

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pemetrexed Accord 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu dwu i półwodnej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera około 11 mg sodu.

Pemetrexed Accord 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu dwu i półwodnej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera około 54 mg sodu.

Pemetrexed Accord 1000 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka zawiera 1000 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu dwu i półwodnej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera około 108 mg sodu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Liofilizowany proszek o barwie od białej do jasnożółtej lub zielonkawożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Pemetrexed Accord w skojarzeniu z cisplatyną

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

Pemetrexed Accord w monoterapii

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

Premedykacja

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

W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci leczeni pemetreksedem powinni również otrzymywać suplementację witaminową (patrz punkt 4.4). Codziennie należy podawać doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek (od 350 do 1000 mikrogramów). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu pacjent powinien przyjąć, co najmniej 5 dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu. W tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo witaminę B₁₂ (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzyknięcia witaminy B₁₂ można wykonywać w dniu podania pemetreksedu.

Kontrola stanu pacjenta

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

Modyfikacja dawki

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

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

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

Jeżeli wystąpią działania niepożądane ≥ 3. stopnia, inne niż zmiany w obrazie krwi (bez objawów toksyczności neurologicznej), należy przerwać stosowanie produktu Pemetrexed Accord 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 produktu Pemetrexed Accord (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi ^{a, b}		
	Dawka produktu Pemetrexed Accord (mg/m²)	Dawka cisplatyny (mg/m²)
Jakiegokolwiek działania niepożądane stopnia 3. lub 4. z wyjątkiem zapalenia błon śluzowych	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Biegunka wymagająca hospitalizacji (bez względu na nasilenie) lub biegunka stopnia 3. lub 4.	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Zapalenie błon śluzowych stopnia 3. lub 4.	50% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki

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

^b bez objawów toksyczności neurologicznej

Jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej, dawkę produktu Pemetrexed Accord 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 produktu Pemetrexed Accord (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność neurologiczna		
Nasilenie objawów wg CTC ^a	Dawka produktu Pemetrexed Accord (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 produktem Pemetrexed Accord należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności hematologicznej lub innego rodzaju stopnia 3. lub 4. po dwukrotnym zmniejszeniu dawki. Leczenie należy przerwać natychmiast, jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4.

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Pemetrexed Accord u dzieci i młodzieży, nie jest właściwe w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej i niedrobnokomórkowego raka płuca.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek (obniżenie GFR obliczane na podstawie standardowego wzoru Cockrofta i Gaulta lub przez pomiar przesączania kłębuszkowego metodą klirensu Tc99m-DPTA z surowicy)

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 osób z klirensem kreatyniny ≥ 45 ml/min. Nie zebrano dostatecznej ilości danych na temat stosowania pemetreksedu u osób z klirensem kreatyniny mniejszym niż 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

Nie wykazano związku między aktywnością AspAT, AlAT, całkowitym stężeniem bilirubiny a farmakokinetyką pemetreksedu. Nie przeprowadzono jednak osobnych analiz dla podgrup pacjentów z objawami zaburzeń czynności wątroby jak np. zwiększenie stężenia bilirubiny $> 1,5$ razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz > 3 razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (u pacjentów bez przerzutów nowotworu do wątroby) lub > 5 razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do wątroby).

Sposób podawania

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

Produkt Pemetrexed Accord należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu Pemetrexed Accord 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 całkowita liczba neutrofilów wzrośnie co najmniej do poziomu 1500 komórek/mm³, a liczba płytek krwi wzrośnie co najmniej do poziomu 100 000 komórek/mm³. Decyzje o zmniejszeniu dawki leku podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w poprzednim cyklu najmniejszych wartości liczby neutrofilów i płytek krwi i największego stopnia nasilenia objawów toksyczności niehematologicznej (patrz punkt 4.2).

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

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

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

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

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

Po podaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, zgłaszano wystąpienie ciężkich zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek. U większości pacjentów, u których pojawiły się te zaburzenia stwierdzono obecność czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek, w tym odwodnienie, wcześniej rozpoznane nadciśnienie lub cukrzycę.

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

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

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

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

Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Zaleca się, aby mężczyźni dojrzało płciowo nie decydowali się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 6 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 (patrz punkt 4.6).

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

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

Pemetrexed Accord 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej fiołce, tzn. że zasadniczo jest „wolny od sodu”.

Pemetrexed Accord 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Ten produkt leczniczy zawiera około 54 mg sodu w jednej fiołce. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Pemetrexed Accord 1000 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Ten produkt leczniczy zawiera około 108 mg sodu w jednej fiołce. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi lekami 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 potencjalnie prowadzić do opóźnionego oczyszczania organizmu z pemetreksedu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z lekami z wyżej wymienionych grup. Jeżeli zachodzi taka potrzeba, należy ściśle kontrolować klirens kreatyniny.

Równoczesne stosowanie substancji, które również są wydzielane w cewkach nerkowych (np. probenecydu, penicyliny) może potencjalnie prowadzić do opóźnionego usuwania pemetreksedu z organizmu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z takimi lekami. Jeżeli zachodzi taka potrzeba, należy ściśle kontrolować klirens kreatyniny.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny \geq 80 ml/min), stosowanie dużych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ, takich jak ibuprofen > 1600 mg na dobę) oraz kwasu acetylosalicylowego w większych dawkach (\geq 1,3 g na dobę) może spowodować

zmniejszenie wydalania pemetreksedu a w konsekwencji zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych. Należy zwrócić szczególną uwagę w czasie stosowania dużych dawek NLPZ oraz kwasu acetylosalicylowego równocześnie z pemetreksedem u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 80 ml/min).

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min), należy unikać równoczesnego podawania pemetreksedu z NLPZ (np. ibuprofenem) lub z kwasem acetylosalicylowym w dużych dawkach 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.4).

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

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

Interakcje typowe dla wszystkich leków cytotoksycznych.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksedem. Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Dojrzały płciowo mężczyźni nie powinni decydować się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 6 miesięcy po jego zakończeniu. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość seksualną.

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W zamieszczonej poniżej tabeli przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych obserwowanych u ponad 5% pacjentów z ogólnej liczby 168 osób chorych na międzybłoniaka opłucnej, których przydzielono w sposób losowy do grupy leczonej cisplatyną w skojarzeniu z pemetreksedem i 163 pacjentów z międzybłoniakiem, których przydzielono do grupy otrzymującej cisplatynę w monoterapii. W obu grupach wszystkim pacjentom (nie leczonym wcześniej chemioterapią) podawano w odpowiednich dawkach kwas foliowy i witaminę B₁₂.

Ocena częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Objawy niepożądane występujące z tą samą częstością są przedstawione w kolejności zmniejszającego się nasilenia objawów.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Zdarzenie niepożądane*	Pemetreksed/cisplatyna		Cisplatyna	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Toksy- czność – wszystkie stopnie (%)	Toksy- czność - stopień 3 - 4 (%)	Toksy- czność – wszystkie stopnie (%)	Toksy- czność - stopień 3 - 4 (%)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Zdarzenie niepożądane*	Pemetrekse/cisplatyna (N = 168)		Cisplatyna (N = 163)	
			Toksy- czność – wszystkie stopnie (%)	Toksy- czność - stopień 3 - 4 (%)	Toksy- czność – wszystkie stopnie (%)	Toksycz- ność - stopień 3 - 4 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutrofile/ Granulocyty – zmniejszona liczba	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukocyty- zmniejszona liczba	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobina- zmniejszone stężenie	26,2	4,2	10,4	0,0
		Płytki krwi- zmniejszona liczba	23,2	5,4	8,6	0,0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Odwodnienie	6,5	4,2	0,6	0,6
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Neuropatia nerwów czuciowych	10,1	0,0	9,8	0,6
	Często	Zaburzenia smaku	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Zaburzenia oka	Często	Zapalenie spojówek	5,4	0,0	0,6	0,0
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	16,7	3,6	8,0	0,0
		Wymioty	56,5	10,7	49,7	4,3
		Zapalenie jamy ustnej/ zapalenie gardła	23,2	3,0	6,1	0,0
		Nudności	82,1	11,9	76,7	5,5
		Jadłowstręt	20,2	1,2	14,1	0,6
		Zaparcie	11,9	0,6	7,4	0,6
	Często	Niestrawność	5,4	0,6	0,6	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka	16,1	0,6	4,9	0,0
		Łysienie	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Kreatynina – zwiększenie stężenia	10,7	0,6	9,8	1,2
		Zmniejszenie klirensu kreatyniny**	16,1	0,6	17,8	1,8

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Zdarzenie niepożądane*	Pemetrekseid/cisplatyna (N = 168)		Cisplatyna (N = 163)	
			Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność - stopień 3 - 4 (%)	Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność - stopień 3 - 4 (%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Znużenie	47,6	10,1	42,3	9,2

*Definicje określające każdy stopień toksyczności można znaleźć w dokumencie CTC wersja 2 wg National Cancer Institute, z wyjątkiem terminu „zmniejszenie klirensu kreatyniny”

** wywodzi się od terminu „inne nerkowe/moczowo-płciowe”.

***Wg NCI CTC (v2.0; NCI 1998) zaburzenia smaku i łysienie należy zgłaszać jedynie jako objawy toksyczności stopnia 1. lub 2.

W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich zdarzeń, w przypadku których osoba je rejestrująca brała pod uwagę możliwość związku z podawaniem pemetreksedu i cisplatyny.

Klinicznie istotne objawy toksyczności wg CTC, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów, przydzielonych losowo do grupy leczonej cisplatyną i pemetreksedem: niewydolność nerek, zakażenia, gorączka, gorączka neutropeniczna, zwiększenie aktywności AspAT, AlAT i GGT, pokrzywka i ból w klatce piersiowej.

Klinicznie istotne objawy toksyczności wg CTC, które stwierdzono u $< 1\%$ pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej cisplatyną i pemetreksedem: arytmia i neuropatia nerwów ruchowych.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych, które wystąpiły u ponad 5% pacjentów z ogólnej liczby 265 osób przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej pemetreksedem w monoterapii z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B₁₂ i 276 pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej docetaksel w monoterapii. U wszystkich pacjentów rozpoznano miejscowo zaawansowany lub dający przerzuty niedrobnokomórkowy rak płuca. Wszyscy pacjenci byli wcześniej poddani chemioterapii.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Zdarzenie niepożądane*	Pemetrekseid N = 265		Docetaksel N = 276	
			Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność - stopień 3 - 4 (%)	Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność - stopień 3 - 4 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutrofile/ granulocyty – zmniejszona liczba	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukocyty – zmniejszona liczba	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobina – zmniejszone stężenie	19,2	4,2	22,1	4,3
	Często	Płytki krwi – zmniejszona liczba	8,3	1,9	1,1	0,4
Zaburzenia	Bardzo	Biegunka	12,8	0,4	24,3	2,5

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Zdarzenie niepożądane*	Pemetreksed N = 265		Docetaksel N = 276	
			Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność - stopień 3 - 4 (%)	Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność - stopień 3 - 4 (%)
żołądka i jelit	często	Wymioty	16,2	1,5	12,0	1,1
		Zapalenie jamy ustnej/ zapalenie gardła	14,7	1,1	17,4	1,1
		Nudności	30,9	2,6	16,7	1,8
		Jadłowstręt	21,9	1,9	23,9	2,5
	Często	Zaparcia	5,7	0,0	4,0	0,0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	AlAT – zwiększenie	7,9	1,9	1,4	0,0
		AspAT – zwiększenie	6,8	1,1	0,7	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka/ łuszczenie skóry	14,0	0,0	6,2	0,0
	Często	Świąd	6,8	0,4	1,8	0,0
		Łysienie	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Znużenie	34,0	5,3	35,9	5,4
	Często	Gorączka	8,3	0,0	7,6	0,0

* Definicje określające każdy stopień toksyczności można znaleźć w dokumencie CTC wersja 2 wg National Cancer Institute

**Wg NCI CTC (v2.0; NCI 1998) łysienie należy zgłaszać jedynie jako objaw toksyczności stopnia 1. lub 2.

W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich zdarzeń, w przypadku których osoba je rejestrująca brała pod uwagę możliwość związku z podawaniem pemetreksedu. Klinicznie istotne objawy toksyczności zgodne z CTC, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów, przydzielonych losowo do grupy leczonej pemetreksedem: zakażenie bez neutropenii, gorączka neutropeniczna, reakcja alergiczna lub nadwrażliwość, zwiększenie stężenia kreatyniny, neuropatia nerwów ruchowych, neuropatia nerwów czuciowych, rumień wielopostaciowy i ból brzucha.

Klinicznie istotne objawy toksyczności zgodne z CTC, które stwierdzono u $< 1\%$ pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej pemetreksedem: arytmie nadkomorowe.

Stwierdzono podobieństwo istotnych klinicznie objawów toksyczności stopnia 3. i 4. obserwowanych w badaniach laboratoryjnych wykonanych w przebiegu trzech badań II fazy z zastosowaniem pemetreksedu w monoterapii (n = 164, analiza łączna) i w opisanym wyżej badaniu III fazy, również dotyczącym zastosowania pemetreksedu w monoterapii. Różnice dotyczyły częstości występowania neutropenii (odpowiednio 12,8% *versus* 5,3%) i podwyższonej aktywności aminotransferazy alaninowej (odpowiednio 15,2% *versus* 1,9%). Stwierdzone różnice prawdopodobnie wynikały ze zróżnicowania populacji pacjentów, ponieważ w badaniach II fazy uczestniczyły zarówno pacjentki z rakiem piersi niepoddawane wcześniej chemioterapii, jak i pacjentki wcześniej intensywnie leczone z powodu raka piersi, z wykrytymi wcześniej przerzutami do wątroby i (lub) nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby przed rozpoczęciem badań.

W zamieszczonej poniżej tabeli przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych potencjalnie związanych ze stosowaniem leku jakie zgłoszono u >5% z 839 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, których przydzielono w sposób losowy do grupy leczonej cisplatyną w skojarzeniu z pemetreksesem i u 830 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, których przydzielono w sposób losowy do grupy otrzymującej cisplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną. Wszyscy pacjenci otrzymali badaną terapię jako pierwszy rzut leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. W obu grupach wszystkim pacjentom podawano w odpowiednich dawkach kwas foliowy i witaminę B₁₂.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Zdarzenie niepożądane*	Pemetreksed/cisplatyna (N = 839)		Gemcytabina/cisplatyna (N = 830)	
			Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność - stopień 3 - 4 (%)	Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność - stopień 3 - 4 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Hemoglobina – zmniejszone stężenie	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutrofile/granulocyty – zmniejszona liczba	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukocyty – zmniejszona liczba	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Płytki krwi – zmniejszona liczba	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia nerwów czuciowych	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Zaburzenia smaku	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Wymioty	39,7	6,1	35,5	6,1
		Jadłowstręt	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Zaparcie	21,0	0,8	19,5	0,4
		Zapalenie jamy ustnej/ Zapalenie gardła	13,5	0,8	12,4	0,1
	Biegunka bez kolostomii	12,4	1,3	12,8	1,6	
	Często	Niestrawność/Zgaga	5,2	0,1	5,9	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Często	Wysypka/ Łuszczenie skóry	6,6	0,1	8,0	0,5
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Zwiększenie stężenia kreatyniny	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Znużenie	42,7	6,7	44,9	4,9

* wartość P <0,05 w teście Fisher Exact odnosi się do porównań pomiędzy terapią skojarzoną pemetreksesem z cisplatyną a terapią skojarzoną gemcytabiną z cisplatyną

** Definicje określające każdy stopień toksyczności można znaleźć w dokumencie National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998)

*** Wg NCI CTC (v2.0; NCI 1998) zaburzenia smaku i łysienie należy zgłaszać jedynie jako objawy toksyczności stopnia 1. lub 2.

W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich zdarzeń, w przypadku których osoba je rejestrująca brała pod uwagę możliwość związku z podawaniem pemetreksedu i cisplatyny.

Klinicznie istotne objawy toksyczności, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej cisplatyną i pemetreksedem: zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zakażenia, gorączka neutropeniczna, niewydolność nerek, gorączka, odwodnienie, zapalenie spojówek i zmniejszenie klirensu kreatyniny.

Klinicznie istotne objawy toksyczności, które stwierdzono u $< 1\%$ pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej cisplatyną i pemetreksedem: zwiększenie aktywności GGT, ból w klatce piersiowej, arytmia i neuropatia nerwów ruchowych.

Istotne klinicznie objawy toksyczności w grupach z podziałem według płci były podobne do tych obserwowanych w całkowitej populacji pacjentów otrzymujących pemetreksed i cisplatynę.

W zamieszczonej poniżej tabeli przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych potencjalnie związanych ze stosowaniem leku jakie zgłoszono u $> 5\%$ z 800 pacjentów, których przydzielono w sposób losowy do grupy otrzymującej pemetreksed w monoterapii i u 402 pacjentów, których przydzielono w sposób losowy do grupy otrzymującej placebo, w badaniu poświęconym ocenie leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu w monoterapii (JMEN: N = 663) oraz badaniu poświęconym ocenie leczenia podtrzymującego pemetreksedem w ramach kontynuacji leczenia tym lekiem (PARAMOUNT: N = 539). U wszystkich pacjentów rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIB lub IV i zastosowano wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny. W obu grupach wszystkim pacjentom podawano w odpowiednich dawkach kwas foliowy i witaminę B₁₂.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość*	Zdarzenie niepożądane**	Pemetreksed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność - stopień 3 - 4 (%)	Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność - stopień 3 - 4 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Hemoglobina – zmniejszone stężenie	18,0	4,5	5,2	0,5
	Często	Leukocyty – zmniejszona liczba	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofile – zmniejszona liczba	8,4	4,4	0,2	0,0
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia nerwów czuciowych	7,4	0,6	5,0	0,2
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności	17,3	0,8	4,0	0,2
		Jadłowstręt	12,8	1,1	3,2	0,0
	Często	Wymioty	8,4	0,3	1,5	0,0
		Zapalenie błony śluzowej/ Zapalenie jamy ustnej	6,8	0,8	1,7	0,0
Zaburzenia wątroby i dróg	Często	Zwiększenie aktywności AlAT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość*	Zdarzenie niepożądane**	Pemetrekse**** (N = 800)		Placebo**** (N = 402)	
			Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność - stopień 3 - 4 (%)	Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność - stopień 3 - 4 (%)
żółciowych		zwiększenie aktywności AspAT (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka/Łuszczenie skóry	8,1	0,1	3,7	0,0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Znużenie	24,1	5,3	10,9	0,7
	Często	Ból	7,6	0,9	4,5	0,0
		Obrzęk	5,6	0,0	1,5	0,0
Zaburzenia nerek	Często	Zaburzenia nerek****	7,6	0,9	1,7	0,0

Skróty: AlAT = aminotransferaza alaninowa, AspAT = aminotransferaza asparaginowa, CTCAE = ang. Common Terminology Criteria for Adverse Event; NCI = ang. National Cancer Institute; SGOT = aminotransferaza glutaminianowo-szczawiooctowa, SGPT = aminotransferaza glutaminopirogronianowa.

* Określenie częstości występowania: bardzo często $\geq 10\%$; często $> 5\%$ i $< 10\%$. W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich zdarzeń, w przypadku których osoba je rejestrująca brała pod uwagę możliwość związku z podawaniem pemetreksedu.

** Definicje określające każdy stopień toksyczności można znaleźć w dokumencie CTCAE (wersja 3.0 NCI 2003) wg National Cancer Institute. Pokazane częstości występowania są zgodne z wersją 3.0 dokumentu CTCAE.

*** Zbiorcza tabela działań niepożądanych zestawia wyniki badania JMEN poświęconego ocenie leczenia podtrzymującego pemetrekse****em (N = 663) oraz badania PARAMOUNT poświęconego ocenie leczenia podtrzymującego pemetrekse****em w ramach kontynuacji leczenia tym lekiem (N = 539).

**** Określenie zbiorcze obejmuje zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi lub we krwi, zmniejszenie szybkości przesączania kłębuszkowego, niewydolność nerek i zaburzenia nerek lub zaburzenia układu moczowo-płciowego – inne.

Klinicznie istotne objawy toksyczności wg CTC, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów, przydzielonych losowo do grupy leczonej pemetrekse****em: gorączka neutropeniczna, zakażenie, zmniejszona liczba płytek krwi, biegunka, zaparcie, łysienie, świąd, gorączka (bez neutropenii), choroba warstwy powierzchniowej gałki ocznej (w tym zapalenie spojówek), wzmożone łzawienie, zawroty głowy i neuropatia nerwów ruchowych.

Klinicznie istotne objawy toksyczności wg CTC, które stwierdzono u $< 1\%$ pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej pemetrekse****em: reakcja alergiczna lub nadwrażliwość, rumień wielopostaciowy, arytmia nadkomorowa i zatorowość płucna.

Bezpieczeństwo oceniono u pacjentów, których przydzielono w sposób losowy do grup otrzymujących pemetrekse****em (N = 800). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych została określona na podstawie zgłoszeń od pacjentów, którzy otrzymali ≤ 6 cykli leczenia podtrzymującego pemetrekse****em (N = 519) i porównana z częstością obserwowaną u pacjentów, którzy otrzymali > 6 cykli leczenia pemetrekse****em (N = 281). Obserwowano zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (wszystkich stopni) wraz z wydłużeniem czasu ekspozycji. Obserwowano istotne zwiększenie częstości występowania neutropenii stopnia 3. lub 4. potencjalnie związanej ze

stosowaniem leku w przypadku dłuższego stosowania pemetreksedu (≤ 6 cykli: 3,3%, > 6 cykli: 6,4%: $p=0,046$). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania innych poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia 3., 4. lub 5. w przypadku dłuższego stosowania produktu.

W trakcie badań klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu obserwowano niezbyt częste ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia, w tym zawał mięśnia sercowego, występujące zwykle wtedy, gdy pemetreksed był stosowany w połączeniu z innym lekiem cytotoksycznym. U większości pacjentów, u których wystąpiły opisywane zdarzenia niepożądane, stwierdzono wcześniej obciążenie czynnikami ryzyka chorób układu krążenia.

Rzadkie przypadki zapalenia wątroby, potencjalnie ciężkie, były zgłaszane w czasie prowadzenia badań klinicznych z pemetreksedem.

Podczas badań klinicznych z pemetreksedem niezbyt często obserwowano pancytopenię.

W trakcie badań klinicznych, u pacjentów leczonych pemetreksedem niezbyt często zgłaszano przypadki zapalenia okrężnicy (w tym krwawienie z jelit i odbytu, czasami prowadzące do zgonu, perforację jelit, martwicę jelit i zapalenie jelita ślepego).

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych pemetreksedem niezbyt często zgłaszano przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc z niewydolnością oddechową, czasami prowadzące do zgonu.

U pacjentów leczonych pemetreksedem niezbyt często zgłaszano przypadki obrzęków.

Podczas badań klinicznych z pemetreksedem niezbyt często obserwowano zapalenie przełyku lub popromienne zapalenie przełyku.

Podczas badań klinicznych z pemetreksedem często zgłaszano wystąpienie posocznicy, niekiedy będącej przyczyną zgonu.

Po wprowadzeniu leku do obrotu u chorych leczonych pemetreksedem obserwowano i zgłoszono następujące objawy niepożądane:

Po zastosowaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, niezbyt często zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).

U pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu niezbyt często zgłaszano przypadki popromiennego zapalenia płuc (patrz punkt 4.4).

U pacjentów poddanych uprzednio radioterapii rzadko zgłaszano przypadki nawrotów objawów popromiennych (patrz punkt 4.4).

Niezbyt często zgłaszano przypadki niedokrwienia obwodowego prowadzącego niekiedy do martwicy kończyny.

Rzadko zgłaszano skórne choroby pęcherzowe, w tym Zespół Stevensa-Johnsona i martwicę rozplywną naskórka, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu.

Rzadko u pacjentów leczonych pemetreksedem, zgłaszano występowanie niedokrwistości hemolitycznej o podłożu immunologicznym.

Rzadko zgłaszano przypadki wstrząsu anafilaktycznego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, analogi kwasu foliowego, kod ATC: L01BA04

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

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

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

Skuteczność kliniczna

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

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

W okresie trwania badania stosowano suplementację małymi dawkami kwasu foliowego i witaminy 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 kwas foliowy i witaminę B₁₂ przez cały okres leczenia ocenianego w badaniu (pacjenci z pełną suplementacją). Wyniki tych analiz skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli:

Skuteczność schematu pemetrekseid + cisplatyna w porównaniu z monoterapią cisplatyną w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej

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

Skróty: CI – przedział ufności

* wartość p odnosi się do porównań pomiędzy podgrupami

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

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

Istnieje niewiele danych na temat pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej leczonych wyłącznie pemetrekseidem. Badano stosowanie tego leku w dawce 500 mg/m² pc. w monoterapii u 64 niepoddawanych wcześniej chemioterapii pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 14,1%.

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie II rzutu

W wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym, badaniu klinicznym III fazy porównującym stosowanie pemetrekseidu i docetakselu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub dającym przerzuty niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazano mediany czasu przeżycia wynoszące 8,3 miesiąca w grupie leczonej pemetrekseidem (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *Intent-To-Treat*, ITT, n = 283) i 7,9 miesiąca w grupie leczonej docetakselem (populacja ITT, n = 288). W schemacie leczenia pierwszego rzutu nie stosowano pemetrekseidu. Analiza zależności między wynikami leczenia określonymi jako czas całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* – OS) a typem histologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca wykazała przewagę pemetrekseidu nad docetakselem u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n = 399, 9,3 vs. 8,0 miesięcy, skorygowany współczynnik ryzyka (HR) = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047) i przewagę docetakselu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii płaskonabłonkowej (n = 172, 6,2 vs. 7,4 miesięcy, skorygowany współczynnik ryzyka (HR) = 1,56; 95% CI = 1,08-2,26, p = 0,018). W obrębie poszczególnych podgrup histologicznych nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa pemetreksedu.

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

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

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

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie I rzutu

W wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu III fazy z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (stopień zaawansowania IIIb lub IV) niepoddawanych wcześniej chemioterapii porównywano skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną oraz gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną. W przypadku stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *Intent-To-Treat*, ITT, n = 862) osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy i uzyskano podobną skuteczność kliniczną jak w przypadku stosowania gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną (ITT n = 863), w zakresie OS (skorygowany współczynnik ryzyka 0,94; 95% CI = 0,84-1,05). Stopień sprawności wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu oceniano na 0 lub 1 w skali ECOG.

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

Czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej (ang. *Progression free survival* – PFS) i całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) były podobne w obydwu ramionach badania. Mediana PFS wynosiła 4,8 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania pemetreksedu z cisplatyną i 5,1 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatyną (skorygowany

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

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

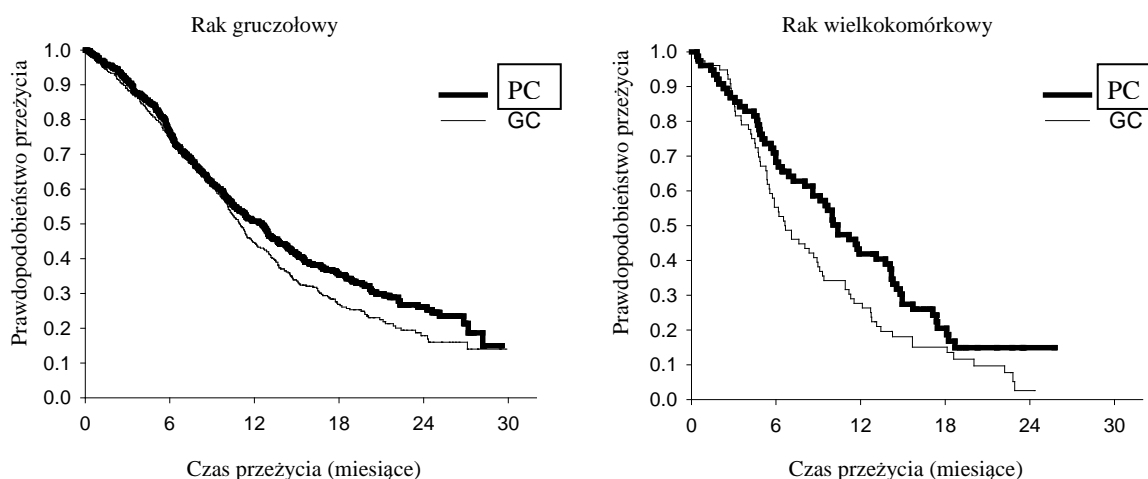
Skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatiną w pierwszym rzucie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca – populacja ITT (ang. *intent-to-treat*) i podgrupy histologiczne

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

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

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

Krzywe przeżywalności Kaplana Meiera w zależności od typu histologicznego



PC : pemetreksed +cisplatina

GC: gemcytabina + cisplatina

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

Pacjenci leczeni pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatiną rzadziej wymagali transfuzji (16,4% w porównaniu z 28,9%, p<0,001), przetoczenia krwinek czerwonych (16,1% w porównaniu z 27,3%, p<,001) i płytek krwi (1,8% w porównaniu z 4,5%, p=0,002). Pacjenci wymagali podania mniejszej

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie podtrzymujące

JMEN

W wielośrodkowym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy, z podwójnie ślepą próbą (JMEN) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetrekse dem stosowanym łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *best supportive care*) ($n = 441$) z terapią polegającą na podawaniu placebo łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym ($n = 222$) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub z przerzutami (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii dwulekowej pierwszego rzutu zawierającej cisplatynę lub karboplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem. W dwulekowym schemacie leczenia pierwszego rzutu nie stosowano pemetrekse dem. Stopień sprawności wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu oceniono na 0 lub 1 w skali ECOG. Pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące do czasu stwierdzenia progresji choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia oceniano od momentu randomizacji po ukończeniu leczenia pierwszego rzutu. Mediana liczby cykli leczenia wyniosła odpowiednio 5 dla leczenia podtrzymującego pemetrekse dem 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 pemetrekse dem.

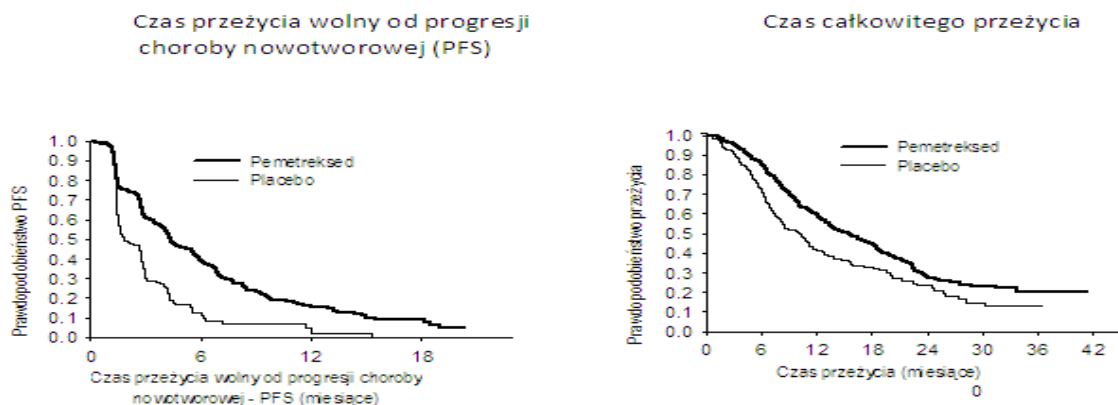
Uzyskano pierwszorzędkowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej pemetrekse dem w porównaniu z grupą placebo ($n = 581$, populacja analizowana niezależnie; mediana wyniosła odpowiednio 4,0 miesiące i 2,0 miesiące) (współczynnik ryzyka = 0,60; 95% CI =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

Podobnie jak w przypadku innych badań z zastosowaniem pemetrekse dem, w badaniu JMEN obserwowano różnice skuteczności leczenia zależne od typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca. W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa ($n = 430$, populacja analizowana niezależnie) mediana PFS wyniosła 4,4 miesiąca w grupie leczonej pemetrekse dem i 1,8 miesiąca w grupie placebo, współczynnik ryzyka = 0,47; 95% CI = 0,37-0,60; $p = 0,00001$. Mediana OS u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa ($n = 481$) wyniosła 15,5 miesiąca w grupie leczonej pemetrekse dem i 10,3 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka = 0,70; 95% CI = 0,56-0,88; $p = 0,002$). Mediana OS łącznie z okresem leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa wyniosła 18,6 miesiąca w grupie leczonej produktem pemetrekse dem i 13,6 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka = 0,71; 95% CI = 0,56-0,88; $p = 0,002$).

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

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

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



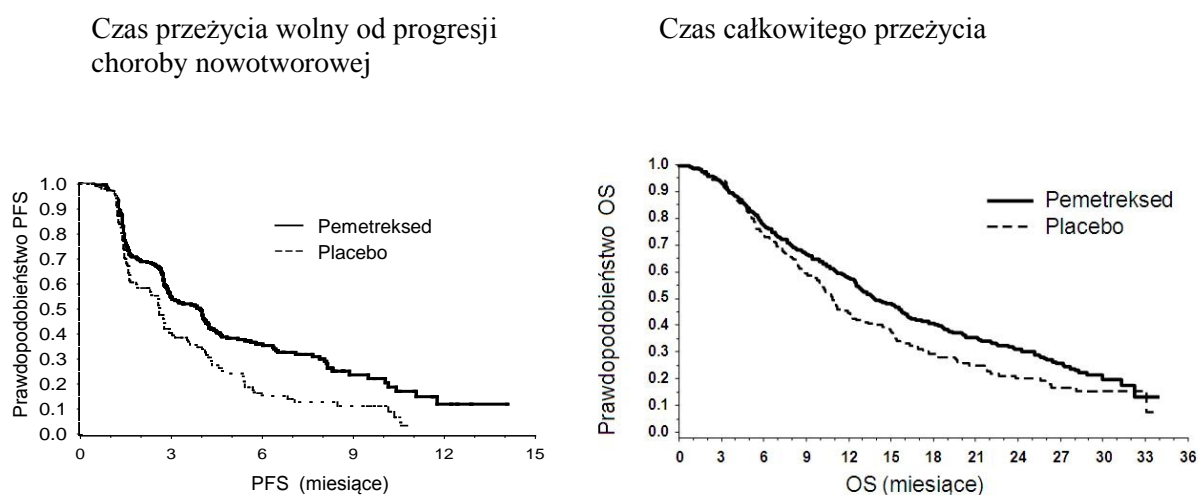
PARAMOUNT

W wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy, z podwójnie ślepą próbą (PARAMOUNT) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetrekselem w ramach kontynuacji leczenia tym produktem stosowanym łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*) (n = 359), z terapią polegającą na podawaniu placebo łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (n = 180) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub uogólnionym (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii pierwszego rzutu pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną. Spośród 939 pacjentów leczonych w pierwszym rzucie pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną, 539 losowo przydzielono do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące polegające na podawaniu pemetreksedu lub placebo. Wśród losowo przydzielonych pacjentów, u 44,9 % obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną a u 51,9 % stwierdzono stabilizację choroby. Wymagano, aby stopień sprawności randomizowanych pacjentów wynosił 0 lub 1 w skali ECOG. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego wyniosła 2,96 miesiąca w grupie leczonej pemetrekselem i w grupie placebo. Losowo przydzieleni pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące do czasu progresji choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano od czasu randomizacji po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu. Mediana liczby cykli leczenia, które otrzymali pacjenci w ramach leczenia podtrzymującego produktem pemetrekselem wyniosła odpowiednio 4 dla grupy otrzymującej produkt pemetrekselem oraz 4 dla grupy otrzymującej placebo. Łącznie 169 pacjentów (47,1%) otrzymało ≥ 6 cykle leczenia podtrzymującego produktem pemetrekselem, co po uwzględnieniu liczby cykli leczenia w I rzucie odpowiada łącznie co najmniej 10 cyklom leczenia produktem pemetrekselem.

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

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

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



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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

19%. Całkowita ekspozycja organizmu na pemetreksed (AUC) i największe stężenie w osoczu zmieniają się proporcjonalnie do dawki leku. Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu u pacjentów poddawanych wielokrotnym cyklom leczenia pozostają takie same.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego pemetreksedu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)

Kwas solny (E507) (do uzyskania właściwego pH)

Sodu wodorotlenek (E524) (do uzyskania właściwego pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Pemetreksed jest fizycznie niezgodny z rozcieńczalnikami zawierającymi wapń, w tym z roztworem Ringera do wstrzykiwań z mleczanami i roztworem Ringera do wstrzykiwań. Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka

3 lata.

Odtworzony i rozcieńczony roztwór do wlewu

Wykazano trwałość fizyczną i chemiczną sporządzonych roztworów pemetreksedu i rozcieńczonych roztworów do wlewu przechowywanych przez okres 24 godzin w temperaturze 25°C.

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 zwykle przechowywać w temperaturze 2°C do 8°C przez okres nie dłuższy niż 24 godziny, jeśli rekonstytucja/rozcieńczenie nie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pemetrexed Accord 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Szkłana fiolka typu I zamknięta szarym gumowym bromobutyłowym korkiem z lawendowym uszczelnieniem z otwarciem typu flip-off, zawierająca 100 mg pemetreksedu.
Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Pemetrexed Accord 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Szkłana fiolka typu I zamknięta szarym gumowym bromobutyłowym korkiem z szafirowym uszczelnieniem z otwarciem typu flip-off, zawierająca 500 mg pemetreksedu.
Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Pemetrexed Accord 1000 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Szkłana fiolka typu I zamknięta szarym gumowym bromobutyłowym korkiem z szafirowym uszczelnieniem z otwarciem typu flip-off, zawierająca 1000 mg pemetreksedu.
Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

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

1. Rekonstytucja roztworu pemetreksedu i dalsze rozcieńczanie roztworu do wlewu dożylnego należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
2. Należy obliczyć wielkość dawki i liczbę fiolek Pemetrexed Accord, jaka będzie potrzebna. Każda fiolka zawiera nieco więcej leku niż podano na opakowaniu, co ułatwia pobranie pożądanej objętości.
3. Rekonstytucję roztworu przeprowadza się, rozpuszczając zawartość 100 mg fiołki w 4,2 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierającego substancji konserwujących. Przygotowany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

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

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

Każdą fiolkę należy łagodnie obracać aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Przygotowany roztwór jest klarowny, od barwy bezbarwnej do żółtej lub żółto-zielonej (barwa nie wpływa na jakość produktu). Wartość pH roztworu po rekonstytucji wynosi od 6,6 do 7,8.
Roztwór należy dalej rozcieńczyć.

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

5. Roztwory pemetreksedu do wlewów przygotowane w opisany powyżej sposób nie wykazują niezgodności z workami do wlewów i zestawami do przetoczeń, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichlorku winylu i poliolefiny.
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: Tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność podczas kontaktu z lekiem i przygotowywania roztworów pemetreksedu do wlewów. Zaleca się używanie rękawic. W przypadku zetknięcia się roztworu pemetreksedu ze skórą należy natychmiast i dokładnie umyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu pemetreksedu z błonami śluzowymi należy dokładnie spłukać wodą obszar kontaktu. Pemetreksed nie powoduje tworzenia się pęcherzy. Nie jest znana swoista odtrutka w sytuacji, gdy doszło do podania pemetreksedu poza naczynie. Donoszono o nielicznych przypadkach podania pemetreksedu poza naczynie, które nie zostały ocenione przez badaczy jako poważne. W przypadku wynaczynienia należy postępować zgodnie z obowiązującymi zasadami, tak jak w przypadku wynaczynienia innych substancji nieparzących.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1071/001
EU/1/15/1071/002
EU/1/15/1071/003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Accord Healthcare Limited
Sage House
319 Pinner Road
North Harrow
HA1 4HF
Wielka Brytania

Wessling Hungary Kft.
Foti ut 56
Budapest
1047
Węgry

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

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

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

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

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

Nie dotyczy.

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

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu dwu i półwodnego).

Po rekonstytucji (patrz ulotka dla pacjenta) każda fiolka zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, kwas solny, sodu wodorotlenek (szczegółowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Do stosowania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztworu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

CYTOTOKSYCZNY

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1071/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Pemetrexed Accord 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
pemetreksed
Do stosowania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

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

100 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu dwu i półwodnego).

Po rekonstytucji (patrz ulotka dla pacjenta) każda fiolka zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, kwas solny, sodu wodorotlenek (szczegółowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Do stosowania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztworu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

CYTOTOKSYCZNY

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1071/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do stosowania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztworu.

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

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

CYTOTOKSYCZNY

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1071/002

13. NUMER SERII

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 1000 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu dwu i półwodnego).

Po rekonstytucji (patrz ulotka dla pacjenta) każda fiolka zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, kwas solny, sodu wodorotlenek (szczegółowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Do stosowania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztworu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

CYTOTOKSYCZNY

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1071/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do stosowania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztworu.

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

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

CYTOTOKSYCZNY

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1071/003

13. NUMER SERII

Lot:

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 pacjenta

Pemetrexed Accord 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Pemetrexed Accord 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Pemetrexed Accord 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, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

Pemetrexed Accord to lek stosowany w leczeniu nowotworów złośliwych.

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

Lek Pemetrexed Accord w skojarzeniu z cisplatiną, jest stosowany jako początkowe leczenie u pacjentów z rakiem płuca w stadium zaawansowanym.

Lek Pemetrexed Accord 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 Accord 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 Accord

Kiedy nie stosować leku Pemetrexed Accord

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Pemetrexed Accord należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

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

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Nie ma odpowiedniego doświadczenia w stosowaniu leku Pemetrexed Accord u dzieci i młodzieży.

Inne leki i Pemetrexed Accord

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

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

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży 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 Accord w okresie ciąży. Lekarz informuje pacjentkę o potencjalnym ryzyku związanym ze stosowaniem leku podczas ciąży. W okresie stosowania leku Pemetrexed Accord kobiety muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Karmienie piersią

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

Wpływ na płodność

Zaleca się, aby mężczyźni nie starali się o poczęcie dziecka podczas leczenia i w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia lekiem Pemetrexed Accord, oraz stosowali w tym czasie skuteczne metody antykoncepcji. W przypadku, gdy mężczyzna będzie chciał starać się o poczęcie dziecka w trakcie leczenia lekiem Pemetrexed Accord lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu tego leczenia powinni zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty. Przed rozpoczęciem stosowania leku pacjenci mogą zwrócić się o poradę dotyczącą przechowania nasienia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Lek Pemetrexed Accord zawiera sól

Pemetrexed Accord 100 mg zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, tzn. że zasadniczo jest „wolny od sodu”.

Pemetrexed Accord 500 mg zawiera około 54 mg sodu na fiolkę. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów stosujących kontrolowaną dietę niskosodową.

Pemetrexed Accord 1000 mg zawiera około 108 mg sodu na fiolkę. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów stosujących kontrolowaną dietę niskosodową.

3. Jak stosować lek Pemetrexed Accord

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

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

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

Stosowanie leku Pemetrexed Accord w połączeniu z cisplatyną.

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

Wlew będzie zazwyczaj wykonywany co 3 tygodnie.

Dodatkowe leki:

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

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

i kwasu foliowego ma na celu zmniejszenie możliwych działań niepożądanych leków przeciwnowotworowych.

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

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

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

Możliwe działania niepożądane po podaniu leku Pemetrexed Accord:

Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

Mała liczba białych krwinek

Niski poziom hemoglobiny (anemia)

Mała liczba płytek krwi

Biegunka

Wymioty

Ból, zaczerwienienie, obrzęk lub owrzodzenie w jamie ustnej

Nudności

Utrata apetytu

Zmęczenie

Wysypka na skórze

Wypadanie włosów

Zaparcie

Zaburzenia czucia

Nerki: nieprawidłowe wyniki badania krwi

Częste (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

Reakcje uczuleniowe: wysypka na skórze albo uczucie palenia lub mrowienia

Zakażenie, w tym posocznica

Gorączka

Odwodnienie

Niewydolność nerek

Podrażnienie skóry i świąd

Ból w klatce piersiowej
Osłabienie mięśni
Zapalenie spojówek
Dolegliwości żołądkowe
Ból brzucha
Zmiana smaku potraw
Wątroba: nieprawidłowe wyniki badania krwi
Łzawienie oczu

Niezbyt częste (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

Ostra niewydolność nerek
Szybkie bicie serca
Zapalenie błony śluzowej przełyku podczas jednoczesnego stosowania leku Pemetrexed Accord i radioterapii
Zapalenie okrężnicy (zapalenie błony śluzowej jelita grubego, któremu może towarzyszyć krwawienie z jelit i odbytu)
Śródmiąższowe zapalenie płuc (bliznowacenie pęcherzyków płucnych)
Obrzęk (nadmiar płynu w tkance powodujący opuchliznę)
Odnotowano niezbyt częste przypadki ataków serca, udarów lub „mini-udarów” podczas stosowania leku Pemetrexed Accord, zazwyczaj w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.
Pancytopenia – zmniejszenie liczby krwinek białych, czerwonych i płytek krwi
U pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu leku Pemetrexed Accord, może wystąpić popromienne zapalenie płuc (bliznowacenie pęcherzyków płucnych związane z radioterapią).
Zgłaszano ból, oziębienie i bladeść kończyn
Zakrzepy krwi w naczyniach krwionośnych płuc (zatorowość płucna)

Rzadkie (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów)

Na obszarze skóry, który w ciągu poprzedzających dni lub lat był poddany naświetlaniu może wystąpić nawrót objawów popromiennych (wysypka podobna do ciężkiego oparzenia słonecznego).
Zmiany pęcherzowe (pęcherzowe choroby skóry), w tym zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka
Niedokrwistość hemolityczna o podłożu immunologicznym (niszczenie krwinek czerwonych za pośrednictwem przeciwciał)
Zapalenie wątroby
Wstrząs anafilaktyczny (ciężka reakcja alergiczna)

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

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Pemetrexed Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się jakiegokolwiek widoczne oznaki zepsucia.

Roztwór do wlewu po rekonstytucji i rozcieńczeniu: lek należy podać natychmiast po sporządzeniu. Gdy produkt przygotowany jest zgodnie z zaleceniami, wykazano trwałość chemiczną i fizyczną odtworzonych i rozcieńczonych roztworów pemetreksedu do wlewów, przechowywanych do 24 godzin w lodówce.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Pemetrexed Accord

Substancją czynną leku jest pemetreksed.

Pemetrexed Accord 100 mg: każda fiolka zawiera 100 miligramów pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu dwu i półwodnej).

Pemetrexed Accord 500 mg: każda fiolka zawiera 500 miligramów pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu dwu i półwodnej).

Pemetrexed Accord 1000 mg: każda fiolka zawiera 1000 miligramów pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu dwu i półwodnej).

Roztwór po rekonstytucji zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. Przed podaniem lek należy dalej rozcieńczyć. Tę czynność wykona pracownik opieki zdrowotnej.

Pozostałe składniki to mannitol, kwas solny i wodorotlenek sodu (patrz punkt 2).

Jak wygląda lek Pemetrexed Accord i co zawiera opakowanie

Pemetrexed Accord ma postać proszku do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworów do infuzji w szklanej fiolce. Pemetrexed Accord jest to liofilizowany proszek o barwie od białej do jasnożółtej lub zielonkawożółtej.

Każde opakowanie leku Pemetrexed Accord zawiera jedną fiolkę leku.

Podmiot odpowiedzialny

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Wielka Brytania

Wytwórca

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Wielka Brytania

Wessling Hungary Kft.
Fòti út 56., Budapest, 1047,
Węgry

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

<http://www.ema.europa.eu/>

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Instrukcje dotyczące przygotowania, stosowania leku oraz usuwania jego pozostałości.

1. Przygotowywanie roztworu pemetreksedu i dalsze rozcieńczanie roztworu do wlewu dożylnego należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
2. Należy obliczyć wielkość dawki i liczbę fiolek produktu Pemetrexed Accord, jaka będzie potrzebna. Każda fiołka zawiera nieco więcej leku niż podano na opakowaniu, co ułatwia pobranie objętości podanej na opakowaniu.
3. Pemetrexed Accord 100 mg:
Rozpuścić zawartość fiołki 100 mg w 4,2 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierającym substancji konserwujących. Przygotowany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

Pemetrexed Accord 500 mg:

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

Pemetrexed Accord 1000 mg:

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

Każdą fiołkę należy łagodnie obracać aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku.

Przygotowany roztwór jest klarowny, od barwy bezbarwnej do żółtej lub żółto-zielonej (barwa nie wpływa na jakość produktu). Wartość pH przygotowanego roztworu wynosi od 6,6 do 7,8.

Roztwór należy dalej rozcieńczyć.

4. Odpowiednią objętość przygotowanego roztworu pemetreksedu należy dalej rozcieńczyć do objętości 100 ml z użyciem roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), niezawierającego substancji konserwujących. Lek należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut.
5. Roztwory pemetreksedu do wlewów przygotowane w opisany powyżej sposób nie wykazują niezgodności z workami do wlewów i zestawami do przetoczeń, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichlorku winylu i poliolefiny. Pemetrexed wykazuje fizyczne niezgodności z rozcieńczalnikami zawierającymi wapń, w tym z roztworem Ringera do wstrzykiwań z mleczanami i roztworem Ringera do wstrzykiwań.
6. Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, leku nie należy podawać.
7. Roztwory pemetreksedu są przeznaczone do jednorazowego wykorzystania. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

Przechowywanie

Wykazano trwałość fizyczną i chemiczną sporządzonych roztworów pemetreksedu i rozcieńczonych roztworów do wlewu przechowywanych przez okres 24 godzin w temperaturze 25°C.

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 zwykle przechowywać w temperaturze 2°C do 8°C przez okres nie dłuższy niż 24 godziny, jeśli rekonstrukcja/rozcieńczenie nie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

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