

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CIAMBRA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka proszku zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci 2,5 wodnej soli sodowej pemetreksedu).

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

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera około 11 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Liofilizowany proszek o barwie od białej do prawie białej.

pH roztworu po rekonstytucji wynosi od 6,6 do 7,8.

Osmolalność roztworu po rekonstytucji wynosi od 230-270 mOsmol/kg.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Złośliwy międzybłoniak opłucnej

CIAMBRA w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazana do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej.

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca

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

CIAMBRA w monoterapii jest wskazana 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).

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt CIAMBRA należy podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

#### Dawkowanie

#### CIAMBRA w skojarzeniu z cisplatyną

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

#### CIAMBRA w monoterapii

W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii, zalecana dawka produktu CIAMBRA wynosi  $500 \text{ mg/m}^2$  pc., którą należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

#### Premedykacja

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

W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci leczeni pemetreksedem powinni również otrzymywać suplementację witaminową (patrz punkt 4.4). Codziennie należy podawać doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek (od 350 do 1000 mikrogramów). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu pacjent powinien przyjąć, co najmniej 5 dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu. W tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo witaminę B<sub>12</sub> (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzyknięcia witaminy B<sub>12</sub> można wykonywać w dniu podania pemetreksedu.

#### Kontrola stanu pacjenta

Przed podaniem każdej dawki pemetreksedu należy wykonać pełną morfologię krwi, w tym oznaczenie wzoru odsetkowego krwinek białych (rozmaz) i liczby płytek krwi. Przed każdym podaniem chemioterapeutyku należy wykonać badania krwi oceniające czynności nerek i wątroby. Warunkiem umożliwiającym rozpoczęcie każdego cyklu chemioterapii są następujące wartości parametrów laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *Absolute Neutrophil Count*, ANC)  $\geq 1500$  komórek/mm<sup>3</sup>, liczba płytek krwi  $\geq 100\ 000$  komórek/mm<sup>3</sup>, klirens kreatyniny  $\geq 45$  ml/min, bilirubina całkowita  $\geq 1,5$  razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe; fosfataza zasadowa, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT)  $\geq 3$  razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe. U pacjentów z przerzutami guza do wątroby dopuszczalne są wartości aktywności ALP, 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 lub największego nasilenia objawów toksyczności, oznaczonych podczas poprzedniego cyklu. 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 CIAMBRA w monoterapii, jak i w skojarzeniu pemetreksedu z cisplatyną.

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

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

Jeżeli wystąpią działania niepożądane ≥ 3. stopnia, inne niż zmiany w obrazie krwi (bez objawów toksyczności neurologicznej), należy przerwać stosowanie produktu CIAMBRA 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 produktu CIAMBRA (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi <sup>a, b</sup></b>		
	<b>Dawka produktu CIAMBRA (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 v2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

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

Jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej, dawkę produktu CIAMBRA 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 produktu CIAMBRA (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność neurologiczna</b>		
<b>Nasilenie objawów wg CTC <sup>a</sup></b>	<b>Dawka produktu CIAMBRA (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 v2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

Leczenie produktem CIAMBRA należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności hematologicznej lub innego rodzaju stopnia 3. lub 4. po dwukrotnym zmniejszeniu dawki. Leczenie należy przerwać natychmiast, jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4.

*Szczególne grupy pacjentów*

*Osoby w podeszłym wieku*

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by osoby w wieku 65 lat i starsze były w większym stopniu narażone na działania niepożądane w porównaniu z osobami w wieku do 65 lat. Brak szczególnych zaleceń dotyczących zmniejszania dawki u osób w podeszłym wieku z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów.

#### *Dzieci i młodzież*

Stosowanie produktu leczniczego CIAMBRA 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

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

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego CIAMBRA, patrz punkt 6.6.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu CIAMBRA przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Pemetreksed może wywołać mielosupresję, objawiającą się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością (lub pancytopenią) (patrz punkt 4.8). Wystąpienie tego powikłania oznacza zazwyczaj konieczność zmniejszenia dawki tego leku. Podczas leczenia należy obserwować, czy nie występują objawy mielosupresji. Pemetreksedu nie należy podawać aż do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów wzrośnie co najmniej do poziomu 1500 komórek/mm<sup>3</sup>, a liczba płytek krwi wzrośnie co najmniej do poziomu 100 000 komórek/mm<sup>3</sup>. Decyzje o zmniejszeniu dawki leku podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w poprzednim cyklu najmniejszych wartości liczby neutrofilów, płytek krwi i największego stopnia nasilenia

objawów toksyczności niehematologicznej (patrz punkt 4.2).

U osób, które przyjmowały kwas foliowy i witaminę B<sub>12</sub> przed rozpoczęciem leczenia pemetreksedem stwierdzono mniejszą toksyczność oraz zmniejszenie częstości występowania toksyczności hematologicznej i niehematologicznej 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 toksyczności związanej z leczeniem (patrz punkt 4.2).

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

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

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

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

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

Wpływ płynu w trzeciej przestrzeni, np. wysięku do opłucnej lub wodobrzusza, na pemetreksed nie został w pełni określony. W badaniu 2. fazy, u 31 pacjentów z guzami litymi i stabilnym płynem w trzeciej przestrzeni, po podaniu dawki pemetreksedu nie obserwowano różnic w znormalizowanym stężeniu w osoczu ani w klirensie w porównaniu z wartościami obserwowanymi u pacjentów, u których nie stwierdzono nagromadzenia płynu w trzeciej przestrzeni. Dlatego 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 pemetreksed był stosowany w skojarzeniu z innym lekiem cytotoksycznym. U większości pacjentów, u których wystąpiły opisywane zdarzenia niepożądane, występowały wcześniej czynniki ryzyka chorób układu krążenia (patrz punkt 4.8).

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

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

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

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

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

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

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Pemetreksed jest wydalany głównie w postaci niezmienionej w wyniku wydzielania w cewkach nerkowych, a w mniejszym stopniu w wyniku przesączania kłębuszkowego. Równoczesne stosowanie nefrotoksycznych produktów leczniczych (np. antybiotyków aminoglikozydowych, diuretyków pętlowych, związków platyny, cyklosporyny) może potencjalnie prowadzić do opóźnionego oczyszczania organizmu z pemetreksedu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z lekami z wyżej wymienionych grup. Jeżeli zachodzi taka 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 (takich jak ibuprofen  $> 1600$  mg/dobę) oraz kwasu acetylosalicylowego w większych dawkach ( $\geq 1,3$  g/dobę) może spowodować zmniejszenie wydalania pemetreksedu a w konsekwencji zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych. Należy zwrócić szczególną uwagę w czasie stosowania dużych dawek NLPZ oraz kwasu acetylosalicylowego równocześnie z pemetreksedem u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny  $\geq 80$  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 leku i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.4).

Z powodu braku informacji dotyczących możliwych interakcji z NLPZ o dłuższym okresie półtrwania takich jak piroksykam lub rofekoksyb, u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek należy przerwać stosowanie tych leków na okres co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.4). Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie NLPZ, należy uważnie kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia

objawów toksyczności, szczególnie zahamowania czynności szpiku i toksyczności ze strony przewodu pokarmowego.

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

#### Interakcje typowe dla wszystkich leków cytotoksycznych

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

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane: szczepionka przeciwko żółtej gorączce – możliwość wystąpienia prowadzącego do zgonu uogólnionego odczynu poszczepiennego (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie niezalecane: szczepionki żywe atenuowane (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej gorączce, której jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane) – możliwość wystąpienia układowego odczynu mogącego prowadzić do zgonu pacjenta. Ryzyko wystąpienia odczynu jest większe u pacjentów z upośledzeniem układu odpornościowego spowodowanym chorobą podstawową. Należy stosować szczepionki inaktywowane, jeżeli takie istnieją (*poliomyelitis*) (patrz punkt 4.4).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksedem i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Dojrzały płciowo mężczyźni powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne i nie powinni decydować się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 3 miesięcy po jego zakończeniu.

##### Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania pemetreksedu u kobiet w ciąży, jednak należy podejrzewać, że pemetreksed stosowany w okresie ciąży, podobnie jak inne antymetabolity, powoduje poważne uszkodzenia płodu. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ leku na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Pemetreksedu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że po starannym rozważeniu potrzeb matki i ryzyka dla płodu okazuje się to konieczne (patrz punkt 4.4).

##### Karmienie piersią

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

##### Płodność

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

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

Pemetreksed może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Po podaniu pemetreksedu może wystąpić znużenie (patrz punkt 4.8).

#### **4.8 Działania niepożądane**



## Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

## Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Niepożądane działania leku wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość występowania określono w następujących kategoriach:

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

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

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie <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 wewnątrzczaszkowy			
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek Suchość oczu Wzmoczone łzawienie Suche zapalenie rogówki i spojówki Obrzęk powiek Choroba warstwy powierzchniowej gałki ocznej				
Zaburzenia serca		Niewydolność serca Zaburzenia rytmu serca	Dusznicza bolesna Zawał mięśnia sercowego Choroba niedokrwienna serca Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca			
Zaburzenia naczyniowe			Niedokrwienie obwodowe <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		Zwiększenie aktywności		Zapalenie wątroby		

zółciowych		aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej				
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 Świerzbizaka	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zmniejszenie klirensu kreatyniny Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi <sup>e</sup>	Niewydolność nerek Zmniejszenie wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej				Nefrogenna 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			Popromienne zapalenie	Nawroty objawów		

powikłania po zabiegach			przełyku Popromienne zapalenie płuc	popromiennyc h		
-------------------------	--	--	---	-------------------	--	--

<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 cisplatiną

<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

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

W badaniach *in vitro* wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących foliany uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folianów i białka błonowego wiążącego foliany. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminy przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminy pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie substancji czynnej w komórkach nowotworów złośliwych.

#### Skuteczność kliniczna

### Złośliwy międzybłoniak opłucnej

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

W okresie trwania badania stosowano suplementację małymi dawkami kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> w celu ograniczenia objawów toksyczności. W głównej analizie wykorzystano dane o wszystkich pacjentach przydzielonych losowo do jednej z podgrup, którzy otrzymali 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 tych analiz skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli:

#### **Skuteczność schematu pemetreksed z cisplatyną w porównaniu z monoterapią cisplatyną w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej**

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

Skróty: CI = przedział ufności

\* wartość p odnosi się do porównań pomiędzy podgrupami

\*\* w podgrupie 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 statystycznie poprawę w odniesieniu do klinicznie istotnych objawów subiektywnych (ból i duszność) złośliwego międzybłoniaka opłucnej w grupie leczonej pemetreksedem z cisplatyną (212 pacjentów) w porównaniu z leczonymi cisplatyną w monoterapii (218 pacjentów). Stwierdzono także istotne statystycznie różnice parametrów czynności płuc. Obserwowane różnice między grupami były wynikiem poprawy stanu czynnościowego płuc w grupie leczonej pemetreksedem z cisplatyną, jak również pogorszenia czynności płuc w grupie kontrolnej z upływem czasu.

Istnieje niewiele danych na temat pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej leczonych wyłącznie pemetreksedem. Badano stosowanie tego leku w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> w monoterapii u 64 niepoddawanych wcześniej chemioterapii pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 14,1%.

### Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie II rzutu:

W wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym III fazy porównującym stosowanie pemetreksedu i docetakselu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub dającym przerzuty niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazano mediany czasu przeżycia wynoszące 8,3 miesiąca w grupie leczonej 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 nie drobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n = 399, 9,3 vs. 8,0 miesięcy, skorygowany współczynnik ryzyka (HR) = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047) i przewagę docetakselu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii płaskonabłonkowej (n = 172, 6,2 vs. 7,4 miesięcy, skorygowany współczynnik ryzyka (HR) = 1,56; 95% CI = 1,08-2,26, p = 0,018). W obrębie poszczególnych podgrup histologicznych nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa pemetreksedu.

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

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

	<b>Pemetreksed</b>	<b>Docetaksel</b>
<b>Czas przeżycia (miesiące)</b>	(n = 283)	(n = 288)
<input type="checkbox"/> Mediana (m)	8,3	7,9
<input type="checkbox"/> 95% CI dla mediany	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
<input type="checkbox"/> HR	0,99	
<input type="checkbox"/> 95% CI dla HR	(0,82 - 1,20)	
<input type="checkbox"/> wartość p dla równoważności efektu	0,226	
<b>Czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej (miesiące)</b>	(n = 283)	(n = 288)
<input type="checkbox"/> Mediana	2,9	2,9
<input type="checkbox"/> HR (95% CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
<b>Czas do niepowodzenia leczenia, ang. <i>Time to treatment failure</i> - TTTF (miesiące)</b>	(n = 283)	(n = 288)
<input type="checkbox"/> Mediana	2,3	2,1
<input type="checkbox"/> 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)
<input type="checkbox"/> Wskaźnik odpowiedzi (%) (95%CI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
<input type="checkbox"/> Stabilizacja choroby (%)	45,8	46,4

Skróty: CI = przedział ufności, HR = wskaźnik ryzyka, ITT = populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem; n = całkowita liczebność populacji

**Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie I rzutu:**

W wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu III fazy z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (stopień zaawansowania IIIb lub IV) niepoddawanych wcześniej chemioterapii porównywano skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną oraz gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną. W przypadku stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *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 0,94; 95% CI = 0,84-1,05). Stopień sprawności wszystkich pacjentów biorących

udział w badaniu oceniano na 0 lub 1 w skali ECOG.

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

Czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej (ang. *Progression free survival* – PFS) i całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) były podobne w obydwu ramionach badania.

Mediana PFS wynosiła 4,8 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania pemetreksedu z cisplatyną i 5,1 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatyną (skorygowany współczynnik ryzyka 1,04; 95% CI = 0,94-1,15). 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.

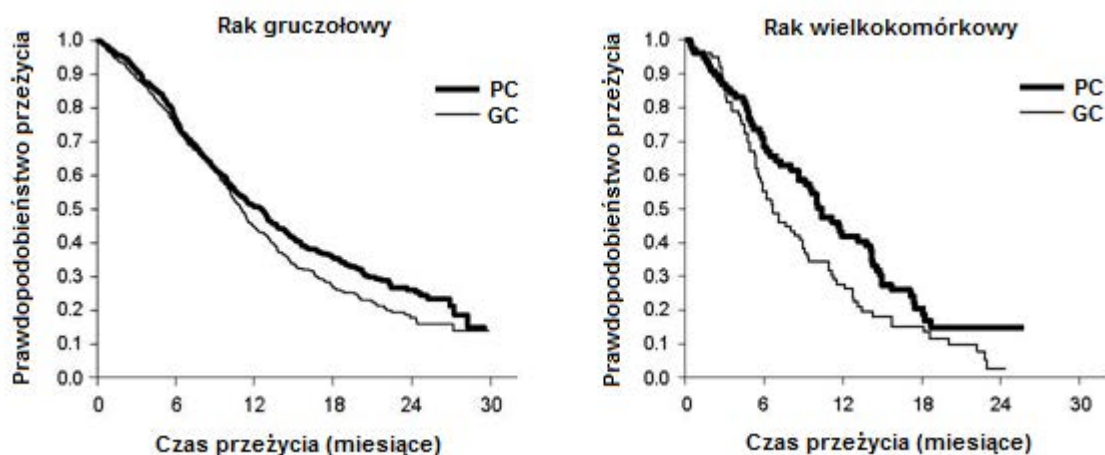
**Skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiny z cisplatyną w pierwszym rzucie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca – populacja ITT i podgrupy histologiczne**

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

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

**Krzywe przeżywalności Kaplana-Meiera w zależności od typu histologicznego**



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

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

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie podtrzymujące:

##### *JMEN*

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

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

Podobnie jak w przypadku innych badań z zastosowaniem pemetreksedu, w badaniu JMEN obserwowano różnice skuteczności leczenia zależne od typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca. W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa ( $n = 430$ , populacja analizowana niezależnie) mediana PFS wyniosła 4,4 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i 1,8 miesiąca w grupie placebo, współczynnik ryzyka = 0,47 (95% CI = 0,37-0,60;  $p = 0,00001$ ). Mediana OS u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa ( $n = 481$ ) wyniosła 15,5 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i 10,3

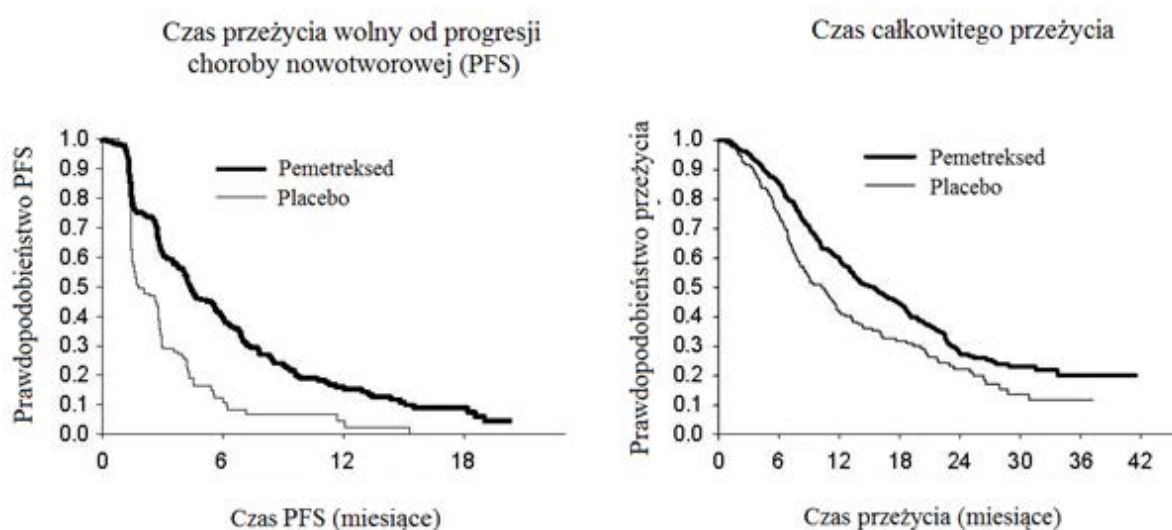


miesiąca w grupie placebo, współczynnik ryzyka = 0,70 (95% CI = 0,56-0,88; p = 0,002). Mediana OS łącznie z okresem leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa wyniosła 18,6 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem i 13,6 miesiąca w grupie placebo, współczynnik ryzyka = 0,71 (95% CI = 0,56-0,88; p = 0,002).

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

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

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



#### PARAMOUNT

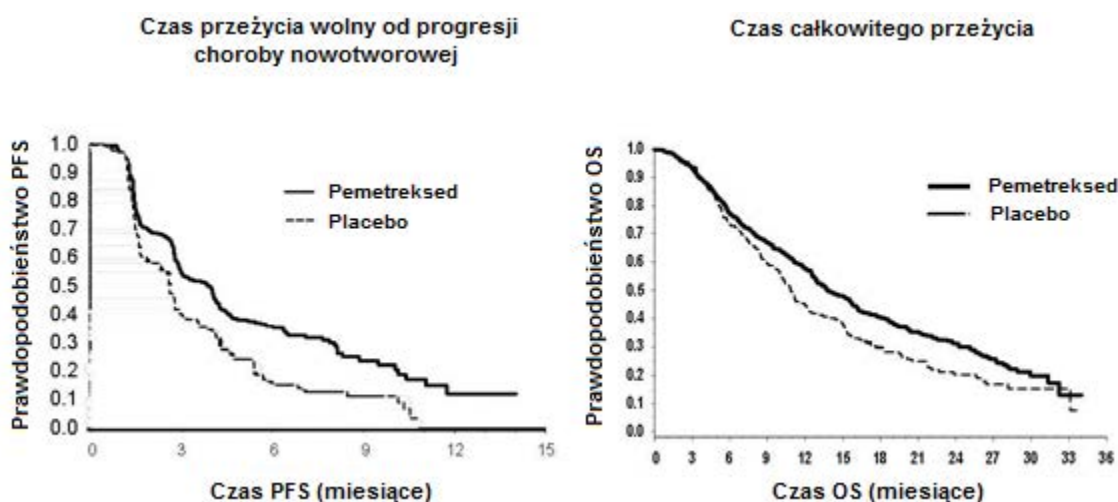
W wielośrodowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy, z podwójnie ślepą próbą (PARAMOUNT) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetreksedem w ramach kontynuacji leczenia tym produktem stosowanym łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*) (n = 359), z terapią polegającą na podawaniu placebo łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (n = 180) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub uogólnionym (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii pierwszego rzutu pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatiną. Spośród 939 pacjentów leczonych w pierwszym rzucie pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatiną, 539 losowo przydzielono do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące polegające na podawaniu pemetreksedu lub placebo. Wśród losowo przydzielonych pacjentów, u 44,9 % obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną, 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 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  $\geq 6$  cykle leczenia

podtrzymującego pemetrekselem, co po uwzględnieniu liczby cykli leczenia w I rzucie odpowiada łącznie co najmniej 10 cyklom leczenia pemetrekselem.

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

Podczas kontynuacji terapii pemetrekselem po leczeniu pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną (4 cykle) wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* – OS) w porównaniu z placebo (mediana 13,9 miesiąca vs. 11,0 miesięcy, współczynnik ryzyka = 0,78; 95% CI=0,64-0,96; p=0,0195). W momencie przeprowadzania końcowej analizy całkowitego przeżycia, 28,7% pacjentów z grupy otrzymującej pemetrekselem pozostawało przy życiu lub nie było dalej obserwowanych pod kątem przeżycia (ang. *lost to follow-up*) i 21,7% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Obiektywne wyniki leczenia pemetrekselem były zgodne wśród badanych podgrup (również w podgrupach uwzględniających stopień zaawansowania choroby, odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu, stopień sprawności w skali ECOG, fakt palenia lub niepalenia tytoniu, płeć, typ histologiczny nowotworu oraz wiek) i podobne do uzyskanych podczas analizy nieskorygowanych wartości OS i PFS. Wskaźnik przeżyć rocznych i dwuletnich w grupie pacjentów otrzymujących pemetrekselem wyniósł odpowiednio 58% i 32%, a w grupie placebo 45% i 21%. Mediana OS mierzonego od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną u pacjentów otrzymujących pemetrekselem wyniosła 16,9 miesięcy, a w grupie otrzymującej placebo 14,0 miesięcy (współczynnik ryzyka = 0,78; 95% CI= 0,64-0,96). Odsetek pacjentów, którzy otrzymali dalsze leczenie po zakończeniu udziału w badaniu wyniósł 64,3% w grupie otrzymującej pemetrekselem i 71,7% w grupie placebo.

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



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

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek przeprowadzania badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego pemetrekselem we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w dopuszczonych wskazaniach (patrz punkt 4.2 aby uzyskać informacje na temat stosowania u dzieci).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu oceniano po leczeniu w monoterapii u 426 pacjentów chorych na różne odmiany złośliwych guzów litych. Wielkość dawki leku wahała się od 0,2 do 838 mg/m<sup>2</sup> pc. Lek podawano we wlewie dożylnym przez 10 minut. Objętość dystrybucji pemetreksedu w stanie równowagi dynamicznej wynosi 9 L/m<sup>2</sup>. Z badań *in vitro* wynika, że stopień wiązania pemetreksedu z białkami osocza krwi wynosi około 81%. Nie stwierdzono znaczącego wpływu stopni zaburzeń czynności nerek na wiązanie się leku z białkami osocza. Pemetreksed w ograniczonym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Lek jest wydalany głównie w moczu: w ciągu pierwszej doby po podaniu leku w moczu znajduje się 70% - 90% dawki w postaci nie zmienionej. Z badań *in vitro* wynika, że pemetreksed jest aktywnie wydzielany za pośrednictwem transportera anionów organicznych-3 (OAT3, ang. *organic anion transporter 3*). Całkowity klirens układowy pemetreksedu wynosi 91,8 ml/min, a końcowy okres półtrwania u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny 90 ml/min) jest równy 3,5 godziny. Zmienność wartości klirensu oznaczanych u różnych pacjentów jest niewielka i wynosi 19,3 %. Całkowita ekspozycja organizmu na pemetreksed (AUC) i największe stężenie w osoczu zmieniają się proporcjonalnie do dawki leku. Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu u pacjentów poddawanych wielokrotnym cyklom leczenia pozostają takie same.

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

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Po podaniu pemetreksedu samcom myszy obserwowano szkodliwy wpływ na reprodukcję, objawiający się zmniejszoną płodnością i zanikiem jąder. W badaniu, w którym psom rasy beagle przez 9 miesięcy podawano lek w dożylnym bolusie, obserwowano szkodliwy wpływ na jądra (zwyrodnienie lub martwicę nabłonka plemnikotwórczego). To wskazuje, że pemetreksed może zaburzać płodność osobników męskich. Nie badano płodności samic. Pemetreksed nie wykazywał działania mutagennego ani w teście aberracji chromosomalnych w komórkach jajnika chomika chińskiego *in vitro*, ani w teście Amesa. *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 (E 421)

Kwas solny (do ustalenia pH)

Wodorotlenek sodu (do ustalenia pH)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Pemetreksed jest fizycznie niezgodny z rozcieńczalnikami zawierającymi wapń, w tym z roztworem Ringera do wstrzykiwań zawierającym mleczany i roztworem Ringera do wstrzykiwań. Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem produktów wymienionych w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres ważności

## Zamknięta fiolka

2 lata

### Zrekonstruowany i rozcieńczony roztwór do infuzji

Wykazano trwałość fizyczną i chemiczną sporządzonego roztworu do infuzji pemetreksedu przez 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C lub 15°C-25°C. Zrekonstruowany roztwór należy użyć natychmiast po sporządzeniu roztworu do infuzji. Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy użyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie użyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i dalszy czas przechowywania, który nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C lub 15°C do 25°C.

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

Produkt nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji/rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka ze szkła typu I zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem z zamknięciem typu flip-off. Fiolka jest owinięta tuleją z termokurczliwej folii plastikowej. Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci 2,5 wodnej soli sodowej pemetreksedu).

Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

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

1. Rekonstrukcja i dalsze rozcieńczanie roztworu pemetreksedu roztworu do wlewu dożylnego należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
2. Należy obliczyć wielkość dawki i liczbę fiolek produktu CIAMBRA, jaka będzie potrzebna. Każda fiolka zawiera nieco więcej leku niż podano na opakowaniu, co ułatwia pobranie pożądanej objętości.
3. Zrekonstruować roztwór, rozpuszczając zawartość 100 mg fiołki w 4,2 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), nie zawierającego substancji konserwujących. Przygotowany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. Każdą fiolkę należy łagodnie obracać aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Przygotowany roztwór jest klarowny, od barwy bezbarwnej do żółtej lub zielono-żółtej (barwa nie wpływa na jakość produktu). Wartość pH zrekonstruowanego roztworu wynosi od 6,6 do 7,8. **Roztwór należy dalej rozcieńczyć.**
4. Odpowiednią objętość zrekonstruowanego roztworu pemetreksedu należy dalej rozcieńczyć do objętości 100 ml z użyciem roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), nie zawierającego substancji konserwujących. Lek należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut.
5. Roztwory pemetreksedu do wlewów przygotowane w opisany powyżej sposób nie wykazują niezgodności z workami do wlewów i zestawami do przetoczeń, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichlorku winylu i poliolefiny.
6. Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe lub wystąpiła zmiana barwy, leku nie należy podawać.

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

Środki ostrożności przy przygotowywaniu i podawaniu leku:

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

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611, Luxembourg  
Luksemburg

**8. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1055/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 grudnia 2015.  
Data przedłużenia pozwolenia: 23 lipca 2020.

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

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CIAMBRA 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka proszku zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci 2,5 wodnej soli sodowej pemetreksedu).

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

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera około 54 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Liofilizowany proszek o barwie od białej do prawie białej.

pH roztworu po rekonstytucji wynosi od 6,6 do 7,8.

Osmolalność roztworu po rekonstytucji wynosi od 230-270 mOsmol/kg.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Złośliwy międzybłoniak opłucnej

CIAMBRA w skojarzeniu z cisplatiną jest wskazana do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej.

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca

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

CIAMBRA w monoterapii jest wskazana 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).

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt CIAMBRA można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

#### Dawkowanie

### CIAMBRA w skojarzeniu z cisplatyną

Zalecana dawka produktu CIAMBRA wynosi 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.), podawana we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu.

Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc., którą należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjentowi należy podać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny (szczegółowe dane na temat cisplatyny można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku).

### CIAMBRA w monoterapii

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

### Premedykacja

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

W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci leczeni pemetreksedem powinni również otrzymywać suplementację witaminową (patrz punkt 4.4). Codziennie należy podawać doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek (od 350 do 1000 mikrogramów). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu pacjent powinien przyjąć, co najmniej 5 dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu. W tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo witaminę B<sub>12</sub> (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzyknięcia witaminy B<sub>12</sub> można wykonywać w dniu podania pemetreksedu.

### Kontrola stanu pacjenta

Przed podaniem każdej dawki pemetreksedu należy wykonać pełną morfologię krwi, w tym oznaczenie wzoru odsetkowego krwinek białych (rozmaz) i liczby płytek krwi. Przed każdym podaniem chemioterapeutyku należy wykonać badania krwi oceniające czynności nerek i wątroby. Warunkiem umożliwiającym rozpoczęcie każdego cyklu chemioterapii są następujące wartości parametrów laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *Absolute Neutrophil Count*, ANC)  $\geq 1500$  komórek/mm<sup>3</sup>, liczba płytek krwi  $\geq 100\ 000$  komórek/mm<sup>3</sup>, klirens kreatyniny  $\geq 45$  ml/min, bilirubina całkowita  $\leq 1,5$  razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe; fosfataza zasadowa, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT)  $\leq 3$  razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe. U pacjentów z przerzutami guza do wątroby dopuszczalne są wartości aktywności ALP, 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 lub największego nasilenia objawów toksyczności, oznaczonych podczas poprzedniego cyklu. 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 CIAMBRA w monoterapii, jak i w skojarzeniu pemetreksedu z cisplatyną.

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

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

Jeżeli wystąpią działania niepożądane ≥ 3. stopnia, inne niż zmiany w obrazie krwi (bez objawów toksyczności neurologicznej), należy przerwać stosowanie produktu CIAMBRA 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 produktu CIAMBRA (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi <sup>a, b</sup></b>		
	<b>Dawka produktu CIAMBRA (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 v2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

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

Jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej, dawkę produktu CIAMBRA 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 produktu CIAMBRA (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność neurologiczna</b>		
<b>Nasilenie objawów wg CTC <sup>a</sup></b>	<b>Dawka produktu CIAMBRA (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 v2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

Leczenie produktem CIAMBRA należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności hematologicznej lub innego rodzaju stopnia 3. lub 4. po dwukrotnym zmniejszeniu dawki. Leczenie należy przerwać natychmiast, jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4.

Szczególne grupy pacjentów  
Osoby w podeszłym wieku



W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by osoby w wieku 65 lat i starsze były w większym stopniu narażone na działania niepożądane w porównaniu z osobami w wieku do 65 lat. Brak szczególnych zaleceń dotyczących zmniejszania dawki u osób w podeszłym wieku z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów.

#### *Dzieci i młodzież*

Stosowanie produktu leczniczego CIAMBRA 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

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

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego CIAMBRA, patrz punkt 6.6.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczenia produktu CIAMBRA przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Pemetreksed może wywołać mielosupresję, objawiającą się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością (lub pancytopenią) (patrz punkt 4.8). Wystąpienie tego powikłania oznacza zazwyczaj konieczność zmniejszenia dawki tego leku. Podczas leczenia należy obserwować, czy nie występują objawy mielosupresji. Pemetreksedu nie należy podawać aż do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów wzrośnie co najmniej do poziomu  $1500$  komórek/mm<sup>3</sup>, a liczba płytek krwi wzrośnie co najmniej do poziomu  $100\ 000$  komórek/mm<sup>3</sup>. Decyzje o zmniejszeniu dawki leku podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w poprzednim cyklu najmniejszych wartości liczby neutrofilów, płytek krwi i największego stopnia nasilenia

objawów toksyczności niehematologicznej (patrz punkt 4.2).

U osób, które przyjmowały kwas foliowy i witaminę B<sub>12</sub> przed rozpoczęciem leczenia pemetreksesem stwierdzono mniejszą toksyczność oraz zmniejszenie częstości występowania toksyczności hematologicznej i niehematologicznej 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 toksyczności związanej z leczeniem (patrz punkt 4.2).

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

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

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

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

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

Wpływ płynu w trzeciej przestrzeni, np. wysięku do opłucnej lub wodobrzusza, na pemetreksesem nie został w pełni określony. W badaniu 2. fazy, u 31 pacjentów z guzami litymi i stabilnym płynem w trzeciej przestrzeni, po podaniu dawki pemetreksedu nie obserwowano różnic w znormalizowanym stężeniu w osoczu ani w klirensie w porównaniu z wartościami obserwowanymi u pacjentów, u których nie stwierdzono nagromadzenia płynu w trzeciej przestrzeni. Dlatego też, należy rozważyć wykonanie drenażu płynu nagromadzonego w trzeciej przestrzeni przed podaniem pemetreksedu, jednak może nie być to konieczne.

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

Ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia, w tym zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo- mózgowe obserwowano niezbyt często podczas badań klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu. Zdarzenia te występowały zwykle w przypadku gdy pemetreksesem był stosowany w skojarzeniu z innym lekiem cytotoksycznym. U większości pacjentów, u których wystąpiły opisywane zdarzenia niepożądane, występowały wcześniej czynniki ryzyka chorób układu krążenia (patrz punkt 4.8).

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

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

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

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

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

Produkt leczniczy zawiera 54 mg sodu na fiolkę co odpowiada 2,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Pemetreksed jest wydalany głównie w postaci niezmienionej w wyniku wydzielania w cewkach nerkowych, a w mniejszym stopniu w wyniku przesączania kłębuszkowego. Równoczesne stosowanie nefrotoksycznych produktów leczniczych (np. antybiotyków aminoglikozydowych, diuretyków pętlowych, związków platyny, cyklosporyny) może potencjalnie prowadzić do opóźnionego oczyszczania organizmu z pemetreksedu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z lekami z wyżej wymienionych grup. Jeżeli zachodzi taka 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 (takich jak ibuprofen  $> 1600$  mg/dobę) oraz kwasu acetylosalicylowego w większych dawkach ( $\geq 1,3$  g/dobę) może spowodować zmniejszenie wydalania pemetreksedu a w konsekwencji zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych. Należy zwrócić szczególną uwagę w czasie stosowania dużych dawek NLPZ oraz kwasu acetylosalicylowego równocześnie z pemetreksedem u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny  $\geq 80$  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 leku i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.4).

Z powodu braku informacji dotyczących możliwych interakcji z NLPZ o dłuższym okresie półtrwania takich jak piroksykam lub rofekoksyb, u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek należy przerwać stosowanie tych leków na okres co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.4). Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie NLPZ, należy uważnie kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia

objawów toksyczności, szczególnie zahamowania czynności szpiku i toksyczności ze strony przewodu pokarmowego.

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

#### Interakcje typowe dla wszystkich leków cytotoksycznych

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

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane: szczepionka przeciwko żółtej gorączce – możliwość wystąpienia prowadzącego do zgonu uogólnionego odczynu poszczepiennego (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie niezalecane: szczepionki żywe atenuowane (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej gorączce, której jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane) – możliwość wystąpienia układowego odczynu mogącego prowadzić do zgonu pacjenta. Ryzyko wystąpienia odczynu jest większe u pacjentów z upośledzeniem układu odpornościowego spowodowanym chorobą podstawową. Należy stosować szczepionki inaktywowane, jeżeli takie istnieją (*poliomyelitis*) (patrz punkt 4.4).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksedem i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Dojrzały płciowo mężczyźni powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne i nie powinni decydować się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 3 miesięcy po jego zakończeniu.

##### Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania pemetreksedu u kobiet w ciąży, jednak należy podejrzewać, że pemetreksed stosowany w okresie ciąży, podobnie jak inne antymetabolity, powoduje poważne uszkodzenia płodu. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ leku na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Pemetreksedu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że po starannym rozważeniu potrzeb matki i ryzyka dla płodu okazuje się to konieczne (patrz punkt 4.4).

##### Karmienie piersią

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

##### Płodność

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

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

Pemetreksed może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Po podaniu pemetreksedu może wystąpić znużenie (patrz punkt 4.8)

#### **4.8 Działania niepożądane**

## Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

## Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Niepożądane działania leku wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość występowania określono w następujących kategoriach: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

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

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie <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	Incydent naczyniowo-mózgowy Udar			

		ruchowych Neuropatia nerwów czuciowych Zawroty głowy	niedokrwienno Krwotok wewnątrzczaszkowy			
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek Suchość oczu Wzmoczone łzawienie Suche zapalenie rogówki i spojówki Obrzęk powiek Choroba warstwy powierzchnio wej gałki ocznej				
Zaburzenia serca		Niewydolność serca Zaburzenia rytmu serca	Dusznicza bolesna Zawał mięśnia sercowego Choroba niedokrwienno serca Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca			
Zaburzenia naczyniowe			Niedokrwienie obwodowe <sup>c</sup>			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiercia			Zatorowość płucna Śródmiąższow e 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>c</sup>			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransfera zy alaninowej Zwiększenie aktywności		Zapalenie wątroby		

		aminotransferazy asparaginianowej				
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 Świerzbiczka	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zmniejszenie klirensu kreatyniny Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi <sup>e</sup>	Niewydolność nerek Zmniejszenie wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej				Nefrogenna moczówka prosta Martwica cewek nerkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Gorączka Ból Obrzęk Ból w klatce piersiowej Zapalenie błon śluzowych				
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Popromienne zapalenie przełyku Popromienne zapalenie płuc	Nawroty objawów popromiennych		

- <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**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

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

W badaniach *in vitro* wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących foliany uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folianów i białka błonowego wiążącego foliany. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminy przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminy pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie substancji czynnej w komórkach nowotworów złośliwych.

#### Skuteczność kliniczna

##### Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Badanie EMPHACIS (wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy z pojedynczą ślepą próbą, porównujące stosowanie pemetreksedu z cisplatyną oraz cisplatyny u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej) wykazało, że mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych pemetreksedem z cisplatyną była o 2,8 miesiąca większa (różnica



istotna statystycznie) w porównaniu z osobami leczonymi tylko cisplatiną.

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 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 tych analiz skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli:

**Skuteczność schematu pemetrekseid z cisplatiną w porównaniu z monoterapią cisplatiną w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej**

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

Skróty: CI = przedział ufności

\* wartość p odnosi się do porównań pomiędzy podgrupami

\*\* w podgrupie pemetrekseid/cisplatina: pacjenci randomizowani i leczeni (N = 225), pacjenci z pełną suplementacją (N = 167)

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

Istnieje niewiele danych na temat pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej leczonych wyłącznie pemetrekseidem. Badano stosowanie tego leku w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> w monoterapii u 64 niepoddawanych wcześniej chemioterapii pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 14,1%.

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie II rzutu:

W wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym III fazy porównującym stosowanie pemetrekseidu i docetakselu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub dającym przerzuty niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazano mediany czasu przeżycia wynoszące 8,3 miesiąca w grupie leczonej pemetrekseidem (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 nie drobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n = 399, 9,3 vs. 8,0 miesiący, skorygowany współczynnik ryzyka (HR) = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047) i przewagę docetakselu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii płaskonabłonkowej (n = 172, 6,2 vs. 7,4 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 III fazy wskazują, że skuteczność pemetreksedu (mierzona jako czas całkowitego przeżycia – OS i czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej - PFS) u pacjentów leczonych wcześniej docetakselem (n = 41) jest zbliżona do skuteczności obserwowanej u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni docetakselem (n = 540).

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

	<b>Pemetreksed</b>	<b>Docetaksel</b>
<b>Czas przeżycia (miesiące)</b>	(n = 283)	(n = 288)
<input type="checkbox"/> Mediana (m)	8,3	7,9
<input type="checkbox"/> 95% CI dla mediany	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
<input type="checkbox"/> HR	0,99	
<input type="checkbox"/> 95% CI dla HR	(0,82 - 1,20)	
<input type="checkbox"/> wartość p dla równoważności efektu	0,226	
<b>Czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej (miesiące)</b>	(n = 283)	(n = 288)
<input type="checkbox"/> Mediana	2,9	2,9
<input type="checkbox"/> HR (95% CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
<b>Czas do niepowodzenia leczenia, ang. <i>Time to treatment failure</i> - TTTF (miesiące)</b>	(n = 283)	(n = 288)
<input type="checkbox"/> Mediana	2,3	2,1
<input type="checkbox"/> 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)
<input type="checkbox"/> Wskaźnik odpowiedzi (%) (95%CI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
<input type="checkbox"/> Stabilizacja choroby (%)	45,8	46,4

Skróty: CI = przedział ufności, HR = wskaźnik ryzyka, ITT = populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem; n = całkowita liczebność populacji

*Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie I rzutu:*

W wielośrodowym, randomizowanym, otwartym badaniu III fazy z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (stopień zaawansowania IIIb lub IV) niepoddawanych wcześniej chemioterapii porównywano skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną oraz gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną. W przypadku stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *Intent-To-Treat* [ITT], n = 862) osiągnięto 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 0,94; 95% CI = 0,84-1,05). Stopień sprawności wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu oceniano na 0 lub 1 w skali ECOG.

Pierwotną analizę skuteczności oparto na wynikach uzyskanych w populacji ITT. Analizy wrażliwości dla głównych punktów końcowych związanych ze skutecznością oceniano też w populacji wyodrębnionej zgodnie z protokołem (ang. *Protocol Qualified* - PQ). Analizy skuteczności oparte na

wynikach uzyskanych w populacji PQ są zgodne z wynikami analizami dla populacji ITT i potwierdzają nie mniejszą skuteczność (ang. *non-inferiority*) skojarzonej terapii pemetrekselem z cisplatyną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatyną.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej (ang. *Progression free survival – PFS*) i całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) były podobne w obydwu ramionach badania.

Mediana PFS wynosiła 4,8 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania pemetreksedu z cisplatyną i 5,1 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatyną (skorygowany współczynnik ryzyka 1,04; 95% CI = 0,94-1,15). 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.

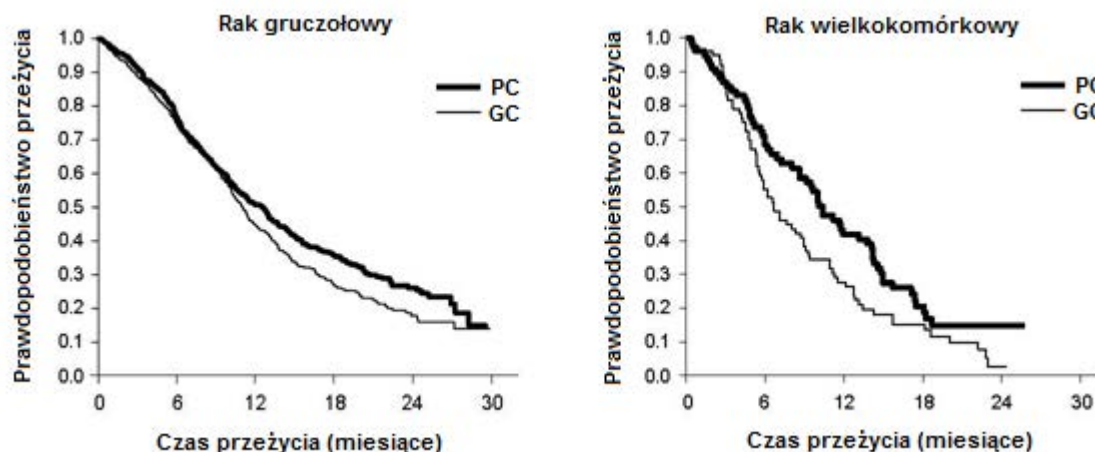
### Skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiny z cisplatyną w pierwszym rzucie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca – populacja ITT i podgrupy histologiczne

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

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

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

### Krzywe przeżywalności Kaplana-Meiera w zależności od typu histologicznego



W obrębie poszczególnych podgrup histologicznych nie obserwowano istotnych klinicznie różnic

w profilu bezpieczeństwa skojarzonej terapii pemetrekselem z cisplatyną.

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

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie podtrzymujące:

##### *JMEN*

W wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy, z podwójnie ślełą 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) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii dwulekowej pierwszego rzutu zawierającej cisplatynę lub karboplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem. W dwulekowym schemacie leczenia pierwszego rzutu nie stosowano pemetrekselem. 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 = 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 = 0,79 (95% CI = 0,65-0,95;  $p = 0,01192$ ).

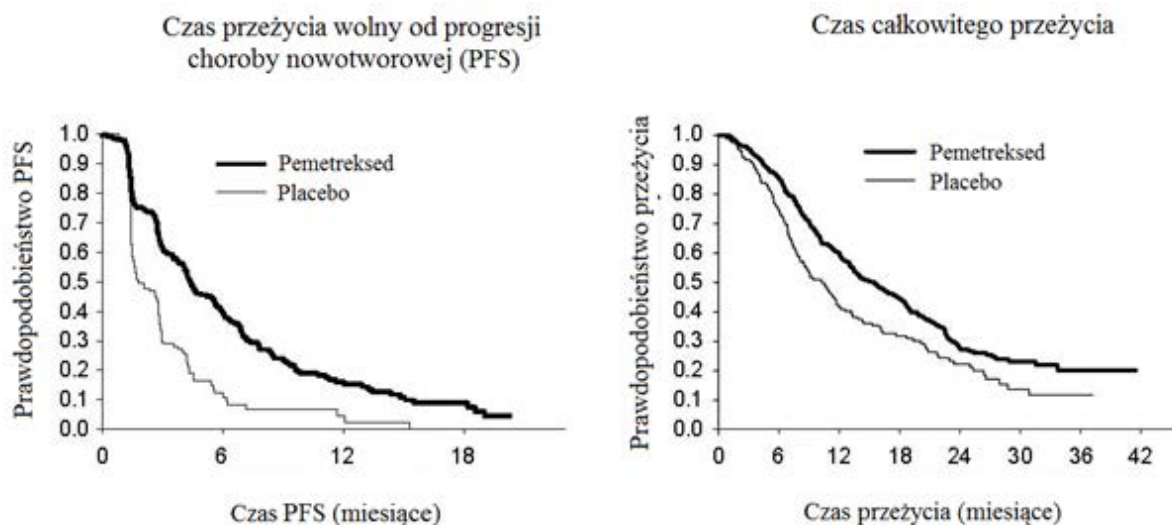
Podobnie jak w przypadku innych badań z zastosowaniem pemetrekselem, w badaniu JMEN obserwowano różnice skuteczności leczenia zależne od typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca. W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa ( $n = 430$ , populacja analizowana niezależnie) mediana PFS wyniosła 4,4 miesiąca w grupie leczonej pemetrekselem i 1,8 miesiąca w grupie placebo, współczynnik ryzyka = 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 = 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 = 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 pemetrekselem.

**JMEN: Krzywe Kaplana Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej i czasu przeżycia całkowitego pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej**

**niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, leczonych pemetrekselem oraz pacjentów otrzymujących placebo:**



#### PARAMOUNT

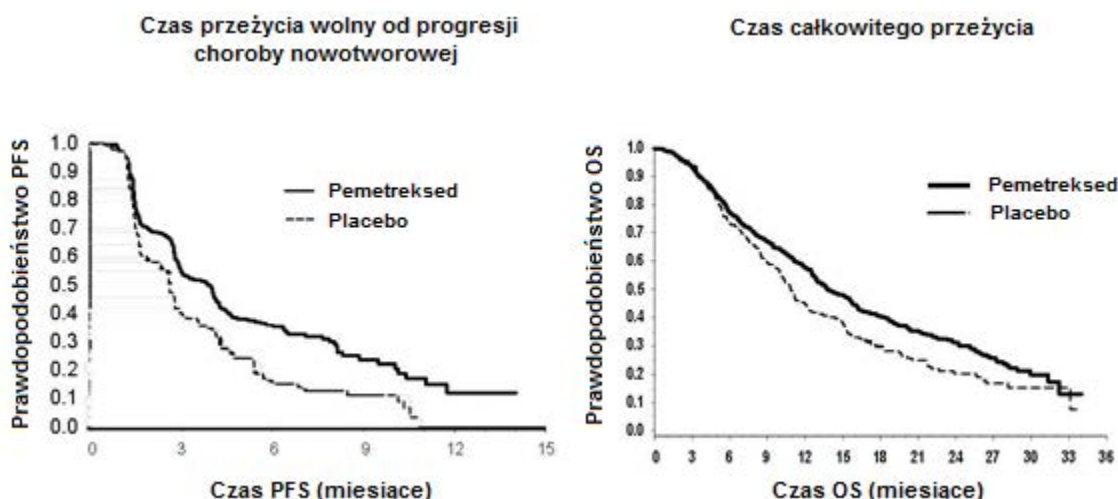
W wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy, z podwójnie ślepą próbą (PARAMOUNT) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetrekselem w ramach kontynuacji leczenia tym produktem stosowanym łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*) (n = 359), 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 cisplatiną. Spośród 939 pacjentów leczonych w pierwszym rzucie pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatiną, 539 losowo przydzielono do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące polegające na podawaniu pemetreksedu lub placebo. Wśród losowo przydzielonych pacjentów, u 44,9 % obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną, 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 cisplatiną 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 pemetreksed oraz 4 dla grupy otrzymującej placebo. Łącznie 169 pacjentów (47,1%) otrzymało  $\geq 6$  cykle leczenia podtrzymującego pemetrekselem, co po uwzględnieniu liczby cykli leczenia w I rzucie odpowiada łącznie co najmniej 10 cyklom leczenia pemetrekselem.

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

Podczas kontynuacji terapii pemetrekselem po leczeniu pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatiną (4 cykle) wykazano istotne statystycznie wydłużenie

czasu całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* – OS) w porównaniu z placebo (mediana 13,9 miesiąca vs. 11,0 miesiące, współczynnik ryzyka = 0,78; 95% CI=0,64-0,96; p=0,0195). W momencie przeprowadzania końcowej analizy całkowitego przeżycia, 28,7% pacjentów z grupy otrzymującej pemetreksed pozostawało przy życiu lub nie było dalej obserwowanych pod kątem przeżycia (ang. *lost to follow-up*) i 21,7% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Obiektywne wyniki leczenia pemetreksedem były zgodne wśród badanych podgrup (również w podgrupach uwzględniających stopień zaawansowania choroby, odpowiedź na leczenie 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 miesiące, a w grupie otrzymującej placebo 14,0 miesiące (współczynnik ryzyka = 0,78; 95% CI= 0,64-0,96). Odsetek pacjentów, którzy otrzymali dalsze leczenie po zakończeniu udziału w badaniu wyniósł 64,3% w grupie otrzymującej pemetreksed i 71,7% w grupie placebo.

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



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

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek przeprowadzania badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego pemetreksed we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w dopuszczonych wskazaniach (patrz punkt 4.2 aby uzyskać informacje na temat stosowania u dzieci).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu oceniano po leczeniu w monoterapii u 426 pacjentów chorych na różne odmiany złośliwych guzów litych. Wielkość dawki leku wahała się od 0,2 do 838 mg/m<sup>2</sup> pc. Lek podawano we wlewie dożylnym przez 10 minut. Objętość dystrybucji pemetreksedu w stanie równowagi dynamicznej wynosi 9 L/m<sup>2</sup>. Z badań *in vitro* wynika, że stopień wiązania pemetreksedu z białkami osocza krwi wynosi około 81%. Nie stwierdzono znaczącego wpływu stopni zaburzeń czynności nerek na wiązanie się leku z białkami osocza. Pemetreksed w ograniczonym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Lek jest wydalany głównie w moczu: w ciągu pierwszej doby po podaniu leku w moczu znajduje się 70% - 90% dawki w postaci nie zmienionej. Z badań *in vitro* wynika, że pemetreksed jest aktywnie wydzielany za pośrednictwem transportera anionów

organicznych-3 (OAT3, ang. *organic anion transporter 3*). Całkowity klirens układowy pemetreksedu wynosi 91,8 ml/min, a końcowy okres półtrwania u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny 90 ml/min) jest równy 3,5 godziny. Zmienność wartości klirensu oznaczanych u różnych pacjentów jest niewielka i wynosi 19,3 %. Całkowita ekspozycja organizmu na pemetreksed (AUC) i największe stężenie w osoczu zmieniają się proporcjonalnie do dawki leku. Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu u pacjentów poddawanych wielokrotnym cyklom leczenia pozostają takie same.

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

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

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

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

Pemetreksed nie wykazywał działania mutagennego ani w teście aberracji chromosomalnych w komórkach jajnika chomika chińskiego *in vitro*, ani w teście Amesa. *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 (E 421)

Kwas solny (do ustalenia pH)

Wodorotlenek sodu (do ustalenia pH)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Pemetreksed jest fizycznie niezgodny z rozcieńczalnikami zawierającymi wapń, w tym z roztworem Ringera do wstrzykiwań zawierającym mleczany i roztworem Ringera do wstrzykiwań. Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem produktów wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

Zamknięta fiolka

3 lata

Zrekonstruowany i rozcieńczony roztwór do infuzji

Wykazano trwałość fizyczną i chemiczną sporządzonego roztworu do infuzji pemetreksedu przez 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C lub 15°C-25°C. Zrekonstruowany roztwór należy zużyć natychmiast po sporządzeniu roztworu do infuzji. Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i dalszy czas przechowywania, który nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C lub 15°C do 25°C.

#### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji/rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem z zamknięciem typu flip-off. Fiolka jest owinięta tuleją z termokurczliwej folii plastikowej. Każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci 2,5 wodnej soli sodowej pemetreksedu).

Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

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

1. Rekonstytucja roztworu pemetreksedu i dalsze rozcieńczanie roztworu do wlewu dożylnego należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
2. Należy obliczyć wielkość dawki i liczbę fiolek produktu CIAMBRA, jaka będzie potrzebna. Każda fiolka zawiera nieco więcej leku niż podano na opakowaniu, co ułatwia pobranie pożądanej objętości.
3. Zrekonstruować roztwór, rozpuszczając zawartość 500 mg fiołki w 20 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), nie zawierającego substancji konserwujących. Przygotowany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. Każdą fiolkę należy łagodnie obracać aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Przygotowany roztwór jest klarowny, od barwy bezbarwnej do żółtej lub zielono-żółtej (barwa nie wpływa na jakość produktu). Wartość pH zrekonstruowanego roztworu wynosi od 6,6 do 7,8. **Roztwór należy dalej rozcieńczyć.**
4. Odpowiednią objętość zrekonstruowanego roztworu pemetreksedu należy dalej rozcieńczyć do objętości 100 ml z użyciem roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), nie zawierającego substancji konserwujących. Lek należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut.
5. Roztwory pemetreksedu do wlewów przygotowane w opisany powyżej sposób nie wykazują niezgodności z workami do wlewów i zestawami do przetoczeń, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichlorku winylu i poliolefiny.
6. Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe lub wystąpiła zmiana barwy, leku nie należy podawać.
7. Roztwory pemetreksedu są przeznaczone do jednorazowego wykorzystania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### Środki ostrożności przy przygotowywaniu i podawaniu leku:

Tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność podczas kontaktu z lekiem i przygotowywania roztworów pemetreksedu do wlewów. Zaleca się używanie rękawic. W przypadku zetknięcia się roztworu pemetreksedu ze skórą należy natychmiast i dokładnie umyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu pemetreksedu z błonami śluzowymi należy dokładnie spłukać wodą obszar kontaktu. Pemetreksed nie



powoduje tworzenia się pęcherzy. Nie jest znana swoista odtrutka w sytuacji, gdy doszło do podania pemetreksedu poza naczynie. Donoszono o nielicznych przypadkach podania pemetreksedu poza naczynie, które nie zostały ocenione przez badaczy jako poważne. W przypadku wynacznienia należy postępować zgodnie z obowiązującymi zasadami, tak jak w przypadku wynacznienia innych substancji niepowodujących powstawania pęcherzy.

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611, Luxembourg  
Luksemburg

**8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1055/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 grudnia 2015.  
Data przedłużenia pozwolenia: 23 lipca 2020.

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <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

Oncotec Pharma Produktion GmbH  
Am Pharmapark  
06861 Dessau-Rosslau  
Germany

## **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**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów 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 I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

### **ANEKS III**

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

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CIAMBRA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
pemetreksed

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna fiolka zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu 2,5 wodnej).

Po rekonstytucji, każda fiolka zawiera 25 mg/ml of pemetreksedu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: Mannitol (E 421), kwas solny, sodu wodorotlenek (szczegółowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.  
1 fiolka

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Do stosowania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztworu. 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, JEŻELI 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**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611 Luxembourg  
Luksemburg

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1055/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

CIAMBRA 100 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA FIOŁCE**

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

CIAMBRA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
pemetreksed  
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu

**2. SPOSÓB PODANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

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

100 mg

**6. INNE**



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CIAMBRA 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
pemetreksed

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna fiolka zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu 2,5 wodnej).

Po rekonstytucji, każda fiolka zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: Mannitol (E 421), kwas solny, sodu wodorotlenek (szczegółowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.  
1 fiolka

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Do stosowania dożylnego po rekonstytucji 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, JEŻELI 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**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611 Luxembourg  
Luksemburg

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1055/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

CIAMBRA 500 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA FIOŁCE**

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

CIAMBRA 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

pemetreksed

Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu

**2. SPOSÓB PODANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

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

500 mg

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dla pacjenta: informacja dla użytkownika

### CIAMBRA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji CIAMBRA 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

pemetreksed

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

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

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

CIAMBRA to lek stosowany w leczeniu nowotworów złośliwych.

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

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

Lek CIAMBRA 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.

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

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CIAMBRA

##### Kiedy nie stosować leku CIAMBRA:

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

#### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku CIAMBRA należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Pacjenci, u których występują lub występowały w przeszłości zaburzenia czynności nerek, powinni poinformować o tym lekarza lub farmaceutę w szpitalu, gdyż może to oznaczać konieczność rezygnacji ze stosowania leku.

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

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

Pacjenci, którzy niedawno byli szczepieni, powinni poinformować o tym lekarza, ponieważ może to źle wpływać na działanie leku CIAMBRA.

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

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

### **Dzieci i młodzież**

Leku CIAMBRA nie należy stosować u dzieci i młodzieży ponieważ nie przeprowadzono badań w tych grupach.

### **Inne leki i CIAMBRA**

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

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie 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 CIAMBRA w okresie ciąży. Lekarz poinformuje pacjentkę o potencjalnym ryzyku związanym ze stosowaniem leku podczas ciąży. W okresie stosowania leku CIAMBRA i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki kobiety muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

### **Karmienie piersią**

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

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Lek CIAMBRA może powodować uczucie zmęczenia. Należy zachować ostrożność, prowadząc pojazdy i obsługując urządzenia mechaniczne.

### **Lek CIAMBRA zawiera sód**

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

CIAMBRA 500 mg zawiera 54 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) na fiolkę. Odpowiada to 2,7% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

## **3. Jak stosować lek CIAMBRA**

Dawka leku CIAMBRA wynosi 500 mg na każdy metr kwadratowy powierzchni ciała pacjenta. Powierzchnię ciała oblicza się na podstawie pomiaru wzrostu i masy ciała pacjenta. Dawkę leku ustala się w zależności od obliczonej w ten sposób powierzchni ciała. Możliwa jest zmiana dawki lub opóźnienie leczenia w zależności od wyników badania morfologii krwi i ogólnego stanu pacjenta. Przed podaniem leku CIAMBRA farmaceuta szpitalny, pielęgniarka lub lekarz rozpuści proszek w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań.

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

Stosowanie leku CIAMBRA w połączeniu z cisplatyną:

Lekarz lub farmaceuta szpitalny obliczy dawkę na podstawie wzrostu i masy ciała pacjenta. Cisplatyna również jest podawana we wlewie dożylnym. Wlew cisplatyny rozpoczyna się około 30 minut po zakończeniu wlewu leku CIAMBRA i trwa około dwóch godzin.

Wlew będzie zazwyczaj wykonywany co 3 tygodnie.

Dodatkowe leki:

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

Suplementacja witamin: Lekarz przepisze kwas foliowy (witaminę) lub produkt multiwitaminowy zawierający kwas foliowy (350 – 1000 mikrogramów), który należy przyjmować doustnie raz na dobę w okresie stosowania leku CIAMBRA. W ciągu siedmiu dni poprzedzających podanie pierwszej dawki leku CIAMBRA należy przyjąć co najmniej pięć dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy dalej przyjmować przez 21 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku CIAMBRA. W tygodniu poprzedzającym podanie leku CIAMBRA, a następnie w odstępach około 9 tygodni (co odpowiada trzem cyklom chemioterapii lekiem CIAMBRA) 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 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: jeżeli występuje gorączka 38°C lub wyższa, poty lub inne objawy zakażenia (w związku z możliwością nadmiernego zmniejszenia liczby białych krwinek). Zakażenie (posocznica) może być ciężkie i może prowadzić do zgonu.
- Ból w klatce piersiowej lub przyspieszenie tętna.
- Ból, zaczerwienienie, obrzęki lub ranki w jamie ustnej.
- Reakcja alergiczna: wysypka na skórze, uczucie palenia lub mrowienia albo gorączka. W rzadkich przypadkach reakcje skórne mogą być ciężkie i prowadzić do zgonu.
- Należy powiadomić lekarza, w przypadku wystąpienia ciężkiej wysypki, swędzenia lub pęcherzy (objawy zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej nekrolizy naskórka).
- Uczucie zmęczenia, zasłabnięcie, szybko występująca zadyszka lub bladość skóry (w związku z możliwością nadmiernego obniżenia stężenia hemoglobiny).
- 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).
- Nagła duszność, intensywny ból w klatce piersiowej lub kaszel z odkrztuszaniem płwociny z domieszką krwi (mogą wskazywać na obecność zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych płuc).

Możliwe działania niepożądane po podaniu leku CIAMBRA:

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

Zakażenie

Zapalenie gardła (ból gardła)

Mała liczba granulocytów obojętnochłonnych (rodzaj białych krwinek)

Mała liczba białych krwinek

Niskie stężenie hemoglobiny

Ból, zaczerwienienie, obrzęk lub afty w jamie ustnej

Utrata apetytu

Wymioty

Biegunka

Nudności

Wysypka na skórze

Łuszczenie się skóry

Nieprawidłowe wyniki badań krwi wskazujące na pogorszenie czynności nerek

Zmęczenie

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

Zakażenie krwi

Gorączka ze niskim stężeniem granulocytów obojętnochłonnych (rodzaj białych krwinek)

Mała liczba płytek krwi

Reakcja alergiczna

Utrata płynów ustrojowych

Zaburzenia smaku

Uszkodzenie nerwów ruchowych, które może prowadzić do osłabienia i zaniku mięśni, zwłaszcza ramion i nóg)

Uszkodzenie nerwów czuciowych, które może prowadzić do utraty czucia, uczucia palącego bólu i chwiejności chodu

Zawroty głowy

Zapalenie lub obrzęk spojówki (błony wyściełającej powieki i pokrywającej 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 stężeń związków chemicznych wytwarzanych w wątrobie  
Zwiększenie pigmentacji skóry  
Swędzenie skóry  
Wysypka na ciele ze zmianami obrączkowatymi przypominającymi tarczę strzelniczą  
Wypadanie włosów  
Pokrzywka  
Zatrzymanie pracy nerek  
Pogorszenie pracy nerek  
Gorączka  
Ból  
Nadmierna ilość płynu w tkankach organizmu powodująca obrzęk  
Ból w klatce piersiowej  
Zapalenie i owrzodzenie błon śluzowych wyściełających przewód pokarmowy

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

Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, krwinek białych i płytek krwi  
Udar mózgu  
Rodzaj udaru, w którym dochodzi do zablokowania tętnicy doprowadzającej krew do mózgu  
Krwawienie wewnątrzczaszkowe  
Dusznicza 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

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

Rozpad krwinek czerwonych  
Wstrząs anafilaktyczny (ciężka reakcja alergiczna)  
Stan zapalny wątroby  
Zaczerwienienie skóry  
Wysypka pojawiająca się na skórze w obszarze wcześniej napromienianym

*Bardzo rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10.000 pacjentów)*

Zakażenia skóry i tkanek miękkich  
Zespół Stevensa-Johnsona (rodzaj ciężkiej reakcji skóry i błon śluzowych, która może zagrażać życiu)  
Toksyczna martwica rozplywna naskórka (rodzaj ciężkiej reakcji skóry, która może zagrażać życiu)

Zaburzenia autoimmunologiczne, w wyniku których pojawia się wysypka i zmiany pęcherzowe na skórze nóg, ramion i brzucha  
Zapalenie skóry charakteryzujące się obecnością pęcherzy wypełnionych płynem  
Urażliwienie skóry, obecność pęcherzy i nadżerek oraz bliznowacenie skóry  
Zaczerwienienie, ból i obrzęk, głównie kończyn dolnych  
Zapalenie skóry i podskórnej tkanki tłuszczowej (rzekome zapalenie tkanki podskórnej)  
Zapalenie skóry  
Stan zapalny, świąd, zaczerwienienie, pęknięcie i szorstkość skóry  
Silnie swędzące zmiany skórne

*Częstość nieznaną: nie może być określona na podstawie dostępnych danych*

Rodzaj cukrzycy, której przyczyną są przeważnie nieprawidłowe zmiany w nerkach

Zaburzenia nerek, w wyniku których dochodzi do obumarcia komórek nabłonka kanalików nerkowych

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

Należy poradzić się lekarza, jeżeli pojawią się jakiegokolwiek niepokojące objawy.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w 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 lek CIAMBRA**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Wykazano trwałość fizyczną i chemiczną sporządzonego roztworu do infuzji pemetreksedu przez 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C lub 15°C-25°C. Zrekonstruowany roztwór należy zużyć natychmiast po sporządzeniu roztworu do infuzji. Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i dalszy czas przechowywania, który nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C lub 15°C do 25°C.

Lek wyłącznie do jednorazowego wykorzystania. Niewykorzystany roztwór należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

Nie wyrzucać leków 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 lek CIAMBRA**

- Substancją czynną leku jest pemetreksed.

CIAMBRA 100 mg: Jedna fiołka proszku zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci 2,5 wodnej soli sodowej pemetreksedu).

CIAMBRA 500 mg: każda fiołka zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci 2,5 wodnej soli sodowej 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 (E421), kwas solny (do ustalenia pH) i wodorotlenek sodu (do ustalenia pH) (patrz punkt 2, „Lek CIAMBRA zawiera sól”).

### **Jak wygląda lek CIAMBRA i co zawiera opakowanie**

CIAMBRA ma postać proszku do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w fiołce. CIAMBRA jest to liofilizowany proszek o barwie białej lub prawie białej.

Każde opakowanie leku CIAMBRA zawiera jedną fiołkę ze szkła zamkniętą gumowym korkiem i aluminiowym uszczelnieniem z zamknięciem typu flip-off owiniętą tuleją z termokurczliwej folii plastikowej. Fiołka zawiera 100 mg lub 500 mg pemetreksedu (w postaci 2,5 wodnej soli sodowej pemetreksedu).

Każde opakowanie zawiera 1 fiołkę.

### **Podmiot odpowiedzialny**

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

Luksemburg

### **Wytwórca:**

Oncotec Pharma Produktion GmbH

Am Pharmapark

06861 Dessau-Roßlau

Niemcy

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

**AT** A. Menarini Pharma GmbH. Tel: +43 1 879 95 85-0

**BE** Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

**BG** Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД Тел.: +359 2 454 0950

**CY** MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13

**CZ** Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o. Tel: +420 267 199 333

**DE** Berlin-Chemie AG Tel: +49 (0) 30 67070

**DK** Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS Tlf: +4548 217 110

**EE** OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti Tel: +372 667 5001

**ES** Laboratorios Menarini S.A. Tel: +34-93 462 88 00

**FI** Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY Puh/Tel: +358 403 000 760

**FR** MENARINI France Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

**GR** MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13

**HR** Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 4821 361

**HU** Berlin-Chemie/A. Menarini Kft. Tel.: +36 1799 7320

**IE** A. Menarini Pharmaceuticals Ltd Tel: +353 1 284 6744

**IS** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Sími: +352 264976

**IT** A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Tel: +39-055 56801

**LT** UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC” Tel: +370 52 691 947

**LU** Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

**LV** SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic Tel: +371 67103210

**MT** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976

NO Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tlf: +352 264976  
NL Menarini Benelux NV/SA Tel: +32 (0)2 721 4545  
PL Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 566 21 00  
PT A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A. Tel: +351 210 935 500  
RO Berlin-Chemie A. Menarini S.R.L. Tel: +40 211 232 34 32  
SE Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976  
SK Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o.Tel: +421 2 544 30 730  
SI Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o.Tel: +386 01 300 2160  
UK (NI) A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L. Tel: +44 (0)1628 856400

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

#### **Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

<----->

#### **Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego**

Instrukcje dotyczące przygotowania, stosowania leku oraz usuwania jego pozostałości.

1. Przygotowanie roztworu pemetreksedu i dalsze rozcieńczanie roztworu do wlewu dożylnego należy prowadzić w warunkach aseptycznych.

2. Należy obliczyć wielkość dawki i liczbę fiolek produktu CIAMBRA, jaka będzie potrzebna. Każda fiołka zawiera nieco więcej leku niż podano na opakowaniu, co ułatwia pobranie pożądanej objętości.

3. CIAMBRA 100 mg:

Rozpuścić zawartość fiołki 100 mg w 4,2 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierającym substancji konserwujących. Przygotowany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

CIAMBRA 500 mg:

Rozpuścić zawartość fiołki 500 mg w 20 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierającym substancji konserwujących. 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, od barwy żółtej do zielono-żółtej (barwa nie wpływa na jakość produktu). Wartość pH przygotowanego roztworu wynosi od 6,6 do 7,8. **Roztwór należy dalej rozcieńczyć.**

4. Odpowiednią objętość przygotowanego roztworu pemetreksedu należy dalej rozcieńczyć do objętości 100 ml z użyciem roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), niezawierającego substancji konserwujących. Lek należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut.

5. Roztwory pemetreksedu do wlewów przygotowane w opisany powyżej sposób nie wykazują niezgodności z workami do wlewów i zestawami do przetoczeń, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichlorku winylu i poliolefiny. Pemetreksed wykazuje fizyczne niezgodności z

rozcieńczalnikami zawierającymi wapń, w tym z roztworem Ringera do wstrzykiwań z mleczanami i roztworem Ringera do wstrzykiwań.

6. Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, leku nie należy podawać.

7. Roztwory pemetreksedu są przeznaczone do jednorazowego wykorzystania. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

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