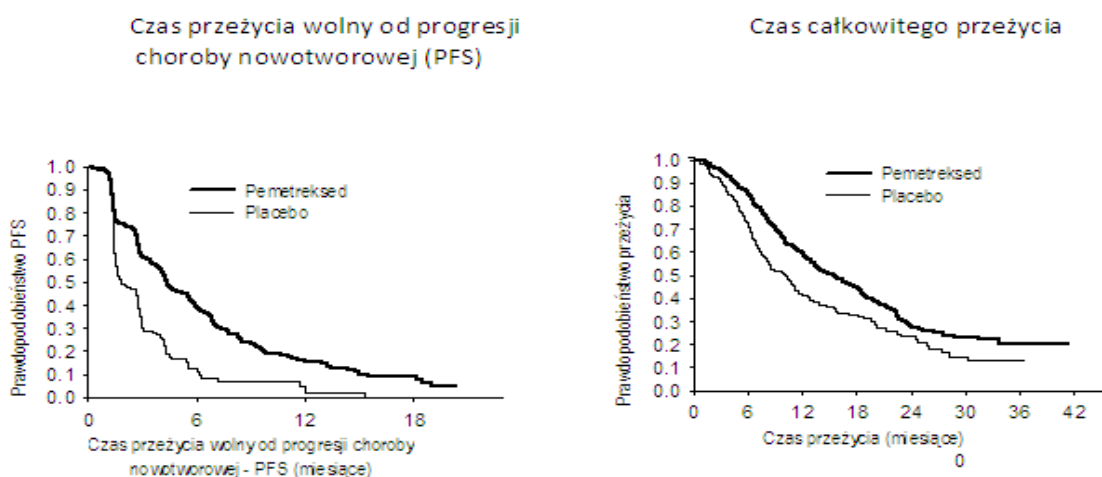
Podobnie jak w przypadku innych badań z zastosowaniem pemetreksedu, w badaniu JMEN obserwowano różnice skuteczności leczenia zależne od typu histologicznego niedrobnokomórkowego

raka płuca. W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n= 430, populacja analizowana niezależnie) mediana PFS wyniosła 4,4 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i 1,8 miesiąca w grupie placebo, współczynnik ryzyka HR = 0,47; 95% CI = 0,37-0,60; p = 0,00001. Mediana OS u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n = 481) wyniosła 15,5 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i 10,3 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka = 0,70; 95% CI = 0,56-0,88; p = 0,002). Mediana OS łącznie z okresem leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa wyniosła 18,6 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i 13,6 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka HR = 0,71; 95% CI = 0,56-0,88; p = 0,002).

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

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

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



**PARAMOUNT**

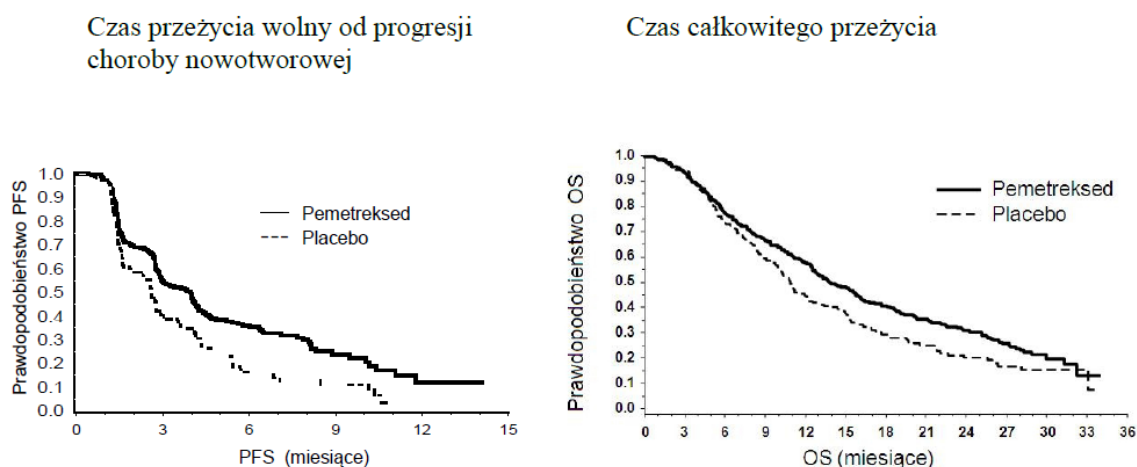
W wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu 3. fazy, z podwójnie ślełą próbą (PARAMOUNT) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetreksesem w ramach kontynuacji leczenia tym produktem leczniczym stosowanym łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. best supportive care) (n = 359) z terapią polegającą na podawaniu placebo łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (n = 180) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub uogólnionym (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii pierwszego rzutu pemetreksesem w skojarzeniu z cisplatyną. Spośród 939 pacjentów leczonych w pierwszym rzucie pemetreksesem w skojarzeniu z cisplatyną, 539 losowo przydzielono do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące polegające na podawaniu pemetreksedu lub placebo. Wśród losowo przydzielonych pacjentów, u 44,9% obserwowano całkowitą i (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 pemetreksesem w skojarzeniu

z cisplatiną 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 rzutu. 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  $\geq 6$  cykli leczenia podtrzymującego pemetreksedem, co po uwzględnieniu liczby cykli leczenia w I rzucie 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  $HR = 0,64$ ; 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 pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatiną wyniosła 6,9 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem i 5,6 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka  $HR = 0,59$ ; 95%  $CI = 0,47-0,74$ ).

Podczas kontynuacji terapii pemetreksedem po leczeniu pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną (4 cykle) wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (ang. overall survival – OS) w porównaniu z placebo (mediana 13,9 miesiąca w porównaniu z 11,0 miesiący, współczynnik ryzyka  $HR = 0,78$ ; 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) w porównaniu z 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 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 pemetreksed wyniósł odpowiednio 58% i 32%, a w grupie placebo 45% i 21%. Mediana OS mierzonego od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną u pacjentów otrzymujących pemetreksed wyniosła 16,9 miesiący a w grupie otrzymującej placebo 14,0 miesiący (współczynnik ryzyka  $HR = 0,78$ ; 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 pemetreksesem w ramach kontynuacji leczenia tym produktem leczniczym w porównaniu z placebo, u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (od czasu randomizacji)**



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

#### Dzieci i młodzież

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu oceniano po leczeniu w monoterapii u 426 pacjentów z różnymi odmianami złośliwych guzów litych. Wielkość dawki pemetreksedu wahała się od 0,2 do 838 mg/m<sup>2</sup> pc. Pemetreksesem podawano w infuzji dożylną przez 10 minut.

#### Dystrybucja

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 stopni zaburzeń czynności nerek na wiązanie się pemetreksedu z białkami osocza.

#### Metabolizm

Pemetreksesem w ograniczonym stopniu jest metabolizowany w wątrobie.

#### Eliminacja

Pemetreksesem jest wydalany głównie w moczu, w ciągu pierwszej doby po podaniu produktu leczniczego w moczu znajduje się 70% - 90% dawki w postaci niezmienionej. Badania *in vitro* wskazują, że pemetreksesem jest aktywnie wydalany przez OAT3 (transporter anionów organicznych). Całkowity klirens układowy pemetreksedu wynosi 91,8 ml/min, a końcowy okres półtrwania u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny 90 ml/min) jest równy 3,5 godziny. Zmienność wartości klirensu oznaczanych u różnych pacjentów jest niewielka i wynosi 19,3%.

Podawana równocześnie cisplatyna nie zmienia właściwości farmakokinetycznych pemetreksedu, podobnie jak suplementacja kwasu foliowego (doustnie) i witaminy B<sub>12</sub> (domięśniowo).

### Liniowość lub nieliniowość

Całkowita ekspozycja organizmu na pemetreksed (AUC) i największe stężenie w osoczu zmieniają się proporcjonalnie do dawki produktu leczniczego. Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu u pacjentów poddawanych wielokrotnym cyklem leczenia pozostają takie same.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego pemetreksedu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol (E421)

Kwas solny (do ustalenia pH)

Trometamol (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.

Pemetrexed Fresenius Kabi zawiera trometamol jako substancję pomocniczą. Trometamol wykazuje niezgodność z cisplatyną powodując jej rozpad. Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi. Zestawy do infuzji dożylnych należy przepłukać po podaniu produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi.

### **6.3 Okres ważności**

#### Zamknięta fiolka

2 lata

#### Roztwory po rekonstytucji i rozcieńczeniu

Przygotowany zgodnie z zaleceniami roztwór produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi po rekonstytucji i rozcieńczeniu nie zawiera substancji konserwujących o działaniu przeciwbakteryjnym. Wykazano fizyczną i chemiczną stabilność roztworów po rekonstytucji, przechowywanych w lodówce przez 24 godziny.

Wykazano fizyczną i chemiczną stabilność roztworów po rozcieńczeniu przechowywanych w lodówce przez 21 dni oraz przechowywanych w temperaturze 25°C przez 7 dni. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty

natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny, w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

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

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z chlorobutyłowym, gumowym korkiem o średnicy 20 mm z niebieskim aluminiowym uszczelnieniem z zamknięciem typu „flip-off”, zawierająca 500 mg pemetreksedu.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

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

- Rekonstytucję i dalsze rozcieńczanie roztworu do infuzji dożylniej należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
- Należy obliczyć potrzebną wielkość dawki i liczbę fiolek produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi. Każda fiolka zawiera nieco więcej produktu leczniczego niż podano na opakowaniu, co ułatwia pobranie pożądanej ilości.
- Zawartość 500 mg fiołki należy rozpuścić w 20 ml 5% roztworu glukozy do infuzji. Przygotowany roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. Każdą fiolkę należy łagodnie obracać aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Przygotowany roztwór jest klarowny, bezbarwny do żółtego lub żółtozielony (barwa nie wpływa na jakość produktu leczniczego). Wartość pH roztworu wynosi od 6,6 do 7,8. Roztwór należy dalej rozcieńczyć.
- Odpowiednią objętość roztworu pemetreksedu po rekonstytucji należy dalej rozcieńczyć do objętości 100 ml z użyciem 5% roztworu glukozy do infuzji dożylniej. Produkt leczniczy należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut.
- Roztwory pemetreksedu do infuzji przygotowane w opisany powyżej sposób nie wykazują niezgodności z workami do infuzji i zestawami do infuzji, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichlorku winylu i poliolefiny.
- Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić w celu wykrycia widocznych cząstek stałych i zmiany barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, produktu leczniczego nie należy podawać.
- Roztwory pemetreksedu są przeznaczone do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Środki ostrożności podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego:

Tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność podczas kontaktu z produktem leczniczym Pemetrexed Fresenius Kabi i przygotowywania roztworów pemetreksedu do infuzji. Zaleca się używanie rękawic. W przypadku zetknięcia się roztworu pemetreksedu ze skórą należy natychmiast i dokładnie umyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu pemetreksedu z błonami śluzowymi należy dokładnie spłukać wodą obszar kontaktu. Kobiety w ciąży muszą unikać kontaktu z lekami cytostatycznymi. Pemetrexed nie powoduje tworzenia się pęcherzy. Nie jest znana swoista odtrutka w sytuacji, gdy doszło do wynaczynienia. Zgłoszono kilka przypadków wynaczynienia, które nie zostały ocenione



przez badaczy jako ciężkie. W przypadku wyznaczenia należy postępować zgodnie z obowiązującymi zasadami, tak jak w przypadku wyznaczenia innych substancji niepowodujących powstawania pęcherzy.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Niemcy

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/16/1115/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 lipiec 2016 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 kwietnia 2021 r.

**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>.

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pemetrexed Fresenius Kabi, 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Jedna fiolka z 4 ml koncentratu zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).  
Jedna fiolka z 20 ml koncentratu zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).  
Jedna fiolka z 40 ml koncentratu zawiera 1000 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu*

Jedna fiolka z 4 ml koncentratu zawiera 964 mg hydroksypropylbetadeksu.  
Jedna fiolka z 20 ml koncentratu zawiera 4820 mg hydroksypropylbetadeksu.  
Jedna fiolka z 40 ml koncentratu zawiera 9640 mg hydroksypropylbetadeksu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (sterylny koncentrat).

Koncentrat jest bezbarwnym roztworem do lekko żółtawego lub żółtozielonego.  
pH wynosi od 6,8 do 7,8.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Pemetrexed Fresenius Kabi w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany do stosowania u pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, nieleczonych wcześniej chemioterapią.

##### Niedrobnokomórkowy rak płuca

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

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

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

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pemetrexed Fresenius Kabi można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wyspecjalizowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

### Dawkowanie

#### *Pemetrexed Fresenius Kabi w skojarzeniu z cisplatyną*

Zalecana dawka produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi wynosi 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.) pacjenta. Produkt leczniczy należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. Cisplatynę należy podawać w infuzji w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu infuzji pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjentowi należy podać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny (szczegółowe dane na temat dawkowania, patrz punkt 6.2 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego cisplatyny).

#### *Pemetrexed Fresenius Kabi w monoterapii*

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi wynosi 500 mg/m<sup>2</sup> pc. Produkt leczniczy należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

#### *Leczenie poprzedzające*

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

W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci leczeni pemetreksedem 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 chemioterapii należy wykonać badania krwi oceniające czynności nerek i wątroby. Warunkiem umożliwiającym rozpoczęcie każdego cyklu chemioterapii są następujące wartości parametrów laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilów (ang. Absolute Neutrophil Count, ANC)  $\geq 1500$  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 nie większe niż 5-krotne wartości uznane 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, podczas którego 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 leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi w monoterapii, jak i w skojarzeniu z cisplatyną.

<b>Tabela 1 - Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – zmiany w obrazie krwi</b>	
Najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów <math><500/\text{mm}^3</math> i najmniejsza liczba płytek krwi $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$	75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek krwi <math><50\ 000/\text{mm}^3</math> bez względu na to, jaka jest najmniejsza liczba neutrofilów	75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek krwi <math><50\ 000/\text{mm}^3</math> oraz krwawienia <sup>a</sup> bez względu na to, jaka jest najmniejsza liczba neutrofilów	50% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu jak i cisplatyny)

<sup>a</sup> Zgodnie z definicją krwawień stopnia 2. lub wyższego wg ogólnych kryteriów toksyczności (ang. Common Toxicity Criteria, CTC, wersja 2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

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

<b>Tabela 2 - Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi<sup>a, b</sup></b>		
	<b>Dawka pemetreksedu (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dawka cisplatyny (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 wersja 2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

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

Jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej, dawkę produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi i cisplatyny 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 pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność neurologiczna</b>		
Nasilenie objawów wg CTC <sup>a</sup>	<b>Dawka pemetreksedu (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dawka cisplatyny (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 wersja 2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

Leczenie produktem leczniczym Pemetrexed Fresenius Kabi 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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by pacjenci w wieku 65 lat i starsi byli w większym stopniu narażeni na działania niepożądane w porównaniu z osobami w wieku do 65 lat. Brak szczególnych zaleceń dotyczących zmniejszania dawki u pacjentów w podeszłym wieku, z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów.

#### *Dzieci i młodzież*

Stosowanie produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Cockcrofta 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 pacjentów 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

Pemetrexed Fresenius Kabi podaje się dożylnie. Pemetrexed Fresenius Kabi należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi oraz instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej febrze (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 produktu leczniczego. Podczas leczenia należy obserwować, czy nie występują objawy mielosupresji. Pemetreksedu nie należy podawać aż do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów wzrośnie co najmniej do poziomu 1 500 komórek/mm<sup>3</sup>, a liczba płytek krwi wzrośnie co najmniej do poziomu 100 000 komórek/mm<sup>3</sup>. Decyzje o zmniejszeniu dawki produktu leczniczego podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w poprzednim cyklu najmniejszych wartości liczby neutrofilów i płytek krwi i największego stopnia nasilenia objawów toksyczności niehematologicznej (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, którzy przyjmowali kwas foliowy i witaminę B<sub>12</sub> przed rozpoczęciem leczenia pemetreksesem stwierdzono mniejszą toksyczność oraz zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych hematologicznych i niehematologicznych stopnia 3. lub 4., np. neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażeń z neutropenią stopnia 3. lub 4. Wszystkim pacjentom leczonym pemetreksesem 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 pemetreksesem nie podawano kortykosteroidów, obserwowano odczyny skórne. Częstość występowania i nasilenie odczynów skórnych może zmniejszyć wcześniejsze podanie deksametazonu (lub innego równoważnego produktu leczniczego) (patrz punkt 4.2).

W badaniach pemetreksedu nie uczestniczyła odpowiednio liczna grupa pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u pacjentów 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 produktu leczniczego 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 produktu leczniczego i przez co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5).

Po podaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi 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 opisane zdarzenia niepożądane, występowały wcześniej czynniki ryzyka chorób układu krążenia (patrz punkt 4.8).

U pacjentów chorych na nowotwory złośliwe często stwierdza się upośledzenie układu odpornościowego. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek żywych atenuowanych (patrz punkty 4.3 i 4.5).

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

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksedem i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

U pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu zgłaszano przypadki zapalenia płuc po napromienianiu. Należy zwrócić szczególną uwagę podczas leczenia tych pacjentów oraz zachować ostrożność w przypadku stosowania innych środków promieniowrażliwiających.

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

U pacjentów z umiarkowaną do ostrej dysfunkcją nerek, może wystąpić nagromadzenie się cyklodekstryn.

#### **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 produktów leczniczych nefrotoksycznych (np. antybiotyków aminoglikozydowych, diuretyków pętlowych, związków platyny, cyklosporyny) może potencjalnie prowadzić do opóźnionego usuwania pemetreksedu z organizmu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z produktami leczniczymi 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 produktami leczniczymi. Jeżeli zachodzi taka potrzeba, 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. Należy zachować ostrożność podczas 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. z ibuprofenem) lub z kwasem acetylosalicylowym w dużych dawkach 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania produktu leczniczego 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 produktu leczniczego i co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ jest konieczne, pacjenci powinni być ściśle

monitorowani pod kątem toksyczności, zwłaszcza mielosupresji i toksyczności ze strony układu pokarmowego.

Metabolizm pemetreksedu w wątrobie zachodzi w ograniczonym stopniu. Z badań *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów z ludzkiej wątroby wynika, że nie należy oczekiwać klinicznie istotnego hamowania przez pemetreksed procesu oczyszczania metabolicznego produktów leczniczych metabolizowanych przez izoenzymy CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 i CYP1A2.

Interakcje typowe dla wszystkich leków cytotoksycznych

Ze względu na zwiększone zagrożenie zakrzepami u pacjentów z nowotworami złośliwymi, 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 leków 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 febrze – możliwość wystąpienia prowadzącego do zgonu uogólnionego odczynu poszczepiennego (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie niezalecane: szczepionki żywe atenuowane (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej febrze, 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 podczas leczenia pemetreksedem i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Dojrzała płciowo mężczyźni powinni stosować skuteczne środki antykonieczynne i nie powinni decydować się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 3 miesięcy po jego zakończeniu.

##### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania pemetreksedu u kobiet w ciąży, jednak należy podejrzewać, że pemetreksed stosowany w ciąży, podobnie jak inne antymetabolity, powoduje poważne uszkodzenia płodu. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ pemetreksedu na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Pemetreksedu nie należy stosować w 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 ludzkiego. 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 dotyczącą przechowywania nasienia.



#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 4. wymieniono działania niepożądane, niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego, 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 wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Częstość występowania określono w następujących kategoriach:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**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 łącznie z cisplatiną 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 do obrotu.**

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
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 wewnątrz-czaszkowy.			
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek, suchość oczu, wzmożone 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 <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 odbyticy, 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 oddzielenie się naskórka, obrzęk rumieniowy <sup>f</sup> , rzekome zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie skóry, wyprysk, świerzbiczka.	
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		Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy.				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Popromienne zapalenie przetyku, 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 kończyny,

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

#### **4.9 Przedawkowanie**

Zgłaszano następujące objawy przedawkowania: neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, zapalenie błon śluzowych, polineuropatia czuciowa i wysypka. Prawdopodobne powikłania przedawkowania produktu leczniczego 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 produktu leczniczego należy monitorować stan pacjenta, wykonując badania morfologii krwi i w razie potrzeby wdrożyć leczenie podtrzymujące. Jeżeli doszło do przedawkowania pemetreksedu, należy rozważyć zastosowanie folinianu wapnia i (lub) kwasu folinowego.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, analogi kwasu foliowego, kod ATC: L01BA04

Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folany 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 folany uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folanów i białka błonowego wiążącego folany. 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 produktu leczniczego w komórkach nowotworów złośliwych.

#### Skuteczność kliniczna

##### *Złośliwy międzybłoniak opłucnej*

Badanie EMPHACIS, wielośrodkowe, randomizowane badanie 3. fazy z pojedynczą ślepą próbą, porównujące stosowanie pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną i cisplatyny u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej wykazało, że mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną była o 2,8 miesiąca większa (różnica istotna klinicznie) w porównaniu z pacjentami 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 produkt leczniczy (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 analiz skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli:

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

Parametr skuteczności	Pacjenci randomizowani i leczeni		Pacjenci z pełną suplementacją	
	Pemetreksed/ cisplatyna (n = 226)	Cisplatyna (n = 222)	Pemetreksed/ cisplatyna (n = 168)	Cisplatyna (n = 163)
Mediana czasu przeżycia (OS) (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	

Skrót: CI = przedział ufności

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

<sup>b</sup> w podgrupie pemetreksed/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 klinicznie poprawę w odniesieniu do klinicznie istotnych objawów subiektywnych (ból i duszność) złośliwego międzybłoniaka opłucnej w grupie leczonej schematem pemetreksed/cisplatyna (212 pacjentów) w porównaniu z pacjentami 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/cisplatyna, jak również pogorszenia z upływem czasu czynności płuc w grupie kontrolnej.

Istnieją ograniczone dane na temat pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej leczonych wyłącznie pemetreksedem. Badano stosowanie pemetreksedu 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 (NDRP), leczenie drugiego rzutu*

W wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym, badaniu klinicznym 3. fazy porównującym stosowanie pemetreksedu i docetakselu u pacjentów poddanych uprzednio chemioterapii z miejscowo zaawansowanym lub dającym przerzuty niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazano mediany czasu przeżycia wynoszące 8,3 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem (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 w porównaniu z 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 w porównaniu z 7,4 miesiący, 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 OS i czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej, PFS) u pacjentów leczonych wcześniej docetaksemem (n = 41) jest zbliżona do skuteczności obserwowanej u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni docetaksemem (n = 540).

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

	<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 (n: zakwalifikowani do analizy odpowiedzi na leczenie)</b>	(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 = współczynnik ryzyka, ITT = populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. Intent to Treat, ITT, n = całkowita liczebność populacji

#### *Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), leczenie pierwszego rzutu*

W wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu 3. fazy z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (stopień zaawansowania IIIB lub IV), niepoddawanych wcześniej chemioterapii porównywano skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną oraz gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatiną. W przypadku stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, 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 HR 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 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 (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 HR = 1,04; 95% CI = 0,94-1,15). Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 30,6% (95% CI = 27,3-33,9) w przypadku

skojarzonego stosowania pemetreksedu z cisplatyną i 28,2% (95% CI = 25,0-31,4) w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatyną. Wyniki PFS zostały po części potwierdzone niezależną oceną (do kontroli w sposób losowy wybrano 400/1725 pacjentów). Analiza wpływu typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca na OS wykazała istotne klinicznie różnice czasu przeżycia w zależności od typu histologicznego, patrz tabela poniżej.

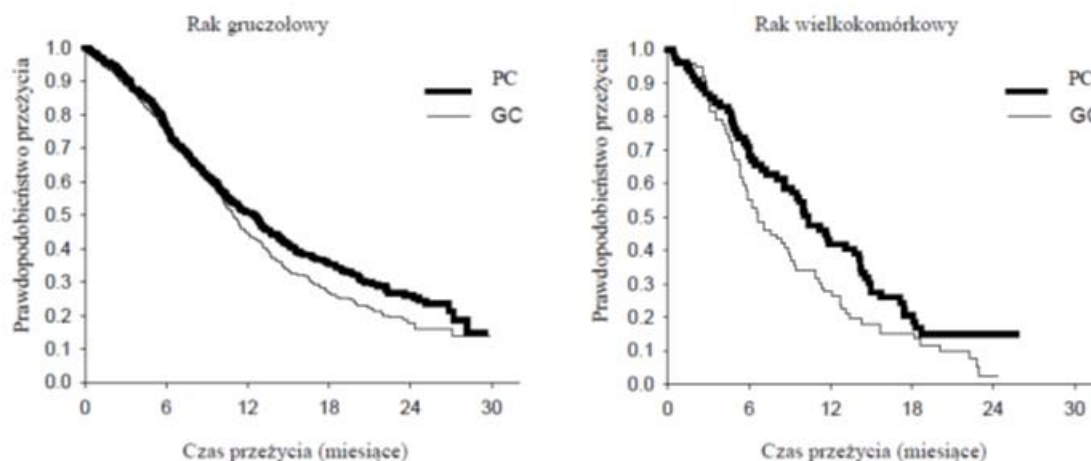
**Tabela 7. Skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatyną w pierwszym rzucie leczenia NDRP – populacja ITT i podgrupy histologiczne**

Populacja ITT i podział na podgrupy histologiczne	Mediana przeżycia całkowitego w miesiącach (95% CI)				Skorygowany współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	Wartość p
	Pemetreksed + Cisplatyna		Gemcytabina + Cisplatyna			
Populacja ITT (n=1725)	10,3 (9,8-11,2)	n=862	10,3 (9,6-10,9)	n=863	0,94 <sup>a</sup> (0,84-1,05)	0,259
Gruzołowy (n=847)	12,6 (10,7-13,6)	n=436	10,9 (10,2-11,9)	n=411	0,84 (0,71-0,99)	0,033
Wielkokomórkowy (n=153)	10,4 (8,6-14,1)	n=76	6,7 (5,5-9,0)	n=77	0,67 (0,48-0,96)	0,027
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



Skróty: 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 i (lub) darbopoetyny (10,4% w porównaniu z 18,1%,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1% w porównaniu z 6,1%,  $p = 0,004$ ) i produktów zawierających żelazo (4,3% w porównaniu z 7,0%,  $p = 0,021$ ).

### *Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie podtrzymujące*

#### JMEN

W wielośrodkowym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu 3. fazy, z podwójnie ślepą próbą (JMEN) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetrekselem stosowanym łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. best supportive care) ( $n = 441$ ) z terapią polegającą na podawaniu placebo łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym ( $n = 222$ ) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub z przerzutami (stadium zaawansowania IV) NDRP, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii dwulekowej pierwszego rzutu zawierającej cisplatynę lub karboplatinę w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitaksellem lub docetaksellem. 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 pemetrekselem 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 pemetrekselem.

Uzyskano pierwszorzędowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej pemetrekselem w porównaniu z grupą placebo ( $n = 581$ , populacja analizowana niezależnie; mediana wyniosła odpowiednio 4,0 miesiące i 2,0 miesiące) (współczynnik ryzyka HR = 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 pemetrekselem i 10,6 miesiąca w grupie placebo, współczynnik ryzyka HR = 0,79 (95% CI = 0,65-0,95;  $p = 0,01192$ ).

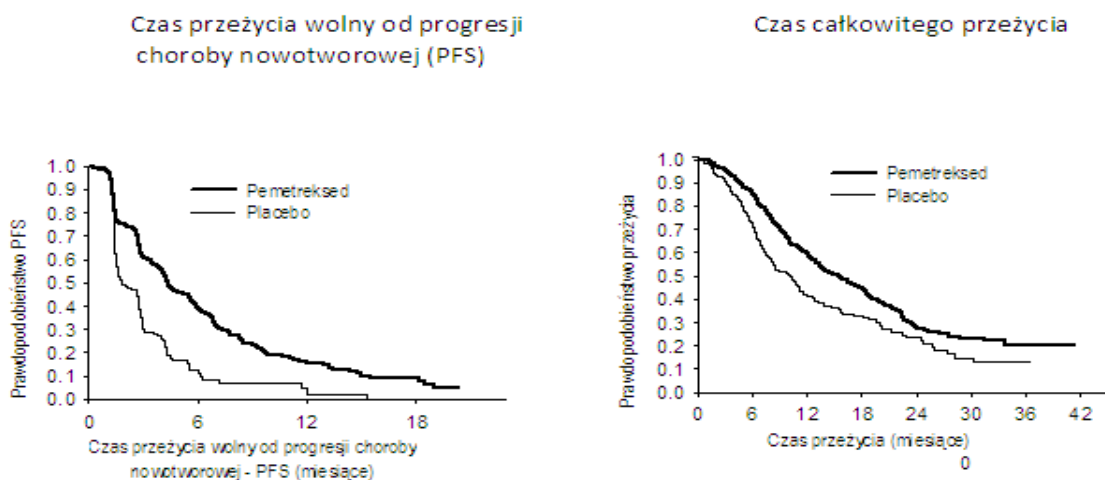
Podobnie jak w przypadku innych badań z zastosowaniem pemetreksedu, w badaniu JMEN obserwowano różnice skuteczności leczenia zależne od typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca. W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa ( $n = 430$ , populacja analizowana niezależnie) mediana PFS wyniosła 4,4 miesiąca w grupie leczonej pemetrekselem i 1,8 miesiąca w grupie placebo, współczynnik ryzyka HR = 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 pemetrekselem i 10,3 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka HR = 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 pemetrekselem i 13,6 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka HR = 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 pemetrekselem 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 (PFS) i czasu całkowitego przeżycia (OS) pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, leczonych pemetrekselem oraz pacjentów otrzymujących placebo:**



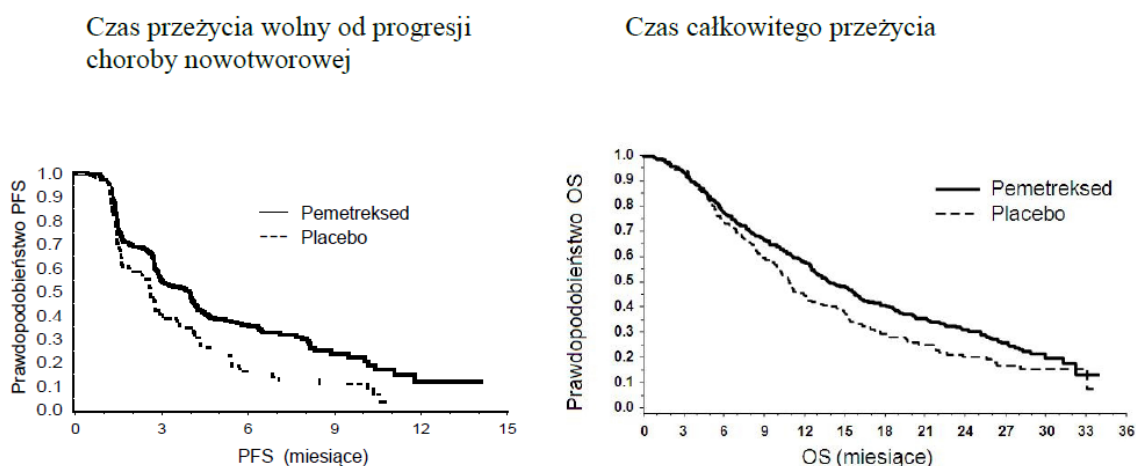
#### PARAMOUNT

W wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu 3. fazy, z podwójnie ślepą próbą (PARAMOUNT) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetrekselem w ramach kontynuacji leczenia tym produktem leczniczym 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 pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną. Spośród 939 pacjentów leczonych w pierwszym rzucie pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną, 539 losowo przydzielono do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące polegające na podawaniu pemetreksedu lub placebo. Wśród losowo przydzielonych pacjentów, u 44,9% obserwowano całkowitą i (lub) częściową odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną a u 51,9% stwierdzono stabilizację choroby. Wymagano, aby stopień sprawności randomizowanych pacjentów wynosił 0 lub 1 w skali ECOG. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego wynosiła 2,96 miesiąca w grupie leczonej pemetrekselem i w grupie placebo. Losowo przydzieleni pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące do czasu progresji choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano od czasu randomizacji po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu. 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  $\geq 6$  cykli 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 HR = 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 HR = 0,59; 95% CI = 0,47-0,74).

Podczas kontynuacji terapii pemetreksesem po leczeniu pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną (4 cykle) wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (ang. overall survival – OS) w porównaniu z placebo (mediana 13,9 miesiąca w porównaniu z 11,0 miesiący, współczynnik ryzyka HR = 0,78; 95% CI=0,64-0,96; p=0,0195). W momencie przeprowadzania końcowej analizy całkowitego przeżycia, 28,7% pacjentów z grupy otrzymującej pemetreksesem pozostawało przy życiu lub nie było dalej obserwowanych pod kątem przeżycia (ang. lost to follow-up) w porównaniu z 21,7% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Obiektywne wyniki leczenia pemetreksesem były zgodne wśród badanych podgrup (również w podgrupach uwzględniających stopień zaawansowania choroby, odpowiedź na leczenie pierwszego 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 pemetreksesem 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 pemetreksesem wyniosła 16,9 miesiący a w grupie otrzymującej placebo 14,0 miesiący (współczynnik ryzyka HR = 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 pemetreksesem i 71,7% w grupie placebo.

**PARAMOUNT: krzywe Kaplana Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej (PFS) i czasu całkowitego przeżycia (OS) w przypadku leczenia podtrzymującego pemetreksesem w ramach kontynuacji leczenia tym produktem leczniczym w porównaniu z placebo, u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (od czasu randomizacji)**



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

#### Dzieci i młodzież

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu oceniano po leczeniu w monoterapii u 426 pacjentów chorych na różne odmiany złośliwych guzów litych. Wielkość dawki pemetreksedu wahała się od 0,2 do 838 mg/m<sup>2</sup> pc. Pemetreksesem podawano w infuzji dożylniej przez 10 minut.

#### Dystrybucja

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 stopni zaburzeń czynności nerek na wiązanie się pemetreksedu z białkami osocza.

#### Metabolizm

Pemetreksed w ograniczonym stopniu jest metabolizowany w wątrobie.

#### Eliminacja

Pemetreksed jest wydalany głównie w moczu, w ciągu pierwszej doby po podaniu produktu leczniczego w moczu znajduje się 70% - 90% dawki w postaci niezmienionej. Badania *in vitro* wskazują, że pemetreksed jest aktywnie wydalany przez OAT3 (transporter anionów organicznych). Całkowity klirens układowy pemetreksedu wynosi 91,8 ml/min, a końcowy okres półtrwania u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny 90 ml/min) jest równy 3,5 godziny. Zmienność wartości klirensu oznaczanych u różnych pacjentów jest niewielka i wynosi 19,3%.

Podawana równocześnie cisplatyna nie zmienia właściwości farmakokinetycznych pemetreksedu, podobnie jak suplementacja kwasu foliowego (doustnie) i witaminy B<sub>12</sub> (domięśniowo).

#### Liniowość lub nieliniowość

Całkowita ekspozycja organizmu na pemetreksed (AUC) i największe stężenie w osoczu zmieniają się proporcjonalnie do dawki produktu leczniczego. Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu u pacjentów poddawanych wielokrotnym cyklom leczenia pozostają takie same.

### **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 rozszczęp 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 pemetreksed w dożylnym bolusie, obserwowano szkodliwy wpływ na jądra (zwyrodnienie i (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**

Hydroksypropylobetadeks  
Kwas solny (E 507) (do ustalenia pH)  
Trometamol (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Pemetrexed 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.

Pemetrexed Fresenius Kabi zawiera trometamol jako substancję pomocniczą. Trometamol wykazuje niezgodność z cisplatyną powodując jej rozpad. Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi. Zestawy do infuzji dożylnych należy przepłukać po podaniu produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi.

## 6.3 Okres ważności

### Zamknięta fiolka

2 lata

### Roztwór do infuzji

Wykazano fizyczną i chemiczną stabilność rozcieńczonego roztworu przechowywanego w lodówce przez 21 dni oraz przechowywanego w temperaturze 25°C przez 7 dni. Przygotowane zgodnie z zaleceniami roztwory do infuzji produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi nie zawierają substancji konserwujących o działaniu przeciwbakteryjnym. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny, w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

### Pemetrexed Fresenius Kabi, 100 mg/4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przezroczysta, bezbarwna fiolka szklana typu I z gumowym korkiem o średnicy 20 mm z zielonym aluminiowym uszczelnieniem z zamknięciem typu „flip-off”, zawierająca 4 ml koncentratu. Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

### Pemetrexed Fresenius Kabi, 500 mg/20 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przezroczysta, bezbarwna fiolka szklana typu I z gumowym korkiem o średnicy 20 mm z niebieskim aluminiowym uszczelnieniem z zamknięciem typu „flip-off”, zawierająca 20 ml koncentratu. Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

### Pemetrexed Fresenius Kabi, 1000 mg/40 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przezroczysta, bezbarwna fiolka szklana typu I z gumowym korkiem o średnicy 20 mm z czerwonym aluminiowym uszczelnieniem z zamknięciem typu „flip-off”, zawierająca 40 ml koncentratu. Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

- Rozcieńczanie roztworu do infuzji dożylniej należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
- Należy obliczyć potrzebną wielkość dawki i liczbę fiolek produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi.
- Odpowiednią objętość produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi należy rozcieńczyć do objętości 100 ml z użyciem roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztworu glukozy do infuzji dożylniej. Produkt leczniczy należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut.
- Roztwory pemetreksedu do infuzji przygotowane w opisany powyżej sposób nie wykazują niezgodności z workami do infuzji i zestawami do infuzji, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichlorku winylu i poliolefiny.
- Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić w celu wykrycia widocznych cząstek stałych i zmiany barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, produktu leczniczego nie należy podawać.
- Roztwory pemetreksedu są przeznaczone do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### Środki ostrożności podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego:

Tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność podczas kontaktu z produktem leczniczym Pemetrexed Fresenius Kabi i przygotowywania roztworów pemetreksedu do infuzji. Zaleca się używanie rękawic. W przypadku zetknięcia się roztworu pemetreksedu ze skórą należy natychmiast i dokładnie umyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu pemetreksedu z błonami śluzowymi należy dokładnie spłukać wodą obszar kontaktu. Kobiety w ciąży muszą unikać kontaktu z lekami cytostatycznymi. Pemetreksed nie powoduje tworzenia się pęcherzy. Pemetreksed nie powoduje tworzenia się pęcherzy. Nie jest znana swoista odtrutka w sytuacji, gdy doszło do wynaczynienia. Zgłoszono kilka przypadków wynaczynienia, które nie zostały ocenione przez badaczy jako ciężkie. W przypadku wynaczynienia należy postępować zgodnie z obowiązującymi zasadami, tak jak w przypadku wynaczynienia innych substancji niepowodujących powstawania pęcherzy.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Niemcy

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

EU/1/16/1115/003  
EU/1/16/1115/004  
EU/1/16/1115/005

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 lipiec 2016 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 kwietnia 2021 r.

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

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

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY 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. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg  
Niemcy

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.  
ul. Sienkiewicza 25  
99-300 Kutno  
Polska

Fresenius Kabi France- Louviers  
6 rue du Rempart  
Louviers, 27400  
Francja

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**

- **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.



### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pemetrexed Fresenius Kabi, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji pemetreksed

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna fiolka zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).  
Po rekonstytucji, każda fiolka zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Mannitol, kwas solny, trometamol.  
Dalsze informacje, patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
1 fiolka

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Do podawania dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu  
Wyłącznie do jednorazowego użycia.  
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**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/16/1115/001

**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  
FIOLKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Pemetrexed Fresenius Kabi, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
pemetreksed

Podanie dożylnie

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

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

100 mg

**6. INNE**

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Lek cytotoksyczny

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pemetrexed Fresenius Kabi, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji pemetreksed

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna fiolka zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).  
Po rekonstytucji, każda fiolka zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Mannitol, kwas solny, trometamol.  
Dalsze informacje, patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
1 fiolka

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Do podawania dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu  
Wyłącznie do jednorazowego użycia.  
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**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/16/1115/002

**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  
FIOLKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Pemetrexed Fresenius Kabi, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
pemetreksed

Podanie dożylnie

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

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

500 mg

**6. INNE**

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Lek cytotoksyczny



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
PUDEŁKO TEKSTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pemetrexed Fresenius Kabi, 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).

Jedna fiolka z 4 ml koncentratu zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).  
Jedna fiolka z 20 ml koncentratu zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).  
Jedna fiolka z 40 ml koncentratu zawiera 1000 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Hydroksypropylobetadeks, kwas solny, trometamol, woda do wstrzykiwań.  
Dalsze informacje, patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka  
100 mg/4 ml

1 fiolka  
500 mg/20 ml

1 fiolka  
1000 mg/40 ml

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu  
Wyłącznie do jednorazowego użycia.  
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

Należy rozcieńczyć z użyciem 0,9% NaCl lub 5% roztworu glukozy do infuzji dożylniej.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1

61352 Bad Homburg v.d.Höhe

Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/16/1115/003

EU/1/16/1115/004

EU/1/16/1115/005

**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  
FIOLKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Pemetrexed Fresenius Kabi, 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
pemetreksed

*iv* po rozcieńczeniu

**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  
500 mg/20 ml  
1000 mg/40 ml

**6. INNE**

Wyłącznie do jednorazowego użycia.  
Lek cytotoksyczny

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

**Pemetrexed Fresenius Kabi, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji**  
**Pemetrexed Fresenius Kabi, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu 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 lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

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

### 1. Co to jest Pemetrexed Fresenius Kabi i w jakim celu się go stosuje

Pemetrexed Fresenius Kabi to lek stosowany w leczeniu nowotworów złośliwych.

Pemetrexed Fresenius Kabi 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.

Pemetrexed Fresenius Kabi w skojarzeniu z cisplatyną jest stosowany jako początkowe leczenie u pacjentów z rakiem płuca w stadium zaawansowanym.

Pemetrexed Fresenius Kabi 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.

Pemetrexed Fresenius Kabi stosuje się także w leczeniu pacjentów z rakiem płuca w stadium zaawansowanym, u których nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu chemioterapii początkowej innymi lekami.

### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pemetrexed Fresenius Kabi

#### Kiedy nie stosować leku Pemetrexed Fresenius Kabi

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na pemetreksed lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka karmi piersią; należy zaprzestać karmienia piersią w okresie stosowania leku Pemetrexed Fresenius Kabi;
- u pacjentów, którzy niedawno zostali zaszczepieni lub mają zostać zaszczepieni przeciwko żółtej febrze (żółtej gorączce).

## Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Pemetrexed Fresenius Kabi należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą szpitalnym.

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

Przed każdą infuzją od pacjenta będą pobrane próbki krwi w celu oceny, czy sprawność wątroby i nerek jest wystarczająca i czy jest odpowiednio dużo komórek krwi, by można było zastosować Pemetrexed Fresenius Kabi. 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.

Jeśli pacjent był lub będzie poddawany radioterapii, powinien poinformować o tym lekarza, ponieważ może wystąpić wczesna lub opóźniona reakcja popromienna po zastosowaniu leku Pemetrexed Fresenius Kabi.

Jeśli pacjent był niedawno szczepiony, powinien poinformować o tym lekarza, ponieważ może to wywołać działania niepożądane w skojarzeniu z lekiem Pemetrexed Fresenius Kabi.

Jeśli u pacjenta występuje lub występowała choroba serca, powinien poinformować o tym lekarza.

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

### Dzieci i młodzież

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

### Pemetrexed Fresenius Kabi i inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o przyjmowanych lekach przeciwbólowych i przeciwzapalnych (np. przeciwdziałających obrzękom), takich jak tzw. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym także o lekach wydawanych bez recepty (np. ibuprofen), przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Istnieje wiele rodzajów niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) o różnym czasie działania. W zależności od planowanej daty podania leku Pemetrexed Fresenius Kabi w infuzji 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.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce szpitalnemu o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, również tych, które wydawane są bez recepty.

### 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 Pemetrexed Fresenius Kabi w ciąży. Lekarz informuje pacjentkę o potencjalnym ryzyku związanym ze stosowaniem leku w ciąży. Podczas stosowania leku Pemetrexed Fresenius Kabi i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki, kobiety muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

### Karmienie piersią

Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna poinformować o tym lekarza. Podczas stosowania leku Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi oraz stosowali w tym czasie skuteczne metody antykoncepcji. W przypadku, gdy mężczyzna będzie chciał starać się o poczęcie dziecka w trakcie leczenia lekiem Pemetrexed Fresenius Kabi lub w ciągu 3 miesięcy po zakończeniu tego leczenia, powinien zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty. Pemetrexed Fresenius Kabi może wpłynąć na zdolność do posiadania dzieci. Przed rozpoczęciem stosowania leku pacjenci mogą skonsultować się z lekarzem, aby zasięgnąć porady dotyczącej przechowywania nasienia.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Pemetrexed Fresenius Kabi może powodować uczucie zmęczenia. Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **3. Jak stosować Pemetrexed Fresenius Kabi**

Dawka leku Pemetrexed Fresenius Kabi 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 na podstawie obliczonej powierzchni ciała. Możliwa jest zmiana dawki lub opóźnienie leczenia w zależności od wyników badania morfologii krwi i ogólnego stanu pacjenta. Przed podaniem leku Pemetrexed Fresenius Kabi farmaceuta szpitalny, pielęgniarka lub lekarz rozpuści proszek w 5% roztworze glukozy do infuzji dożylniej.

Pemetrexed Fresenius Kabi zawsze podaje się w infuzji dożylniej. Infuzja trwa około 10 minut.

Stosowanie leku Pemetrexed Fresenius Kabi w połączeniu z cisplatyną:

Lekarz lub farmaceuta szpitalny obliczy dawkę na podstawie wzrostu i masy ciała pacjenta. Cisplatynę również podaje się w infuzji dożylniej. Infuzja cisplatyny rozpoczyna się około 30 minut po zakończeniu infuzji leku Pemetrexed Fresenius Kabi i trwa około dwóch godzin.

Infuzję zazwyczaj wykonuje się co 3 tygodnie.

Dodatkowe leki:

Kortykosteroidy: lekarz przepisze sterydy w tabletkach (w dawce odpowiadającej 4 miligramom deksametazonu 2 razy na dobę), które należy przyjmować w dniu poprzedzającym podanie leku Pemetrexed Fresenius Kabi, w dniu infuzji 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 czasie stosowania leku Pemetrexed Fresenius Kabi. W ciągu siedmiu dni poprzedzających podanie pierwszej dawki leku Pemetrexed Fresenius Kabi należy przyjąć co najmniej pięć dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy dalej przyjmować przez 21 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku Pemetrexed Fresenius Kabi. W tygodniu poprzedzającym podanie leku Pemetrexed Fresenius Kabi, a następnie w odstępach około 9 tygodni (co odpowiada trzem cyklom chemioterapii lekiem Pemetrexed Fresenius Kabi) pacjenci otrzymają także witaminę B<sub>12</sub> (1000 mikrogramów) we wstrzyknięciach. Podawanie witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego ma na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia możliwych działań niepożądanych leków przeciwnowotworowych.

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 któregokolwiek 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 owrzodzenie w jamie ustnej (bardzo częste);
- reakcja alergiczna: wysypka na skórze (bardzo częste) i (lub) uczucie palenia lub mrowienia (częste) lub gorączka (częste). W rzadkich przypadkach reakcje skórne mogą być ciężkie i prowadzić do zgonu. Należy powiadomić lekarza, w przypadku wystąpienia ciężkiej wysypki lub swędzenia, lub pęcherzy (objawy zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka);
- uczucie zmęczenia, zasłabnięcie, szybko występująca zadyszka lub bladość skóry (w związku z możliwością nadmiernego obniżenia stężenia hemoglobiny, co jest bardzo częste);
- 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 częste);
- 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 działania niepożądane po podaniu pemetreksedu:

*Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 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.

*Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):*

- zakażenie krwi;
- gorączka z 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 białkówkę 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 stężenia 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 często (mogą wystąpić u nie więcej niż 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 jelito 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.

*Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 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 osób):*

- 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;
- urażalność 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 nieznana (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 objawy tych działań niepożądanych, należy poinformować o tym lekarza tak szybko, jak to tylko możliwe.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent obawia się któregośkolwiek z tych objawów.

#### Zgłaszanie działań niepożądanych

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

## **5. Jak przechowywać Pemetrexed Fresenius Kabi**

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.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Roztwory po rekonstytucji i rozcieńczeniu: lek należy zużyć natychmiast. Po przygotowaniu zgodnie z zaleceniami, wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworów po rekonstytucji i przechowywanych w lodówce przez 24 godziny. Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworów po rozcieńczeniu, przechowywanych w lodówce przez 21 dni oraz przechowywanych w temperaturze 25°C przez 7 dni.

Leku Pemetrexed Fresenius Kabi nie należy stosować jeśli zawiera widoczne cząstki stałe.

Lek wyłącznie do jednorazowego użycia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić

środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera Pemetrexed Fresenius Kabi**

Substancją czynną leku jest pemetreksed.

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg: każda fiolka zawiera 100 miligramów pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg: każda fiolka zawiera 500 miligramów pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

Roztwór po rekonstytucji zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. Przed podaniem lek należy dalej rozcieńczyć. Tę czynność wykona pracownik opieki zdrowotnej. Pozostałe składniki to mannitol, kwas solny i trometamol.

### **Jak wygląda Pemetrexed Fresenius Kabi i co zawiera opakowanie**

Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji to biały lub prawie biały liofilizowany proszek lub zbrylony proszek w szklanej fiolce.

Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Niemcy

### **Wytwórca**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg  
Niemcy

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.  
ul. Sienkiewicza 25  
99-300 Kutno  
Polska

Fresenius Kabi France- Louviers  
6 rue du Rempart  
Louviers, 27400  
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

### **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

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

---

**Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego lub pracowników opieki zdrowotnej:**

**Instrukcje dotyczące przygotowania, stosowania produktu leczniczego oraz usuwania jego pozostałości.**

- Rekonstytucję pemetreksedu i dalsze rozcieńczanie roztworu do infuzji dożylniej należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
  - Należy obliczyć potrzebną wielkość dawki i liczbę fiolek produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi. Każda fiołka zawiera nieco więcej produktu leczniczego niż podano na opakowaniu, co ułatwia pobranie požądanej ilości.
  - **Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg:**  
Zawartość 100 mg fiołki należy rozpuścić w 4,2 ml 5% roztworu glukozy do infuzji. Przygotowany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.
  - **Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg:**  
Zawartość 500 mg fiołki należy rozpuścić w 20 ml 5% roztworu glukozy do infuzji. Przygotowany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.
  - Każdą fiołkę należy łagodnie obracać aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Przygotowany roztwór jest klarowny, bezbarwny do żółtawego lub żółtozielonego (barwa nie wpływa na jakość produktu leczniczego). Wartość pH roztworu wynosi od 6,6 do 7,8. Roztwór należy dalej rozcieńczyć.
  - Odpowiednią objętość roztworu pemetreksedu po rekonstytucji należy dalej rozcieńczyć do objętości 100 ml z użyciem 5% roztworu glukozy do infuzji dożylniej. Produkt leczniczy należy podawać w infuzji dożylniej w ciągu 10 minut.
  - Roztwory pemetreksedu do infuzji przygotowane w opisany powyżej sposób nie wykazują niezgodności z workami do infuzji i zestawami do infuzji, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichlorku winylu i poliolefiny. Pemetrexed wykazuje fizyczne niezgodności z rozcieńczalnikami zawierającymi wapń, w tym z roztworem Ringera do wstrzykiwań z mleczanami i roztworem Ringera do wstrzykiwań.
- Pemetrexed Fresenius Kabi zawiera trometamol jako substancję pomocniczą. Trometamol wykazuje niezgodność z cisplatyną powodując jej rozpad. Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi. Zestawy do infuzji dożylnych należy przepłukać po podaniu produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi.
- Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego, roztwór należy ocenić w celu wykrycia widocznych cząstek stałych i zmiany barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, produktu leczniczego nie należy podawać.
  - Roztwory pemetreksedu są przeznaczone do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**Środki ostrożności podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego:** Tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność podczas kontaktu z produktem leczniczym Pemetrexed Fresenius Kabi i przygotowywania roztworów pemetreksedu do infuzji. Zaleca się używanie rękawic. W przypadku zetknięcia się roztworu pemetreksedu ze skórą należy natychmiast i dokładnie umyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu pemetreksedu z błonami śluzowymi należy dokładnie spłukać wodą obszar kontaktu. Kobiety w ciąży muszą unikać kontaktu z lekami cytostatycznymi. Pemetrexed nie powoduje tworzenia się pęcherzy. Nie jest znana swoista odtrutka w sytuacji, gdy doszło do

wynaczynienia. Zgłoszono kilka przypadków wynaczynienia, które nie zostały ocenione przez badaczy jako ciężkie. W przypadku wynaczynienia należy postępować zgodnie z obowiązującymi zasadami, tak jak w przypadku wynaczynienia innych substancji niepowodujących powstawania pęcherzy.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Pemetrexed Fresenius Kabi, 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 lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

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

#### 1. Co to jest Pemetrexed Fresenius Kabi i w jakim celu się go stosuje

Pemetrexed Fresenius Kabi to lek stosowany w leczeniu nowotworów złośliwych.

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

Pemetrexed Fresenius Kabi w skojarzeniu z cisplatiną jest stosowany jako początkowe leczenie u pacjentów z rakiem płuca w stadium zaawansowanym.

Pemetrexed Fresenius Kabi 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.

Pemetrexed Fresenius Kabi stosuje się także w leczeniu pacjentów z rakiem płuca w stadium zaawansowanym, u których nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu chemioterapii początkowej innymi lekami.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pemetrexed Fresenius Kabi

##### Kiedy nie stosować leku Pemetrexed Fresenius Kabi

- 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 w okresie stosowania leku Pemetrexed Fresenius Kabi;
- u pacjentów, którzy niedawno zostali zaszczepieni lub mają zostać zaszczepieni przeciwko żółtej febrze (żółtej gorączce).

## Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Pemetrexed Fresenius Kabi należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą szpitalnym.

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

Przed każdą infuzją od pacjenta będą pobrane próbki krwi w celu oceny, czy sprawność wątroby i nerek jest wystarczająca i czy jest odpowiednio dużo komórek krwi, by można było zastosować Pemetrexed Fresenius Kabi. 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.

Jeśli pacjent był lub będzie poddawany radioterapii, powinien poinformować o tym lekarza, ponieważ może wystąpić wczesna lub opóźniona reakcja popromienna po zastosowaniu leku Pemetrexed Fresenius Kabi.

Jeśli pacjent był niedawno szczepiony, powinien poinformować o tym lekarza, ponieważ może to wywołać działania niepożądane w skojarzeniu z lekiem Pemetrexed Fresenius Kabi.

Jeśli u pacjenta występuje lub występowała choroba serca, powinien poinformować o tym lekarza.

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

### Dzieci i młodzież

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

### Pemetrexed Fresenius Kabi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o przyjmowanych lekach przeciwbólowych i przeciwzapalnych (np. przeciwdziałających obrzękom), takich jak tzw. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym także o lekach wydawanych bez recepty (np. ibuprofen), przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Istnieje wiele rodzajów niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) o różnym czasie działania. W zależności od planowanej daty podania leku Pemetrexed Fresenius Kabi w infuzji 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.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce szpitalnemu o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, również tych, które wydawane są bez recepty.

### 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 Pemetrexed Fresenius Kabi w ciąży. Lekarz informuje pacjentkę o potencjalnym ryzyku związanym ze stosowaniem leku w ciąży. Podczas stosowania leku Pemetrexed Fresenius Kabi i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki, kobiety muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

### Karmienie piersią

Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna poinformować o tym lekarza. Podczas stosowania leku Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi oraz stosowali w tym czasie skuteczne metody antykoncepcji. W przypadku, gdy mężczyzna będzie chciał starać się o poczęcie dziecka w trakcie leczenia lekiem Pemetrexed Fresenius Kabi lub w ciągu 3 miesięcy po zakończeniu tego leczenia, powinien zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty. Pemetrexed Fresenius Kabi może wpłynąć na zdolność do posiadania dzieci. Przed rozpoczęciem stosowania leku pacjenci mogą skonsultować się z lekarzem, aby zasięgnąć porady dotyczącej przechowywania nasienia.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Pemetrexed Fresenius Kabi może powodować uczucie zmęczenia. Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pemetrexed Fresenius Kabi zawiera 964 mg hydroksypropylobetadeksu na 100 mg pemetreksedu.

W przypadku choroby nerek, przed rozpoczęciem stosowania leku, należy zwrócić się do lekarza.

## **3. Jak stosować Pemetrexed Fresenius Kabi**

Dawka leku Pemetrexed Fresenius Kabi 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 na podstawie obliczonej powierzchni ciała. Możliwa jest zmiana dawki lub opóźnienie leczenia w zależności od wyników badania morfologii krwi i ogólnego stanu pacjenta. Przed podaniem leku Pemetrexed Fresenius Kabi, farmaceuta szpitalny, pielęgniarka lub lekarz rozcieńczy go w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztworze glukozy do infuzji dożylnych.

Pemetrexed Fresenius Kabi zawsze podaje się w infuzji dożylnych. Infuzja trwa około 10 minut.

Stosowanie leku Pemetrexed Fresenius Kabi w połączeniu z cisplatyną:

Lekarz lub farmaceuta szpitalny obliczy dawkę na podstawie wzrostu i masy ciała pacjenta. Cisplatynę również podaje się w infuzji dożylnych. Infuzja cisplatyny rozpoczyna się około 30 minut po zakończeniu infuzji leku Pemetrexed Fresenius Kabi i trwa około dwóch godzin.

Infuzję zazwyczaj wykonuje się 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 Pemetrexed Fresenius Kabi, w dniu infuzji 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 czasie stosowania leku Pemetrexed Fresenius Kabi. W ciągu siedmiu dni poprzedzających podanie pierwszej dawki leku Pemetrexed Fresenius Kabi należy przyjąć co najmniej pięć dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy dalej przyjmować przez 21 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku Pemetrexed Fresenius Kabi. W tygodniu poprzedzającym podanie leku Pemetrexed Fresenius Kabi, a następnie w odstępach około 9 tygodni (co odpowiada trzem cyklom chemioterapii lekiem Pemetrexed Fresenius Kabi) pacjenci otrzymają także witaminę B<sub>12</sub> (1000 mikrogramów) we wstrzyknięciach. Podawanie witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego ma na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia możliwych działań niepożądanych leków przeciwnowotworowych.

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 któregokolwiek 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 owrzodzenie w jamie ustnej (bardzo częste);
- reakcja alergiczna: wysypka na skórze (bardzo częste) i (lub) uczucie palenia lub mrowienia (częste), lub gorączka (częste). W rzadkich przypadkach reakcje skórne mogą być ciężkie i prowadzić do zgonu. Należy powiadomić lekarza, w przypadku wystąpienia ciężkiej wysypki lub swędzenia, lub pęcherzy (objawy zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka);
- uczucie zmęczenia, zasłabnięcie, szybko występująca zadyszka lub bladość skóry (w związku z możliwością nadmiernego obniżenia stężenia hemoglobiny, co jest bardzo częste);
- 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 częste);
- 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 działania niepożądane po podaniu pemetreksedu:

*Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 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.

*Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):*

- zakażenie krwi;
- gorączka z 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 białkówkę 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 stężenia 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 często (mogą wystąpić u nie więcej niż 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 jelito grube, któremu może towarzyszyć krwawienie z jelit lub z odbytnicy (obserwowane tylko w przypadku stosowania w skojarzeniu z cisplatiną);
- zapalenie, obrzęk, rumień i nadżerki błony śluzowej przełyku spowodowane przez radioterapię;
- zapalenie płuc spowodowane przez radioterapię.

*Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 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 osób):*

- 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;
- urażalność 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, pękanie 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 objawy tych działań niepożądanych, należy poinformować o tym lekarza tak szybko, jak to tylko możliwe.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent obawia się któregośkolwiek z tych objawów.

#### Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. 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 Pemetrexed Fresenius Kabi**

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.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Roztwór do infuzji: lek należy zużyć natychmiast. Po przygotowaniu zgodnie z zaleceniami, wykazano chemiczną i fizyczną stabilność rozcieńczonych roztworów pemetreksedu, przechowywanych w lodówce przez 21 dni oraz przechowywanych w temperaturze 25°C przez 7 dni.

Leku Pemetrexed Fresenius Kabi nie należy stosować jeśli zawiera widoczne cząstki stałe.

Lek wyłącznie do jednorazowego użycia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera Pemetrexed Fresenius Kabi**

Substancją czynną leku jest pemetreksed.

1 ml koncentratu zawiera 25 mg pemetreksedu.

Po rozcieńczeniu, jedna fiolka z 4 ml koncentratu zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

Jedna fiolka z 20 ml koncentratu zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci dwukwasu pemetreksedu).

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

Pozostałe składniki to hydroksypropylobetadeks, kwas solny, trometamol i woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda Pemetrexed Fresenius Kabi i co zawiera opakowanie**

Pemetrexed Fresenius Kabi ma postać koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (sterylny koncentrat) w szklanej fiolce. Jest to roztwór bezbarwny do lekko żółtawego lub żółtozielonego. Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Niemcy

### **Wytwórca**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg  
Niemcy

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.  
ul. Sienkiewicza 25  
99-300 Kutno  
Polska

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

### **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 opieki zdrowotnej:**

**Instrukcje dotyczące przygotowania, stosowania produktu leczniczego oraz usuwania jego pozostałości.**

- Rozcieńczanie roztworu do infuzji dożylną należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
- Należy obliczyć potrzebną wielkość dawki i liczbę fiolek produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi.
- Odpowiednią objętość produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi należy rozcieńczyć do objętości 100 ml z użyciem roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztworu glukozy do infuzji dożylną. Produkt leczniczy należy podawać w infuzji dożylną w ciągu 10 minut.
- Roztwory pemetreksedu do infuzji przygotowane w opisany powyżej sposób nie wykazują niezgodności z workami do infuzji i zestawami do infuzji, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichlorku winylu i poliolefiny. Pemetreksed wykazuje fizyczne niezgodności z rozcieńczalnikami zawierającymi wapń, w tym z roztworem Ringera do wstrzykiwań z mleczanami i roztworem Ringera do wstrzykiwań.

Pemetrexed Fresenius Kabi zawiera trometamol jako substancję pomocniczą. Trometamol wykazuje niezgodność z cisplatyną powodując jej rozpad. Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi. Zestawy do infuzji dożylnych należy przepłukać po podaniu produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi.

- Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego, roztwór należy ocenić w celu wykrycia widocznych cząstek stałych i zmiany barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, produktu leczniczego nie należy podawać.
- Roztwory pemetreksedu są przeznaczone do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**Środki ostrożności podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego:** Tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność podczas kontaktu z produktem leczniczym Pemetrexed Fresenius Kabi i przygotowywania roztworów pemetreksedu do infuzji. Zaleca się używanie rękawic. W przypadku zetknięcia się roztworu pemetreksedu ze skórą należy natychmiast i dokładnie umyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu pemetreksedu z błonami śluzowymi należy dokładnie spłukać wodą obszar kontaktu. Kobiety w ciąży muszą unikać kontaktu z lekami cytostatycznymi. Pemetreksed nie powoduje tworzenia się pęcherzy. Nie jest znana swoista odtrutka w sytuacji, gdy doszło do wynaczynienia. Zgłoszono kilka przypadków wynaczynienia, które nie zostały ocenione przez badaczy jako ciężkie. W przypadku wynaczynienia należy postępować zgodnie z obowiązującymi zasadami, tak jak w przypadku wynaczynienia innych substancji niepowodujących powstawania pęcherzy.