

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pemetrexed medac 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Pemetrexed medac 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Pemetrexed medac 1000 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pemetrexed medac 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci soli 2,5-sodowej pemetreksedu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda 100 mg fiolka zawiera około 11 mg sodu.

Pemetrexed medac 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci soli 2,5-sodowej pemetreksedu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda 500 mg fiolka zawiera około 54 mg sodu.

Pemetrexed medac 1000 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka zawiera 1000 mg pemetreksedu (w postaci soli 2,5-sodowej pemetreksedu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda 1000 mg fiolka zawiera około 108 mg sodu.

Po rekonstytucji (patrz punkt 6.6) każda fiolka zawiera roztwór pemetreksedu o stężeniu 25 mg/mL.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Proszek o barwie od białej do jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Pemetrexed medac w skojarzeniu z cisplatyną wskazany jest w leczeniu 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).

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

Pemetrexed medac jest wskazany do stosowania w monoterapii 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 Pemetrexed medac można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Dawkowanie

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną

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

Pemetreksed w monoterapii

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

Premedykacja

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

W celu zmniejszenia 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 w dawce 350 - 1000 µg. 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 domięśniowy preparat witaminy B₁₂ w dawce 1000 µg. Kolejne wstrzyknięcia witaminy B₁₂ można wykonywać w dniu podania pemetreksedu.

Kontrola stanu pacjenta

Przed podaniem każdej dawki pemetreksedu należy wykonać pełną morfologię krwi, w tym oznaczenie wzoru odsetkowego krwinek białych (rozmaz) i liczby płytek krwi. Przed każdym podaniem chemioterapeutyku należy wykonać badania krwi oceniające czynność nerek i wątroby. Warunkiem umożliwiającym rozpoczęcie każdego cyklu chemioterapii są następujące wartości parametrów laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilów (ang. Absolute Neutrophil Count, ANC) ≥ 1500 komórek/mm³, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm³, klirens kreatyniny ≥ 45 mL/min.

Bilirubina całkowita powinna być $\leq 1,5$ razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe. Fosfataza zasadowa, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT)

powinny być ≤ 3 razy górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe. U pacjentów z przerzutami nowotworowymi do wątroby dopuszczalne są wartości aktywności fosfatazy zasadowej, AspAT i ALAT ≤ 5 -krotnie przekraczające wartości uznane za prawidłowe.

Modyfikacja dawki

Decyzję o modyfikacji dawki przed rozpoczęciem kolejnego cyklu chemioterapii należy podejmować na podstawie najniższych wartości parametrów morfologii krwi oznaczonych podczas poprzedniego cyklu lub największego nasilenia objawów toksyczności pozahematologicznej. 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 Pemetrexed medac w monoterapii, jak i w skojarzeniu z cisplatyną.

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

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

Jeżeli wystąpią pozahematologiczne działania toksyczne ≥ 3 . stopnia (z wyjątkiem toksyczności neurologicznej), należy przerwać stosowanie pemetreksedu aż do powrotu ocenianych parametrów do wartości sprzed leczenia lub niższych. Ponowne leczenie należy rozpocząć zgodnie z wytycznymi z tabeli 2.

Tabela 2 - Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – pozahematologiczne działania toksyczne^{a,b}		
	Dawka pemetreksedu (mg/m²)	Dawka cisplatyny (mg/m²)
Jakiegolwiek działania toksyczne stopnia 3. lub 4. z wyjątkiem zapalenia błon śluzowych	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Biegunka wymagająca hospitalizacji (bez względu na nasilenie) lub biegunka stopnia 3. lub 4.	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Zapalenie błon śluzowych stopnia 3. lub 4.	50% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki

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

^b Bez objawów toksyczności neurologicznej

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

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

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

Leczenie pemetreksedem należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią hematologiczne lub inne działania toksyczne 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. Należy stosować ogólne zalecenia dotyczące redukcji dawkowania.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Pemetrexed medac u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej i niedrobnokomórkowego raka płuca.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek (w zaleceniach uwzględniono wzór Cockrofta i Gaulta lub pomiar przesączania kłębuszkowego metodą klirensu Tc99m-DPTA z surowicy)

Pemetrexed jest wydalany głównie w postaci niezmienionej przez nerki. W badaniach klinicznych nie stwierdzono konieczności zmiany dawki (z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów) u pacjentów z klirensem kreatyniny ≥ 45 mL/min. Nie zebrano dostatecznej ilości danych na temat stosowania pemetreksedu u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 45 mL/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

Nie wykazano związku między aktywnością AspAT, AlAT, bilirubiną całkowitą, a farmakokinetyką pemetreksedu. Nie przeprowadzono jednak osobnych analiz pacjentów z określonymi objawami zaburzenia 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 Pemetrexed medac podaje się dożylnie. Produkt Pemetrexed medac należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

Kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pemetreksed może wywoływać mielosupresję objawiającą się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością (lub pancytopenią) (patrz punkt 4.8). Wystąpienie tego powikłania oznacza zazwyczaj konieczność zmniejszenia dawki leku. Podczas leczenia należy obserwować, czy nie występują objawy mielosupresji. Pemetreksedu nie należy podawać aż do momentu, gdy bezwzględna liczba neutrofilów wzrośnie do poziomu ≥ 1500 komórek/mm³, a liczba płytek krwi wzrośnie do poziomu $\geq 100\,000$ komórek/mm³. Decyzje o zmniejszeniu dawki leku podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w poprzednim cyklu najmniejszych wartości bezwzględnej liczby neutrofilów i płytek krwi i maksymalnej toksyczności pozahematologicznej (patrz punkt 4.2).

U osób, które przyjmowały kwas foliowy i witaminę B₁₂ przed rozpoczęciem leczenia pemetreksedem stwierdzono mniej działań toksycznych oraz zmniejszenie częstości występowania toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej 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 B₁₂ w celu ograniczenia działań toksycznych (patrz punkt 4.2).

Opisywano odczyny skórne u pacjentów, którzy przed leczeniem nie otrzymywali kortykosteroidów. 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 łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 mL/min) powinni unikać przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) takich jak ibuprofen i kwas acetylosalicylowy w dawce $> 1,3$ g na dobę na 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek zakwalifikowanych do terapii pemetreksedem, należy przerwać stosowanie NLPZ o długim okresie eliminacji 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 wielu pacjentów w tej grupie stwierdzono obecność czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek, w tym odwodnienie lub współistniejące nadciśnienie tętnicze 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).

Nie określono działania pemetreksedu u pacjentów z obecnością płynu w tak zwanej trzeciej przestrzeni, np. wysięku do opłucnej lub wodobrzusza. W badaniu 2. fazy u 31 pacjentów z guzami litymi i stałą objętością płynu w trzeciej przestrzeni nie obserwowano różnic pod względem klirensu ani stężenia osocznego z uwzględnieniem dawki w porównaniu z analogicznymi wartościami obserwowanymi u pacjentów, u których nie stwierdzono nagromadzenia płynu w trzeciej przestrzeni. Dlatego można rozważyć wykonanie drenażu płynu w trzeciej przestrzeni przed podaniem pemetreksedu, jednak nie jest to zawsze konieczne.

Obserwowano przypadki znacznego odwodnienia związanego z toksycznym działaniem pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną na układ pokarmowy. W związku z tym przed leczeniem i (lub) po jego zakończeniu należy stosować odpowiednie leczenie przeciwwymiotne i nawodnienie.

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, współistniały czynniki ryzyka chorób układu krążenia (patrz punkt 4.8).

U pacjentów chorych na nowotwory złośliwe często stwierdza się immunosupresję. 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 unikali prokreacji 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 leczeniem pemetreksedem, w trakcie leczenia, lub po stosowaniu pemetreksedu zgłaszano przypadki popromiennego śródmiąższowego zapalenia płuc. Należy zwrócić szczególną uwagę podczas leczenia tych pacjentów oraz zachować ostrożność w przypadku stosowania innych środków radiouczulających.

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

Substancje pomocnicze

Pemetrexed medac 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

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

Pemetrexed medac 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Produkt leczniczy zawiera 54 mg sodu na fiolkę 500 mg, co odpowiada 2,70% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Pemetrexed medac 1000 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Produkt leczniczy zawiera 108 mg sodu na fiolkę 1000 mg, co odpowiada 5,40% 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 leków nefrotoksycznych (np. antybiotyków aminoglikozydowych, diuretyków pętlowych, związków platyny, cyklosporyny) może prowadzić do wydłużenia okresu eliminacji pemetreksedu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z lekami z wyżej wymienionych grup. Jeżeli zachodzi taka potrzeba, należy ściśle kontrolować klirens kreatyniny.

Równoczesne stosowanie pemetreksedu z inhibitorami OAT3 (transportera anionów organicznych 3) (np. probenecydem, penicyliną, inhibitorami pompy protonowej (IPP)) prowadzi do wydłużenia okresu eliminacji pemetreksedu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z takimi lekami.

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

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 mL/min) należy unikać skojarzonego stosowania pemetreksedu z NLPZ (np. ibuprofenem) lub z kwasem acetylosalicylowym w dużych dawkach na 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.4).

Z powodu braku informacji dotyczących możliwych interakcji z NLPZ o dłuższym okresie półtrwania takich jak piroksykam lub rofekoksyb u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek należy przerwać stosowanie tych leków na co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dzień podania leku i co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.4). Jeżeli konieczne jest skojarzone 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. Na podstawie badań *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów z ludzkiej wątroby nie należy oczekiwać klinicznie istotnego hamowania przez pemetreksed eliminacji leków w układach enzymatycznych CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 i CYP1A2.

Interakcje typowe dla wszystkich leków cytotoksycznych

Ze względu na zwiększone zagrożenie powikłaniami zatorowo-zakrzepowymi u pacjentów chorych na nowotwory złośliwe często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. Duże wahania parametrów układu krzepnięcia u 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 doustnych leków przeciwzakrzepowych.

Skojarzone stosowanie przeciwwskazane: szczepionka przeciwko żółtej gorączce – możliwość wystąpienia prowadzącego do zgonu uogólnionego odczynu poszczepiennego (patrz punkt 4.3).

Skojarzone stosowanie niezalecane: szczepionki żywe atenuowane (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej gorączce, której jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane) – możliwość wystąpienia ogólnoustrojowego odczynu mogącego prowadzić do zgonu pacjenta. Ryzyko jest większe u pacjentów z upośledzeniem układu odpornościowego spowodowanym chorobą podstawową. Należy stosować szczepionki inaktywowane, jeżeli są dostępne (np. przeciwko

poliomyelitis) (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

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

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania pemetreksedu u kobiet w okresie ciąży, jednak należy podejrzewać, że pemetreksed stosowany w okresie ciąży, podobnie jak inne antymetabolity, powoduje poważne uszkodzenia płodu. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Pemetreksedu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że po starannym rozważeniu potrzeb matki i ryzyka dla płodu okaże się to konieczne (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pemetreksed przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć występowania działań niepożądanych u dzieci karmionych mlekiem matek leczonych pemetreksedem. Podczas leczenia pemetreksedem należy przerwać karmienie piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

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

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

		Choroba warstwy powierzchniowej gałki ocznej				
Zaburzenia serca		Niewydolność serca Zaburzenia rytmu serca	Dusznicza bolesna Zawał mięśnia sercowego Choroba niedokrwienna serca Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca			
Zaburzenia naczyniowe			Niedokrwienie obwodowe ^c			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zatorowość płucna Śródmiąższowe zapalenie płuc ^{bd}			
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej Jadłowstręt Wymioty Biegunka Nudności	Niestrawność Zaparcie Ból brzucha	Krwotok z odbytnicy Krwotok z przewodu pokarmowego Perforacja jelit Zapalenie błony śluzowej przełyku Zapalenie okrężnicy ^e			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		Zapalenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Łuszczenie skóry	Hiperpigmentacja Świąd Rumień wielopostaciowy Łysienie Pokrzywka		Rumień	Zespół Stevensa-Johnsona ^b Toksyczna martwica rozplywna naskórka ^b Pemfigoid Pęcherzowe zapalenie skóry Nabyte pęcherzowe	

					oddzielanie się naskórka Obrzęk rumieniowy ^f Rzekome zapalenie tkanki podskórnej Zapalenie skóry Wyprysk Świerzb i zaka	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zmniejszenie klirensu kreatyniny Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^e	Niewydolność nerek Zmniejszenie wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej				Nefrogenne a moczówka prosta Martwica cewek nerkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Gorączka Ból Obrzęk Ból w klatce piersiowej Zapalenie błon śluzowych				
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Popromienne zapalenie przełyku Popromienne zapalenie płuc	Nawroty objawów popromiennych		

^a z towarzyszącą neutropenią i bez neutropenii

^b śmiertelne w niektórych przypadkach

^c czasami prowadzące do martwicy kończyny

^d z niewydolnością oddechową

^e obserwowane tylko w przypadku stosowania w skojarzeniu z cisplatyną

^f głównie kończyn dolnych

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Opisywano następujące objawy przedawkowania: 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 wyniki morfologii krwi i w razie potrzeby wdrożyć leczenie wspomagające. Jeżeli doszło do przedawkowania pemetreksedu, należy rozważyć zastosowanie folinianu wapnia lub kwasu folinowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

W badaniach *in vitro* wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolianowej (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 reszt kwasu foliowego i białka błonowego wiążącego foliany. W komórce pemetrexed jest szybko i wydajnie przekształcany do koniugatów poliglutaminianowych przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces koniugacji z resztami poliglutaminianowymi, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku koniugacji z resztami poliglutaminianowymi charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie leku 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 i cisplatyny u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej) wykazało, że mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych pemetreksedem i cisplatyną była o 2,8 miesiąca większa (różnica istotna klinicznie) w porównaniu z osobami leczonymi tylko cisplatyną.

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

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

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 przeżycia całkowitego (miesiące) (95% CI)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
Wartość p ^a w teście Log Rank	0,020		0,051	
Mediana czasu do progresji nowotworu (miesiące) (95% CI)	5,7 (4,9-6,5)	3,9 (2,8-4,4)	6,1 (5,3-7,0)	3,9 (2,8-4,5)
Wartość p ^a w teście Log Rank	0,001		0,008	
Czas do niepowodzenia leczenia (miesiące) (95% CI)	4,5 (3,9-4,9)	2,7 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,6)	2,7 (2,2-3,1)
Wartość p ^a w teście Log Rank	0,001		0,001	
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie ^b (95% CI)	41,3% (34,8-48,1)	16,7% (12,0-22,2)	45,5% (37,8-53,4)	19,6% (13,8-26,6)
Wartość p ^a w dokładnym teście Fishera	< 0,001		< 0,001	

Skróty: CI – przedział ufności

^a wartość p odnosi się do porównań pomiędzy podgrupami

^b 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 płucnej w grupie leczonej schematem pemetreksed + cisplatyna (212 pacjentów) w porównaniu z leczonymi cisplatiną w monoterapii (218 pacjentów). Stwierdzono także istotne statystycznie różnice parametrów czynności płuc. Obserwowane różnice między grupami były wynikiem poprawy stanu czynnościowego płuc w grupie leczonej schematem pemetreksed + cisplatyna, jak również pogorszenia czynności płuc w grupie kontrolnej z upływem czasu.

Istnieje niewiele danych na temat pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej leczonych wyłącznie pemetreksedem. Badano stosowanie tego leku w dawce 500 mg/m² pc. w monoterapii u 64 niepoddawanych wcześniej chemioterapii pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej. 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 przerzutującym 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 ocenianymi na podstawie całkowitego czasu przeżycia (ang. overall survival – OS) a typem histologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca wykazała przewagę pemetreksedu nad docetakselem u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n=399, 9,3 w porównaniu do 8,0 miesięcy, skorygowany hazard względny [AHR]=0,78; 95% przedział ufności [CI]=0,61-1,00, p=0,047) i przewagę docetakselu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii płaskonabłonkowej (n=172, 6,2 w porównaniu do 7,4 miesięcy, 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 całkowity czas przeżycia [OS] i czas

przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej [ang. Progression free survival – PFS] u pacjentów leczonych wcześniej docetakselem (n=41) jest zbliżona do skuteczności obserwowanej u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni docetakselem (n=540).

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

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

Skróty: CI=przedział ufności, HR – hazard względny, ITT = populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, n=całkowita liczebność populacji, PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej

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 ITT, n=862) osiągnięto pierwszorzędkowy punkt końcowy i uzyskano podobną skuteczność kliniczną jak w przypadku stosowania gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną (ITT n=863), w zakresie OS (AHR 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 przeprowadzono też w populacji wyodrębnionej zgodnie z protokołem (ang. Protocol Qualified-PQ). Analizy skuteczności oparte na wynikach uzyskanych w populacji PQ są zgodne z wynikami analizami dla populacji ITT i potwierdzają nie mniejszą skuteczność (ang. non-inferiority) skojarzonej terapii pemetreksedem z cisplatyną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatyną.

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 (AHR 1,04; 95% CI=0,94-1,15). Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 30,6% (95% CI=27,3- 33,9) w przypadku skojarzonego stosowania pemetreksedu z cisplatyną i 28,2% (95% CI=25,0-31,4) w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatyną. Wyniki PFS zostały po części potwierdzone niezależną oceną (do kontroli w sposób losowy wybrano 400/1725 pacjentów).

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

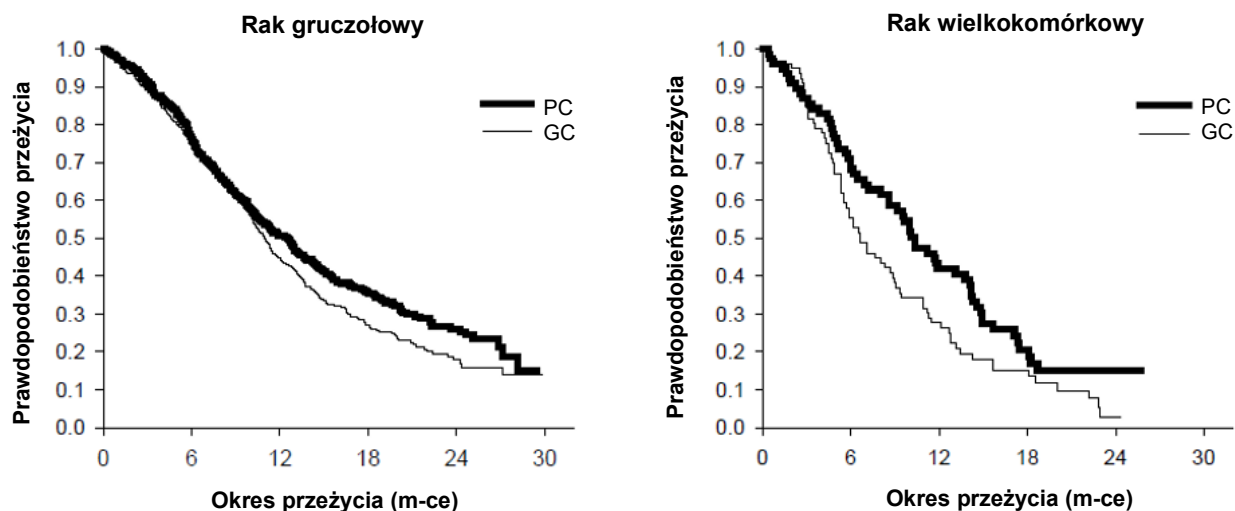
Tabela 7. Skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatyną w pierwszym rzucie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca – populacja ITT (ang. intent-to-treat) i podgrupy histologiczne

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

Skróty: CI=przedział ufności, AHR = Skorygowany hazard względny, ITT-populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, n= całkowita liczebność populacji

^a Statystycznie istotne dla potwierdzenia nie mniejszej skuteczności przy całkowitym przedziale ufności dla hazardu względnego znacznie poniżej przyjętej granicy dla równoważności metody 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 pemetreksedem z cisplatyną.

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie podtrzymujące

JMEN

W wieloośrodkowym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy, z podwójnie ślepą próbą (JMEN) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetreksedem stosowanym łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. best supportive care)

(n=441) z terapią polegającą na podawaniu placebo łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (n=222) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub z przerzutami (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii dwulekowej pierwszego rzutu zawierającej cisplatynę lub karboplatinę w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem. W badaniu nie uwzględniono terapii dwulekowej pierwszego rzutu zawierającej pemetreksed. 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 indukcyjnego pierwszego rzutu. Mediana liczby cykli leczenia wyniosła odpowiednio 5 dla leczenia podtrzymującego pemetreksedem oraz 3,5 dla placebo. W sumie 213 pacjentów (48,3%) ukończyło ≥ 6 cykli leczenia, a 103 pacjentów ogółem (23,4%) ukończyło ≥ 10 cykli leczenia pemetreksedem.

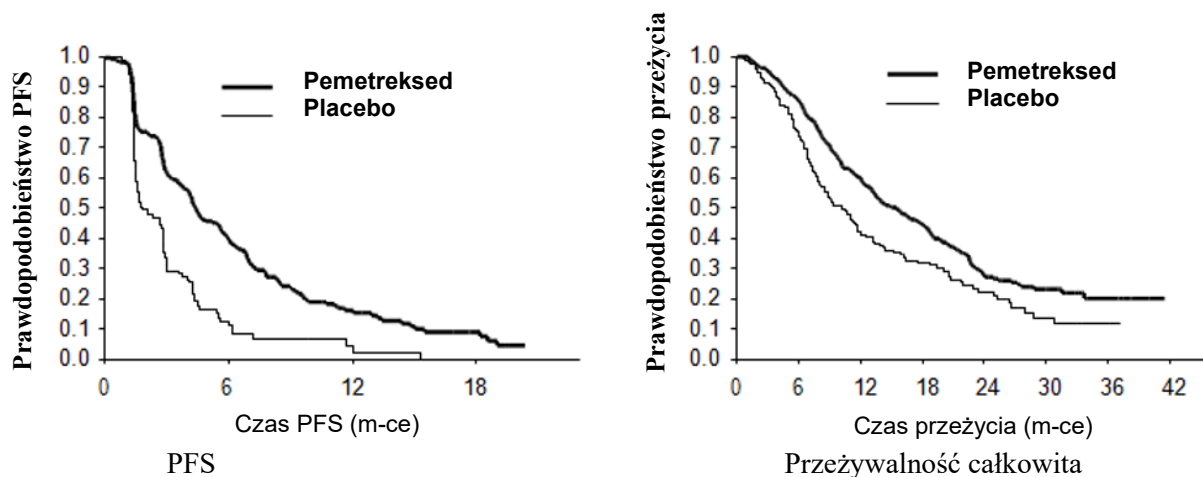
Uzyskano pierwszorzędowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej pemetreksedem w porównaniu z grupą placebo (n=581) w populacji analizowanej niezależnie; mediana wyniosła odpowiednio 4,0 miesiące i 2,0 miesiące (HR=0,60; 95% CI=0,49-0,73; $p < 0,00001$).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

Podobnie jak w przypadku innych badań z zastosowaniem pemetreksedu, w badaniu JMEN obserwowano różnice skuteczności leczenia zależne od typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca. W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n=430) w populacji analizowanej niezależnie mediana PFS wyniosła 4,4 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem i 1,8 miesiąca w grupie placebo (HR=0,47; 95% CI=0,37-0,60; $p=0,00001$). Mediana OS u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n=481) wyniosła 15,5 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem i 10,3 miesiąca w grupie placebo (HR=0,70; 95% CI=0,56-0,88; $p=0,002$). Mediana OS łącznie z okresem terapii indukcyjnej 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 (HR=0,71; 95% CI=0,56-0,88; $p=0,002$).

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

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

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



PARAMOUNT

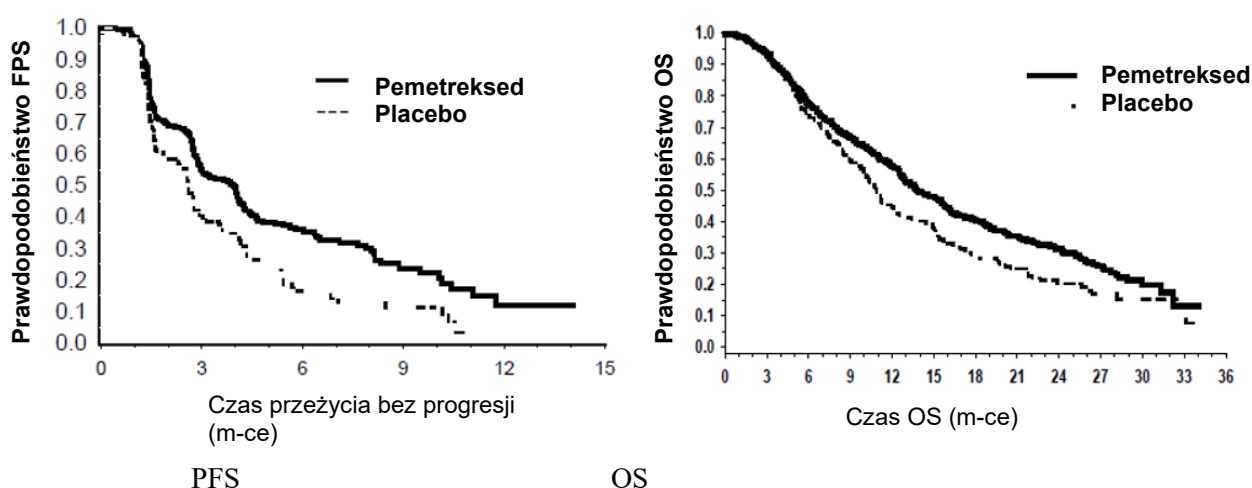
W wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy, z podwójnie ślepą próbą (PARAMOUNT) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetreksesem w ramach kontynuacji leczenia tym produktem stosowanym łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. *best 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 przerzutującym (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii dwulekowej pierwszego rzutu pemetreksesem w skojarzeniu z cisplatyną. Spośród 939 pacjentów leczonych w ramach terapii indukcyjnej pemetreksesem w skojarzeniu z cisplatyną, 539 losowo przydzielono do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące polegające na podawaniu pemetreksedu lub placebo. Wśród losowo przydzielonych pacjentów u 44,9% obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź na indukcję z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną a u 51,9% stwierdzono stabilizację choroby. Wymagano, aby stopień sprawności randomizowanych pacjentów wynosił 0 lub 1 w skali ECOG. Mediana czasu od rozpoczęcia terapii indukcyjnej pemetreksesem w skojarzeniu z cisplatyną do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego wynosiła 2,96 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i w grupie placebo. Losowo przydzieleni pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące do czasu progresji choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oceniano od czasu randomizacji po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu (terapii indukcyjnej). Mediana liczby cykli leczenia, które otrzymali pacjenci w ramach leczenia podtrzymującego pemetreksesem wyniosła odpowiednio 4 dla grupy otrzymującej pemetreksesem oraz 4 dla grupy otrzymującej placebo. Łącznie 169 pacjentów (47,1%) otrzymało ≥ 6 cykli leczenia podtrzymującego pemetreksesem, co po uwzględnieniu liczby cykli leczenia w I rzucie odpowiadało łącznie co najmniej 10 cyklom leczenia pemetreksesem.

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

Po indukcji pemetreksesem w skojarzeniu z cisplatyną (4 cykle) wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* – OS) w grupie leczonej pemetreksesem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (mediana 13,9 miesiąca w porównaniu do 11,0 miesięcy, HR=0,78; 95% CI=0,64-0,96; p=0,0195). W momencie przeprowadzania końcowej analizy całkowitego przeżycia, 28,7% pacjentów z grupy otrzymującej pemetreksesem i 21,7% pacjentów z grupy otrzymującej placebo pozostawało przy życiu lub wypadło z grupy obserwacji (ang. *lost to follow-up*). Względny efekt leczenia pemetreksesem był spójny wśród badanych podgrup (również w podgrupach uwzględniających stopień zaawansowania choroby, odpowiedź na leczenie indukcyjne, stopień sprawności w skali ECOG, fakt palenia lub niepalenia tytoniu, płeć, typ histologiczny nowotworu oraz

wiek) i podobny 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 indukcyjnego pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną u pacjentów otrzymujących pemetreksed wyniosła 16,9 miesięcy a w grupie otrzymującej placebo 14,0 miesięcy (HR=0,78; 95% CI= 0,64-0,96). Odsetek pacjentów, którzy otrzymali dalsze leczenie po zakończeniu udziału w badaniu wyniósł 64,3% w grupie otrzymującej pemetreksed i 71,7% w grupie placebo.

PARAMOUNT: krzywe Kaplana Meiera PFS i OS w przypadku kontynuacji leczenia podtrzymującego pemetreksedem 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.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu oceniano na podstawie monoterapii u 426 pacjentów chorych na różne odmiany złośliwych guzów litych. Stosowano dawki 0,2 - 838 mg/m² pc. Lek podawano we wlewie dożylnym przez 10 minut. Objętość dystrybucji pemetreksedu w stanie stacjonarnym wynosi 9 L/m². Z badań *in vitro* wynika, że stopień wiązania pemetreksedu z białkami osocza krwi wynosi około 81%. Nie stwierdzono znaczącego wpływu nasilenia 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 z moczem wydala się 70%-90% dawki w postaci niezmienionej. W badaniach *in vitro* wykazano, że pemetreksed jest wydalany poprzez czynne wydzielanie za pośrednictwem OAT3 (nośnika anionów organicznych). Całkowity klirens układowy pemetreksedu wynosi 91,8 mL/min, a okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny 90 mL/min) jest równy 3,5 godziny. Zmienność wartości klirensu oznaczanych u różnych pacjentów jest umiarkowana i wynosi 19%. Całkowita ekspozycja układowa na pemetreksed (AUC) i największe stężenie w osoczu zwiększają 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 B₁₂ (domięśniowo).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego pemetreksedu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)

Kwas chlorowodorowy (do dostosowania pH)

Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Pemetreksed wykazuje niezgodności fizyczne z rozcieńczalnikami zawierającymi wapń, w tym z roztworem mleczanu Ringera i roztworem Ringera do wstrzykiwań. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano innych badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka

3 lata

Roztwór pemetreksedu po rekonstytucji i po przygotowaniu do wlewu

Roztwór pemetreksedu po rekonstytucji i po przygotowaniu do wlewu zgodnie z zaleceniami nie zawiera substancji konserwujących o działaniu przeciwbakteryjnym.

Wykazano trwałość fizyczną i chemiczną roztworu pemetreksedu po rekonstytucji i po przygotowaniu do wlewu po schłodzeniu w lodówce przez okres 24 godzin.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać bezpośrednio po sporządzeniu.

Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres przechowywania i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik: roztwór należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez okres nie dłuższy niż 24 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej z powłoką fluoropolimerową zawierająca 100 mg, 500 mg lub 1000 mg pemetreksedu.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

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

1. Rekonstytucję roztworu pemetreksedu i dalsze rozcieńczanie roztworu do wlewu dożylnego należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
2. Należy obliczyć wielkość dawki i liczbę fiolek produktu Pemetrexed medac, jaka będzie potrzebna. Każda fiolka zawiera nieco więcej leku niż podano na opakowaniu, co ułatwia pobranie pożądanej objętości.
3. Rozpuścić zawartość fiolek zawierających po 100 mg leku w 4,2 mL roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) bez substancji konserwujących. Stężenie pemetreksedu w tak przygotowanym roztworze wynosi 25 mg/mL. Ostrożnie obracać każdą fiolkę do całkowitego rozpuszczenia proszku. Uzyskany zostanie klarowny roztwór o barwie od żółtej do bezbarwnej (barwa nie wpływa na jakość produktu). Odczyn pH uzyskanego roztworu wynosi od 6,6 do 7,8. **Konieczne jest dalsze rozcieńczenie roztworu.**

Rozpuścić zawartość fiolek zawierających po 500 mg leku w 20 mL roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) bez substancji konserwujących. Stężenie pemetreksedu w tak przygotowanym roztworze wynosi 25 mg/mL. Ostrożnie obracać każdą fiolkę do całkowitego rozpuszczenia proszku. Uzyskany zostanie klarowny roztwór o barwie od żółtej do bezbarwnej (barwa nie wpływa na jakość produktu). Odczyn pH uzyskanego roztworu wynosi od 6,6 do 7,8. **Konieczne jest dalsze rozcieńczenie roztworu.**

Rozpuścić zawartość fiolek zawierających po 1000 mg leku w 40 mL roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) bez substancji konserwujących. Stężenie pemetreksedu w tak przygotowanym roztworze wynosi 25 mg/mL. Ostrożnie obracać każdą fiolkę do całkowitego rozpuszczenia proszku. Uzyskany zostanie klarowny roztwór o barwie od żółtej do bezbarwnej (barwa nie wpływa na jakość produktu). Odczyn pH uzyskanego roztworu wynosi od 6,6 do 7,8. **Konieczne jest dalsze rozcieńczenie roztworu.**

4. Odpowiednią objętość odtworzonego 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 fizykochemicznych 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, 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

Podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność podczas kontaktu z lekiem i przygotowywania roztworów pemetreksedu do wlewów. Zaleca się używanie rękawic. W przypadku kontaktu roztworu pemetreksedu ze skórą należy natychmiast dokładnie zmyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu pemetreksedu z błonami śluzowymi obszar kontaktu należy obficie spłukać wodą. Pemetreksed nie ma działania parzącego. W przypadku wynaczynienia pemetreksedu nie istnieje swoista odtrutka. Donoszono o nielicznych przypadkach podania pemetreksedu poza naczynie, które zostały uznane przez badaczy za łagodne. 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

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy
Tel.: +49 4103 8006-0
Faks: +49 4103 8006-100

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1038/001	Pemetrexed medac 100 mg
EU/1/15/1038/002	Pemetrexed medac 500 mg
EU/1/15/1038/003	Pemetrexed medac 1000 mg

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 listopada 2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 sierpnia 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Synthon Hispania, S.L.
C/ Castello, n°1, Pol. Las Salinas,
Sant Boi de Llobregat
08830 Barcelona, Hiszpania

Synthon, s.r.o.
Brněnská 32/čp. 597
Blansko
678 17
Czechy

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

D. WARUNKI 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

Zewnętrzne opakowanie tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pemetrexed medac 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
pemetreksed

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

Po rekonstytucji każda fiolka zawiera roztwór pemetreksedu o stężeniu 25 mg/mL.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, kwas chlorowodorowy, sodu wodorotlenek (dodatkowe informacje – patrz ulotka dla pacjenta).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztworu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

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**

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1038/001

13. NUMER SERII

Nr serii

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

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Zewnętrzne opakowanie tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pemetrexed medac 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
pemetreksed

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

Po rekonstytucji każda fiolka zawiera roztwór pemetreksedu o stężeniu 25 mg/mL.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, kwas chlorowodorowy, sodu wodorotlenek (dodatkowe informacje – patrz ulotka dla pacjenta).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztworu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

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**

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1038/002

13. NUMER SERII

Nr serii

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

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Zewnętrzne opakowanie tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pemetrexed medac 1000 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
pemetreksed

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 1000 mg pemetreksedu (w postaci 2,5-wodnej soli sodowej pemetreksedu).

Po rekonstytucji każda fiolka zawiera roztwór pemetreksedu o stężeniu 25 mg/mL.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, kwas chlorowodorowy, sodu wodorotlenek (dodatkowe informacje – patrz ulotka dla pacjenta).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztworu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

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**

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1038/003

13. NUMER SERII

Nr serii

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

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Pemetrexed medac 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

pemetreksed
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności
Okres przydatności roztworu po rekonstytucji – patrz ulotka.

4. NUMER SERII

Lot

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

100 mg

6. INNE

Lek cytotoksyczny

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**Fiolka****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pemetrexed medac 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
pemetreksed

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci 2,5-wodnej soli sodowej pemetreksedu)

Po rekonstytucji każda fiolka zawiera roztwór pemetreksedu o stężeniu 25 mg/mL.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, kwas chlorowodorowy, sodu wodorotlenek (dodatkowe informacje – patrz ulotka dla pacjenta).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie jednorazowe.

Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

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
--

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1038/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pemetrexed medac 1000 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
pemetreksed

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 1000 mg pemetreksedu (w postaci 2,5-wodnej soli sodowej pemetreksedu)

Po rekonstytucji każda fiolka zawiera roztwór pemetreksedu o stężeniu 25 mg/mL.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, kwas chlorowodorowy, sodu wodorotlenek (dodatkowe informacje – patrz ulotka dla pacjenta).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie jednorazowe.

Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

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
--

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1038/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Pemetrexed medac 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Pemetrexed medac 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Pemetrexed medac 1000 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
pemetreksed

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

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

Spis treści ulotki:

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

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

Pemetrexed medac to lek stosowany w leczeniu nowotworów złośliwych.

Lek Pemetrexed medac w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym, cisplatyną, jest stosowany w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej, rodzaju nowotworu atakującego błonę pokrywającą płuca. Lek stosuje się u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii.

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

Pemetreksed 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 Pemetrexed medac 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 Pemetrexed medac

Kiedy nie stosować leku Pemetrexed medac

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Pemetrexed medac należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą w następujących przypadkach.

- Pacjenci z chorobą nerek aktualnie lub w przeszłości. W ich przypadku stosowanie leku może nie być zalecane. Przed każdym wlewem dożylnym leku Pemetrexed medac personel medyczny pobierze od pacjenta próbki krwi w celu oceny sprawności wątroby i nerek i wystarczającej liczby komórek krwi. W zależności od ogólnego stanu pacjenta oraz w przypadku nadmiernego zmniejszenia liczby komórek krwi lekarz może zmienić dawkę lub odłożyć podanie leku na później. W przypadku, gdy pacjent jest równocześnie leczony cisplatyną, lekarz sprawdzi, czy pacjent jest odpowiednio nawodniony i zaleci leczenie zapobiegające wymiotom do stosowania przed podaniem cisplatyny i po jej podaniu.
- Jeśli pacjent przeszedł lub będzie przechodził radioterapię. W takim przypadku po przyjęciu leku Pemetrexed medac może wystąpić wczesna lub opóźniona reakcja na radioterapię.
- Jeśli pacjent był niedawno szczepiony. Niektóre szczepionki mogą powodować działania niepożądane w skojarzeniu z lekiem Pemetrexed medac.
- Jeśli pacjent w przeszłości chorował lub aktualnie choruje na serce.
- Jeśli u pacjenta rozpoznano nagromadzenie płynu wokół płuc. Lekarz może wówczas usunąć płyn przed podaniem leku Pemetrexed medac.

Dzieci i młodzież

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

Lek Pemetrexed medac a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowanych lekach przeciwbólowych i przeciwzapalnych (np. przeciwdziałających obrzękom). Dotyczy to na przykład niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym również dostępnych bez recepty, na przykład ibuprofenu. Istnieje wiele rodzajów niesteroidowych leków przeciwzapalnych różniących się czasem działania. W zależności od planowanej daty podania leku Pemetrexed medac 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 poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje leki zwane inhibitorami pompy protonowej (omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol i rabeprazol) stosowane w leczeniu zgagi i zarzucania kwasu żołądkowego do przełyku.

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

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Należy unikać stosowania leku Pemetrexed medac w okresie ciąży. Lekarz poinformuje pacjentkę o możliwych zagrożeniach w przypadku stosowania leku w ciąży. W okresie stosowania leku Pemetrexed medac i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki kobiety muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Karmienie piersią

Podczas stosowania leku Pemetrexed medac nie należy karmić piersią. Należy zapytać lekarza kiedy można rozpocząć karmienie piersią po zakończeniu leczenia.

Wpływ na płodność

Zaleca się, aby mężczyźni nie starali się o poczęcie dziecka podczas leczenia lekiem Pemetrexed medac i w ciągu 3 miesięcy po jego zakończeniu. W tym okresie powinni również stosować skuteczną antykoncepcję. Jeśli mężczyzna będzie chciał starać się o poczęcie dziecka w trakcie leczenia lekiem Pemetrexed medac lub w ciągu 3 miesięcy po jego zakończeniu powinien zwrócić się o poradę do

lekarza lub farmaceuty. Pemetrexed medac 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 obsługiwanie maszyn

Lek Pemetrexed medac może powodować uczucie znużenia. Należy zachować ostrożność, prowadząc pojazdy i obsługując urządzenia mechaniczne.

Lek Pemetrexed medac zawiera sód

Pemetrexed medac 100 mg

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

Pemetrexed medac 500 mg

Lek zawiera 54 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiole 500 mg. Odpowiada to 2,70% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Pemetrexed medac 1000 mg

Lek zawiera 108 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiole 1000 mg. Odpowiada to 5,40% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak stosować lek Pemetrexed medac

Zalecana dawka leku Pemetrexed medac to 500 mg na jeden 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 Pemetrexed medac farmaceuta szpitalny, pielęgniarka lub lekarz rozpuści proszek w 9 mg/mL (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań.

Lek Pemetrexed medac zawsze podaje się we wlewie do żyły. Wlew trwa około 10 minut.

Stosowanie leku Pemetrexed medac w połączeniu z cisplatyną

Lekarz lub farmaceuta szpitalny obliczy odpowiednią dla pacjenta 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 Pemetrexed medac i trwa około dwóch godzin.

Wlew będzie zazwyczaj wykonywany co 3 tygodnie.

Inne leki

Kortykosteroidy

Lekarz przepisze kortykosteroidy w tabletkach (w dawce odpowiadającej 4 mg deksametazonu 2 razy na dobę). Należy je przyjmować na dzień przed podaniem leku Pemetrexed medac, 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 witaminę o nazwie kwas foliowy lub multiwitaminę zawierającą kwas foliowy (w dawce 350-1000 µg), który należy przyjmować doustnie raz na dobę w okresie stosowania leku Pemetrexed medac. W ciągu siedmiu dni poprzedzających podanie pierwszej dawki leku Pemetrexed medac należy przyjąć co najmniej pięć dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy dalej przyjmować przez 21 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku Pemetrexed medac. W tygodniu poprzedzającym podanie leku Pemetrexed medac, a następnie w odstępach co około 9 tygodni (co odpowiada trzem cyklom chemioterapii lekiem Pemetrexed medac) pacjenci otrzymają także witaminę B₁₂ w dawce 1000 µg we wstrzyknięciach. Podawanie witaminy B₁₂ i kwasu foliowego ma na celu

zmniejszenie możliwych działań toksycznych 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.

Jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza:

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

Podczas leczenia pemetreksedem mogą wystąpić następujące działania niepożądane

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 wyścielającej powieki i pokrywającej białkówkę oka)
Suchość oczu
Łzawienie oczu
Suchość spojówki (błony wyścielającej 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 wyścielających przewód pokarmowy

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

Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, krwinek białych i płytek krwi
Udar mózgu
Rodzaj udaru, w którym dochodzi do zablokowania tętnicy doprowadzającej krew do mózgu
Krwawienie wewnątrzczaszkowe
Dusznica bolesna (ból w klatce piersiowej spowodowany przez zmniejszenie dopływu krwi do serca)
Zawał serca
Zwężenie lub niedrożność tętnic wieńcowych
Przyspieszenie rytmu serca
Niedostateczny dopływ krwi do kończyn
Zablokowanie jednej z tętnic płucnych
Stan zapalny i bliznowacenie błony wyścielającej płuca z zaburzeniami oddychania
Upływ jasnoczerwonej krwi z odbytu
Krwawienie z przewodu pokarmowego
Pęknięcie ściany jelita
Zapalenie błony wyścielającej przełyk
Zapalenie błony wyścielającej 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, pękanie i szorstkość skóry

Silnie swędzące zmiany skórne

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Rodzaj cukrzycy, której przyczyną są przeważnie nieprawidłowe zmiany w nerkach

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. 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 Pemetrexed medac

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Roztwór po rekonstytucji i przygotowaniu do wlewu: lek należy podać natychmiast po sporządzeniu. Gdy produkt przygotowany jest zgodnie z zaleceniami, wykazano trwałość chemiczną i fizyczną roztworu pemetreksedu po rekonstytucji i przygotowaniu do wlewu przez 24 godziny po schłodzeniu w lodówce w temperaturze 2-8°C.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Pemetrexed medac

Substancją czynną leku jest pemetreksed.

Pemetrexed medac 100 mg: każda fiolka zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci 2,5-wodnej soli sodowej pemetreksedu).

Pemetrexed medac 500 mg: każda fiolka zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci 2,5-wodnej soli sodowej pemetreksedu).

Pemetrexed medac 1000 mg: każda fiolka zawiera 1000 mg pemetreksedu (w postaci 2,5-wodnej soli sodowej pemetreksedu).

Po rekonstytucji powstaje roztwór pemetreksedu o stężeniu 25 mg/mL pemetreksedu.

Pozostałe składniki to: mannitol, kwas chlorowodorowy i sodu wodorotlenek (patrz punkt 2. „Lek Pemetrexed medac zawiera sól”).

Jak wygląda lek Pemetrexed medac i co zawiera opakowanie

Pemetrexed medac ma postać proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Lek jest dostarczany w szklanej fiolce z gumowym korkiem.

Lek ma postać proszku o barwie od białej lub jasnożółtej.

Każde opakowanie leku Pemetrexed medac zawiera jedną fiolkę z 100 mg, 500 mg lub 1000 mg pemetreksedu.

Podmiot odpowiedzialny

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy
Tel.: +49 4103 8006-0
Faks: +49 4103 8006-100

Wytwórca

Synthon Hispania SL
C/Castelló n°1, Pol. Las Salinas
08830 Sant Boi de Llobregat
Barcelona
Hiszpania
Tel.: +34 936401516
Faks: +34 936401146

Synthon, s.r.o.
Brněnská 32/čp. 597
67801 Blansko
Czechy
Tel.: +420 516 427 311
Faks: +420 516 417 350

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy
Tel.: +49 4103 8006-0
Faks: +49 4103 8006-100

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcje dotyczące przygotowania, stosowania leku oraz usuwania jego pozostałości

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

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

3. Pemetrexed medac 100 mg:
Rozpuścić zawartość fiolek zawierających po 100 mg w 4,2 mL roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) bez substancji konserwujących. Stężenie pemetreksedu w tak przygotowanym roztworze wynosi 25 mg/mL.

Pemetrexed medac 500 mg:

Rozpuścić zawartość fiolek zawierających po 500 mg w 20 mL roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) bez substancji konserwujących. Stężenie pemetreksedu w tak przygotowanym roztworze wynosi 25 mg/mL.

Pemetrexed medac 1000 mg:

Rozpuścić zawartość fiolek zawierających po 1000 mg w 40 mL roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) bez substancji konserwujących. Stężenie pemetreksedu w tak przygotowanym roztworze wynosi 25 mg/mL.

Ostrożnie obracać każdą fiołkę do całkowitego rozpuszczenia proszku. Uzyskany zostanie klarowny roztwór o barwie od żółtej do bezbarwnej (barwa nie wpływa na jakość produktu). Odczyn pH uzyskanego roztworu wynosi od 6,6 do 7,8. **Konieczne jest dalsze rozcieńczenie roztworu.**

4. Odpowiednią objętość przygotowanego roztworu pemetreksedu należy dodatkowo 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 fizykochemicznych z workami do wlewów i zestawami do przetoczeń, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichlorku winylu i poliolefiny. Pemetreksed wykazuje niezgodności fizykochemiczne z rozcieńczalnikami zawierającymi wapń, w tym z roztworem mleczanu Ringera 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 niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Środki ostrożności przy przygotowywaniu i podawaniu leku.

Podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność podczas kontaktu z lekiem i przygotowywania roztworów pemetreksedu do wlewów. Zaleca się używanie rękawic. W przypadku kontaktu roztworu pemetreksedu ze skórą należy natychmiast dokładnie zmyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu pemetreksedu z błonami śluzowymi obszar kontaktu należy obficie spłukać wodą. Pemetreksed nie ma działania parzącego. W przypadku wynaczynienia pemetreksedu nie istnieje swoista odtrutka. Donoszono o nielicznych przypadkach podania pemetreksedu poza naczynie, które zostały uznane przez badaczy za łagodne. W przypadku wynaczynienia należy postępować zgodnie z obowiązującymi zasadami, tak jak w przypadku wynaczynienia innych chemioterapeutyków bez działania parzącego.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących pemetreksedu, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki pemetreksedu oraz biorąc pod uwagę, że badania *in vitro* wykazały, że pemetreksed jest czynnie wydzielany za pośrednictwem transportera anionów organicznych 3 (OAT3) oraz wartości IC₅₀ dla inhibitorów pompy protonowej, komitet PRAC uznał, że interakcja lekowa między inhibitorami pompy protonowej a pemetreksedem jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC doszedł do wniosku, że druki informacyjne produktów zawierających pemetreksed należy odpowiednio zaktualizować.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących pemetreksedu CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną pemetreksed pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.