

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pemetrexed Sandoz 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Jedna fiolka proszku zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Jedna fiolka proszku zawiera około 11 mg sodu.

Pemetrexed Sandoz 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Jedna fiolka proszku zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Jedna fiolka proszku zawiera około 54 mg sodu.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Jedna fiolka proszku zawiera 1000 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Jedna fiolka proszku 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 białawej lub jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Pemetrexed Sandoz w skojarzeniu z cisplatyną

Zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m^2 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/m^2 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 dawkowania cisplatyny można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku).

Pemetrexed Sandoz w monoterapii

W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m^2 pc. Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

Premedykacja

W celu ograniczenia częstości 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/ mm^3 , liczba płytek krwi $\geq 100\,000$ komórek/ mm^3 , klirens kreatyniny ≥ 45 ml/min, bilirubina całkowita $\leq 1,5$ raza 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 Sandoz w monoterapii, jak i w skojarzeniu z cisplatyną.

Table 1. Modyfikacja dawki produktu Pemetrexed Sandoz (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – zmiany w obrazie krwi	
Najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów $<500/\text{mm}^3$ i najmniejsza liczba płytek krwi $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$	75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu, jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek krwi $<50\ 000/\text{mm}^3$ niezależnie od najmniejszej liczby neutrofilów	75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu, jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek krwi $<50\ 000/\text{mm}^3$ z krwawieniem ^a , niezależnie od najmniejszej liczby neutrofilów	50% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu, jak i cisplatyny)
^a zgodnie z definicją krwawień stopnia 2. lub wyższego wg ogólnych kryteriów toksyczności (ang. Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998) National Cancer Institute.	

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

Table 2. Modyfikacja dawki produktu Pemetrexed Sandoz (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny - działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi ^{a, b}		
	Dawka pemetreksedu (mg/m²)	Dawka cisplatyny (mg/m²)
Jakiegokolwiek działania niepożądane stopnia 3. lub 4. z wyjątkiem zapalenia błon śluzowych	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Biegunka wymagająca hospitalizacji (bez względu na nasilenie) lub biegunka stopnia 3. lub 4.	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Zapalenie błon śluzowych stopnia 3. lub 4.	50% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki
^a Ogólne kryteria toksyczności (ang. Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute		
^b bez objawów toksyczności neurologicznej		

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

Table 3. Modyfikacja dawki produktu Pemetrexed Sandoz (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny - toksyczność neurologiczna		
Nasilenie objawów wg	Dawka pemetreksedu (mg/m²)	Dawka cisplatyny (mg/m²)

CTC ^a		
0-1	100% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki
2	100% poprzedniej dawki	50% poprzedniej dawki
^a Ogólne kryteria toksyczności (ang. Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute		

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Stosowanie pemetreksedu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej i niedrobnokomórkowego raka płuca.

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

Pemetreksed jest wydalany głównie w postaci niezmienionej przez nerki. W badaniach klinicznych nie stwierdzono konieczności zmiany dawki (z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów) u osób z klirensem kreatyniny ≥ 45 ml/min. Nie zebrano dostatecznej ilości danych na temat stosowania 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 zaburzeniami czynności wątroby

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Pemetrexed Sandoz jest przeznaczony do podania dożylnego. Pemetrexed Sandoz należy podawać w infuzji dożylnej w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej 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 oraz 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 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 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. W okresie po wprowadzeniu pemetreksedu do obrotu zgłaszano również przypadki moczówki prostej nerkopochodnej i martwicy kanalików nerkowych po zastosowaniu pemetreksedu w monoterapii lub razem z innymi chemioterapeutykami. Większość z nich ustępowała po odstawieniu pemetreksedu. Należy regularnie kontrolować, czy u pacjenta nie występuje martwica kanalików nerkowych, zaburzenia czynności nerek oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy moczówki prostej nerkopochodnej (np. hipernatremia).

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

wykonanie drenażu płynu nagromadzonego w trzeciej przestrzeni przed podaniem pemetreksedu, jednak może nie być to konieczne.

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

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

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

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

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

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

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

Substancje pomocnicze

Pemetrexed Sandoz 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

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

Pemetrexed Sandoz 1000 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Produkt leczniczy zawiera 108 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 5,4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pemetreksed jest wydalany głównie w postaci niezmienionej w wyniku wydzielania w cewkach nerkowych, a w mniejszym stopniu w wyniku przesączania kłębuszkowego. Równoczesne stosowanie nefrotoksycznych produktów leczniczych (np. antybiotyków aminoglikozydowych, diuretyków pętlowych, związków platyny, cyklosporyny) może 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 prowadzić do opóźnionego usuwania pemetreksedu z organizmu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z takimi produktami leczniczymi. Jeżeli zachodzi taka potrzeba, należy ściśle kontrolować klirens kreatyniny.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 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 jego działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność w czasie stosowania dużych dawek NLPZ lub 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 dużej dawce 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 produktów leczniczych metabolizowanych przez izoenzymy CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 i CYP1A2.

Interakcje typowe dla wszystkich leków cytotoksycznych

Ze względu na zwiększone zagrożenie zakrzepami u pacjentów chorych na nowotwory złośliwe, często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. Duże wahania sprawności układu krzepnięcia krwi u tego samego pacjenta w różnych fazach rozwoju choroby i możliwość interakcji doustnych leków 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 odczynu jest większe u pacjentów z upośledzeniem układu odpornościowego spowodowanym chorobą podstawową. Należy stosować szczepionki inaktywowane, jeżeli takie istnieją (*poliomyelitis*) (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

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

Ciąża

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 ludzkiego. Nie można wykluczyć występowania działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią. W okresie leczenia pemetreksedem należy zaprzestać karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej donoszono o występowaniu znużenia u osób leczonych pemetreksedem. Należy ostrzec pacjentów, by nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, jeżeli wystąpi ten objaw.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii i w skojarzeniu są: 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 toksyczne martwice oddzielanie się naskórka.

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

Zdarzenia niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość występowania sklasyfikowano według następującej konwencji:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4. Częstość występowania działań niepożądanych wszystkich stopni, niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego, obserwowanych w głównych badaniach rejestracyjnych: JMEI (produkt

lecniczy ALIMTA w porównaniu z docetakselem), JMDB (produkt leczniczy ALIMTA i cisplatyna w porównaniu z produktem leczniczym GEMZAR i cisplatyną, JMCH (produkt leczniczy ALIMTA plus cisplatyna w porównaniu z cisplatyną), JMEN i PARAMOUNT (pemetreksed plus najlepsze leczenie podtrzymujące w porównaniu z placebo plus najlepsze leczenie podtrzymujące) oraz w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

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

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

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

^a z towarzyszącą neutropenią i bez neutropenii

^b śmiertelne w niektórych przypadkach

^c czasami prowadzące do martwicy kończyny

^d z niewydolnością oddechową

^e obserwowane tylko w przypadku stosowania w skojarzeniu z cisplatyną

^f głównie kończyn dolnych

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Analogi kwasu foliowego, kod ATC: L01BA04

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

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

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

Skuteczność kliniczna

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Badanie EMPHACIS (wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy z pojedynczą ślepą próbą, porównujące stosowanie pemetreksedu + cisplatyny i cisplatyny u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej) wykazało, że mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych 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 substancję badaną (pacjenci randomizowani i leczeni). Do analizy podgrup wybrano dane o pacjentach, którzy otrzymywali kwas foliowy i witaminę B₁₂ przez cały okres leczenia ocenianego w badaniu (pacjenci z pełną suplementacją). Wyniki tych analiz skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli:

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

	Pacjenci randomizowani i leczeni		Pacjenci z pełną suplementacją	
Parametr skuteczności	Pemetreksed/ cisplatyna (N = 226)	Cisplatyna (N = 222)	Pemetreksed/ cisplatyna (N = 168)	Cisplatyna (N = 163)
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	12,1	9,3	13,3	10,0
(95% CI)	(10,0-14,4)	(7,8-10,7)	(11,4-14,9)	(8,4-11,9)

wartość p* w teście log rank	0,020		0.051	
Mediana czasu do progresji choroby (miesiące)	5,7	3,9	6,1	3,9
(95% CI)	(4,9-6,5)	(2,8-4,4)	(5,3-7,0)	(2,8-4,5)
wartość p* w teście log rank	0,001		0,008	
Czas do niepowodzenia leczenia (miesiące)	4,5	2,7	4,7	2,7
(95% CI)	(3,9-4,9)	(2,1-2,9)	(4,3-5,6)	(2,2-3,1)
wartość p* w teście log rank	0,001		0,001	
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie**	41,3%	16,7%	45,5%	19,6%
(95% CI)	(34,8-48,1)	(12,0-22,2)	(37,8-53,4)	(13,8-26,6)
wartość p* w teście Fisher Exact	<0,001		<0,001	
Sktót: CI = przedział ufności				
* wartość p odnosi się do porównań pomiędzy podgrupami				
** w podgrupie pemetrekse +cisplatyna: pacjenci randomizowani i leczeni (N=225), pacjenci z pełną suplementacją (N=167).				

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

Istnieje niewiele danych na temat pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej leczonych wyłącznie pemetrekse. 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 drugiego rzutu

W wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym 3 fazy porównującym stosowanie pemetrekse i docetakselu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub dającym przerzuty niedrobnokomórkowym rakiem płuca, poddawanych wcześniej chemioterapii, wykazano mediany czasu przeżycia wynoszące 8,3 miesiąca w grupie leczonej pemetrekse (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 pemetrekse. Analiza zależności między wynikami leczenia określonymi jako czas całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* – OS) a typem histologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca wykazała przewagę pemetrekse nad docetakselem u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (N = 399, 9,3 vs. 8,0 miesiące, skorygowany współczynnik ryzyka (HR) = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047) i przewagę docetakselu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii płaskonabłonkowej (N = 172, 6,2 vs. 7,4 miesiąca, 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 pemetrekse.

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

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

	Pemetreksed	Docetaksel
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 (TTTF - miesiące)	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana	2,3	2,1
• HR (95% CI)	0,84 (0,71-0,997)	
Odpowiedź na leczenie (N: zakwalifikowani do analizy odpowiedzi na leczenie)	(N = 264)	(N = 274)
• Wskaźnik odpowiedzi (%) (95% CI)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
• Stabilizacja choroby (%)	45,8	46,4
Skróty: CI = przedział ufności; HR = wskaźnik ryzyka; N = całkowita liczebność populacji.		

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie pierwszego rzutu

W wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu 3 fazy z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (stopień zaawansowania IIIb lub IV), niepoddawanych wcześniej chemioterapii, porównywano skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną oraz gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną. W przypadku stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem [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 analiz 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 wyniósł

30,6% (95% CI = 27,3- 33,9) w przypadku skojarzonego stosowania pemetreksedu z cisplatyną i 28,2% (95% CI = 25,0-31,4) w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatyną. Wyniki PFS zostały po części potwierdzone niezależną oceną (do kontroli w sposób losowy wybrano 400/1725 pacjentów).

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

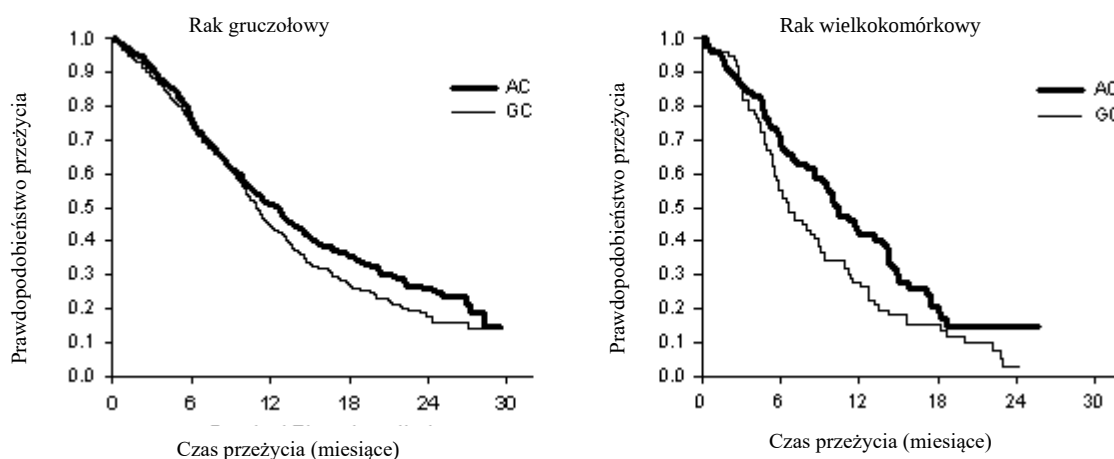
Tabela 7: Skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatyną w pierwszym rzucie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca – populacja ITT (ang. *intent-to-treat*) i podgrupy histologiczne

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

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

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

Krzywe przeżywalności Kaplana Meiera w zależności od typu histologicznego



AC: pemetreksed + cisplatyna

GC: gemcytabina + cisplatyna

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

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie podtrzymujące **JMEN**

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

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

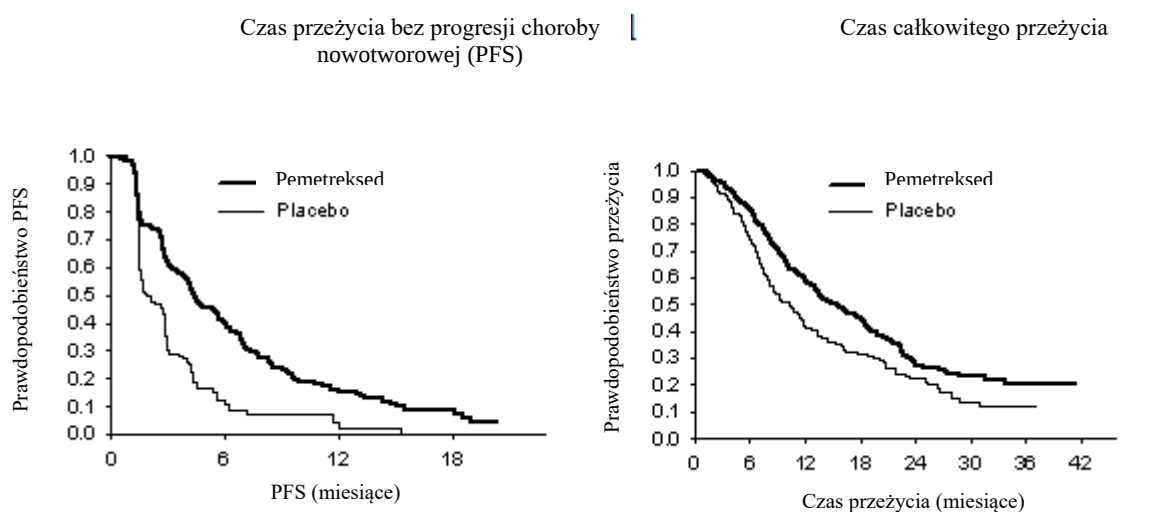
Podobnie jak w przypadku innych badań z zastosowaniem pemetreksedu, w badaniu JMEN obserwowano różnice skuteczności leczenia zależne od typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca. W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa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

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

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

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

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



PARAMOUNT

W wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu 3 fazy z podwójnie ślepą próbą (PARAMOUNT) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetrekselem w ramach kontynuacji leczenia tym produktem 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 z przerzutami (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. Spośród 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 wynosiła 2,96 miesiąca w grupie leczonej pemetrekselem i w grupie placebo. Losowo przydzieleni pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące do czasu progresji choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano od czasu randomizacji po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu. Mediana liczby cykli leczenia, które otrzymali pacjenci w ramach leczenia podtrzymującego pemetrekselem, wyniosła odpowiednio 4 dla grupy otrzymującej pemetrekselem oraz 4 dla grupy otrzymującej placebo. Łącznie 169 pacjentów (47,1%) otrzymało ≥ 6 cykli leczenia podtrzymującego pemetrekselem, co po uwzględnieniu liczby cykli leczenia w I rzucie odpowiada łącznie co najmniej 10 cyklom leczenia pemetrekselem.

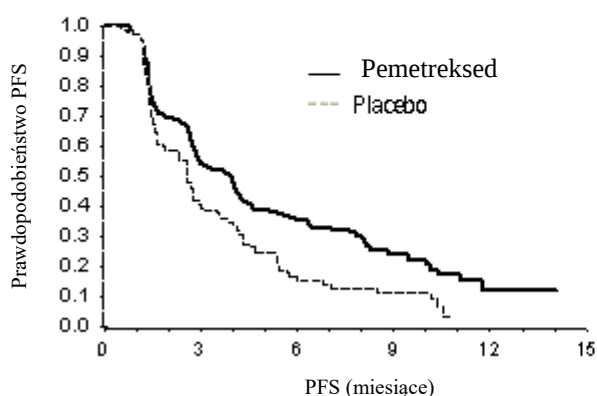
Osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej pemetrekselem w porównaniu z grupą placebo (N = 472, niezależna analiza populacji; mediana wyniosła odpowiednio 3,9 miesiąca i 2,6 miesiąca) (współczynnik ryzyka = 0,64; 95% CI = 0,51-0,81; 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

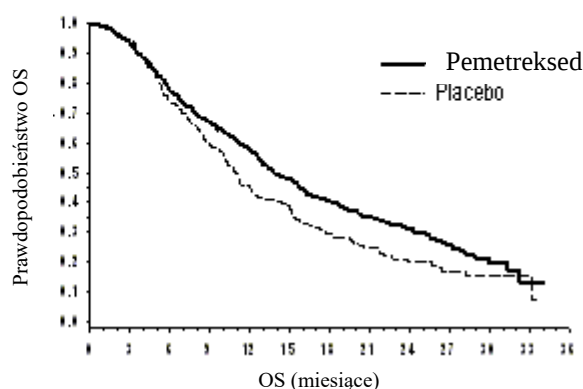
całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* – OS) w porównaniu z placebo (mediana 13,9 miesiąca vs. 11,0 miesiące, współczynnik ryzyka = 0,78; 95% CI=0,64-0,96; p=0,0195). W momencie przeprowadzania końcowej analizy całkowitego przeżycia 28,7% pacjentów z grupy otrzymującej pemetreksed i 21,7% pacjentów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

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

Czas przeżycia bez progresji choroby nowotworowej (PFS)



Czas całkowitego przeżycia (OS)



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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu w monoterapii oceniano u 426 pacjentów z różnymi odmianami 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 wynosi około 81%. Nie stwierdzono znaczącego wpływu zaburzeń czynności nerek na wiązanie się leku z białkami osocza. Pemetreksed w ograniczonym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Lek jest wydalany głównie w moczu: w ciągu pierwszej doby po podaniu leku w moczu znajduje się od 70% do 90% dawki w postaci niezmienionej. Badania *in vitro* wskazują, że pemetreksed jest czynnie wydzielany przez OAT3 (transporter anionów organicznych). Całkowity klirens układowy pemetreksedu wynosi 91,8 ml/min, a końcowy okres półtrwania u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny 90 ml/min) jest równy 3,5 godziny. Zmienność wartości klirensu oznaczanych u różnych pacjentów jest niewielka i wynosi 19,3%. Całkowita

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po podaniu pemetreksedu ciężarnym samicom myszy obserwowano 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 działania rakotwórczego pemetreksedu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)

Kwas solny (do dostosowania pH)

Sodu wodorotlenek (do dostosowania 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, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka

2 lata

Rozcieńczony roztwór do wlewu po rekonstytucji

Wykazano, że roztwory produktu Pemetrexed Sandoz po rekonstytucji zachowują trwałość chemiczną i fizyczną przez 4 dni w temperaturze od 2°C do 8°C i przez 4 dni w temperaturze poniżej 25°C.

Wykazano, że roztwory do infuzji produktu Pemetrexed Sandoz zachowują trwałość chemiczną i fizyczną przez 4 dni w temperaturze od 2°C do 8°C i przez 2 dni w temperaturze poniżej 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać bezpośrednio po sporządzeniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w

temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że przygotowywano go w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania po rekonstytucji produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pemetrexed Sandoz 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Przezroczysta fiolka o pojemności 10 ml z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta gumowym korkiem z aluminiowym uszczelnieniem i wieczkiem typu flip-off, zawierająca 100 mg pemetreksedu.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę z ochronną plastikową osłoną.

Pemetrexed Sandoz 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Przezroczysta fiolka o pojemności 50 ml z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta gumowym korkiem z aluminiowym uszczelnieniem i wieczkiem typu flip-off, zawierająca 500 mg pemetreksedu.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę z ochronną plastikową osłoną.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Przezroczysta fiolka o pojemności 100 ml z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta gumowym korkiem z aluminiowym uszczelnieniem i wieczkiem typu flip-off, zawierająca 1000 mg pemetreksedu.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę z ochronną, plastikową osłoną.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

1. Rekonstytucję roztworu pemetreksedu i dalsze rozcieńczanie roztworu do wlewu dożylnego należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
2. Należy obliczyć wielkość dawki i liczbę fiolek produktu Pemetrexed Sandoz, jaka będzie potrzebna. Każda fiolka zawiera nieco więcej leku niż podano na opakowaniu, co ułatwia pobranie pożądanej objętości.
3. Pemetrexed Sandoz 100 mg
Do rekonstytucji roztworu należy rozpuścić zawartość fiolek 100 mg 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.

Pemetrexed Sandoz 500 mg

Do rekonstytucji roztworu należy rozpuścić zawartość fiolek 500 mg 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.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg

Do rekonstytucji roztworu należy rozpuścić zawartość fiolek 1000 mg 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 bezbarwnego do jasnożółtego (barwa nie wpływa na jakość produktu). Wartość pH odtworzonego roztworu 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 roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) bez substancji konserwujących lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) bez 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 niepowodujących powstawania pęcherzy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1037/001
EU/1/15/1037/002
EU/1/15/1037/003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.09.2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 sierpnia 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <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. WYTWÓ

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Austria

Fareva Unterach GmbH
Mondseestraße 11
4866 Unterach
Austria

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Słowenia

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 DOTYCZĄ

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

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

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Jedna fiolka zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej).

Po rekonstytucji każda fiolka zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera mannitol (E421), kwas solny i sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

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 (DROGI) PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztworu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Okres ważności zrekonstruowanego produktu podano w ulotce.

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**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1037/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. DATA WAŻNOŚCI

EXP
Okres ważności zrekonstruowanego produktu podano w ulotce.

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 TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

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

Po rekonstytucji każda fiolka zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera mannitol (E421), kwas solny i sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

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 (DROGI) PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztworu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Okres ważności zrekonstruowanego produktu podano w ulotce.

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**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1037/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Pemetrexed Sandoz 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
pemetreksed
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. DATA WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

500 mg

6. INNE

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

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Jedna fiolka zawiera 1000 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej).

Po rekonstytucji każda fiolka zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera mannitol (E421), kwas solny i sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

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 (DROGI) PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztworu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Okres ważności zrekonstruowanego produktu podano w ulotce.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1037/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Pemetrexed Sandoz 1000 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
pemetreksed
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. DATA WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

1000 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

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

Pemetreksed

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

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

Spis treści ulotki

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

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

Pemetrexed Sandoz to lek stosowany w leczeniu nowotworów złośliwych.

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

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

Lek Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz

Kiedy nie stosować leku Pemetrexed Sandoz

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

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

Przed każdym wlewem personel medyczny pobierze od pacjenta próbki krwi w celu oceny, czy sprawność wątroby i nerek jest wystarczająca i czy we krwi jest odpowiednio dużo komórek krwi, by można było zastosować lek. W zależności od ogólnego stanu pacjenta oraz w przypadku nadmiernego obniżenia liczby komórek krwi lekarz może zmienić dawkę lub odłożyć podanie leku na później.

W przypadku, gdy pacjent jest równocześnie leczony cisplatyną, lekarz sprawdzi prawidłowość nawodnienia oraz zaleci właściwe leczenie w celu zapobieżenia wymiotom.

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

Pacjenci, którzy niedawno byli szczepieni, powinni poinformować o tym lekarza, ponieważ podanie leku Pemetrexed Sandoz może spowodować u nich działania niepożądane.

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 Sandoz.

Dzieci i młodzież

Leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak doświadczenia w stosowaniu tego leku u dzieci i młodzieży.

Pemetrexed Sandoz a inne leki

Należy poinformować lekarza o przyjmowanych lekach przeciwbólowych i przeciwzapalnych (np. przeciwdziałających obrzękom), na przykład tzw. niesteroidowych lekach 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 Sandoz 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 farmaceutce szpitalnemu o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża

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

Karmienie piersią

Kobiety karmiące piersią powinny poinformować o tym lekarza.

Podczas stosowania leku Pemetrexed Sandoz należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

Zaleca się, aby mężczyźni nie starali się o poczęcie dziecka podczas leczenia i w ciągu 3 miesięcy po zakończeniu leczenia lekiem Pemetrexed Sandoz oraz stosowali w tym czasie skuteczne metody antykoncepcji. W przypadku, gdy mężczyzna będzie chciał starać się o poczęcie dziecka w trakcie leczenia lekiem Pemetrexed Sandoz lub w ciągu 3 miesięcy po zakończeniu tego leczenia, powinni zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty. Pemetrexed Sandoz może wpłynąć na zdolność do

posiadania dzieci. Przed rozpoczęciem stosowania leku pacjenci mogą skonsultować się z lekarzem, aby zasięgnąć porady dotyczącej przechowywania nasienia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Pemetrexed Sandoz może powodować uczucie znużenia. Należy zachować ostrożność, prowadząc pojazdy i obsługując maszyny.

Pemetrexed Sandoz zawiera sól

Pemetrexed Sandoz 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Lek zawiera 54 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) na fiolkę, co odpowiada 2,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Lek zawiera 108 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) na fiolkę, co odpowiada 5,4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

3. Jak stosować lek Pemetrexed Sandoz

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

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

Stosowanie leku Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz, w dniu wlewu i następnego dnia. Leki te stosuje się, by zmniejszyć częstość i nasilenie odczynów (zmian) skórnych, jakie mogą wystąpić podczas leczenia przeciwnowotworowego.

Suplementacja witamin: lekarz przepisze kwas foliowy (witaminę) lub produkt multiwitaminowy zawierający kwas foliowy (350 do 1000 mikrogramów), który należy przyjmować doustnie raz na dobę w okresie stosowania leku Pemetrexed Sandoz. W ciągu siedmiu dni poprzedzających podanie pierwszej dawki leku Pemetrexed Sandoz należy przyjąć co najmniej pięć dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy dalej przyjmować przez 21 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku Pemetrexed Sandoz. W tygodniu poprzedzającym podanie leku Pemetrexed Sandoz, a następnie w odstępach około 9 tygodni (co odpowiada trzem cyklom chemioterapii lekiem Pemetrexed Sandoz) 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 toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka).
- Uczucie zmęczenia, zasłabnięcie, szybko występująca zadyszka lub bladość skóry (w związku z możliwością nadmiernego obniżenia stężenia hemoglobiny, co jest bardzo 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 plwociny z domieszką krwi (niezbyt częste) (mogą wskazywać na obecność zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych płuc).

Możliwe działania niepożądane po podaniu leku Pemetrexed Sandoz

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

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

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

- Zakażenie krwi

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

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

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

- Zapalenie, obrzęk, rumień i nadżerki błony śluzowej przełyku spowodowane przez radioterapię
- Zapalenie płuc spowodowane przez radioterapię

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

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

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

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

Częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

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

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

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Pemetrexed Sandoz

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Roztwór do wlewu po rekonstytucji i rozcieńczeniu

Wykazano, że roztwory leku Pemetrexed Sandoz po rekonstytucji zachowują trwałość chemiczną i fizyczną przez 4 dni w temperaturze od 2°C do 8°C i przez 4 dni w temperaturze poniżej 25°C.

Wykazano, że roztwory do infuzji leku Pemetrexed Sandoz zachowują trwałość chemiczną i fizyczną przez 4 dni w temperaturze od 2°C do 8°C i przez 2 dni w temperaturze poniżej 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać bezpośrednio po sporządzeniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że przygotowywano go w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

Nie stosować tego leku, jeśli obecne są w nim stałe cząstki lub zmienił się jego kolor.

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 Sandoz

Substancją czynną leku jest pemetreksed.

Pemetrexed Sandoz 100 mg: każda fiolka proszku zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej).

Pemetrexed Sandoz 500 mg: każda fiolka proszku zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej).

Pemetrexed Sandoz 1000 mg: każda fiolka proszku zawiera 1000 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej).

Roztwór po rekonstytucji zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

Pozostałe składniki to mannitol (E421), kwas solny (do dostosowania pH) i wodorotlenek sodu (do dostosowania pH) (patrz punkt 2 „Pemetrexed Sandoz zawiera sól”).

Jak wygląda lek Pemetrexed Sandoz i co zawiera opakowanie

Pemetrexed Sandoz ma postać proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w szklanej fiolce. Pemetrexed Sandoz to liofilizowany proszek o barwie od białej do jasnożółtej.

Każde opakowanie leku Pemetrexed Sandoz zawiera jedną fiolkę leku z ochronną plastikową osłoną. Fiolka zawiera 100 mg, 500 mg lub 1000 mg pemetreksedu.

Podmiot odpowiedzialny

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

Wytwórca

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11, Unterach
4866 Austria

Fareva Unterach GmbH
Mondseestraße 11
4866 Unterach

Austria

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Słowenia

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas
Šeimyniškių 3A,
LT 09312 Vilnius
Tel: +370 5 26 36 037
Info.lithuania@sandoz.com

България

Сандоз България КЧТ
Бул. "Никола Вапцаров" No. 55
сгр. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: + 359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00 Praha 4 – Nusle
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Malta

Medical Logistics Ltd.
ADC Building, Triq L-Esportaturi
Mrieħel, BKR 3000
Malta
Tel: +356 2277 8000
mgatt@medicallogisticsltd.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE-11312 Tallinn
Tel.: +372 665 2400
Info.ee@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache, 56
Edificio Roble
28033, Madrid
España
Tel: +34 900 456 856
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49 avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10000 Zagreb
Tel: + 385 1 2353111
e-mail: upit.croatia@sandoz.com

Ireland

Rowex Ltd.,
Bantry, Co. Cork,
Ireland.
P75 V009
Tel: + 353 27 50077
e-mail: reg@rowa-pharma.ie

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmannahöfn S
Danmörk
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A
Largo Umberto Boccioni 1
I - 21040 Origgio/VA
Tel: + 39 02 96541

Κύπρος

Panayiotis Hadjigeorgiou
31 Yildiz Street, 3042
CY-000 00 Town: Limassol

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50C
02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 209 70 00
biuro.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz S.R.L.,
Str. Livezeni nr.7A,
540472 Târgu Mureş
+40 21 4075160

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. organizačná zložka
Žižkova 22B
SK-811 02 Bratislava
Tel: +421 2 50 706 111

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Tlf: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S

Tηλ: 00357 25372425
hapanicos@cytanet.com.cy

Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiale
K.Valdemāra iela 33-29
Rīga, LV1010
Tel: + 371 67892006

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Limited
Tel: + 44 1276 698020

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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

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

Specjalne środki ostrożności podczas 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 Sandoz, jaka będzie potrzebna. Każda fiołka zawiera nieco więcej leku niż podano na opakowaniu, co ułatwia pobranie pożądanej objętości.
3. Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 bezbarwnego do jasnożółtego (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 roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) bez substancji konserwujących lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) bez substancji konserwujących. Lek należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut.

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

Środki ostrożności przy przygotowywaniu i podawaniu leku

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